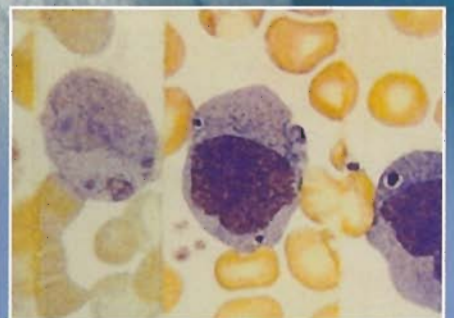
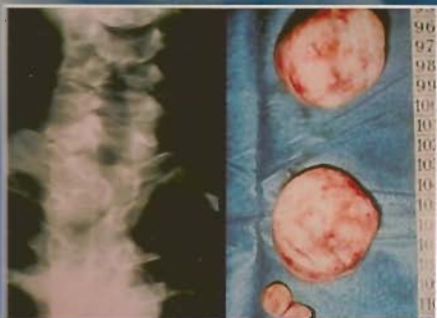


NUEVA EDICIÓN

M. CRUZ

TRATADO DE PEDIATRÍA



Sumario

Volumen I

Sección 1

Introducción a la pediatría

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

Sección 2

Neonatología

Directores Asociados: E. Doménech, A. Valls i Soler

2.1	Características del recién nacido normal	49
	<i>M. Cruz-Hernández, F. Botet-Mussons</i>	
2.2	Cuidados del recién nacido normal	58
	<i>X. Carbonell-Estrany</i>	
2.3	Alimentación del recién nacido	61
	<i>A. Ballabriga, R. Jiménez</i>	
2.4	Prematuridad	69
	<i>R. Jiménez, J. Figueras-Aloy</i>	
2.5	Enterocolitis necrotizante	78
	<i>M.C. López-Herrera, L. Román-Etxebarria</i>	
2.6	Recién nacido de bajo peso	80
	<i>R. Jiménez, I. Villa-Elizaga</i>	
2.7	Postmadurez	85
	<i>J. Figueras-Aloy</i>	
2.8	Recién nacido de riesgo elevado	87
	<i>R. Jiménez, J. Figueras-Aloy</i>	
2.9	Recién nacido de peso elevado	99
	<i>J. Figueras-Aloy</i>	
2.10	Transición neonatal normal y complicada	100
	<i>J.M. Rodríguez-Miguélez</i>	
2.11	Embarazo de riesgo elevado	103
	<i>J.M. Lailla-Vicens</i>	
2.12	Traumatismos fetales y neonatales	104
	<i>E. Narbona, I. Claret</i>	
2.13	Anoxia del recién nacido. Reanimación neonatal	111
	<i>J. Pérez-González</i>	
2.14	Lesión cerebral neonatal	117
	<i>E. Doménech, J.R. Castro-Conde</i>	
2.15	Patología respiratoria del recién nacido (neumopatías neonatales)	128
	<i>J. Quero, R. Jiménez</i>	
2.16	Síndrome de dificultad respiratoria	139
	<i>J. López de Heredia y Goya, A. Valls i Soler</i>	
2.17	Trastornos hemorrágicos en el recién nacido	143
	<i>E. Doménech</i>	

2.18	Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia)	152
	<i>R. Jiménez, X. Krauel</i>	
2.19	Ictericia nuclear	162
	<i>M. García del Río</i>	
2.20	Colestasis neonatal. Hiperbilirrubinemias conjugadas	165
	<i>M. López-Santamaría, J.A. Tovar</i>	
2.21	Enfermedad hemolítica del recién nacido	169
	<i>S. Ansó-Oliván, M. Ferrer-Arriazu, A. Valls i Soler</i>	
2.22	Anemias del recién nacido	175
	<i>J.M. Fraga-Bermúdez</i>	
2.23	Poliglobulia neonatal	181
	<i>M. Iriondo-Sanz</i>	
2.24	Etiología y diagnóstico de las infecciones neonatales	182
	<i>M. Moro</i>	
2.25	Prevención y tratamiento de las infecciones neonatales	189
	<i>M. Iriondo-Sanz</i>	
2.26	Afecciones umbilicales y de la pared abdominal	191
	<i>L. Morales-Fochs, F. Botet-Mussons</i>	

Sección 3

Genética. Patología prenatal

Directores Asociados: J. Pérez-González, F. Ballesta

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

Sección 4

Inmunidad. Alergia. Enfermedades reumáticas

Director Asociado: A. Blanco-Quirós

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

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

Sección 5

Enfermedades infecciosas. Aspectos generales

Director Asociado: J. González-Hachero

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

Sección 6

Infecciones por virus

Director Asociado: A. Gallart-Catalá

6.1	Sarampión. Rubéola	431
	<i>M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández</i>	
6.2	Diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas	435
	<i>M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández</i>	
6.3	Infecciones por virus herpéticos	440
	<i>X. Pastor Durán, M. Cruz-Hernández, M. Hernández-Martínez</i>	

6.4	Infecciones por virus varicela-zoster	445
	<i>X. Pastor, M. Cruz-Hernández, M. Hernández-Martínez</i>	
6.5	Infecciones por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa	449
	<i>A. Gallart-Catalá</i>	
6.6	Citomegalovirus	456
	<i>J. Figueras-Aloy, R. Jiménez</i>	
6.7	Parotiditis epidémica	460
	<i>C. Rodrigo-Gonzalo de Liria</i>	
6.8	Poliomielitis	462
	<i>A. Gallart-Catalá</i>	
6.9	Enterovirus no polio	467
	<i>A. Gallart-Catalá</i>	
6.10	Adenovirus	475
	<i>E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez</i>	
6.11	Gripe	478
	<i>J. Brines-Solanes, F. Núñez</i>	
6.12	Infecciones por virus lentos y priones	484
	<i>R. Jiménez</i>	

Sección 7

Infecciones por bacterias grampositivas

Director Asociado: F.A. Moraga-Llop

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

Sección 8

Infecciones por bacterias gramnegativas y micobacterias

Director Asociado: J.M. Corretger-Rauet

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

8.7	Shigelosis <i>A.R. Gomà-Brufau</i>	555	10.10	Babesiosis <i>A. Mur-Sierra</i>	605
8.8	Brucelosis <i>R. Jiménez, J.M. Bertrán-Sangés</i>	557	10.11	Kala-azar <i>O. Vall, O. García-Algar</i>	606
8.9	Legionelosis <i>E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez</i>	560	10.12	Malaria (paludismo) <i>O. Vall, O. García-Algar</i>	608
8.10	Bartonelosis. Enfermedad por arañazo de gato <i>J. González-Hachero, L. Valdesoiro-Navarrete</i>	561	10.13	Toxoplasmosis adquirida <i>O. Vall, O. García-Algar</i>	610
8.11	Infecciones por <i>Escherichia coli</i> <i>J.M. Corretger-Rauet</i>	563	10.14	Tripanosomiasis <i>A. Mur-Sierra</i>	612
8.12	Yersiniosis <i>N. Lambruschini, J.M. Corretger-Rauet</i>	564	10.15	Patología tropical <i>O. Vall, O. García-Algar, H. Mendoza</i>	614
8.13	Infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> <i>J.M. Corretger-Rauet</i>	566			
8.14	Infecciones por <i>Aeromonas</i> y <i>Plesiomonas</i> <i>J.M. Corretger-Rauet</i>	568			
8.15	<i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Stenotrophomonas</i> <i>J.M. Corretger-Rauet</i>	569			
8.16	Tularemia <i>J. González-Hachero</i>	571			

Sección 9

Infecciones por anaerobios, espiroquetas, clamidias y rickettsias

Director Asociado: J.J. Cardesa-García

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

Sección 10

Infecciones por hongos y protozoos

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

10.1	Aspergilosis <i>E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez</i>	591
10.2	Blastomicosis <i>A. Martínez-Roig</i>	593
10.3	Candidiasis <i>M.T. Guardia-Camí, J.J. García-García</i>	594
10.4	Coccidioidomicosis <i>E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío</i>	597
10.5	Criptococosis <i>A. Mur-Sierra</i>	599
10.6	Esporotricosis <i>A. Martínez-Roig</i>	599
10.7	Histoplasmosis <i>E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez</i>	601
10.8	Mucormicosis <i>E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío</i>	602
10.9	Amebiasis <i>J.J. García-García</i>	604

Sección 11

Nutrición

Directores Asociados: R. Tojo, M. Moya

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

Sección 12

Metabolismo

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

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

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

Sección 13

Crecimiento y desarrollo

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

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

13.15	Patología mamaria	946
	<i>M. Cruz-Hernández, F. Rodríguez-Hierro</i>	
13.16	Patología ovárica	953
	<i>L. Ibáñez-Toda, A. Ferrer, M.V. Marcos</i>	

Sección 14

Endocrinología

Directores Asociados: A. Carrascosa, M. Pombo

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

Sección 15

Aparato digestivo

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

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

15.12	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1097	16.4	Patología otorrinolaringológica. Otitis	1266
	<i>D. Infante-Pina, C. Sierra-Salinas</i>			<i>P. Clarós, M. Cruz-Hernández</i>	
15.13	Gastritis. Úlcera péptica	1102	16.5	Patología de los senos paranasales. Sinusitis	1277
	<i>V. Varea</i>			<i>P. Clarós, J. Caritg, M. Cruz-Hernández</i>	
15.14	Dolor abdominal agudo. Apendicitis. Invaginación	1104	16.6	Síndrome de apnea obstructiva del sueño	1280
	<i>J. Gaztambide</i>			<i>M. Crespo</i>	
15.15	Dolor abdominal crónico	1111	16.7	Patología laringo-traqueal	1285
	<i>A. Lázaro-Almarza, A. Sarría-Chueca</i>			<i>X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez</i>	
15.16	Afecciones del peritoneo	1118	16.8	Procesos inflamatorios laringotraqueales. Laringitis	1289
	<i>J.J. Cardesa-García</i>			<i>X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez</i>	
15.17	Diarrea aguda. Gastroenteritis	1125	16.9	Bronquitis	1295
	<i>A. Delgado-Rubio, J. de Arístegui</i>			<i>M. Crespo, E. Tardío-Torío</i>	
15.18	Enfermedad celiaca	1133	16.10	Bronquiolitis del lactante	1299
	<i>J.C. Vitoria, L. Castaño</i>			<i>M. Crespo</i>	
15.19	Fibrosis quística. Aspectos generales y extrarrespiratorios	1143	16.11	Sibilancias en el lactante	1307
	<i>J.A. Molina-Font, J. Maldonado</i>			<i>M. Cruz-Hernández, F. Muñoz-López</i>	
15.20	Afecciones del páncreas exocrino	1150	16.12	Asma bronquial infantil	1311
	<i>J.A. Molina-Font, N. Lambruschini</i>			<i>F. Muñoz-López, M. Cruz-Hernández</i>	
15.21	Patología de la absorción intestinal de los hidratos de carbono	1159	16.13	Enfisema. Déficit de alfa-1-antitripsina	1321
	<i>J. González-Hachero</i>			<i>J. Pérez-Frías</i>	
15.22	Diarrea crónica. Diagnóstico diferencial	1168	16.14	Neumonías agudas en la infancia	1323
	<i>M. Cruz-Hernández, N. Lambruschini-Ferri</i>			<i>J. Brines-Solanes, R. Hernández-Marco</i>	
15.23	Hipermotilidad intestinal y diarrea crónica	1174	16.15	Absceso pulmonar	1340
	<i>R. Tormo</i>			<i>J. Pérez-Frías</i>	
15.24	Síndrome de intestino corto	1179	16.16	Bronconeumopatías diversas	1342
	<i>M. Castañón, L. Gómez, X. Tarradó</i>			<i>E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez, M. Cruz-Hernández</i>	
15.25	Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn	1184	16.17	Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias	1356
	<i>M. Juste</i>			<i>N. Cobos-Barroso, S. Gartner</i>	
15.26	Hepatopatías agudas	1188	16.18	Discinesia ciliar	1362
	<i>J. Brines-Solanes, P. Codoñer</i>			<i>E. González Pérez-Yarza</i>	
15.27	Absceso hepático	1201	16.19	Insuficiencia respiratoria crónica	1364
	<i>M. Juste, R. Jiménez</i>			<i>M. Crespo, A. Medina, M. Pons</i>	
15.28	Fallo hepático agudo	1202	16.20	Enfermedades de la pleura	1370
	<i>P. Codoñer, J. Brines-Solanes</i>			<i>J. Brines-Solanes</i>	
15.29	Hepatitis crónica	1208	16.21	Patología del mediastino	1380
	<i>J. Brines-Solanes, P. Codoñer</i>			<i>L. Morales-Fochs, E. Tardío-Torío, I. Claret</i>	
15.30	Cirrosis hepática	1216			
	<i>A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas</i>				
15.31	Patología de las vías biliares	1220			
	<i>A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas</i>				
15.32	Parasitosis intestinales	1223			
	<i>A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas</i>				
15.33	Estreñimiento	1230			
	<i>M. Juste, M. Moya</i>				
15.34	Megacolon	1233			
	<i>L. Morales-Fochs, V. Juliá</i>				
15.35	Patología anorrectal	1236			
	<i>V. Juliá, L. Morales-Fochs</i>				

Volumen II

Sección 16

Aparato respiratorio

Directores Asociados: M. Crespo, L. Morales-Fochs

16.1	Desarrollo anatomo-funcional del aparato respiratorio	1243
	<i>E. Tardío-Torío</i>	
16.2	Exploración del aparato respiratorio	1249
	<i>A. Moreno-Galdó, S. Liñán-Cortés</i>	
16.3	Malformaciones broncopulmonares	1260
	<i>L. Morales-Fochs, J.M. Ribó, E. Tardío-Torío</i>	

Sección 17

Aparato cardiocirculatorio

Director Asociado: J. Ardura

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

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

Sección 18 Hematología

Director Asociado: L. Madero

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

Sección 19 Oncología pediátrica

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

19.1	Terreno de la oncología pediátrica	1557
	<i>L. Sierrasesúмага</i>	
19.2	Signos y síntomas en oncología pediátrica	1564
	<i>M. Castello, G. Ragni</i>	
19.3	Terapéutica oncológica en pediatría	1569
	<i>L. Sierrasesúмага</i>	

19.4	Leucemias en niños	1576
	<i>J.J. Ortega-Aramburu</i>	
19.5	Linfomas infantiles	1585
	<i>J. Sevilla, L. Madero</i>	
19.6	Tumores abdominales	1591
	<i>L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez, A. Albert</i>	
19.7	Tumor de Wilms	1596
	<i>L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez</i>	
19.8	Tumores neuroblásticos. Neuroblastoma	1600
	<i>J. Mora</i>	
19.9	Rabdomiosarcoma	1606
	<i>O. Cruz-Martínez, A. Albert</i>	
19.10	Histiocitosis	1609
	<i>O. Cruz-Martínez, I. Astigarraga</i>	

Sección 20 Nefrología

Director Asociado: J. Rodríguez-Soriano

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

Sección 21 Patología genitourinaria

Director Asociado: M. García-Fuentes

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

Sección 22 Trastornos psicológicos

Director Asociado: A. Nogales-Espert

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

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

Sección 23

Neuropediatría

Director Asociado: M. Castro-Gago

23.1	Exploración neurológica	1787
	<i>M. Castro-Gago, E. Fernández-Álvarez</i>	
23.2	Malformaciones del sistema nervioso central	1799
	<i>M. Castro-Gago, J.M. Corretger-Rauet</i>	
23.3	Convulsiones en la edad pediátrica	1812
	<i>R. Palencia-Luaces</i>	
23.4	Epilepsia	1816
	<i>R. Palencia-Luaces</i>	
23.5	Trastornos paroxísticos no epilépticos	1826
	<i>A. Jurado-Ortiz</i>	
23.6	Espasmo del sollozo o apnea del llanto	1829
	<i>M.J. Torregrosa, J.L. Tizón</i>	
23.7	Comas en la infancia	1833
	<i>F.J. Cambra, X. Pastor</i>	
23.8	Meningitis asépticas y encefalitis	1843
	<i>A. Palomeque, I. Jordán</i>	
23.9	Síndrome de Reye	1852
	<i>F. Carratalá</i>	
23.10	Meningitis bacterianas	1855
	<i>A. Palomeque, E. Esteban</i>	
23.11	Absceso cerebral	1862
	<i>F. Álvez</i>	
23.12	Parálisis cerebral infantil	1865
	<i>P. Póo, J. Campistol</i>	
23.13	Trastornos del movimiento	1873
	<i>E. Fernández-Álvarez</i>	
23.14	Ataxia	1885
	<i>A.M. Vernet-Bori</i>	
23.15	Cefaleas	1890
	<i>J.M. Martínón-Sánchez, F. Martínón-Sánchez</i>	
23.16	Síndrome hipertensivo endocraneal	1893
	<i>J.M. Martínón-Sánchez, F. Martínón-Torres</i>	
23.17	Hipertensión intracraneal idiopática	1898
	<i>J.M. Martínón-Sánchez, F. Martínón-Torres</i>	
23.18	Tumores intracraneales	1901
	<i>J.M. Couselo</i>	
23.19	Traumatismo craneoencefálico	1911
	<i>A. Palomeque, F.J. Cambra</i>	
23.20	Afecciones vasculares del encéfalo	1918
	<i>A. Palomeque, M. Pons-Odena</i>	

23.21	Afecciones de la médula	1923
	<i>M. Castro-Gago, L. Morales-Fochs</i>	
23.22	Espina bífida	1928
	<i>R. Navarro, J.M. Costa, L. Morales-Fochs, M. Castro-Gago</i>	
23.23	Patología del sistema nervioso periférico	1934
	<i>M. Castro-Gago</i>	
23.24	Síndromes neurocutáneos	1944
	<i>J. Campistol</i>	
23.25	Enfermedades neurodegenerativas	1950
	<i>J. Campistol</i>	
23.26	Encefalomiopatías mitocondriales	1958
	<i>M. Castro-Gago, J. Eirís-Puñal</i>	
23.27	Patología del hipotálamo y del sistema nervioso autónomo	1969
	<i>M. Cruz-Hernández, X. Pastor-Durán</i>	

Sección 24

Patología muscular, ósea y articular

Director Asociado: M. Bueno-Sánchez

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

Sección 25

Pediatría social. Ecopatología

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

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

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

Sección 26

Miscelánea

Director Asociado: M. Casanova-Bellido

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

Sección 27

Procedimientos diagnósticos y terapéuticos

Director Asociado: J. Brines-Solanes

27.1	Cuidados pre y postoperatorios	2161
	<i>A. Albert, L. Morales-Fochs</i>	
27.2	Anestesia pediátrica	2164
	<i>M.A. Nalda, B. de José María Galve</i>	
27.3	Cirugía ambulatoria	2169
	<i>C. Aguilar, L. Morales-Fochs</i>	

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

Índice alfabético	2293
--------------------------	------

Abreviaturas y siglas principales

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

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

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

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

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

SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN A LA PEDIATRÍA

1.1 Principios básicos y perspectivas en pediatría

M. Cruz-Hernández

A comienzos del siglo XXI la pediatría vive un momento paradójico: coincidiendo con un alto desarrollo científico, se enfrenta a una creciente especialización, que hace peligrar su concepto básico de total medicina de la edad infantil. En una época de profundos cambios demográficos y profesionales, con nacimiento de menos niños, las demandas de asistencia crecen, al tiempo que en la pediatría clínica, científica y asistencial, tanto primaria como hospitalaria, emergen otras orientaciones, como el predominio de las tareas preventivas, la preocupación social, los trastornos del desarrollo, la bioética, la necesidad de adquirir una competencia cultural y emocional adaptadas al entorno, además de la renovación continua de las técnicas de diagnóstico y tratamiento, que conducen a la subespecialización. Pero, por encima de la preocupación científica y profesional, está la realidad mundial de la infancia: en el año 2006 hay millones de niños cuya supervivencia está en peligro a causa del SIDA, de los conflictos y de la pobreza, con sus inevitables consecuencias, la desnutrición y las infecciones.

CONCEPTO DE PEDIATRÍA

Las continuas transformaciones no han cambiado su doble papel: por un lado, ciencia médica fundamental en la fase de formación y en la práctica clínica y, por otro, una peculiar especialidad médica. El término tiende a simplificarse, mientras el concepto se amplía. *Pediatría* se refiere en sentido estricto al estudio de las enfermedades de los niños. *Puericultura* es igual a pediatría preventiva o higiene del niño en su más amplio sentido. A ellas hay que añadir la *pediatría social*, que estudia al niño sano o enfermo en sus relaciones con la comunidad, ambiente o sociedad, la pediatría rehabilitadora, la ecopediatría, la llamada pediatría del desarrollo (en realidad crecimiento y desarrollo son hechos básicos de la pediatría) y posiblemente la biopediatría.

Las facetas citadas tienen numerosos puntos comunes y hay tendencia unánime a fundirlas en una sola ciencia: la pediatría. El objeto siempre es el mismo, el niño, pero las circunstancias varían (Fig. 1.1.1), según se considere al menor individualmente enfermo, como motivo de una especializada asistencia (pediatría clínica), el niño sano en que son precisas destacadas normas de higiene y profilaxis (biopediatría, pediatría preventiva, puericultura), el niño sano o enfermo sometido al influjo físico y psíquico de la comunidad en que se desarrolla (pediatría social y rehabilitadora). Con la primera ley de especialidades médicas (1955) se otorgó el título de "pediatría y puericultura" pero, a partir de 1977 y legislaciones ulteriores, quedó simplificado como "pediatría". La actual normativa habla de "pediatría y sus áreas específicas" con la posibilidad creciente de especialidades pediátricas diversas. Uno de los retos para los años actuales y siguientes estribará en aunar el imprescindible concepto de unidad de la pediatría con la necesaria especialización en sus principales áreas.

"Pediatría" es un vocablo constituido por las voces griegas *paidos* = niño e *iatreia* = curación, no correspondiendo, por tanto, al exacto contenido doctrinal y práctico actual, ya que pediatría abarca todos los problemas que presenta el organismo en la niñez y adolescencia, cuando se desvía de una evolución normal y fisiológica. No constituye una especialidad que se refiera al estudio de las enfermedades de un sistema orgánico o de

una sola enfermedad. La especialización, fenómeno obligado a toda ciencia moderna, se ha hecho especialmente patente en el campo de la medicina, ante la aparición de nuevas técnicas y la incesante ampliación de los conocimientos, cuya complejidad y dimensiones hacen muy difícil su posesión, con el detenimiento que requieren la investigación médica y a menudo también la asistencia clínica y el estudio. Sin embargo, la pediatría estudia al niño en su totalidad. Su origen partió de la necesidad, al mismo tiempo científica y práctica, de conocer la medicina de un ser, cuyas características y reacciones en todos los aspectos son muy distintas a las del adulto.

LÍMITES DE LA PEDIATRÍA

Como ciencia del niño y sus enfermedades, recuerda la importancia de conocer al niño normal y considerar siempre y ante todo al niño en su totalidad, de modo que el que conoce a fondo las enfermedades infantiles es un buen médico, pero es pediatra quien valora primero al niño y después su patología con su proyección futura biopsicosocial y en un entorno determinado. En el conocimiento global interesan de forma creciente los aspectos psicológicos y sociales, ya que el niño sufre, paradójicamente, cada vez más agresiones, de manera que el pediatra debe ser también el "abogado del niño". Si por su contenido científico es la total medicina de la edad infantil, en cuanto a los límites cronológicos se trata de la Medicina aplicada a un período de la vida, que comienza con el nacimiento y termina en la adolescencia, sin olvidar su intervención en el estudio e investigación del período prenatal. Incluye, obligadamente, la adolescencia, pues el crecimiento y desarrollo no terminan hasta el final de dicho período, una edad fronteriza que plantea algunos problemas específicos, mejor conocidos por quien ha seguido las evoluciones normal y patológica en los años previos.

Grupos de edades

Son diferenciados varios dentro de la infancia, ya que hay diferencias fisiológicas evidentes y en cada uno de ellos aparecen procesos patológicos a veces distintos cualitativa y cuantitativamente. Desde el punto de vista demográfico, permiten una mayor precisión en el estudio de las

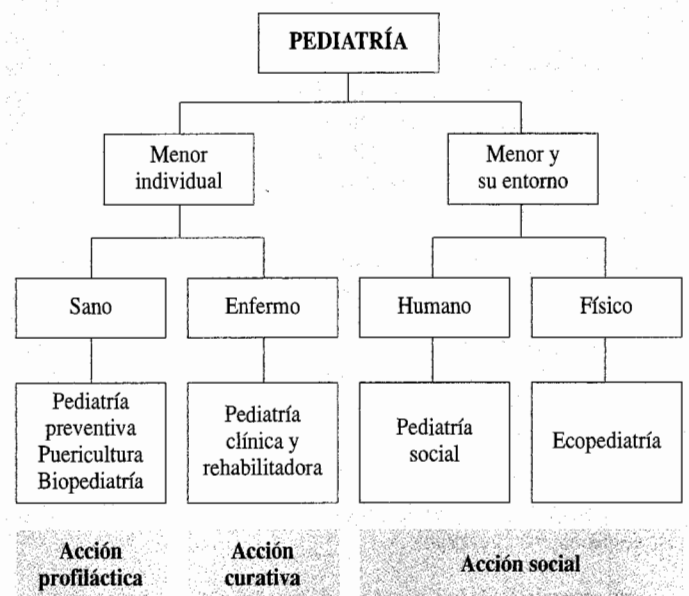


Figura 1.1.1. Actividades básicas en pediatría.

causas de morbilidad y mortalidad, con las deducciones preventivas correspondientes. La clasificación clásica comprendía: primera infancia (desde el nacimiento hasta los dos años y medio); segunda infancia o edad preescolar (desde los dos años y medio hasta los seis años) y tercera infancia (desde los seis años hasta la pubertad). Dentro de estos períodos hay, a su vez, subdivisiones. Lo mismo que es preferible hablar de menor, en lugar de niño, término mal definido en los textos y en los diccionarios, parece oportuno olvidar ya los de primera, segunda y tercera infancias, que son mal comprendidos y a los no expertos los conducen a errores.

Se admiten, en consecuencia, los períodos sucesivos de: 1) *recién nacido*, es decir, el primer mes de la vida; 2) *lactante*: en sentido estricto se aplica al período de vida comprendido entre los treinta días de edad y el final del primer año con 3 etapas: lactante echado (2-4 meses), lactante sentado (5-8 meses) y lactante que se desplaza (9-12 meses); 3) *párvulo* con dos fases: a) niño de corta edad (lactante mayorcito: 2-3 años), b) preescolar (4,5 y 6 años); 4) *edad escolar*: termina en el sentido biológico a los 12 años o edad media del inicio de la pubertad, aunque en bastantes países la escolaridad mínima u obligatoria se extiende hasta los 16 años; 5) *adolescencia*: comienza con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y acaba con la conclusión del crecimiento hacia los 18 años por término medio, incluyendo, por tanto, una adolescencia inicial, que coincide en gran parte con el período puberal (12-14 años) y una adolescencia propiamente dicha (14-18 años).

CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA PEDIATRÍA

Frente a la acusada especialización en medicina, orientada al estudio de las enfermedades de los diversos órganos, el médico reconoce el interés de considerar las enfermedades del organismo en su totalidad, bien sea del adulto (medicina Interna), del niño (pediatría) o del anciano (geriatría). Además, la pediatría ofrece una serie de peculiaridades propias:

Biología

Numerosas propiedades anatómicas y funcionales del organismo infantil son claramente diferentes del adulto.

Crecimiento. Es una actividad común a todos los períodos de la infancia, tanto más acusada cuanto más cerca está el inicio de la vida, imprimiendo especial personalidad a toda la fisiología del niño. A la pediatría le corresponde el estudio del desarrollo y crecimiento del ser humano, no sólo en el aspecto físico, sino también en el psíquico y en el social. Esto motiva una evolución continua, de modo que cada día el organismo infantil es diferente, lo que origina, entre otras cosas, que una misma causa pueda provocar diversas reacciones y que la promoción de la salud deba proponer guías propias para cada edad.

Evolución morfológica. También en este sentido el niño no es una “miniatura del adulto”. Las características morfológicas son diferentes en cada edad y están elementalmente expresadas en el conocido esquema de Stratz, en que se aprecia, entre otros datos, que la cabeza del RN corresponde a la cuarta parte de su longitud total, mientras en el adulto representa un octavo de la talla.

Inmadurez orgánica. El profundo cambio que supone el paso de la vida intrauterina a la extrauterina hace que el niño presente en bastantes órganos y funciones un estado de inmadurez, evidente siempre en el período del RN (véase cap. 2.1) y a menudo persistente en edades posteriores. El sistema nervioso es uno de los más imperfectamente desarrollados, sobre todo en el aspecto funcional, en el momento del nacimiento. La falta de madurez de los centros superiores y la deficiente mielinización explican la frecuencia de ciertas manifestaciones de tipo nervioso, como las convulsiones febriles, las perturbaciones del sensorio, el carácter difuso de las lesiones cerebrales precoces y las distintas respuestas objetivas al dolor.

Importancia de la nutrición y del metabolismo. La nutrición ocupa un lugar de primer orden, tanto en la fisiología como en la patología infantil. Su conocimiento es obligado, como recuerdan los llamados en otro

tiempo trastornos nutritivos del lactante (malnutrición energético-proteica y deshidratación), la importancia de la alimentación en el crecimiento y en la terapéutica de casi todas las enfermedades, la trascendencia médico-social de la desnutrición y las transformaciones patológicas, con los problemas de la obesidad y la anorexia nerviosa en los países desarrollados. Los pediatras fueron los primeros en demostrar la interdependencia existente entre el estado nutritivo y la inmunidad.

Inmunidad. El niño nace con unas defensas inmunológicas transmitidas de un modo pasivo por la placenta, pero es transitoria y sólo dura los primeros meses. Después queda con su propia inmunidad, aún rudimentaria por la inmadurez de los distintos mecanismos defensivos, tanto específicos como inespecíficos. No obstante, el lactante es capaz de producir anticuerpos cuando es estimulado por antígenos de suficiente intensidad, por lo que la elevación de la IgM será un buen exponente de infección prenatal o neonatal y las inmunizaciones activas profilácticas pueden aplicarse desde el primer día de vida. La inmunidad de superficie es también insuficiente (véase cap. 4.1), lo que repercute en la patología. Ha de transcurrir toda la infancia para que el organismo adquiera la madurez inmunitaria que caracteriza al adolescente, conseguida gracias a múltiples impactos antigénicos, unas veces con manifestaciones clínicas más o menos intensas (promedio de diez infecciones, generalmente banales y de predominio respiratorio o digestivo, por año) y otras veces de modo latente (inmunidad silenciosa).

Solidaridad funcional. La unidad de la pediatría encuentra aquí un nuevo argumento: todos los órganos y sistemas del niño constituyen un conjunto íntimamente ligado, de manera que rara es la enfermedad de un órgano o aparato que no repercuta sobre otro o en la totalidad del organismo. Ejemplo típico son los síntomas generales de las infecciones urinarias en el lactante y los trastornos digestivos (vómitos, diarrea) o metabólicos (deshidratación) con motivo de infecciones no intestinales. Este fenómeno se justifica, tanto por la mencionada situación inmunitaria, como por la inmadurez neurovegetativa y la labilidad metabólica. Como dijo con cierta hipérbole Letamendi: “el hombre es un solo ser; el cuerpo, un solo órgano; la vida, una sola función”.

Características médicas y clínicas

Médicos y familiares reconocen las diferencias en la forma de reaccionar los niños a las enfermedades, con múltiples derivaciones diagnósticas en el pronóstico, preventivas y terapéuticas, que comprenden:

Medicina total. La patología del niño comprende prácticamente todas las enfermedades del adulto (con muy pocas excepciones, pero con grandes diferencias en cuanto a porcentaje de incidencia) y, además, las propias de la infancia. Martínez Vargas señalaba que la pediatría trata de la “patología en el niño y la patología del niño”.

Semiotecnia y semiología especiales. El empleo en la práctica clínica infantil de técnicas especiales de exploración ha contribuido a su segregación de la medicina general y a darle el sello de especialidad difícil (Galdó). La necesidad de hacer la anamnesis a través de una tercera persona, la frecuente falta de signos subjetivos, la rebeldía a la exploración, la aparición de signos clínicos especiales y de otros con diferente significación que en el adulto, son algunos ejemplos de lo distintas que son la exploración clínica y la semiología en la edad infantil. De ahí que se pueda definir la pediatría, con Sánchez Villares, como una “especial manera del quehacer médico en una época de la vida con características y atributos especiales”.

Particulares reacciones clínicas. Ocurren en muchos procesos patológicos. Las infecciones en el niño se caracterizan por su tendencia a la dissemination, la rapidez evolutiva y los síntomas atípicos. Los ejemplos son numerosos, como ocurre en las inflamaciones pulmonares agudas, en las infecciones neonatales en general, en las infecciones del SNC, en las de vías urinarias o en las gastroenteritis agudas. Estas características alcanzan su más típica expresión en el período del RN y la edad de la lactancia.

Marcada influencia de la genética y del período fetal. Como es lógico, las alteraciones patológicas de origen génico se manifiestan en su mayoría en la edad infantil, unas de manera precoz y otras después de un

Cuadro 1.1.1. Nacimientos de madre extranjera

Años	Total nacidos	De madre española	De madre extranjera	% de nacidos de madre extranjera
1996	362.626	350.794	11.832	3,26
1997	369.035	355.033	14.002	3,79
1998	365.193	349.825	15.368	4,21
1999	380.130	361.627	18.503	4,87
2000	397.632	372.988	24.644	6,20
2001	403.859	370.783	33.076	8,19
2002	416.518	373.049	43.469	10,44

intervalo libre más o menos largo. Igual cabe decir de la influencia ejercida por distintos acontecimientos patológicos posibles en el período intrauterino. Las más diversas noxas, de carácter físico, químico, vírico, endocrino o metabólico, pueden dar lugar a la patología prenatal: feto-patías, embriopatías, blastopatías, cromosomopatías y genopatías.

Terapéutica genuina. En el tratamiento existen igualmente puntos diferenciales, como la especial sensibilidad a determinados medicamentos, la diferente tolerancia, la necesidad de dosificar los fármacos con arreglo a la edad, al peso, a la superficie corporal y al estado nutritivo o las dificultades de algunas vías de administración. De ahí que se dedique un capítulo de esta obra a revisar el problema en su conjunto (véase cap. 1.6).

Características sociales

Vienen derivadas de la trascendencia de todas las cuestiones de la paidología sobre la demografía y el progreso en general de un país, ya que la infancia es la fuente más preciada de energías y esperanzas de una nación: “el niño es el hombre de mañana” y “el adulto es un superviviente de la infancia”.

Repercusión sobre la demografía. Uno de los mecanismos del incremento de la población, sea considerada en comunidades reducidas o a escala mundial, es la influencia de la natalidad, en unos países excesiva y en otros demasiado reducida, como en España, donde el número medio de hijos es de 1,3 en el año 2003 mostrando una discreta elevación en relación con la tasa de años anteriores. Otro factor básico es la gran reducción de la mortalidad infantil: entre el 3 y 5 por 1.000 en los países desarrollados, siendo la media en España en 2002 de 3,68 por 1.000, con una serie de fenómenos demográficos derivados. En nuestro país aumentan de manera progresiva los hijos de madre extranjera. En la actualidad representan el 12% (otros datos en el Cuadro 1.1.1).

Interdependencia con la patología del adulto. Si bien independiente por las ya conocidas razones, la pediatría debe ser considerada también en íntima interdependencia con la medicina del adulto que, por una parte, influye sobre la del niño y, por otra, recibe la proyección de la patología infantil: “el niño es el padre del hombre”. A veces se observa cómo enfermedades al parecer exclusivas de la edad adulta no son más que secuelas de alteraciones sufridas en la infancia. Son las *nuevas responsabilidades a largo plazo de la pediatría* (Cuadro 1.1.2).

Influencia del entorno. En todas sus edades el menor tiene una actitud receptiva extraordinaria, que le hace particularmente sensible o vulnerable a las influencias del ambiente. Las condiciones de la alimentación, de la familia, de la vivienda, de la escuela, del clima, de la comunidad y de la higiene general, tienen una pronta repercusión en sentido favorable o desfavorable sobre el organismo en desarrollo. Por la misma razón, la educación, instrucción y conducta, lo mismo que el ambiente, ejercen una definitiva influencia en su estado de salud y en las evoluciones neurológica y psicológica.

Importancia de los problemas de salud y profilaxis. Se puede afirmar que en ningún otro período de la vida tiene tanto interés clínico y presenta tan amplias repercusiones médicas y sociales el estudio del sujeto

Cuadro 1.1.2. Lista de ejemplos sobre una nueva responsabilidad de la moderna pediatría, la promoción temprana de la salud del adulto

- Educación alimentaria para la prevención de errores cuantitativos o cualitativos en la dieta, como el exceso de sal, azúcar o de grasas saturadas. Vigilancia continuada del estado nutricional, evitando las deficiencias en macro y micronutrientes y sobre todo la obesidad, empezando por la defensa de la lactancia natural o materna. Colaboración en la profilaxis multifactorial de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y arterioesclerosis
- Detección y tratamiento de diversas metabolopatías y endocrinopatías, con una primera actuación mediante el cribado neonatal para la hiperfenilalaninemia y el hipotiroidismo congénito
- Vigilancia y modificación temprana de los trastornos emocionales, de la conducta y del desarrollo en el niño, que pueden producir consecuencias graves en el adulto
- Educación sanitaria para prevenir accidentes, tabaquismo y drogodependencia
- Iniciación en un estilo de vida sano, incluido el ejercicio físico apropiado y la potenciación de la resiliencia frente a los trastornos psicológicos
- Disminución de enfermedades infecciosas y sus secuelas gracias al cumplimiento del calendario de inmunizaciones preventivas y uso de la quimioprofilaxis, entre otras normas
- Actuación posible frente al asma bronquial y los trastornos alérgicos modificando los diversos factores ambientales exógenos y su interacción con la prevención endógena
- Posible intervención favorable precoz para prevenir la osteoporosis y sus consecuencias, procurando una buena masa ósea en el niño y adolescente
- Colaboración en la lucha contra las afecciones oncológicas, evitando las radiaciones, la alimentación inadecuada y diversos factores exógenos favorecedores
- Lucha contra la insuficiencia renal crónica gracias a la correcta terapéutica de la infección de vías urinarias, del reflujo vésico-ureteral y de otras afecciones nefrourológicas
- Prevención de las cardiopatías del adulto, al detectar dislipemias, erradicar la fiebre reumática, corrección quirúrgica de las cardiopatías congénitas y terapéutica médica en diversas cardiopatías adquiridas como la enfermedad de Kawasaki
- Disminución de las hepatopatías crónicas a través de la prevención de las hepatitis víricas y tóxicas, del alcoholismo, de la alteración en hemopatías y metabolopatías, así como la corrección de las anomalías congénitas de vías biliares
- Promoción de la salud bucodental evitando las consecuencias locales y generales de las malposiciones dentarias, caries y periodontitis
- Procurar una normalidad sensorial mediante la detección precoz de los trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (ambliopía). Educación sanitaria en general gracias a las revisiones periódicas y las frecuentes consultas médicas durante toda la edad pediátrica

sano y la promoción de la salud, e igualmente que no existe rama de las ciencias médicas que haya prestado más interés a la higiene y a la profilaxis de las enfermedades. Así lo demuestran los progresos conseguidos en la lucha contra la morbimortalidad infantil y las diversas aportaciones en la profilaxis primaria (vacunaciones crecientes, cloración de aguas, fluoración, yodación), en la secundaria (en especial el diagnóstico preclínico, cribado o *screening*) y menos en la terciaria, mediante los progresos diagnóstico-terapéuticos en el caso de graves enfermedades en orden a disminuir secuelas y los diversos impactos de la enfermedad crónica. Cada vez será la salud un aspecto que ocupará más tiempo en el trabajo del pediatra, que progresivamente se irá convirtiendo en un sanitario, dedicado a la profilaxis, al control del normal desarrollo infantil, a la promoción de la salud y del bienestar., aunque por ahora se esté lejos de este *desideratum*.

Características psicológicas. Su creciente trascendencia obliga a destacarlas, ya que el progreso de la pediatría hará que los problemas somáticos y médicos dejen paso cada vez más a la prevención y tratamiento de los trastornos psicológicos y su conexión íntima con los educacionales. De hecho, ya se ha comprobado esta tendencia en los países más desarrollados, al valorar el predominio de demandas asistenciales de tipo psico-

somático, claramente psicológicas o psicosociales, y en los menos desarrollados al sufrir las distintas consecuencias del retraso psicopedagógico, resultante de las deficiencias nutricionales y ambientales en el período intrauterino y en la edad pediátrica precoz. Si profundas son las variaciones somáticas a lo largo de la infancia, mayores son las psicológicas, ya que el niño ha de experimentar una evolución que le lleve desde el psiquismo primitivo del feto y RN a la plena actividad intelectual propia del adulto. Los mecanismos complejos del aprendizaje tienen sus fundamentos en los desarrollos anatómico y funcional del sistema nervioso central y órganos de los sentidos. La etapa fetal y del lactante son fundamentales, ya que las carencias nutritivas globales o específicas, así como diversas anomalías endocrinometabólicas y el trauma físico o químico del nacimiento, pueden perturbar el desarrollo de las neuronas de la corteza cerebral, su distribución anatómica y el proceso de mielinización, dejando huellas que son el trasfondo, no sólo de encefalopatías graves, sino también de disfunciones cerebrales mínimas o simplemente dificultades para el aprendizaje. La higiene escolar corresponde preferentemente, y en algunos países de forma exclusiva, a los pediatras.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

La pediatría quedó consolidada en el siglo XIX coincidiendo con grandes transformaciones sociales y hechos muy dispares, como la industrialización y el romanticismo. Tiene un cierto interés evocar su floración científica junto a esta corriente artística, literaria y filosófica, con su vuelta a la naturaleza, la exaltación del amor y la preocupación por los más débiles, que todavía puede ser lema de los pediatras actuales. Éstos vienen a ser los románticos de la moderna medicina, en cuanto conducen su actuación hacia la principal meta de conseguir niños más sanos y felices, aceptando ser tanto médicos, como educadores y abogados del niño, frente a una medicina que tiende a deshumanizarse de la mano de los progresos técnicos y frente a una sociedad que hace todo lo posible para que existan menos niños y, al mismo tiempo y de forma paradójica, parece cuidarlos peor. Tampoco debe sorprender demasiado: en la mayor parte de los períodos históricos los niños fueron infravalorados y, a menudo, abandonados o maltratados. El conocimiento de las enfermedades de la infancia se remonta a los tiempos más antiguos, existiendo descripciones de algunos cuadros clínicos en los tiempos hipocráticos. Conceptos primitivos de pediatría se encuentran en obras médicas tan remotas como el papiro de Ebers. Igualmente aparecen antecedentes valiosos en los escritos de Averroes (nacido en Córdoba en 1126), Avicena (980-1037), Avezoar (Sevilla 1073-1162) y Maimónides (Córdoba, 1135). Más adelante marcha paralela la historia científica de la pediatría con el establecimiento de hospitales infantiles en el siglo XIX: Hôpital des Enfants Malades de París (1802), Hospital de niños de Berlín (1830), Hospital de La Charité, el de San Petersburgo (1834), en Madrid el Hospital del Niño Jesús (1879), y en Barcelona por el mismo tiempo el Hospital de San Juan de Dios.

Se considera *primer tratado español de medicina infantil* el de Jacobo Díaz de Toledo, publicado en 1538 con el título "*Opusculum recens natum de morbis puerorum*", aunque en los mejores libros de medicina del mismo tiempo se incluían capítulos interesantes referentes al niño, como sucede en las obras de Francisco López de Villalobos ("*Sumario de la Medicina*", 1498) y de Cristóbal de Vega ("*Liber de Arte Medendi*", 1564). La consagración de los estudios pediátricos como saber independiente puede representarse en la obra de Jerónimo Soriano ("*Método y orden de curar las enfermedades de los niños*"), mientras uno de los libros destacados como importantes en la historia de la pediatría, la "*Anweisung zur Kenntnis und Cur der Kinderkrankheiten*", fue publicado por el sueco Rosen von Rosenstein en Upsala en 1765. Antes en Londres (1553) se había editado el "*Boke of Chylidren*" de Thomas Phaïre. Precedentes de los libros citados en Europa son obras de talante más literario que médico, como la del mallorquín Ramón Lull ("*Llibre de Doctrina pueril*", 1279), Arnau de Vilanova ("*Regimen Sanitatis Salernitanum*", 1233-1312) y la de Bagellardus ("*Libellus de Egritudinibus Infantium*", Padua, 1472).

La primera cátedra de medicina infantil en España fue creada en 1886, correspondiendo los primeros Catedráticos a Madrid, Barcelona, Valencia y Granada. El primer profesor de pediatría en los Estados Unidos fue

Abraham Jacobi, nacido y formado en Alemania; en 1861 fue designado profesor de patología y terapéutica infantil en el *New York Medical College*. En 1888 Harvard nombró a Thomas Morgan Roth, también alemán. A principios de siglo Von Pirquet pasa de Viena al Johns Hopkins y poco después Bela Shick a la Escuela de Medicina del Mount Sinai en Nueva York. De esta forma la pediatría alemana, que había sucedido en hegemonía a la eminente clínica francesa, pasó la antorcha del progreso a la norteamericana y anglosajona en general.

La verdadera obra de protección infantil se inició con el cristianismo. Ya el emperador Constantino rechazó el sacrificio de tres mil niños, cuya sangre debería curarle de una posible afección leprosa. En 1362 se estableció en París el Hôpital du Saint-Esprit y en 1563 el de *Enfant-Dieu*. En España, en la segunda mitad del siglo XVI, Santo Tomás de Villanueva convirtió parte del Palacio Episcopal de Valencia en un hospicio. En 1567 se fundó en Madrid la primera inclusa, apareciendo posteriormente las demás. En el siglo XIX se crean las "gotas de leche", las guarderías, las maternidades y gran parte de las instituciones de protección a la infancia que, debidamente modificadas, persisten en nuestros días, transformadas en centros de acogida.

Pediatría en el siglo XX y a comienzos del XXI. Comenzó con una primera etapa de pediatría clínica o nosológica, que abarcó aproximadamente de 1900 a 1925. Era una medicina infantil de tipo descriptivo, quedando de ella excelentes exposiciones de la sintomatología y evolución de las enfermedades de los niños, revisadas de forma muy completa, sin grandes modificaciones, por la profilaxis o la terapéutica y, por tanto, a veces insuperables. A continuación es posible hablar de una segunda etapa etiológica, correspondiente al cuarto de siglo siguiente o hasta 1940 por el impacto de la Segunda Guerra Mundial, en que se incorpora una inicial vertiente de investigación gracias al auge creciente de los estudios de laboratorio, con gran repercusión igualmente sobre las investigaciones funcionales (etapa fisiopatológica) y de anatomía patológica (fase anatomopatológica). Se consigue el conocimiento más exacto de los factores causales de las afecciones antes individualizadas por la clínica y no sólo en relación con las infecciones, entonces dominantes, sino también a propósito de las enfermedades del metabolismo y nutrición, endocrinología, inmunología. Un tercer período se puede denominar etapa terapéutica, ya que desde 1940 a 1965 se producen grandes avances en la profilaxis (vacuna antipoliomielítica y tantas otras), en quimioterapia y antibioterapia, iniciadas con las sulfamidas, penicilina y estreptomina. De esta forma es conocido un descenso espectacular de la morbilidad y mortalidad infantiles, en especial la de origen infeccioso y nutricional. Desde 1965, con variaciones según el nivel de desarrollo de cada país, se debe considerar vigente una cuarta etapa considerada de pediatría científica en el sentido más exacto de la palabra. Si la pediatría del siglo XX necesitara un monumento, encima del pedestal se debería colocar la imagen de un niño enfermo. Para la pediatría del siglo XXI tal vez habría que cambiar la escultura por otra más grata de un niño sano, pero conservando el podio, formado por las bases de la ciencia pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA Y TERRENO DE LA PEDIATRÍA

En el panorama de la pediatría de los últimos años todos sus capítulos han experimentado una profunda transformación, lo que ha encontrado su reflejo en la terapéutica y el diagnóstico. Una revisión esquemática del terreno de la pediatría se resume en el Cuadro 1.1.3 que muestra las *enfermedades más frecuentes en la práctica pediátrica*, con ligeras variaciones según sean atendidas por el pediatra especializado o el médico con práctica pediátrica extrahospitalaria. En el capítulo 25.3 se exponen las *enfermedades crónicas*, que cada vez ocupan más tiempo del pediatra. En cuanto a las causas de mortalidad durante el primer año de vida (mortalidad infantil en sentido estricto), en el período de RN (primer mes de vida) están presididas por la prematuridad, bajo peso al nacer, traumatismos neonatales, incluida la anoxia y otras consecuencias del parto y malformaciones. Como mejor índice de salud se destaca actualmente la mortalidad perinatal. Pasado el primer mes, empiezan a tener importancia creciente en esta fase las enfermedades diarreicas agudas y sus consecuencias (deshidratación) y los trastornos respiratorios graves

Cuadro 1.1.3. Principales causas de morbilidad pediátrica postneonatal en atención primaria*

1. *Aparato respiratorio* (24%)
Rinofaringitis, amigdalitis, otitis
Traqueobronquitis, laringitis, neumonía
Asma (alergia total: 7%)
2. *Gastroenterología y nutrición* (18%)
Vómitos, en especial del lactante
Anorexia
Gastroenteritis aguda, diarrea prolongada
Dolor abdominal
Estreñimiento
Hepatitis
3. *Otras infecciones* (excluidas, respiratorias y digestivas) (15%)
Infección del tracto urinario
Exantemáticas
Mononucleosis
Tos ferina
Meningococia, estreptococia, estafilococia
Reacciones vacunales
4. *Trastornos psicológicos y neurológicos* (13%)
Trastornos de la conducta alimentaria
Otros trastornos de conducta
Dolor abdominal, cefaleas, otros tipos de dolor
Alteraciones del sueño
Problemas del lenguaje
Inadaptación escolar, déficit de atención
Enuresis, encopresis
Espasmos del llanto o del sollozo
Convulsiones febriles y otras
5. *Crecimiento y desarrollo* (10%)
Retraso del crecimiento
Alteraciones de la pubertad
Retraso psicomotor
6. *Dermopediatría* (6%)
Dermatosis alérgicas, dermatitis seborroide
Dermatitis del área del pañal o perineal
Piodermitis, micosis
Nevus, verrugas, angiomas
7. *Accidentes* (5%)
Traumas, quemaduras
Intoxicaciones, yatrogenia
8. *Hematología, oncología* (4%)
Anemia, hemorragias
Leucemia
Síntomas iniciales o de riesgo de tumores
9. *Otras* (5%)
Procesos quirúrgicos agudos (cuerpos extraños, apendicitis, invaginación)
Artritis, osteomielitis, miositis
Genopatías, embriopatías, malformaciones

*Incluyen enfermedades predominantemente agudas (para crónicas véase cap. 25.4). Los porcentajes corresponden a pediatría ambulatoria en Barcelona. No hacen referencia en general a la *incidencia* (número de niños que desarrollan una enfermedad en una unidad de tiempo, como un año). Tampoco se pueden utilizar como *prevalencia*: número de niños con una enfermedad, comparado con el total de toda la infancia o de un determinado período. Algunos datos se verán en los capítulos correspondientes.

(neumonía). Entre 1 y 14 años en los países de buen nivel sanitario las principales causas son los accidentes, las neoplasias (incluida la leucemia) y todavía las malformaciones congénitas.

Pero la pediatría no se considera solamente como la *medicina interna de la edad infantil*, sino que su campo de actuación se confunde, como sucede en esta obra, con el de la *cirugía infantil o pediatría quirúrgica*, y abarca también problemas que corresponden a las llamadas especialidades médicas en sentido estricto. Cuando se revisa cada una de las *especialidades* es posible encontrar procesos patológicos que son motivo de estudio por parte del médico de niños, recapitulando las numerosas apor-

taciones de la pediatría a la ciencia médica. Todo ello obliga en el terreno clínico a que el pediatra tenga una formación muy amplia, de modo que sea al mismo tiempo y en la medida de lo posible un internista de la infancia y, si es factible, un especialista en los puntos más pediátricos de cada una de las ramas de la medicina. No cabe duda de que para la investigación y una mejor actuación diagnóstico-terapéutica, sobre todo en los grandes centros hospitalarios, es conveniente hoy día la actuación de las especialidades pediátricas.

Las *predicciones sanitarias* contemplan la desaparición progresiva de los viejos problemas infecciosos y nutricionales, al tiempo que aparecen otros nuevos, obligando a enfrentarse con la nueva patología de los países desarrollados, como son los accidentes, obesidad, alergia, inmunodeficiencias, neoplasias, discapacidad, enfermedades crónicas o patología cardiovascular, sin olvidar los trastornos neuropsíquicos, desde el déficit de atención con hiperactividad a la depresión. Un ambiente adecuado y una educación correcta serán una buena higiene mental para paliar esta ola creciente de patología futura, donde el estrés sería un destacado factor patogénico con repercusiones, no sólo psicológicas, sino también somáticas, en especial a través de los trastornos inmunológicos.

FACTORES DE CAMBIO EN PEDIATRÍA

El progreso de la pediatría ha sido condicionado por unos fenómenos generales:

a) *Disminución de la natalidad*. Por tanto, hay menos población inferior a 18 años, que se debe y se puede cuidar mejor, como mayor fuente de riqueza en una sociedad cada vez más envejecida. Los cambios en la natalidad ya fueron adelantados. El impacto favorable de los hijos de madre extranjera ha sido evidente. Como mostró el Cuadro 1.1.1, estos nacimientos han pasado de 3,26% en 1996 a 10,44% en 2002, con tendencia al aumento. Ahora, 12%.

b) *Descenso de la mortalidad infantil*. Ha pasado de 186/1.000 en 1.900 a menos del 4/1.000, lo que ocurre a expensas de otros hechos, citados a continuación. Hay dos factores que se correlacionan positivamente de manera clara con la disminución de la mortalidad infantil: la mayor renta *per capita* y la asistencia especializada por pediatras, dato a tener en cuenta cuando se discute si todos los niños deben ser asistidos por pediatras, como es posible en España y la mitad aproximadamente de los países de Europa.

c) *Aumento de la patología crónica*. En parte como resultado paradójico de la mayor eficacia terapéutica, según se adelantó. Lo mismo ocurre con las enfermedades de baja prevalencia (véase más adelante).

d) *Número creciente de secuelas*. Comprenden diversas deficiencias físicas, psíquicas y sensoriales o grupos de alto riesgo para padecerlas. Posiblemente el pediatra deberá dejar de encontrar su principal actividad, su mayor gratificación y autoevaluación en el rápido diagnóstico y la pronta curación, basada en un brillante tratamiento etiológico de las enfermedades agudas. Por el contrario, aceptará que cada vez debe ocuparse más de enfermedades crónicas, donde la mejor terapéutica puede ser la misma presencia del pediatra, dando soporte psicológico a la familia y al niño, y donde los progresos evolutivos son muy lentos.

e) *Carácter "científico" de la pediatría actual*. Le lleva a ser cada vez más "organicista" y más especializada, de modo que cabe pensar que el pediatra no ve al niño más que en las enfermedades agudas, mientras en no raras ocasiones es visitado por distintos especialistas, pediatras o no (nefrólogo, digestólogo, neumólogo, cardiólogo, ORL, oftalmólogo, ortopeda, estomatólogo). El contenido tan rápidamente creciente de la pediatría ha obligado, como se decía, a la especialización, pero se corre el riesgo de olvidar la consideración unitaria del niño.

f) *Condicionantes económicos*. Alcanza la medicina actual unos límites de gasto difícilmente soportados por la sanidad estatal, siendo preciso recordar, además, que gran parte de los avances científicos están constituidos por una verdadera avalancha de métodos diagnósticos de laboratorio o por la imagen, que puede originar con su abuso una verdadera "yatrogenia por el diagnóstico" (véase cap. 1.4). Se trata, de una difícil decisión en cada caso y, en general, de un inestable equilibrio entre pediatría primaria: ambulatoria, básica, barata y eficaz, y una pediatría hospitalaria: científica, costosa, pero salvadora de vidas, y al mismo tiempo motor del progreso médico.

g) **Factores socioculturales.** Las familias tienen más tiempo para dedicar a la salud, presentan un evidente adelanto en su nivel cultural y, en general, una mejor educación sanitaria y, en consecuencia, aumentan las demandas para que el pediatra controle el crecimiento y desarrollo de forma minuciosa y en sus distintas facetas: motora, lenguaje, carácter, adaptación familiar, progreso escolar, audición, visión, etc. En ello influye, asimismo, la noción de que los actuales son niños que han de prepararse muy bien para una sociedad cada vez más competitiva y en que se desea alcanzar un alto nivel de calidad de vida, para lo cual la normalidad física y psíquica parece fundamental. Es un aspecto que puede interferir en la normal relación del pediatra con el paciente y su familia (véase cap. 1.5).

h) **Mayores exigencias.** El mayor nivel familiar induce a exigir más al pediatra, que debe adaptar su preparación y actividad a estas demandas, que no paran de exigir una ausencia de enfermedad, un buen crecimiento y una normal nutrición, sino que llegan a buscar la perfección en el desarrollo, sumando a la exigencia profesional también sus derivaciones jurídicas y éticas, no nuevas, pero sí aplicadas con progresivo rigor.

ALGUNAS PARADOJAS DE LOS AVANCES PEDIÁTRICOS

Permiten subrayar lo que viene siendo expuesto ya que, de forma directa o indirecta, o bien simplemente paralela, los progresos en prevención, quimioterapia y antibioticoterapia coinciden con:

Aumento de las infecciones víricas. En comparación con las bacterianas, siendo evidente la emergencia de los numerosos virus respiratorios (a los que se incorporan recientemente los metaneumovirus y virus de la gripe del pollo), los tan polimorfos enterovirus; los virus herpéticos, de los que tienen interés clínico hasta 8; los rotavirus, no siempre benignos o el parvovirus humano 19, por no mencionar los retrovirus.

Más infecciones oportunistas. Sean por hongos, protozoos, micobacterias, enterobacterias o virus, aumentan en parte por la inmunosupresión obligada por la supervivencia en las inmunodeficiencias primarias y secundarias, para la tolerancia de los trasplantes, la quimioterapia antineoplásica y tratamientos similares.

Antibioticorresistencia. Es una de las mayores catástrofes que ha legado el siglo XX. Son conocidos los ejemplos del neumococo o meningococo resistentes a la penicilina, el estafilococo meticilin-resistente, el *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente o el *Haemophilus influenzae* b resistente a la ampicilina y a la amoxicilina.

Alergia y autoinmunidad. El aumento progresivo de las enfermedades de predisposición alérgica o hipersensibilidad inmune, como el asma bronquial y los trastornos autoinmunes o enfermedades reumáticas, presentan diversos puntos de contacto con la transformación de la patología infecciosa. Puede tratarse de una desviación de los mecanismos de la inmunidad, antes dirigidos a las noxas infecciosas y ahora desviados a otros objetivos, que pueden ser las propias células del organismo. Existe igualmente la posibilidad de un mayor mimetismo molecular de los nuevos gérmenes patógenos. Parece que los niños con más infecciones en la edad de lactante, por ejemplo, al asistir en edades tempranas a la guardería, a largo plazo tendrían menos trastornos alérgicos.

Nuevos agentes patógenos emergentes. Cabe citar como ejemplos: borreliosis, erlichiosis, criptosporidiasis, *Campylobacter*, *Legionella*, *Yersinias* o los protozoos propios de las infecciones importadas por la inmigración y los viajes. En parte son más notorios con el descenso de la marea de los microorganismos dominantes en la mayor parte del siglo XX.

Papel patogénico de la infección en otras enfermedades. Parece posible que tengan una intervención al menos como coadyuvante o desencadenante en una diversa patología, que va desde la displasia broncopulmonar del RN y lactante (¿papel de la amnionitis?), hasta el síndrome hemolítico urémico (*Escherichia coli* 0157-H7), pasando por el úlcus péptico (*Helicobacter pylori*), el eritema multiforme (virus herpéticos),

la artritis crónica (*Yersinia*), la parálisis facial (borreliosis) y más en el adulto que en el niño, su interés en el asma y arterioesclerosis, donde la infección por clamidias sería favorecedora de la inflamación bronquial o endotelial.

Crecientes conflictos éticos. Un capítulo entero (véase cap. 1.2) será dedicado a continuación a la bioética en pediatría, pero en estos fundamentos iniciales es preciso adelantar algunos conceptos, ya que son definitorios de la pediatría actual. Al revisar la evolución de la pediatría no faltan, junto a los progresos, zonas de sombra, como la creciente yatrogenia diagnóstica o terapéutica y los dilemas éticos. Por un lado inciden las técnicas diagnósticas, progresivamente más exactas, pero también con mayores peligros. La medicación es más eficaz hoy, pero con efectos secundarios y colaterales crecientes. La cirugía es igualmente útil, pero más agresiva en general. Los cuidados intensivos pueden ayudar a mantener las constantes vitales de una forma prolongada y artificial.

La *investigación científica*, necesaria para mejorar o avanzar en el conocimiento de viejas y nuevas enfermedades y contribuir a su prevención y tratamiento, tropieza en la edad pediátrica con la dificultad de conseguir un consentimiento debidamente informado (véanse caps. 1.2 y 1.6). A veces no es posible utilizar nuevos medicamentos, porque no han sido ensayados en el menor. Otras, hay que decidirse a emplearlos como un nuevo tratamiento, lo que encubre una investigación clínica no bien planificada. Lo mismo ocurre con el empleo de métodos terapéuticos excepcionales. El ideal estriba en la posibilidad de ser asesorado por un comité de bioética.

Nuevo reto de las enfermedades de baja prevalencia. Se conocen también como enfermedades raras y se definen por una prevalencia menor de 5 casos por 10.000 habitantes (criterio de la Unión Europea). Tienen una etiología variable y su número se sitúa entre 1.500 y 5.000, pero pueden afectar hasta al 4-5% de la población, en países como España. Todo esto condiciona su mayor interés, teniendo en cuenta que son un grave problema asistencial y científico, ya que van ligadas en gran parte a la discapacidad física o psíquica (véase cap. 25.4).

PEDIATRÍA PREVENTIVA

Llamada clásicamente entre nosotros *puericultura*, se ocupa del niño sano. Es tan cambiante como la referente al niño enfermo, obligando en consecuencia a modificar las actuaciones en cada época. El término *puericultura* etimológicamente significa "cultivo del niño" (*puer* = niño, *cultura* = cultivo). El criterio actual es equipararla a pediatría preventiva o higiene del niño en su más amplio sentido, desde antes de su concepción y nacimiento y tanto en los aspectos físicos como psíquicos. Por ello la *puericultura* comprende la prevención preconcepcional (asesoramiento genético), prenatal (intrauterina), intranatal y neonatal, del lactante, párvulo, escolar, puberal y del adolescente.

Su trascendencia práctica se comprende analizando su intervención sobre la *demografía*. La población actual mundial registra un gran aumento de la población, que en 1930 era la mitad que en 1975 (3.967), alcanzando los 4.000 millones en 1980, los 5.000 millones en 1987 y, en el 2000, alrededor de 6.000 millones. En los países de intenso crecimiento, según el concepto de lo que se viene denominando "explosión demográfica", la *pirámide de población* tiene una base amplia, con la mitad de los habitantes menores de 20 años (Figs. 1.1.2 y 1.1.3). En 1991 el porcentaje de población de 0-14 años era en España del 19,25%, para el 2005 se calcula sólo en el 16%. Los índices de natalidad se mantienen altos en las últimas décadas en los países de África, Asia y Latinoamérica. Por el contrario, en Europa las cifras están a menudo por debajo del crecimiento vegetativo mínimo de la población. En España, desde 1960 a 1996 ha descendido a la mitad. En los países de alta natalidad y baja renta la mortalidad infantil, en sentido estricto, es decir, la mortalidad en el primer año de la vida o en los 5 primeros años, es la rúbrica predominante, siendo aún más acusadas las diferencias con Europa, aunque también varían según los países.

Otro índice demográfico de gran interés es la "esperanza de vida", que incluye tres aspectos principales: esperanza de vida al nacer o pro-

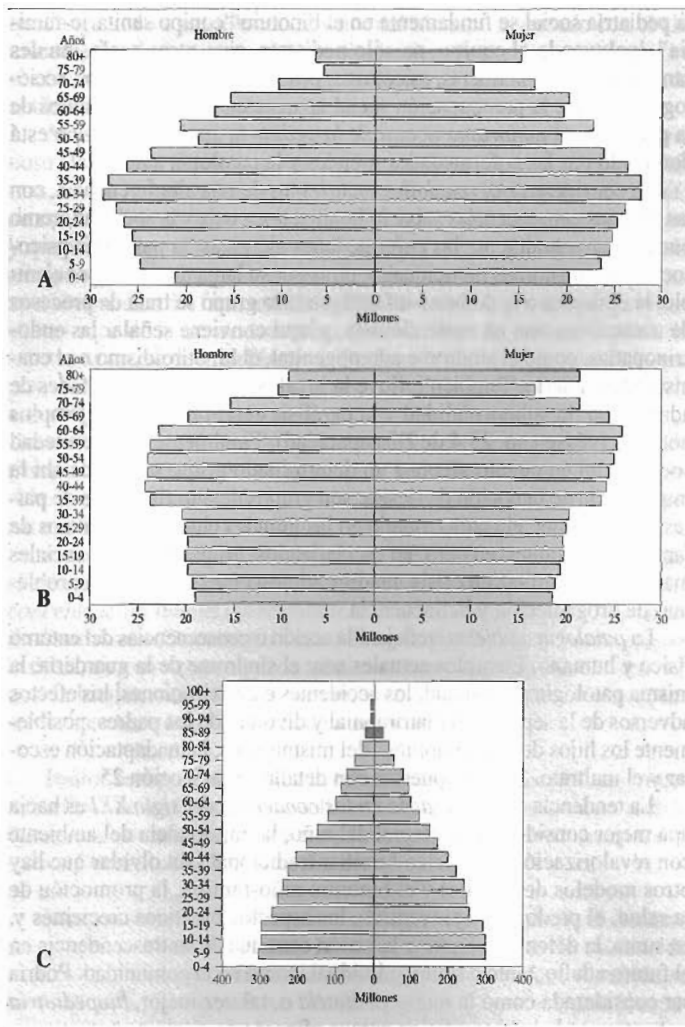


Figura 1.1.2. Pirámides de población: a) Europa 1995; b) Europa 2025; c) Mundial 1998 (ONU). A nivel mundial persiste el predominio de los menores de 19 años. Fuente: *Medium-variant projections of the United Nations population division*.

medio teórico de la duración de la vida humana, cuya elevación es directamente proporcional a las condiciones sanitarias; esperanza de vida en los niños de un año de edad, que refleja los progresos en la lucha contra la mortalidad del lactante; pasada dicha edad son mayores las posibilidades de supervivencia; y esperanza máxima de vida. En España supera los 75 años para los hombres y 80 para las mujeres, con tendencia a aumentar, hasta el punto de que pronto muchos adultos llegarán a ser centenarios. La disminución de la mortalidad perinatal y de la infantil es un factor importante en este incremento de la esperanza de vida al nacer.

La pediatría preventiva tiene una influencia directa manifiesta sobre la morbilidad y mortalidad infantiles. Si de una parte se consideran los distintos capítulos de la mortalidad y morbilidad infantiles y de otra los medios preventivos actuales, se ve claramente la importante repercusión sobre la demografía infantil y general de nuestros días. Se ha podido comprobar que el 75% de la mortalidad infantil de hace pocos años era evitable: la tasa de mortalidad endógena, denominada también biológica, fue fijada en 1982 en el 13 por 1.000, pero ya existen países, incluida España, en que se superó la meta de un cuatro por mil. La eficacia de los programas de promoción de la salud, sea en el hospital o de manera ambulatoria, está plenamente demostrada.

Panorama actual de la pediatría preventiva. Se comprueba que sigue siendo parte fundamental de todas las organizaciones sanitarias, tanto nacionales como internacionales (OMS) y con instituciones de gran trascendencia, como el fondo de ayuda a la infancia (UNICEF). La lucha contra las enfermedades infecciosas mediante inmunizaciones activas ha conseguido erradicar unas enfermedades y disminuir considerablemente

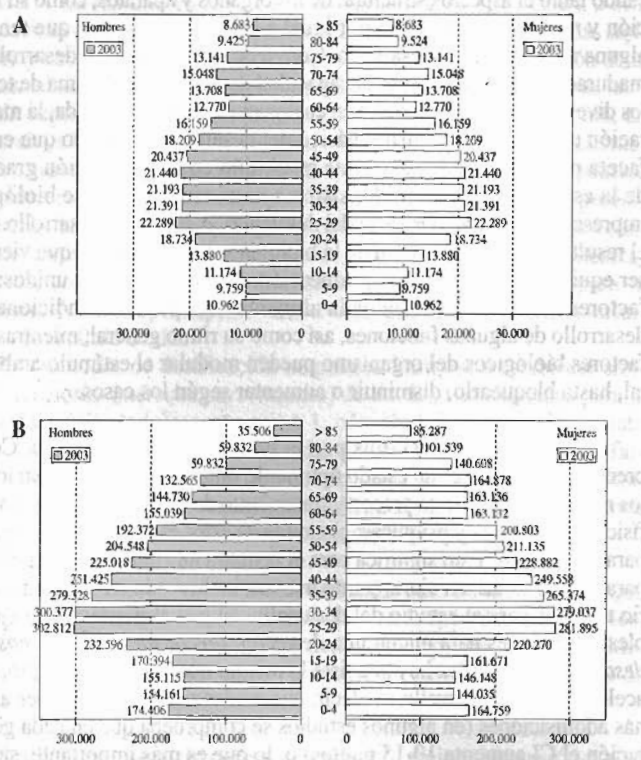


Figura 1.1.3. Pirámide de población en España, según grupos de edad: A) Cantabria. B) Cataluña. Fuente: *Instituto Nacional de Estadística* (España cuenta en la actualidad con 43 millones de habitantes).

otras. La morbilidad y mortalidad por infecciones son todavía importantes pero las predicciones de la OMS para Europa en el año 2020 señalan que debe desaparecer la infección como causa destacada de mortalidad. Otro capítulo destacado de la pediatría preventiva es la nutrición. El problema, considerado a escala mundial, es aún mayor. Recientes informaciones indican que cientos de millones de niños padecen malnutrición y hasta 11 millones mueren cada año por causas evitables y la situación tiende a perpetuarse por el círculo vicioso "desnutrición-enfermedad-pobreza-desnutrición", mientras se admite que la desnutrición conduce a un retraso del crecimiento somático y en el desarrollo psíquico. En los países desarrollados el interés no está en la deficiencia sino en los errores dietéticos.

La lucha contra el peligro congénito forma el trípede clásico de las tareas preventivas, junto con las dos anteriores. Los avances en patología prenatal esperan ir consiguiendo muy lentamente una disminución de las enfermedades genéticas (diagnóstico y tratamiento precoz de metabolopatías, por ejemplo), cromosomopatías (cariotipo y consejo genético, diagnóstico prenatal), embriopatías (vacunación antirrubéolica) y fetopatías (sífilis, CMV, SIDA). Se complementa con la importantísima pediatría preventiva *intrapartum* y neonatal, dadas las elevadas tasas de mortalidad perinatal y las graves secuelas de la patología de este período de la infancia. Es la base de todos los programas de prevención de la discapacidad psíquica y sensorial (véase cap. 22.13). La conocida evolución pone ahora en lugar destacado la actividad preventiva sobre otros trastornos, como la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial, la arterioesclerosis, otras afecciones cardiovasculares, las neoplasias y los defectos de visión y audición (cribado con otoemisiones y confirmación con potenciales evocados). En el origen de ellas pueden actuar alteraciones precoces en la infancia, si bien la mayoría son procesos patológicos que alcanzan la mayor incidencia en la edad adulta.

Significado de la pediatría del desarrollo. Entre los años 1960 y 1980 del siglo XX tuvo un especial relieve, como reacción al relativo abandono de su contenido en una pediatría científica muy tecnificada. No es más que la parte de la pediatría que trata del proceso de maduración desde la vida intrauterina hasta su final en la adolescencia, abar-

cando tanto el aspecto estructural de los órganos y aparatos, como su función y referido este proceso por igual a niños sanos y a los que tengan alguna anomalía en el desarrollo. Conviene distinguir entre desarrollo y maduración. Si el primero es la capacidad de manifestar la suma de todos los diversos niveles funcionales en cualquier momento de la vida, la maduración expresa el mecanismo básico del desarrollo, de modo que en su faceta más interesante se resume en el niño en la elaboración gradual de la estructura y función del sistema nervioso, como base biológica imprescindible para el proceso del desarrollo. A su vez, el desarrollo será el resultado de la interacción de la biología y el ambiente, lo que viene a ser equivalente a naturaleza y educación. Ambos están muy unidos: los factores ambientales, incluida la alimentación, pueden condicionar el desarrollo de algunas funciones, así como su ritmo general, mientras los factores biológicos del organismo pueden modular el estímulo ambiental, hasta bloquearlo, disminuir o aumentar según los casos.

Actividades potenciadas por la pediatría del desarrollo. Comprenden: a) promover un estado óptimo de salud física y mental en todos los niños; b) diagnóstico precoz y tratamiento de las posibles deficiencias físicas, sensoriales y psíquicas; c) causas de estos trastornos y los medios para prevenirlas. Esto significa para el pediatra un *cambio de mentalidad* para asumir tareas en cierto punto nuevas, incluyendo en su trabajo diario técnicas para el estudio del desarrollo. El pediatra está en inmejorables condiciones para iniciar una *detección precoz de los trastornos del desarrollo*. Se plantea hoy si existe lo mismo que en el crecimiento, una aceleración del desarrollo, es decir, una tendencia a alcanzar antes algunas adquisiciones (en algunos estudios se comprueba que en cada generación el CI aumenta 10-15 puntos) o, lo que es más importante, si con programas adecuados es posible acelerar las adquisiciones y evitar los efectos perjudiciales de un ambiente familiar o social desfavorable e incluso las consecuencias de lesiones sufridas por el sistema nervioso en las épocas cercanas al parto o en los primeros meses de la vida.

Los llamados *programas de intervención primaria*, es decir, dirigidos a niños normales, pretenden alcanzar dichos resultados. En ellos se aplica al niño algo más que el contacto habitual con la familia, guardería o parvulario, actuando al mismo tiempo en lo posible sobre la familia y el ambiente. Esto se puede hacer en el consultorio del pediatra, en la casa, en la escuela o en centros especiales. Por ejemplo, a todas las madres en su primer hijo o bien a las que proceden de un nivel socioeconómico bajo, les beneficia el contacto temprano y amplio con su hijo y que en la revisión del niño durante el primer mes, el pediatra practique una escala de desarrollo. En el lactante mayorcito, es fácil aprovechar la consulta de revisión de salud o por los habituales trastornos menores, para aplicar *pruebas de desarrollo*, discutir los comportamientos sociales o aplicar las normas de estimulación precoz. Cuando son niños de elevado riesgo de padecer un trastorno del desarrollo, sea biológico (premature, asfisia en el parto) o ambiental (problemas psíquicos en la familia, bajo nivel sociocultural, marginación) se recurre a la intervención secundaria, más activa. Entre los programas de innovación en la práctica pediátrica tiene un destacado lugar esta orientación de la pediatría del desarrollo (*Healthy Steps* de la AAP, 2004).

PERSISTENTE INTERÉS DE LA PEDIATRÍA SOCIAL

Al margen de su presencia a lo largo de toda esta obra y de un estudio detallado más adelante (véase cap. 25.1), parece conveniente dejar previa constancia de la trascendencia de la pediatría social y su panorama actual, cambiante como el de toda la pediatría. La pediatría social, como quiere expresar su denominación, comprende los distintos aspectos que surgen al estudiar al niño en cuanto miembro de la comunidad o sociedad, es decir, todo lo concerniente a sus relaciones, sea enfermo o sano, con el entorno: familia, escuela, guardería, medio ambiente, sociedad en general. Se considera que la pediatría social, más que una especialidad de la pediatría, es un enfoque especial y un estado de ánimo peculiar al tratar la problemática infantil. Es muy característico de ella el trabajo en equipo, considerar al niño en su totalidad y actuar, no sólo sobre el niño, sino sobre la familia y la comunidad. Si en pediatría clínica es básico el binomio “médico-enfermo” y en puericultura el binomio “niño-madre”,

la pediatría social se fundamenta en el binomio “equipo sanitario-familia”, incluyendo el equipo, no sólo pediatras, sino otros profesionales sanitarios como enfermeras, psicólogos, pedagogos, epidemiólogos, sociólogos. Aunque la preocupación social aparece en todos los capítulos de la pediatría, el *panorama actual de la pediatría social en Europa* está dominado por las enfermedades sociales y la patología ambiental.

Se consideran *enfermedades sociales* las de una alta frecuencia, con las diversas consecuencias sobre la familia, la escuela y la sociedad, como pueden ser actualmente las enfermedades alérgicas, la patología psicosocial y los trastornos nutricionales; otras por su larga duración, por ejemplo, la epilepsia o la diabetes infantil; en otro grupo se trata de procesos de tratamiento con un coste elevado, y aquí conviene señalar las endocrinopatías, como el síndrome adrenogenital, el hipotiroidismo o el enanismo hipofisario. También influye la invalidez, con sus dificultades de adaptación: la subnormalidad y la parálisis cerebral son dos ejemplos notorios (véase cap. 25.4 de Discapacidad). Finalmente la enfermedad social es tal en cuanto afecta a un determinado grupo social, de ahí la importancia de la noción de riesgo: son grupos de alto riesgo los de países de baja renta, el cuarto mundo en las grandes ciudades, los niños de familias emigrantes, en paro, no escolarizados; grupos étnicos o sociales marginales, familias en crisis, madres adolescentes, padres con problemas de drogadicción y delincuencia.

La *patología ambiental* reflejará la acción o consecuencias del entorno físico y humano. Ejemplos actuales son: el síndrome de la guardería, la misma patología psicosocial, los accidentes e intoxicaciones, los efectos adversos de la separación matrimonial y divorcio de los padres, posiblemente los hijos de “matrimonios” del mismo sexo, la inadaptación escolar y el maltrato. Serán expuestos con detalle en la Sección 25.

La tendencia de la *pediatría en los comienzos del siglo XXI* es hacia una mejor consideración integral del niño, la importancia del ambiente con revalorización del núcleo familiar tradicional (sin olvidar que hay otros modelos de familia) y el binomio niño-familia, la promoción de la salud, el predominio preventivo, los aspectos bioéticos crecientes y, en suma, la defensa del niño y la visión continua de su trascendencia en el futuro adulto, tanto a título individual, como en la comunidad. Podría ser considerada como la *nueva pediatría* o, tal vez mejor, *biopediatría* que, como toda la biomedicina parece ofrecer una cierta garantía de ver la salud como principal objetivo y advertir acerca de los riesgos de una excesiva tecnificación en el cuidado del niño sano o normal.

Derechos del menor. En 1989 al cumplirse el 30 aniversario de esta declaración, una convención sobre este tema amplió en cantidad y calidad los derechos del niño, es decir, del menor de 18 años. Los principales párrafos de la resolución adoptada el 20 de noviembre de 1959, en el curso de la 841 sesión plenaria, por la Asamblea General de las Naciones Unidas han sido ampliados y confirmados: el niño, en razón de su falta de madurez física e intelectual, *tiene necesidad de una protección especial y de cuidados especiales*, con una protección jurídica apropiada, tanto antes, como después del nacimiento. Esta protección especial ya fue enunciada en la Declaración de Ginebra de 1924 sobre los Derechos del niño y reconocida en la Declaración universal de los derechos del hombre.

Destacan los siguientes conceptos: la humanidad debe dar al niño lo mejor de sí misma, a fin de que éste tenga una infancia feliz y se beneficie de una serie de derechos. Todos los niños deben gozar de unos especiales derechos sin distinción o discriminación fundada en la raza, el color, el sexo, la lengua, la religión, las opiniones políticas, el origen nacional o social, la fortuna o el nacimiento. El niño debe beneficiarse de una protección especial, en el plano físico, intelectual, moral, espiritual y social. Debe crecer y desarrollarse en forma sana gracias a una atención prenatal y postnatal adecuadas. Tiene derecho a una alimentación, a una habitación, a esparcimiento (juegos) y a cuidados adecuados. Debe recibir tratamiento y cuidados médicos especiales. Debe crecer bajo el cuidado y la responsabilidad de unos padres (padre y madre). El niño de corta edad no debe ser separado de su madre. El menor tiene derecho a una educación. Debe ser de los primeros en recibir protección y socorro y será protegido contra toda forma de abandono, de crueldad y de explotación así como ser protegido contra las prácticas que pueden llevar a la discriminación racial, religiosa o de cualquier tipo.

ASPECTOS FORMATIVOS Y DOCENTES EN PEDIATRÍA

Para enseñar y aprender pediatría habría que contestar unas preguntas básicas: *¿Qué debemos enseñar?*: el contenido actual de nuestra especialidad en sus diversas vertientes. *¿Para qué enseñar?*: para alcanzar unos objetivos sanitarios de acuerdo con las necesidades de cada lugar y en cada momento. *¿A quiénes enseñar?*: los destinatarios de la docencia en fase pregraduado, pero también en la especialización y en la imprescindible formación continua, sin olvidar la educación sanitaria a todos los niveles, en especial los pacientes y familias. *¿Cómo enseñar?*: modificando las estrategias metodológicas, sin limitarse a la clase teórica, aunque sea apoyada con métodos audiovisuales y con presentación de casos problema. Métodos más actuales son la enseñanza a través del caso problema y más aun la enseñanza a distancia, que no parece apropiada para la fase de licenciatura, pero puede tener un sitio cada vez más evidente en la formación de especialistas. *¿Con qué enseñar?*: aprovechando al máximo los recursos docentes, humanos, pero también materiales y no sólo dentro del hospital. *¿Cuándo enseñar?*: en el tiempo dedicado específicamente para la formación médica y pediátrica, pero igualmente en toda oportunidad y con el ejemplo. *¿Quién debe enseñar?*: todos los médicos o pediatras de algún modo, pero para una mayor eficiencia hace falta vocación, preparación y dedicación, es decir, también la enseñanza es una especialización.

Consecuencia obligada de su situación científica y profesional es la necesidad de *mantener la destacada consideración universitaria de la pediatría*, ya reconocida cuando se equiparó a la cirugía, patología médica y obstetricia, como *disciplinas clínicas básicas*, a las que se suele asociar a veces la psiquiatría. Se consideran 400 horas como tiempo ideal aceptado (mínimo de 300 horas), con adaptación a las directrices de Bolonia, para la enseñanza de la pediatría en el período de pregrado y de cuatro años como mínimo para los postgraduados que deseen especializarse como pediatras, a lo que habría que añadir un promedio de dos años para obtener la formación necesaria para una acreditación especial en una de las *subespecialidades pediátricas*. Por otra parte, la pediatría sufre las generales condiciones deficitarias para una enseñanza correcta, en la que se conjuguen con acierto la práctica y la teoría: el enseñar a hacer y el enseñar a pensar y discurrir. No obstante y a pesar de las deficiencias docentes, se comprueba que hay bastante paralelismo entre las calificaciones obtenidas durante la licenciatura y la eficacia posterior en la medicina clínica.

Objetivos de la formación pediátrica. Deben plantearse teniendo en cuenta los problemas sanitarios existentes y los recursos posibles. Así destacan como *objetivos generales* los conocimientos teórico-prácticos de pediatría (básica para la fase de formación integral polivalente en pregrado), el estímulo de la investigación y establecer las bases para una posible y ulterior especialización postgraduada y, como *objetivos particulares*, el conocimiento del niño normal, el niño enfermo, el niño en la comunidad y las técnicas de diagnóstico y tratamiento en medicina infantil. Es imprescindible contar con un previo caudal de actitudes (capacidad psicofísica, cualidad innata, vocación, dedicación, aptitud adquirida) y conocimientos tanto de formación teórica, como de experiencia clínica.

El *programa debe* sufrir una continua evaluación, tanto por los que forman parte de él, sean profesores o alumnos, como por los organismos de supervisión externos. Tal vez sería útil hacer tres grandes apartados, dividiendo el extenso terreno de la pediatría en: 1) *problemas de alta prevalencia*, incluido el niño sano y la mayor parte de la pediatría de atención primaria; 2) *patología de mediana prevalencia*, como la que obliga a la hospitalización, desde una apendicitis a una meningitis; 3) *enfermedades raras o de baja prevalencia*, excepcionales a título individual pero en conjunto de progresivo peso en la asistencia, como las *metabopatías congénitas*.

Enseñanza continua o continuada. Es aspecto del mayor interés actual. Parece preciso también revisar e implantar, con carácter cada vez más formal. Un mínimo de 60 horas anuales ha sido preconizado por las instituciones encargadas de armonizar la formación y titulación de los pediatras en los países de la Unión Europea. Sus prioridades serán establecidas de acuerdo con las necesidades sanitarias, los recursos docentes

y el rendimiento médico. Como en todo lo referente a la enseñanza, se tropieza con diversos obstáculos: excesivo conservadurismo, resistencia burocrática, falta de modelos conceptuales claros, la misma complejidad del cambio y siempre la escasez relativa de recursos.

Puntos básicos para la enseñanza pediátrica. Entre otros muchos se podrían destacar: a) dar mayor importancia a la enseñanza práctica (solución de casos o problemas) y realizar la enseñanza integrada en aquellas materias en que sea posible; b) adaptar el número de alumnos, no sólo a las necesidades asistenciales, sino a las posibilidades técnicas científicas y docentes de cada centro; c) conseguir un profesorado suficiente en número, preparación y, sobre todo, con probada vocación docente; d) estímulo del autoaprendizaje, ya que la misión del docente es ayudar a que otros aprendan y tal vez la clave sería “enseñar menos, para que el alumno aprenda más”; e) considerar todos los niveles de enseñanza, ya que los fracasos de la moderna pediatría pueden estar a veces en un empleo incorrecto o tardío de los eficaces métodos de diagnóstico y tratamiento, pero en otras ocasiones los resultados poco satisfactorios serán debidos a circunstancias adversas individuales, familiares o ambientales y a la cabeza de ellas en muchos países sigue estando la errónea educación sanitaria. Por ello, todo médico y, muy especialmente, el que tenga bajo su responsabilidad el cuidado de niños sanos y enfermos, debería aceptar entre sus obligaciones la de enseñar.

PERFIL HUMANO Y PROFESIONAL DEL PEDIATRA

La pediatría es una de las especialidades médicas más estimulantes. De ahí que los pediatras sean generalmente médicos entusiastas, que cumplen sus misiones de buen grado, a pesar de su creciente complejidad, asumiendo sus tareas como abogados del niño, aunque esto suponga enfrentarse con los adultos que le rodean, a veces hasta con los mismos padres. Deberán luchar para que, además de todas las actuaciones clínicas y preventivas, la infancia siga siendo una etapa feliz y fabulosa de la vida, cuando todo es maravilloso y la ilusión continua. En una época de pragmatismo y materialismo, el pediatra procurará conservar unas buenas dosis de romanticismo, de tolerancia, de paciencia, de sencillez e incluso de candor. Así conocerá mejor que nadie el mundo del niño, aunque a menudo éste le pague de entrada con su rechazo, mirándole en la primera consulta con extrañeza, curiosidad y casi siempre temor, lo que justifica reacciones bien conocidas y difícilmente superables, por los que no tienen las cualidades del pediatra, un médico que entiende y ama a los niños (¡pero no demasiado!), que se encuentra a gusto entre los menores y que pronto se hace querer por ellos. Debe incluso aceptar la *amplitud de su trabajo*: no se trata sólo de curar las numerosas y pequeñas enfermedades, sino también de vigilar la alimentación y nutrición, controlar el crecimiento y desarrollo, velar por la adaptación a la familia, escuela y sociedad y protegerlo de infecciones, alergias, traumatismos y toda clase de agresiones. En su actividad diaria el “médico de niños” sabrá obtener, con rapidez y delicadeza, los datos de la peculiar sintomatología, siempre rica y veraz. Igualmente en el trato con las madres y familiares debe ser paradigma de comprensión y humanismo. Tal vez deba existir para todo esto una tendencia previa, predisposición o vocación, pero la mayor parte de estas cualidades pueden ser adquiridas con la práctica y el ejemplo de los maestros.

El pediatra es un médico, con *preparación especializada* de postgrado durante un mínimo de 4 años, que le capacita para resolver los problemas clínicos, promocionar la salud de la población infantil y trabajar como integrante o coordinador de equipos multidisciplinarios de salud, cumpliendo las exigencias de toda preparación médica: formación adecuada, información actualizada y dominio de la tecnología. Cuenta con *algunas ventajas*: el paciente, la ayuda de la familia, el buen pronóstico, los excelentes resultados terapéuticos. Incluso algún estudio ofrece una opinión favorable de los estudiantes, añadiendo otras connotaciones positivas: la enseñanza de la pediatría no es decadente, su comprensión intelectual es fácil, el grupo de pediatras resulta menos materialista, emocionalmente más estable, habla menos y no “conceptualiza” demasiado el objeto de su estudio.

En la actualidad, tropieza también con *serios obstáculos*: en primer lugar, el comentado descenso de la natalidad y el continuo cambio de la morbilidad y también la interferencia de otros profesionales. Los médicos generalistas, los médicos de familia y los mismos cultivadores de diversas especialidades conocen quizá cada vez mejor (ja pesar de tantas deficiencias docentes!) la patología pediátrica, y están en disposición de intentar la asistencia de niños, a lo que también se sienten atraídos por aquellos aspectos más gratificantes de la patología del menor. El descenso en el trabajo del pediatra tal vez se acusa más en la pediatría de atención primaria o extrahospitalaria, ya que la complejidad de los métodos diagnóstico-terapéuticos y otras consideraciones impulsan a las familias y médicos a llevar los niños al hospital. Ante esto, conviene *prestar atención a otras edades (adolescencia)* y otras áreas hasta ahora menos valoradas, como la preventiva, la social, la psicológica y del desarrollo. El hospital pediátrico actual debería atender los cuidados intermedios e intensivos, evitando la asistencia de trastornos leves, de mediana gravedad o mínimos. Éstos pueden corresponder a centros de asistencia primaria o bien a unidades de observación y hospital de día, residencias paralelas o la naciente hospitalización a domicilio. Es preciso que el pediatra siga siendo el médico más capacitado para atender al niño sano y al enfermo, ante los intentos de la administración de quitarle relieve y concederla a otros especialistas. A pesar de una cierta incompreensión, la pediatría general y la de atención primaria no pueden desaparecer. En realidad el pediatra es el mejor invento del siglo XX en relación con el niño. La incorporación creciente de *mujeres como pediatras*, hasta constituir una gran mayoría, debe influir en las orientaciones profesionales, incluyendo la posibilidad de una dedicación parcial, compatible con otras obligaciones y tal vez remedio contra el creciente desgaste profesional (*burnout*).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Pediatric residents career intentions: data from the leading edge of the pediatrician workforce. *Pediatrics* 2002; 109: 182-8.
- Bongaarts J, Bulatao RA. Beyond six billion: forecasting the world's population. *National Academy Press*, 2001.
- Cruz-Hernández M. Principios básicos y perspectivas en pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Cruz-Hernández M. Situación cambiante de la enseñanza de la pediatría. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 30-4.

- Cruz-Hernández M. Formación y competencias del pediatra ante las enfermedades raras. *Aula Médica Pediatría*. Madrid, 2004.
- Cull WL, Mulvey HJ, O'Connor KG et al. Pediatricians working part-time: past, present and future. *Pediatrics* 2002; 109: 1015-20.
- Davies H, Hall DMB, Harpin V et al. The role of distance learning in specialist medical training. *Arch Dis Child* 2005; 90: 279-83.
- Englander R, Caraccio C, Zalneraitis E et al. Guiding medical students through the match: perspectives from recent graduates. *Pediatrics* 2003; 112: 502-5.
- Forrest CB, Majeed A, Weiner JP et al. Referral of children to specialist in the United States and the United Kingdom. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 279-85.
- Freed I, Nabra TA, Venus PJ et al. Changes in the proportion and volume of care provided to children by generalist and subspecialists. *J Pediatr* 2005; 146: 14-9.
- Goodyear HM. Problem bases learning in a junior doctor teaching programme. *Arch Dis Child* 2005; 90: 275-8.
- Gracia D. Los fines de la medicina en el umbral del siglo XXI. En: Como arqueros al blanco. Estudios de bioética. Madrid. Triacastela, 2004.
- Katz M, Rubino A, Collier J et al. Demography of pediatric primary care in Europe. Delivery care and training. *Pediatrics* 2002; 109: 788-96.
- Landrigan CP, Srivastava R, Muret-Wagstaff S et al. Impact of the health maintenance organization hospitalist system in academic pediatrics. *Pediatrics* 2002; 110: 720-8.
- López Franco M, Rodríguez Núñez A, Fernández Sanmartín M et al. Síndrome de desgaste profesional en el personal asistencial pediátrico. *An Pediatr* 2005; 62: 248-51.
- OMS. Informe sobre la salud en el Mundo 2005. Ginebra. 2005.
- Shipman SA, Lurie JD, Goodman DC. The general pediatrician: projecting future workforce supply and requirements. *Pediatrics* 2004; 113: 435-42.
- Sociedad Española de Educación Médica. Recomendaciones para un nuevo proceso de reforma curricular en las facultades de medicina españolas. *Educación Médica* 2005; 8: 3-7.
- Spencer N. Social, economics and political determinants of child health. *Pediatrics* 2003; 112: 704-6.
- Tamblyng R, Abrahamowicz M, Dauphinee WD et al. Association between licensure examination scores and practice in primary care. *JAMA* 2002; 288: 3019-26.
- UNICEF. Estado mundial de la Infancia. Ginebra, abril, 2006.
- Zuckerman R, Parker S, Kaplan-Sanoff M et al. Healthy Steps: a case study of innovation in pediatric practice. *Pediatrics* 2004; 114: 820-6.

1.2 Problemas de bioética en pediatría

M. Cruz-Hernández

Existen antecedentes desde hace más de 4.000 años y consta la enseñanza de la ética en las primeras universidades europeas; pero en nuestros días ha sido necesario individualizar la bioética y la ética pediátricas en particular, debido a nuevas demandas de la pediatría, como de toda la medicina moderna: no sólo en su labor asistencial, sino también en la investigadora y docente. La finalidad de la ética médica es analizar los conflictos morales que ocurren en la práctica médica y en la investigación, de modo que ahora los aspectos éticos impregnan todas las relaciones entre médicos, pacientes y sus familias. En toda práctica pediátrica, sea clínica, preventiva o social, pueden surgir problemas y a veces dilemas éticos, que van aumentando a medida que la tecnología es más compleja. Los que practican una medicina moderna al mayor nivel asistencial y con todas las garantías, como suele ocurrir en los grandes hospitales, tienden a considerar innecesaria la bioética, lo mismo que cuando se mantiene el clásico paternalismo médico. Incluso se teme que podría ser un arma coercitiva en manos de la Administración.

Desechadas las mencionadas objeciones y aceptada la trascendencia de los aspectos éticos, hay que buscar la forma de incluirlos, no sólo en la práctica médica sino, de forma eficaz, en los programas docentes, de modo que la bioética pediátrica sea una orientación que impregne toda la actividad clínica y científica. De esta forma el pediatra se acostumbra a proteger al niño, cosa que ya venía haciendo, y al mismo tiempo se defiende a sí mismo frente a posibles reclamaciones o sanciones.

ALGUNOS HITOS HISTÓRICOS

Durante muchos siglos, casi hasta nuestros días, fue suficiente el muy conocido *Juramento hipocrático* para regular la compleja relación entre el médico y su paciente, bajo un clima de una mutua confianza. Considerado como el primer documento de bioética, en su segunda parte expone este juramento las obligaciones con los enfermos, mientras al principio está dedicado a las normas relativas a las relaciones con maestros, colegas y familiares, algo que tampoco se debería olvidar. Derivaciones conocidas son el "*Juramento Asaph*" en el mundo hebreo y el "*Carata Samhita*" en la India, para llegar a la bella "*Plegaria del Médico*" de Maimónides, que entre otras frases de actualidad cita: "haz que mis enfermos tengan confianza en mí y en mi arte, y que sigan mis consejos y mis prescripciones" y termina con "que yo pueda hoy descubrir en mi ciencia unas cosas que ayer ni llegaba a sospechar".

Difundidos estos principios y enriquecidos por el cristianismo, fueron escasas las aportaciones en el mundo occidental hasta el siglo XIX. De manera paralela a los grandes cambios científicos y sociales, toda la

medicina experimentó modificaciones trascendentales, como ya fue señalado al describir los fundamentos de la pediatría científica (véase cap. 1.1). Percival, considerado como el padre de la moderna ética médica, en su libro *Medical ethics* planteó bastantes temas de los llamados actualmente de bioética asistencial. Preconizó aunar la ternura con la firmeza, la condescendencia con la autoridad y siempre dentro del binomio "benevolencia y deber". Marcó una impronta indudable, culminando con las aportaciones de Potter, el primero que utilizó el término de *bioética*, equivalente a una nueva ética en medicina.

Algunas interesantes aportaciones previas del mundo latino o de las antiguas civilizaciones mediterráneas, además de Hipócrates, comprenden el código de Hammurabi (Babilonia), el papiro de Ebers (Egipto), la obra de Isidoro de Sevilla, la de Maimónides en Córdoba o la de Arnau de Vilanova, hasta Maraño, que defendió la conveniencia de atender al dictado de la propia conciencia. Acontecimientos históricos más recientes, considerados *desencadenantes de la nueva ética* son el dramático proceso de Nuremberg; las *Declaraciones acerca de la ética*: carta o código de Nuremberg (1947), Declaración de la Asociación Médica Mundial (Ginebra, 1948), Declaración de Helsinki I (1964), Oslo (1970), Revisión de Helsinki II (1975), Declaración de Ética en Medicina Crítica, Tokyo (1975), Hawai (1977), Congreso Mundial (Madrid 1990), etc. Igualmente las aportaciones en los Congresos Internacionales de Pediatría de Manila y Barcelona (1980), la Conferencia Internacional de la IPA en París y el coloquio sobre "Ética y Pediatría" en el Centro Internacional de la Infancia, con aportación fundamental de P. Royer (1982), la Sesión Plenaria sobre "*Current Problems in Pediatrics Bioethics*" del Congreso Internacional de Pediatría de Honolulu (1986), Congreso dedicado por la APEE a "*Bioethics in Paediatrics: educational aspects*" (Barcelona, 1998) y luego la presencia constante en reuniones científicas, congresos y publicaciones, como refleja la nota bibliográfica.

Muchos *progresos de las ciencias médicas* han conllevado problemas de este tipo y han hecho necesario enfatizar los estudios de ética médica, ante el incremento rápido de los conocimientos científicos (siempre por delante de las normas jurídicas), la renovación continua de la tecnología, sea para el tratamiento, la prevención y el diagnóstico y lo mismo cuando se trata de procedimientos farmacológicos como de los quirúrgicos. La *catástrofe de la talidomida* en 1962 fue otro hecho a destacar, lo mismo que otras *embriopatías yatrogénicas*, la irrupción de *nuevas enfermedades* con claras connotaciones éticas, como el SIDA, los progresos en *neonatología* con la posibilidad de recuperar los prematuros extremos (hasta con peso inferior a 300 g), pero a expensas de secuelas, el incremento de los *traumatismos craneoencefálicos*, como nueva causa de coma prolongado y muerte cerebral, diversas técnicas de *cuidados intensivos*, los *trasplantes de órganos* y la *nueva genética*. Con todo lo que tienen de indudable avance en la medicina actual, conllevan ciertamente, junto a la solución de problemas vitales y la curación de graves enfermedades, la aparición de *dilemas éticos*. Tanto es así que no se concibe ya una actividad médica importante sin su correspondiente evaluación ética. Consecuencia lógica es la difusión de los institutos de bioética, de las revistas especializadas, libros y congresos, así como diversos estamentos oficiales como la Comisión Asesora de Bioética en los Departamentos, Consejerías o Ministerios de Sanidad o los comités de bioética. A la luz de estas perspectivas, la organización médica ha debido redactar nuevos *códigos deontológicos*, sea a nivel mundial, estatal o regional. Otra cosa es que se cumplan aquí y en otros lugares. Por ejemplo, la detección prenatal del sexo hace que en China (2002) la proporción de niños/niñas al nacer, normalmente de 102/100, haya pasado en Pekín a 116/100 y en algunas regiones a 135/100, indicando que se utiliza la ecografía prenatal para eliminar una buena cantidad de fetos de sexo femenino. Igualmente, está comprobado en los países occidentales que con la fertilización *in vitro* o por inyección intracitoplasmática del espermatozoides los niños así nacidos tienen doble frecuencia de malformaciones congénitas.

Es necesaria la difusión de la bioética. A las nuevas demandas de la medicina moderna, se unen las propias de la *Administración*, cuando siente la necesidad de tener una mayor protección frente a los conflictos. Los *profesionales* buscan ayuda ante dilemas asistenciales y defensa frente a reclamaciones. Los *juristas* constatan el crecimiento de sus interven-

ciones y las dificultades en la redacción de nuevas leyes. Los *farmacólogos* tropiezan con problemas en el ensayo de nuevos medicamentos, sobre todo en la edad pediátrica. Los *investigadores* necesitan normas para realizar su trabajo. Incluso los *autores científicos* deben cumplir nuevos requisitos para poder publicar.

DEFINICIONES BÁSICAS

El contenido de la bioética e incluso la terminología se apartan un tanto de lo habitual en medicina, por lo que conviene adelantar algunas definiciones:

Ética. Es la parte de la filosofía que trata de lo moral y de las obligaciones del ser humano.

Moral. Tiene ocho acepciones en nuestro idioma. La principal es como "ciencia que trata del bien en general y de las acciones humanas en orden a su malicia o bondad". Ética y moral no son idénticas por completo. Si la moral se refiere al bien y al mal, la ética sería la aplicación racional de estos valores.

Bioética. Consiste en la transferencia de la ética universal a todo lo concerniente a la salud. Potter la definió como utilización de las ciencias biológicas para mejorar la calidad de vida.

Ética médica. Según Walters es la ética dirigida al enfermo, con especial atención a delimitar lo que es bueno y cierto, de lo que se considera erróneo o malo.

Ética asistencial. Trata de los aspectos éticos más directos, especialmente terapéuticos, en el cuidado del enfermo.

Dilema ético médico. Está constituido por la necesidad de plantear una alternativa o elección, difícil y no totalmente óptima, entre dos opciones sean de tratamiento, diagnóstico o profilaxis.

Términos y conceptos derivados son:

Antinomia. Contradicción entre dos principios o preceptos, como la salvaguardia de la vida frente a mantener una buena calidad de vida.

Conciencia. Conocimiento interior del bien que se debe hacer y del mal que se procurará evitar. A veces será el último fundamento que tiene el pediatra para tomar o proponer una decisión.

Deber médico. Respeto de la vida humana, pero también de la dignidad de la persona, procurando atender tanto la salud a título individual, como la concerniente a la comunidad.

Deontología. Corresponde a la también llamada "moral profesional", o sea, un conjunto de normas de conducta acomodadas a un momento social e histórico determinado. De ahí que los códigos deontológicos de los colegios profesionales médicos sufran redacciones sucesivas.

Humanidad. Es la compasión que se siente ante las desgracias ajenas, conveniente en cualquier actuación médica terapéutica.

Integridad. La calidad de íntegro corresponde a la persona intachable o recta.

Justicia. Dar a cada uno su derecho. Una persona justa, para decidir ante un conflicto, tendría que ser no sólo *desapasionada* y *desinteresada*, sino también *omnisciente* (conocer todos los datos) y *omnipercipiente*, captando todos los aspectos implicados en la cuestión.

Prudencia. Supone proceder con la máxima cautela, precaución y discernimiento al distinguir lo bueno de lo malo en la toma de decisiones.

PRINCIPIOS BÁSICOS EN BIOÉTICA

Las cuatro normas básicas que presiden la actuación bioética son la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Cada una ellas lleva implícitas otras deducciones.

Respeto de la persona o principio de “autonomía”. Consiste en el acatamiento de la voluntad del paciente, si bien el menor suele ser representado por los padres.

Competencia. Es la capacidad del paciente para comprender las consecuencias de su decisión. Empieza a los 7 años, puede ser suficiente a los 12 y plena a los 14 y en el adolescente. El niño no es autónomo y no puede decidir por sí mismo. Son los adultos los que deben tomar las decisiones, con el riesgo, como ha venido haciendo la misma medicina, de optar siempre por la vida frente a cualquier otro valor. Actualmente los recursos terapéuticos pueden a menudo mantener con vida a un grupo de niños, con la consecuencia de prolongar su existencia y dejar graves secuelas y una mala calidad de vida. Estas situaciones constituyen *nuevos síndromes y nuevos epónimos*, tales como los enumerados en el Cuadro 1.2.1.

Paternalismo. Consiste en la interferencia sobre la libertad de una persona para decidir lo que es beneficioso para ella. Ha sido ejercido con toda la buena fe por los padres y médicos, pero es inaceptable cuando se trata de pacientes “competentes”, es decir, a partir de 12-14 años y en condiciones físicas y psíquicas adecuadas.

Consentimiento informado. Es el permiso para una investigación o actuación diagnóstica y terapéutica después de conocer de forma suficiente sus peligros y beneficios. Debe ser distinguido de la “no oposición” y del asentimiento (véase más adelante). El estudio permitido constituye una variante del anterior, en que la decisión para realizar una investigación es dada por un organismo autorizado.

Beneficio para el paciente (principio de “beneficencia”). Consiste en buscar el mayor bien posible para el enfermo, evitando los eventuales riesgos y por encima de cualquier otra consideración. Se partirá de la *confidencialidad*, es decir, la información sólo debe ser dada al paciente y no será difundida sin su permiso. Los menores están representados por los padres (excepciones: adolescentes, casos de malos tratos). Es el “secreto médico”. A veces existirá un *conflicto de intereses*: por ejemplo, del niño frente a los padres, los cuidadores o la misma comunidad. No puede faltar la *veracidad*, o sea, decir la verdad como norma imprescindible en la relación médico/enfermo. Puede ser parcial, pero la información nunca será falsa.

Sin maleficencia. Aunque parezca reiterativo, es bueno destacar este principio básico, derivado del anterior, evitando hacer el mal sea por daño al enfermo (iatrogenia) o por las implicaciones sociales al no considerar la relación costo/beneficio. Comprende, como concepto más interesante y reciente, la *futilidad*, es decir, la práctica de esfuerzos terapéuticos innecesarios o contraindicados, que conducen a la obstinación o ensañamiento terapéutico, que acaba por perjudicar al paciente.

Justicia. Se refiere en ética al derecho del paciente a recibir los mejores cuidados médicos posibles. En el caso de los menores están definidos en los *Derechos del niño* (véase cap. 1.1).

En general, el niño y su familia suelen actuar guiados ante todo por el principio de autonomía, mientras el pediatra tiende a colocar en primer lugar la beneficencia. La sociedad debería atender a la justicia, pero es sabido que el Derecho unas veces utiliza la autonomía (al permitir la interrupción voluntaria de la gestación) y en otras circunstancias opta por la beneficencia, por ejemplo, al interrumpir una huelga de hambre. Algunos propugnan que por encima de la aplicación de los “principios” estaría el juicio moral de médico que sabe actuar correctamente, según su conciencia.

Un *resumen del método* aconsejable en bioética es: 1) ante un determinado problema, se toma en consideración la ley moral, el derecho humano fundamental y la regla de oro “actúa con los demás como qui-

Cuadro 1.2.1. Primeros síndromes bioéticos

S. Baby Doe	Trisomía 21 con atresia esofágica no operada
S. Baby Jane Doe	Mielomeningocele no intervenido
S. Baby Fae	Xenotrasplante cardíaco
S. Baby Houle	Malformaciones múltiples (operado por decisión del juez)
S. Baby M	Madre “de alquiler” (maternidad subrogada)
S. Gillick	Derecho a recibir anticonceptivos (chica menor de 16 años)
S. Martín Salgo	Parálisis consecutiva a aortografía: consentimiento informado insuficientemente
S. Roe vs Wade	Decisión de interrupción voluntaria del embarazo
S. Sidaway	Riesgo de laminectomía: consentimiento informado insuficientemente

sieras que actúen contigo”; 2) consideración del componente subjetivo, la valoración objetiva (tabla de valores y derechos humanos) y los posibles conflictos con los principios básicos de autonomía, beneficencia y justicia; 3) ponderar sucesivamente la bondad subjetiva, la objetiva y los conflictos derivados o consecuencias; 4) toma de la decisión considerada oportuna, con su justificación moral (acto obligado, permitido o prohibido). También se crean a partir de este esquema, no sólo una manera de actuación en un paciente concreto o individual, sino normas o principios de aplicación colectiva o general.

ÉTICA Y ENSEÑANZA

Para evitar un desfase entre lo aprendido en la facultad y la realidad práctica, uno de los aspectos a reformar en los estudios de medicina y otras profesiones sanitarias es dar relieve suficiente a los estudios de bioética, con la adquisición de los conceptos fundamentales y los recursos para solventar los diversos problemas. El ideal sería, como en los aspectos preventivos y sociales, incluir estos temas en el contexto de cada especialidad, y no crear una nueva. Los matices son múltiples, empezando por algo ya incluido en el juramento hipocrático: todo médico debe enseñar. Por tanto, no aceptar esta obligación puede significar un problema ético y ni que decir tiene que lo es para aquel que une este deber a su vocación y su profesión, es decir, el profesor. Hay que llegar a este nivel académico básico como una culminación de una carrera docente, no como un premio a un *curriculum* brillante. El profesor, a su vez, puede tener dilemas éticos al intentar asumir simultáneamente educación y calificación, investigación y asistencia. Se constata todavía un *retraso en los estudios bioéticos*. En parte corresponde a ser una ciencia joven, pero hay más razones: falta de profesorado bien formado, excesivo relieve de la enseñanza clínica, dificultad en la selección de los futuros médicos y pediatras, para elegir a los capacitados vocacional y moralmente y no sólo técnicamente, problemas para establecer unos modelos éticos de valor universal, insuficiente sensibilización de los estudiantes y médicos sobre la trascendencia de las normas éticas, su impacto sobre la medicina y la creciente solicitud por la comunidad.

Objetivos de la educación en bioética. Comprenden el estímulo del sentido moral; los métodos que se deben seguir para el descubrimiento y análisis de los problemas éticos; desarrollo de la responsabilidad personal y de la obligación moral; tolerancia frente a las discrepancias y dudas; vencer la resistencia a utilizar el lenguaje propio de la ética y aceptar su complejidad. El médico debe deslindar las implicaciones emocionales, sin imponer los criterios morales propios, así como explorar y negociar detenidamente las distintas opciones y distinguir lo cierto de lo dudoso.

Es interesante no confundir la *conducta médica correcta* con lo éticamente correcto, ya que la primera se refiere a las normas que deben regir la actuación ante el paciente y las relaciones con otros médicos. Es preciso, además, familiarizarse con la bibliografía y los principios básicos de la ética, anotando su aplicación y las normativas mínimas en relación con los ensayos clínicos, la investigación y los dilemas éticos de la clínica pediátrica.

Deben subrayarse algunos aspectos.

Dilemas éticos en la edad neonatal

Destacan los referentes a tratar o no tratar al prematuro extremo; asistir plenamente o no al neonato con graves malformaciones o deficiencias; la cirugía fetal frente a la cirugía neonatal, o el establecimiento de los límites de viabilidad.

Neonato con graves malformaciones. Es una de las situaciones que plantean más dificultades y, por tanto, supone una dura prueba, tanto para los padres, como para el personal sanitario y todos los implicados directa o indirectamente, es decir, toda la comunidad. Dada la posible detección y prevención a nivel prenatal, los fallos en esta etapa pueden tener aspectos éticos y, más aún, jurídicos. Por otra parte, es posible el tratamiento eficaz actual de algunos cuadros malformativos considerados, hasta no hace mucho, como incompatibles con la vida, por ejemplo, una hipoplasia del corazón izquierdo. En orden cronológico destaca el “síndrome baby doe” de una trisomía 21 con graves malformaciones digestivas, que falleció a los 6 días de vida, al negar los padres el consentimiento para la intervención quirúrgica, desencadenándose una intensa controversia y disposiciones legales contradictorias. Desde 1984, en EE.UU. se acepta el Acta de Tratamiento y Prevención de la Negligencia y del Abuso Infantil. El Cuadro 1.2.2 ofrece algunos datos para ayudar al diálogo bioético ante la problemática del RN malformado.

Para una pauta terapéutica propuesta de forma razonable por el médico, aunque sólo pretenda mejoría, además de la corrección de las condiciones que constituyen una amenaza vital, existirían algunas *excepciones que permiten su rechazo*. Éstas son si la terapéutica se considera inhumana o inútil, si sólo es capaz de prolongar la vida, retrasando la muerte, o cuando existe un coma irreversible. Son de especial utilidad las normas dictadas por la Academia Americana de Pediatría, así como diversas aportaciones nacionales. Todavía hay notorias diferencias en el enfoque de esta decisión, ya que son muchos los matices clínicos desde la anencefalia a la espina bífida, desde el síndrome de Down complicado a las gonosomopatías sin defectos añadidos. Intervienen de manera poderosa factores ambientales: religión, demografía, situación social, número de hermanos, antecedentes históricos. La solución del dilema no será exactamente igual en un país desarrollado o en uno de baja renta, ni tampoco lo mismo en Europa que en Asia.

Como norma general se debería optar por un *planteamiento individual*, atendiendo lo mejor posible a cada paciente y con todos los recursos disponibles, para dejar de aplicarlos cuando la evolución demuestra su ineficacia o el riesgo cierto de graves secuelas neurológicas. Algunos neonatólogos preconizan este *tratamiento intensivo a ultranza* de todos los casos, con el aspecto positivo de salvar alguna vida, pero también con la vertiente negativa de favorecer más secuelas irreversibles. En bastantes países se acepta un *criterio estadístico*, evitando el tratamiento cuando el porcentaje de curaciones sea mínimo, para no prolongar la vida inútilmente y favorecer la gran invalidez, aunque suponga la eventualidad de perder algún caso recuperable. En tan difícil elección se enfrentan de nuevo los dos criterios básicos de la antinomia “vida frente a calidad de vida”. Respecto a la primera, frente al “vitalismo” o defensa de la vida sin atender a otros condicionantes, la decisión debe apoyarse en unas actualizadas *indicaciones médicas*, siempre que se tengan en cuenta los principios de beneficencia y de no discriminación, como negar un tratamiento ante la existencia de alguna deficiencia, tal vez no demasiado importante.

En cuanto a la *calidad de vida*, se tendría que calificar adoptando en lo posible la perspectiva del mismo niño y obviar tanto un sobretratamiento innecesario (obstinación terapéutica), como un infratratamiento. Para definir la calidad de vida se toman en consideración, no sólo el criterio individual de los familiares, sino unas posibles *normas medias*: no tan altas, como la capacidad de tener un trabajo cualificado, ni tan bajas que vean aceptable una vida en coma permanente, pero sí es lógico plantearse la existencia potencial para las relaciones humanas.

En general, *resultará más fácil evitar un tratamiento* (fundamento de los casos Baby Doe y Baby Jane Doe), que retirarlo una vez iniciado.

Cuadro 1.2.2. Recién nacido con malformaciones graves. Ayuda al diálogo bioético

A) No iniciar tratamiento Exitus letal cierto (anencefalia) Pronóstico funcional pésimo (displasia tanatofórica)
B) Interrupción del tratamiento Esperanza de vida muy corta (síndrome malformativo múltiple por cromosomopatía) Supervivencia con ínfima calidad de vida (malformación grave del SNC)

Cuando se llega a esta solución, pocos son los que apoyan la *eutanasia activa*, que estaría en contradicción con el concepto de no maleficencia y favorecería posibles abusos y errores lamentables. La mayoría opta por mantener un mínimo de cuidados paliativos, de dignidad y de confort, sin medidas extraordinarias, hasta que tenga lugar el *exitus*. Como siempre, será de valiosa ayuda el asesoramiento del *Comité de Ética Asistencial*, aunque se trate de cuestiones sometidas a continua revisión. En fecha reciente se comunica que en Holanda 22 niños afectados de formas graves de espina bífida sufrieron prácticas de eutanasia.

Tratamiento del prematuro. Destaca en neonatología por su frecuencia actual el dilema de reanimar a los prematuros extremos. La variación en el *límite de viabilidad*, conforme han mejorado los métodos y resultados terapéuticos, es un paradigma de la necesidad de una continua revisión, tanto de los criterios clínicos como de los éticos. Aunque puedan existir riesgos, la asistencia del prematuro, en ausencia de otras anomalías importantes, no se discutirá y se hará completa si pesa más de 700 gramos y tiene una edad gestacional (EG) superior a 25-26 semanas. No sería correcto reanimar —siempre de acuerdo con los comentados criterios estadísticos— cuando pesa menos de 500 gramos o la EG está por debajo de 23-24 semanas. En el grupo intermedio (peso entre 500 y 700 gramos y EG entre 23 y 25 semanas) se propone la reanimación respiratoria pero, si no responde, cabría evitar la cardiocirculatoria (masaje cardíaco, fármacos vasoactivos). Inútil es insistir en la conveniencia de individualizar al máximo los incesantes progresos, ya que hay recuperados sin secuelas niños que pesaron menos de 300 g al nacer.

Otros procesos neonatológicos. Son aplicables, en general, las consideraciones precedentes a otras situaciones críticas en neonatología, como las graves infecciones complicadas con choque séptico, fallo multiorgánico y lesión cerebral irreversible; las extensas lesiones cerebrales por hemorragia intracraneal y la encefalopatía hipóxico-isquémica o encefalopatía neonatal; diversas enfermedades neuromusculares consideradas hoy como incompatibles con la vida; algunas metabolopatías; neumopatías neonatales complicadas con fallo respiratorio o irreversibles, sea en los síndromes de aspiración o en la enfermedad de la membrana hialina, además de los dos grandes síndromes antes analizados. En todo caso, se tendrían en cuenta: los principios fundamentales de la bioética, la consideración del estado actual de las posibilidades de tratamiento y pronóstico, la discusión con todo el equipo asistencial y la familia, así como el dictamen del Comité de Ética asistencial.

Dilemas en terapéutica

Es conocido el problema planteado en los enfermos graves, cuya familia *rechaza los recursos terapéuticos*, cuando sean considerados salvadores de vida. La jurisprudencia, cada vez más tolerante, deja amplia libertad al adulto. En el caso del menor se debe *pedir ayuda judicial* siempre que se den algunas condiciones: la enfermedad pone ciertamente en peligro la vida; existe un tratamiento eficaz; no se verá afectado el futuro psíquico y social; el pediatra responsable considera en conciencia que la vida del paciente debe ser salvada, unas veces con una transfusión de sangre, otras con la alimentación parenteral o la ventilación mecánica. Aunque en otro aspecto, merecen una consideración ética las posibilidades terapéuticas tan variables según el área sociogeográfica. Igualmente puede enfocarse, desde el punto de vista ético, la limitación de un tratamiento por motivo económico. Podría ser el caso de negar un tratamiento de prueba durante 12 meses con GH a un niño de baja talla idiopática.

Limitación del esfuerzo terapéutico. Es tema de creciente interés por lo que es preciso insistir en él, como concepto opuesto a la *obstinación terapéutica o ensañamiento en el tratamiento*. Se refiere, tanto a la restricción del comienzo de una medida de tratamiento, como al rechazo de su intensificación en el curso de la enfermedad de una determinada técnica durante los cuidados intensivos pediátricos. Tal es el caso de la reanimación cardiopulmonar y otras intervenciones de soporte vital (respiración mecánica, hemoterapia diversa, oxigenación extracorpórea), lo mismo que determinados fármacos (vasoactivos, antibióticos, citostáticos), en cuanto se considere que estos remedios sólo retrasan el *exitus*, estén o no dirigidos al factor etiológico principal, que ha desencadenado la situación crítica. En el caso del niño críticamente enfermo o en situación terminal, las dos consideraciones básicas son: la calidad de vida esperada y, sobre todo, el pésimo pronóstico vital. La situación presenta múltiples matices y puede ser muy diversa ya que, junto al *triángulo de pediatra-paciente-familia* está la jurisprudencia. El *jurista* actúa menos de lo que parece. Generalmente se trata de una discrepancia notoria entre el criterio del personal asistencial y de la familia. Uno u otro pueden solicitar la ayuda. También hay que considerar el *tipo de patología*. En un proceso agudo claramente irrecurable (prematureo extremo con distrés respiratorio grave y hemorragia cerebral) puede ser más fácil que en otro de evolución lenta, como la atrofia muscular espinal tipo I (Werdnig-Hoffmann), en la que una tercera parte de los pacientes pueden llegar a los 2 años de edad, pero sólo un 8% a los 10 años de vida, con la ayuda de respiración mecánica, que permite la vida, pero no impide graves deformidades y ausencia de movilidad en las 4 extremidades, además de numerosas complicaciones. Todos los implicados en la toma de decisiones se pueden beneficiar de unos protocolos de actuación, nacidos de los comités de bioética por ejemplo, si bien no se evita, una vez más, la consideración individual de cada paciente y de cada situación.

Aplicación de células madre. Pocos son los pediatras que no conocen esta cuestión, pero igualmente todavía son muy escasos los progresos reales obtenidos. Su fundamento es que las células pluripotentes (*stem cell*) tienen la posibilidad de producir diversos tejidos, y allí donde haga falta, por ejemplo, el miocardio dañado por un infarto, los núcleos cerebrales en una enfermedad neurodegenerativa o el páncreas con insuficiencia de las células beta en la diabetes. Se considera que las células madre obtenidas de la persona adulta tienen menos poder de regeneración, su capacidad de expansión parece menor y conlleva alguna incógnita en cuanto a la transmisión de trastornos patológicos. La alternativa es dar preferencia a la utilización de células madre del cordón umbilical o, lo que ha tenido más repercusión, las de embriones, bien los sobrantes de la fecundación asistida (llamadas a ser destruidas o conservarlas congeladas durante cierto tiempo) o las producidas expresamente con esta finalidad, aspecto éticamente más discutido. Se dice que iguales reparos morales surgieron con motivo de los trasplantes de órganos, pero es fácil comprender que no es igual, en cuanto que en el trasplante de donante vivo o cadáver no se provoca una lesión letal del donante.

Trasplante de órganos. Constituye uno de los mayores avances terapéuticos, pero con numerosos dilemas éticos, por eso se incluye entre los desencadenantes del auge reciente de la bioética. Basta con una enumeración de las cuestiones más debatidas: la selección de donante y receptor, la remuneración del donante y el riesgo de comercialización de órganos, consentimiento del donante y normas generales para la donación *in vivo* y de cadáver. Aspecto pediátrico genuino es la utilización del neonato anencéfalo como donante de órganos. A pesar de su disminución como consecuencia del control prenatal, a veces se presentará esta situación, que requiere una consideración especial, entre otras razones por la dificultad de aplicar los criterios de muerte cerebral. Por otro lado, en compensación no es difícil obtener la autorización paterna, ya que la supervivencia (sin medidas extraordinarias) es imposible y el *exitus* será de pronta aparición. En suma, se procederá como en toda donación en pediatría, revisada a continuación.

Donación in vivo en la edad pediátrica. En principio, no es aceptable ni ética ni jurídicamente, salvo en el caso de un órgano regenerable, como la médula ósea. A veces se trata de madres que tienen un nuevo

Cuadro 1.2.3. Criterios legales del diagnóstico de muerte encefálica. Anexo I del Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre

- a) *Condiciones diagnósticas:* Coma de etiología conocida y de carácter irreversible
 - b) *Exploración clínica neurológica:*
 - Prerrequisitos: estabilidad hemodinámica, oxigenación y ventilación adecuadas, temperatura corporal > 32 °C, ausencia de alteraciones metabólicas y de sustancias o fármacos depresores del SNC y de relajantes musculares
 - Hallazgos fundamentales en la exploración neurológica: coma arreactivo sin respuesta al estímulo doloroso en territorio de los nervios craneales; reflejos troncoencefálicos y respuesta cardíaca a la atropina ausentes; apnea
- La presencia de actividad motora de origen espinal no invalida el diagnóstico
- c) *Períodos de observación:* Siempre que el diagnóstico sea únicamente clínico, se recomienda repetir la exploración neurológica según los siguientes periodos:
 - A las 6 horas en los casos de lesión destructiva conocida y a las 24 horas en los casos de encefalopatía anóxica
 - A criterio médico si existe o se sospecha intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del SNC, de acuerdo con la vida media de las mismas
- Los periodos de observación pueden acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico
- d) *Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico:* No son obligatorias, salvo en presencia de circunstancias que dificulten el diagnóstico clínico y en los niños menores de un año de edad. Incluyen la valoración de la actividad eléctrica encefálica y estudios de flujo sanguíneo cerebral

Consideraciones específicas para recién nacidos, lactantes y niños

1. *Neonatos pretérmino, recién nacidos a término y lactantes hasta dos meses de edad:* Dos exploraciones clínicas y dos EEG separados al menos 48 horas. Este periodo puede acortarse si se demuestra ausencia de flujo sanguíneo cerebral
2. *Lactantes de dos meses a un año:* Dos exploraciones clínicas y dos EEG separados al menos 24 horas. La segunda exploración clínica y el EEG pueden omitirse si se demuestra ausencia de flujo sanguíneo cerebral
3. *Entre uno y dos años:* Dos exploraciones clínicas separadas 12 horas (en presencia de lesión destructiva) ó 24 horas (en encefalopatías hipóxico-ischémicas). Estos periodos pueden reducirse si se dispone de una prueba diagnóstica adicional

Véase cap. 27.12.

hijo con esta finalidad principal (“niño-medicamento”), lo que presenta algún reparo moral, pero no se puede prohibir, lo que sería un error ético mayor. En este caso, como en todo menor, hay que extremar las precauciones, para que no sea objeto de algún abuso. Cuando la donante sea una embarazada, se valorará la posible afectación del feto.

Sospecha de un comercio inmoral de órganos. Obliga a rechazar el trasplante. Es una situación delictiva al parecer cierta y de la que son víctimas principales los menores. La Asamblea Mundial de la Salud y el Consejo de Europa se han definido de forma tajante. Se tratará en pediatría sólo del niño como *donante cadáver* y siempre que exista, por parte de los padres, un consentimiento expreso y presunto, aceptado por la legislación española.

Diagnóstico de muerte cerebral del donante cadáver. Es un punto crucial en cuanto la falta de latido cardíaco y respiración espontánea (bases tradicionales para comprobar el fallecimiento) suponen una ausencia de circulación sanguínea y, por tanto, inviabilidad de los órganos para ser trasplantados. Los criterios están expuestos en el Cuadro 1.2.3. Para comprobar la falta de función del tronco cerebral, se recomienda insistir en una *prueba de apnea*, como más importante. Los datos de muerte cerebral persistirán durante todo el periodo de observación y de pruebas, entre las que destacan: EEG, potenciales evocados, arteriografía, gammagrafía y ecografía Doppler, con una serie de puntualizaciones que son más una cuestión científica que ética.

Clonación terapéutica. Se trata de conseguir un hijo deliberadamente seleccionado para tener unas características que le permitan ser donante de células u órganos a un hermano afecto de una enfermedad grave y de nula terapéutica eficaz en la actualidad. Ya han sido dados los primeros pasos jurídicos y experimentales para que pase a la clínica humana. Las esperanzas son grandes, pero la eficacia y efectos adversos

son todavía una incógnita. Mientras tanto, son un nuevo dilema ético. El Comité Legal de la Asamblea General de las Naciones Unidas ha dictaminado (febrero, 2005) que está prohibida toda clonación en cuanto sea incompatible con la dignidad humana y la protección de la vida.

Patología prenatal

Unir las normas éticas, asistenciales y jurídicas, es una necesidad cada vez más notoria en esta patología, en cuanto se va imponiendo el criterio de evitar un nacimiento injusto, como sería el de un neonato con una enfermedad incurable o graves malformaciones. Si se admite que *el niño tiene el derecho a nacer sano* y los padres el derecho a no tener un hijo con defectos congénitos, la medicina asume el deber de prevenir tales cuadros, con medidas de profilaxis activa como la administración de ácido fólico a la gestante, la cirugía fetal o la difusión de la vacuna antirrubéola. También se actúa con el informe prenatal precoz, para que la familia opte por la continuación de la gestación o la vertiente negativa de esta prevención: la interrupción voluntaria de la gestación, uno de los mayores dilemas éticos, en cuanto la ciencia y la conciencia médica están mayoritariamente en contra de la legislación vigente redactada democráticamente.

Son numerosos los dilemas planteados por los progresos en la *nueva genética*. Al tiempo que aportan la esperanza de un cambio radical en el panorama de la pediatría y de toda la medicina con posibilidad de prevenir y tratar las enfermedades prenatales, plantean objeciones de diverso cariz. Dados los miles de trastornos genéticos posibles y el número, también grande, de rasgos fenotípicos considerados como de posible inferioridad respecto al ser humano "ideal", parecería cada vez más problemático conceder la *viabilidad al nuevo ser*. Es posible la *selección del sexo*, no ya en el embrión a implantar, sino en el gameto antes de la fecundación, pero se advierte de la posibilidad de error. A nivel del *embrión* las objeciones se incrementan al considerar el posible atentado a la integridad, identidad y dignidad de la persona. Todavía el problema parece más delicado si se piensa que algunos procesos a prevenir pueden tardar cuarenta o más años en aparecer, como algunas neoplasias o la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a los oncogenes no es factible, por ahora, recomendar un programa de su detección en personas sanas: su conocimiento ofrecería un factor de riesgo, pero con la dificultad de saber la fecha de aparición, el órgano afecto y su tipo (neuroblastoma, linfoma), lo mismo que el papel de los antioncogenes o la intervención de los factores externos.

Existe el riesgo de que los estudios genéticos puedan *sobrepasar los límites de la persona o familia*, teniendo acceso a ellos las empresas, las compañías de seguros o el aparato administrativo estatal, con todos los impedimentos que puedan derivarse. Algunos no consideran ético reservar los avances para los que puedan pagarlos o, por el contrario, critican éticamente la actitud de aquellos que no contribuyen a la investigación, pero obtendrían provecho del esfuerzo de los demás. Han surgido normas de control para regular de forma segura toda la investigación y la información acumulada en torno al genoma humano, para que sea utilizada siempre de forma positiva, sea a nivel individual o general.

Problemas bioéticos de los programas de screening. Las pruebas específicas para el diagnóstico prenatal y neonatal de trastornos como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo se han generalizado, pero las posibilidades son muchas más: desde las metabolopatías (galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de arce, hipercolesterolemia, diabetes) a las infecciones (toxoplasmosis, SIDA, tuberculosis, hepatitis B y C), pasando por los frecuentes defectos sensoriales (hipoacusia, disminución de la capacidad visual) y nerviosos (encefalopatías heredo degenerativas, deficiencia mental) y un número progresivamente creciente de lesiones orgánicas, como pueden ser la fibrosis quística, el déficit de alfa-1-antitripsina, la hiperplasia suprarrenal congénita, distrofia muscular, neuroblastoma, luxación congénita de cadera, malformaciones nefrourológicas, cardiopatías congénitas, asma, etc. Aquí interesa señalar que, para la práctica de estas pruebas de cribado, éticamente se debería contar con la autorización del menor y, en su defecto, como siempre, de los padres o personas responsables. Son muy bien aceptadas en los programas de *screening* universal para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo. Mayores controversias existen para los demás casos. La OMS y la AAP no encuen-

tran objeción para el cribado anónimo del SIDA, ya que consigue obtener valiosos datos de prevalencia, de modo que no sería ético obstaculizar tales estudios. Tampoco parece ético limitar las pruebas a ciertos grupos sociales o étnicos. A título individual se suele ofrecer la práctica de este cribado para el SIDA, con el derecho a rechazarla, aun sabiendo que el diagnóstico en la gestante permite actualmente un tratamiento, sólo con uno o dos fármacos, que limita la transmisión al hijo. Es lo mismo que se hace para la toxoplasmosis.

Dilemas éticos en pediatría social

Entre los aspectos bioéticos de la pediatría social o comunitaria se podrían destacar: la responsabilidad (individual y colectiva) en la prevención de los accidentes; elegir en el dilema entre abandono y separación de los padres; los numerosos problemas inherentes a la adopción; el maltrato en sus diversos tipos, incluido el abuso sexual, la prostitución y el trabajo infantil (hasta los niños soldados) y el posible maltrato institucional, con mayor responsabilidad del pediatra; toda la problemática referente a la planificación familiar o control demográfico (limitación de hijos, frente a una ayuda a la madre y familia); la familia atípica o parcialmente destruida, enfrentada al fácil divorcio, en que los hijos serán los más perjudicados; la dudosa solución de los casos de niños huérfanos cuando no se puede contar con la familia; los problemas que rodean a la fertilidad asistida, incluida la maternidad subrogada (madres de alquiler); los dilemas que plantean los niños afectos de minusvalías y enfermedades crónicas; los propios de los adolescentes (drogadicción, delincuencia, embarazo, anorexia nerviosa, patología psicosocial); la injusta distribución de los recursos sanitarios y el impacto de la pobreza en la salud.

Comités de ética

Estos comités tienen dos tipos básicos:

a) *Comité de investigación*. Debería ser independiente del que autoriza los ensayos clínicos de medicamentos.

b) *Comité de ética asistencial*. Más próximo al pediatra general, puede ser definido como un grupo autorizado de carácter consultivo e interdisciplinario, creado para promover la formación en el ámbito de la bioética, prevenir, analizar y asesorar en la resolución de posibles conflictos éticos como consecuencia de la labor asistencial en su centro sanitario. Aun limitado este comité a la actuación en el hospital que lo crea en su vertiente asistencial, nace de la aceptación de la ya sabida premisa: los aspectos éticos impregnan todas las relaciones entre médicos, enfermería y pacientes, lo mismo que con las familias y la comunidad, en la situación actual de revalorizaciones ética y moral general de la sociedad. Conseguida una adecuada estructura y diversificación (varias especialidades y estamentos asistenciales) en sus componentes, gracias a su espíritu de diálogo y una buena cohesión interna, el comité podrá cumplir las funciones y finalidades propuestas. Parece deseable que, además de la orientación principal de ayuda a los profesionales en sus decisiones asistenciales y de disminuir los riesgos para los pacientes, constituya un estímulo constante para mantener la sensibilidad hacia la bioética de toda la institución y fomentar la formación en este nuevo campo, de modo que el hospital pueda añadir a su consideración de modelo de asistencia y en la investigación biomédica, la de centro de referencia por su estilo ético, genuino y actualizado (Fig. 1.2.1).

Soporte vital y cuidados paliativos. El primero se refiere a la aplicación de técnicas imprescindibles para *prolongar la vida* o bien para alterar la normal evolución de un proceso patológico. Como ejemplos se pueden citar la ventilación mecánica asistida, la hemodiálisis, la reanimación cardiopulmonar o el trasplante de órganos. Ya se han realizado algunas consideraciones éticas en otros apartados y se insistirá sobre cada método en el capítulo correspondiente. Baste ahora señalar que los problemas médico y ético son la decisión de suspender un determinado tratamiento y no caer en la ya comentada obstinación terapéutica. En el adulto se va difundiendo una solución: la orden del paciente o sus responsables de *no instaurar una reanimación*, si bien esta decisión, como el llamado *testamento vital* o de últimas voluntades, no debe ser considerada como algo irrevocable, sino que se puede ir modificando de manera periódica.

Comité de ética asistencial

Constitución

Multidisciplinario

+

Funciones

Colaboración en los dilemas éticos

Cumplimiento de los derechos del paciente

Protocolos de actuación

Formación en bioética

+

Actuación

Aceptación de la consulta

C. permanente o pleno

Presentación del caso problema

Discusión científica

Deliberación bioética

+

Toma de decisiones

+

Información

Figura 1.2.1. Esquema de la constitución y actuación de un comité de bioética asistencial.

Los *cuidados paliativos*, que son expuestos en la última sección de este libro (véase cap. 27.6), aplican los remedios oportunos para eliminar o aliviar los síntomas más importantes o que más afectan a la calidad de vida del paciente. Aunque siempre es interesante un tratamiento etiológico, se deben aplicar aun sin tener en cuenta la causa de la enfermedad. Un ejemplo elocuente es el tratamiento del dolor.

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

La *investigación es una necesidad de la pediatría*, a fin de encontrar nuevos conocimientos, reafirmar los ya establecidos como válidos y desechar los que han mostrado su falta de fundamento. De antemano, toda actuación del pediatra lleva implícita una misión asistencial, pero también científica y, por consiguiente, de investigación. Igualmente, no sólo se puede realizar la investigación pediátrica en los modernos hospitales pediátricos, convertidos cada vez más en verdaderos centros de estudios biomédicos en la edad infantil, sino que la pediatría ambulatoria puede y debe asumir tareas de investigación, en especial las referentes al niño como un todo, las de tipo psicosocial y preventivo. Pero, dada la enorme complejidad y el alto grado de exigencia de la medicina actual, ¿se puede pedir al pediatra que sea al mismo tiempo un clínico eficaz, un docente experto y un brillante investigador? La tendencia es que unos se dediquen más a la investigación y enseñanza, lo mismo que otros tienen a su cargo el diagnóstico y tratamiento o bien la prevención del caso. Aparte de otras consideraciones, ahora se podría indagar si esta separación es ética o no lo es. Y si los que la evalúan tienen una visión ética de su difícil papel.

Niveles de investigación. Hay que recordar los diversos niveles de investigación: el *laboratorio clínico*, con sus grandes progresos, que han conducido en buena parte al descubrimiento de nuevos agentes etiológicos; la aplicación de los considerables avances en las *técnicas de diagnóstico de imagen*; la *experimentación animal*; la *acción terapéutica simple*, ya que todo tratamiento puede ser considerado como un experimento o investigación, con el debido seguimiento (farmacovigilancia); la *investigación terapéutica* o prueba de recientes tratamientos, en que el paciente obtiene beneficios, pero a costa de ciertos riesgos o molestias; el *tratamiento innovador*, con las primeras aplicaciones de un nuevo fármaco, lo que en el niño ya suele ser una investigación.

En los niveles citados los reparos éticos son escasos. Son, lógicamente, mayores cuando se trata de una *investigación no terapéutica*. En ella no se espera un beneficio para el mismo paciente, pero puede justificarse por las ventajas derivadas para la comunidad y sus riesgos limitados. Esta relación riesgo/beneficio es la que debe presidir la decisión bioética, nunca fácil tratándose de menores.

Objeciones y promoción de la investigación pediátrica. Derivan de lo estipulado en los derechos del menor (Convención Mundial y Carta Europea), otras veces por la intervención negativa de los padres o bien por las normativas legales, lo mismo que de las opiniones opuestas, sean sociales o, más aún, éticas. No obstante, es preciso promocionarla, para avanzar en todos los terrenos, por ejemplo, en la farmacología pediátrica, la *cirugía endoscópica y fetal*, los trasplantes y la misma *pediatría preventiva*. En ésta los dilemas éticos no faltan, ya que los objetivos suelen estar menos definidos, la evaluación de los resultados se hace de forma diferida o lejana, la responsabilidad queda difuminada entre muchos, se actúa sobre niños sanos, anteponiendo el bien común al individual, lo mismo que se interviene en grupos sociales vulnerables y en grandes núcleos de población. El pediatra no debe quedar limitado a cumplir o difundir calendarios de vacunación y otras guías de salud dictadas con criterios epidemiológicos, cuando no bajo la presión de la industria y sin tener previstas otras actuaciones sanitarias.

Otros *condicionantes elementales en la investigación* son: la continuidad, no incompatible con la originalidad, el acuerdo de todos los participantes sobre los principios y métodos, el trabajo en equipo y la imprescindible información sobre el estado actual de la ciencia pediátrica y el tema sujeto a estudio. Si, por un lado, se constata la exigencia de tantos requisitos éticos y jurídicos y, por otra, la escasa financiación y la menor valoración de los resultados cuando son difundidos en las publicaciones pediátricas, no puede sorprender que la investigación clínica en pediatría se encuentre en crisis y se tienda cada vez más a participar en la investigación básica, no ya en líquidos biológicos y en animales de experimentación, sino en los genes, células o tejidos en el laboratorio. Este tipo de trabajo suele tener una mayor valoración científica, pero se aparta de lo que la mayoría considera definitorio en pediatría: su fundamento clínico y una orientación hacia la salud global del menor. Cabe pensar que se está produciendo una deformación de la figura del pediatra y de toda la pediatría.

Requerimientos en la investigación pediátrica. En primer lugar, deben asumirse las *normas generales para la investigación humana*: establecer previamente si el trabajo propuesto es relevante, si está basado en algunos conocimientos o fundamentos ya establecidos; posibles beneficios (utilidad); si el método propuesto es adecuado y factible; si el dispendio económico se considera pertinente. Después se puntualizarán los *requerimientos bioéticos básicos*: riesgos mínimos para la persona (variables con la edad) y proporcionados a los resultados esperados (menos que los beneficios); garantías máximas de seguridad del paciente, con todas las precauciones necesarias (agresividad mínima de las técnicas); adecuada selección de sujetos y también equitativa; vigilancia y control; precauciones adicionales en las personas vulnerables (descartar las más sensibles); confidencialidad protegida y, como punto imprescindible: el *consentimiento bien informado*. Cuando se investiga en niños, *otras exigencias importantes* son que el estudio, además de necesario, no pueda ser practicado en el adulto; la investigación es legal y ha sido aprobada por el *Comité de Bioética* de la Institución, es dado directamente por el menor (mayores de 14 años) o por los padres, en el caso de menores de 14 años, si bien estos límites de edad son objeto de continua revisión, para tratar de rebajarlos a los 7 años (al menos contar con su asentimiento), o bien situarlos más arriba, pasados los 14 e incluso los 18 años, por algunos. Toda investigación en el medio hospitalario debería contar con el permiso del comité correspondiente, dato que no siempre se cumple o que no consta en los artículos científicos de muchas revistas pediátricas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Incluido dentro de los principios generales de la bioética, debe ser realizado estando el paciente o la familia en unas condiciones adecuadas, con explicación clara y explícita de la técnica diagnóstica, terapéutica o del proyecto de investigación (técnicas a emplear, tratamientos aplicados en su caso). Se expondrán los riesgos y beneficios, el carácter confidencial y cuestiones diversas. Estarán claros el nombre y datos de los médicos responsables de la asistencia o de la investigación, quedando un documento escrito y firmado, donde exista constancia de todos los anteriores datos. En suma, se tendrá en cuenta la competencia,

Asentimiento

Respuesta positiva después de una información y petición de conformidad en un niño mentalmente normal a partir de los 5-6 años de edad. La negativa no impide la práctica de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos considerados necesarios y permitidos por la familia

Permiso paterno informado

Después de una información correcta y suficiente, los padres o representantes del menor no competente deciden por él y otorgan el consentimiento. Es el habitual

Consentimiento informado

En sentido estricto, en pediatría se debería reservar para el que es dado por el propio menor cuando se considera con capacidad de autonomía, madurez o competencia, sea por la edad (mayor de 14 años) o por sus circunstancias personales (emancipado mayor de 16 años, casado)

el carácter voluntario y la información: suficiente, comprensible, clara y razonable. Son fáciles de deducir las múltiples dificultades que surgen en pediatría, incluso cuando se trata de un menor maduro (más de 14 años), emancipado (mayor de 16 años) y del adolescente, que participa de los criterios anteriores y plantea, entre otras cuestiones, los conflictos derivados de su derecho a la confidencialidad ante las demandas de los padres a ser informados. En el Cuadro 1.2.4 se puntualizan algunos conceptos.

Excepciones al consentimiento informado. Son conocidas entre otras: los estudios sobre datos preexistentes (historias clínicas, diagnósticos) o acerca de conductas educacionales, cuando son normales. Igual ocurre, pero después de solicitar el dictamen del Comité de Bioética, con las entrevistas o los estudios relativos a la conducta psicossocial.

En suma, tanto en la asistencia como en la investigación, serán *decisiones éticas aceptables* las que cumplan los requisitos de ser: científicas, desinteresadas, desapasionadas, críticas, consistentes y compartidas. Al final, la bioética es una estética de la pediatría, a la que se puede llegar con la madurez y la asimilación de los conceptos de deber y honor, sin olvidar el juramento hipocrático, para ser en definitiva: un buen pediatra y un pediatra bueno.

En la toma de decisiones no se puede olvidar que el principal fin del trabajo del pediatra es la ayuda al menor, que es desde el nacimiento a la adolescencia un grupo de mayor vulnerabilidad o riesgo. El establecimiento de prioridades no estará basado sólo en criterios políticos o económicos, ni siquiera estrictamente médicos, sino de acuerdo con las normas éticas básicas. Cada uno debe saber distinguir entre lo bueno y lo malo: es el difícil arte de la prudencia. Ante la naturaleza ambigua, confusa o cambiante de algunos problemas y de las mismas normas bioéticas, es obligado advertir además la ayuda de otros conceptos o valores (junto a los expresados antes), como el sentido común, la prudencia y la responsabilidad moral individual, junto a la conciencia. Todos ellos pueden ser imprescindibles en la toma correcta de una decisión, terminando la reflexión con una sencilla pregunta: ¿quién es el beneficiado? Si se trata del niño, no hay problemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Palliative care for children. *Pediatrics* 2000; 106: 351.
- AAP. Institutional ethics committees. *Pediatrics* 2001; 107: 1451.
- Alexander J. Research ethics committees deserve support *BMJ* 2005; 330: 471-2.
- Brines, J. Ética y Pediatría social. En: García Caballero C, González-Meneses A, editores. *Pediatría Social*. Madrid: Ed. Díaz Santos, 2000. p. 79.
- Carter JD, Mulder RT, Bartram AF et al. Infants in a neonatal intensive care unit: parental response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F109-13.
- Chung B, Wong V, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004; 114: 548-53.
- Cruz-Hernández M. Problemas de bioética en pediatría. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 17 (con bibliografía de años anteriores).
- Dawson A, Spencer SA. Informing children and parent about research. *Arch Dis Child* 2005; 90: 233-5.
- Fleischman AR, Collogon L. Addressing ethical issues in everyday practice. *Pediatr Ann* 2004; 33: 740-5.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-30.
- Lutz-Dettinger N, de Jaeger A, Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715-49.
- Meyer EC, Burns JP. Parental perspectives on end-of-life care in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 226-31.
- Mitchell C, Truog RD. From the files of a pediatric ethics committee. *J Clin Ethics* 2000; 11: 112-20.
- Moynihan MJ, Burns J, Troug R. Respiratory support in spinal muscular atrophy type I. *Pediatrics* 2002; 110: 24-8.
- ONU. Comité Legal de la Asamblea General de las Naciones Unidas. Febrero 2005.
- Plafker T. Sex selection in China. *BMJ* 2002; 324: 1233.
- Prandi F. Ética en Pediatría extrahospitalaria. En: del Pozo J, editor. *Tratado de Pediatría extrahospitalaria*. Murcia: Ed. BJ, 2001. p. 62.
- Puchalsky C. Spirituality in health: the role of spirituality in critical care. *Crit Care Clin* 2004; 20: 487-504.
- Rebagliato M, Gattini M, Broggin I et al. La toma de decisiones sobre el fin de la vida de los neonatos. *JAMA* 2001; 10: 163-72.
- Royes A, Terribas N, Busquets JM. Informe sobre la eutanasia y la ayuda al suicidio. *Comitè Consultiu de Bioètica de Catalunya*. Barcelona: Ed. Prous Science, 2006.
- Tornos Mas J. La investigación científico-médica y el papel del jurista. *Real Academia de Medicina de Cataluña*. Marzo 2005.
- Trenchs V, Cambra FJ, Palomeque A et al. Limitación del esfuerzo terapéutico en cuidados intensivos. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 1-7.
- Tsai E. Should family members be present during cardiopulmonary resuscitation? *N Engl J Med* 2001; 346: 1019-21.
- Wade DT. Ethics, audit, and research: all shades of grey. *BMJ* 2005; 330: 468-71.
- Weil E, Nelson RM, Ross LF. Are research ethics standards satisfied for pediatric journal publications? *Pediatrics* 2002; 110: 364-70.
- Wolfe J, Grier HE, Klar N et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 326-33.

1.3 Promoción y estudio de la calidad de vida en la edad pediátrica

M. Cruz-Hernández

El concepto de *calidad de vida* (CV) es un aspecto relativamente nuevo y de preocupación creciente. Ciertamente en todas las épocas el pediatra ha debido luchar por una mejor CV del niño, unas veces con medidas directas y otras de manera indirecta. En realidad conseguir una buena CV del niño es, lógicamente, uno de los objetivos básicos de la pediatría. Interesa especialmente al pediatra la *calidad de vida relacionada con la salud* (CVRS), pero también debe preocuparse por la CV ambiental (ciudad, casa), como la misma calidad de los servicios asistenciales. La CV debe abarcar, en suma, tanto las condiciones biofisiológicas como las sociales, en cuanto son necesarias para permitir una vida normal en su amplio sentido, independiente o autónoma, con posibilidad de relacionarse, moverse, hablar o conocer.

La mayor difusión de todo lo referente a CV es consecuencia, una vez más, del mismo desarrollo científico sanitario y médico, lo mismo que del tecnológico y económico, lo que es más evidente en los países de renta elevada. En ellos se está pasando desde una exigencia cuantitativa, como tener de todo y una larga vida, a otra cualitativa, es decir, no basta con sobrevivir, hay que vivir bien.

CONDICIONANTES ACTUALES DE LA CALIDAD DE VIDA

Destaca el impacto del *cambio sociocultural y sanitario*, donde los viejos problemas van desapareciendo para dar lugar a otros más nuevos o reaparecidos. Como es sabido, cambian las enfermedades, el ambiente, las demandas y exigencias sanitarias y, por supuesto, los enfermos y los mismos responsables de la salud. También se modifica el orden de importancia de los síntomas, de manera que en las áreas de buena sanidad el viejo temor a la fiebre, diarrea o tos deja paso a otras nuevas "epidemias" como pueden ser las consecuencias del estrés, la violencia y el dolor. Interesa subrayar el ejemplo del dolor por tratarse de una perturbación que condiciona seriamente la CV. Cuando el dolor es crónico pierde su valor como signo de alarma o centinela de la salud para convertirse en un círculo vicioso, que deteriora progresivamente las vertientes física y psíquica de la persona.

No es difícil deducir que la CV del adulto está influenciada por lo que se haga o se deje de hacer en la edad pediátrica, incluso antes del nacimiento. Por ejemplo, la desnutrición fetal y la neonatal predisponen a la diabetes, hipertensión arterial o hipercolesterolemia y la masa ósea se constituye durante las dos primeras décadas de la vida, surgiendo una vez más el concepto del *niño como padre del hombre*. Por otro lado, el desarrollo psicosocial puede ser influenciado de manera temprana pero también duradera ya que, a diferencia del crecimiento, no acaba nunca y en cada edad tiene su correspondiente expresión. Por ello el pediatra debe adaptar su formación y su actividad diagnóstica, preventiva y terapéutica, a lo que puede suceder y a lo que está ocurriendo ahora, con un telón de fondo ya expuesto en el capítulo 1.1 donde se puede destacar el cambio demográfico, con envejecimiento de la población y el mejor conocimiento de la genética y su interacción con los factores ambientales.

NUEVOS PELIGROS PARA LA CALIDAD DE VIDA

Un hecho a destacar es el aumento de la patología por *hipersensibilidad inmunológica* como es el asma bronquial o las enfermedades autoin-

munes, a las que se incorporó la enfermedad de Kawasaki. Esto sucede de forma paralela a la desaparición de la vieja patología infecciosa, la disminución del empleo de fármacos antiinflamatorios para el tratamiento de la fiebre, en especial del ácido acetilsalicílico ante el peligro del síndrome de Reye, la mejoría del nivel socioeconómico y la expansión continua del calendario de vacunaciones preventivas.

La *patología nutricional* presenta el reto de una obesidad infantil creciente, que en pocos años ha pasado en España a superar el 15% de la población pediátrica y, en el extremo opuesto, el peligro de la anorexia nerviosa en la adolescencia. Aumenta el número de adultos *supervivientes de una neoplasia infantil*: por ahora uno de cada 900, con posibles consecuencias negativas para la CV. Predomina la *patología psicosocial*, que configura en buena medida la nueva morbilidad. La violencia, el maltrato y el abuso sexual, tienen su origen en la cambiante familia, la escuela o la ciudad, sin olvidar un posible papel del propio niño y adolescente, que también son hijos de su tiempo y de sus propios actos. Se suman los accidentes y sus secuelas, como la paraplejía y el traumatismo craneoencefálico, cuya influencia en la CV no es necesario ponderar, lo mismo que el papel de la drogadicción, el fracaso escolar, el síndrome de déficit de atención con hiperactividad, la ansiedad y la depresión, que parecen inseparables en la vida de la ciudad moderna. Es conocida la progresiva problemática derivada de la *patología crónica*, en la que se debe incluir la derivada de malformaciones. A pesar de tanto control prenatal, todavía nace hasta un 2% de niños con algún defecto congénito, que puede ser causa de trastorno metabólico, sensorial (vista, oído), invalidez o discapacidad psíquica. Las enfermedades crónicas tienden a predominar paradójicamente como resultado, en buena medida, del mismo avance terapéutico, de modo que está próxima la situación de un predominio de la población enferma crónica frente a la sana, lo que hace peligrar igualmente la calidad de vida. Esto ocurre ya en la edad adulta y es de temer que pueda incidir en la edad pediátrica.

ASISTENCIA PEDIÁTRICA Y CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida es en buena medida el resultado de la propia actuación preventiva y terapéutica de la pediatría, ya que condiciona el principal contenido intrínseco de la CV, el *estado de salud*. Puntos a considerar para una posible *modificación más favorable* son: disminución siempre que sea factible, de la asistencia hospitalaria, ahora sobrecargada, lo que perjudica al sistema y al mismo menor. Establecimiento en sus justos límites de la atención por especialistas, de transcendencia indiscutible, pero sin perjuicio de la imprescindible asistencia integral por el pediatra general. Aceptación progresiva del trabajo en equipo, de conocidas ventajas, pero advirtiendo de los posibles inconvenientes, como la tendencia a la excesiva tecnificación y deshumanización, lo mismo que el trabajo multidisciplinario, igualmente impuesto en la promoción de la calidad de vida en la enfermedad crónica o familia con necesidades especiales, donde el pediatra debe justificar su papel principal, derivado de su formación y largos años dedicado a comprender al niño sano y al enfermo. Se debería evitar el retraso en captar las necesidades y demandas de salud del niño y adolescente. Es preciso reconocerlas pronto, lo mismo si se refieren al país, la ciudad, la familia o el propio niño a título individual. Por ello es importante y conocida la necesidad de sintonizar culturalmente con el ambiente próximo donde se practica la pediatría. Siempre se luchará contra la yatrogenia, este gran capítulo que resulta ante todo de la aplicación de los métodos diagnósticos y terapéuticos, cada vez más eficaces, pero progresivamente más agresivos o invasores. Progresivamente se recurrirá más a la nueva genética de indudable influencia en la CV, cuando se lleva el diagnóstico a la etapa prenatal o al determinar un gen patógeno, que puede obligar a normas terapéuticas muy agresivas (sobre yatrogenia, véase cap. 1.6).

ESTILO DE VIDA Y SALUD

Como determinantes de la salud, además de la asistencia sanitaria y el papel de la genética, hay otros factores a ponderar, entre ellos el *estilo de vida*. Comprende éste la respuesta y actitud del niño ante la vida, como

resultado del estímulo continuado del ambiente. Se considera que un *estilo de vida saludable* en el niño debe comprender una serie de condicionantes:

a) *Familia estable*. A ser posible con más de un hijo y mejor de tipo nuclear o convencional con su padre y su madre, que ha demostrado su correlación positiva con el nivel sanitario individual, familiar y de la comunidad, en cuanto en ella se cumple mejor la normativa preventiva y el eventual tratamiento, además de proporcionar compañía y afecto.

b) *Alimentación correcta*. Es decir, suficiente, equilibrada, no excesiva, evitando en nuestro medio y otros similares los errores cualitativos más que las carencias, aunque no es rara la deficiencia en algún oligoelemento como hierro, selenio o vitaminas (B, ácido fólico), resultado de la tendencia, por ejemplo, a la dieta vegetariana.

c) *Higiene escolar*. Enfocada correctamente en su sentido actual, es decir, no a la detección de patología orgánica sino a la adaptación psicosocial. Su influencia en la CV del escolar es lógica, tanto por lo que respecta a la estructura física del edificio donde pasa gran parte de su vida, como en la calidad y cantidad del trabajo escolar, la relación con el profesorado o la distancia que existe entre vivienda y escuela (véase cap. 22.9 de Fracaso escolar).

d) *Salud mental*. Su cuidado es tan importante como el de la salud corporal, evitando los ladrones de la felicidad, como son el estrés, el dolor, el miedo, la depresión o el odio. Por el contrario ante la adversidad, se debe hacer todo lo posible para que la *resiliencia* ejerza su papel protector.

e) *Prevención de la adicción al tabaco, alcohol y drogas*. Su efecto en la CV es evidente a corto o a largo plazo. El peligro comienza en la edad escolar y en ella debe también comenzar la educación sanitaria al respecto (véase cap. 25.6 de Tabaquismo).

f) *Profilaxis de las enfermedades orgánicas*. Los programas son numerosos y adaptados a cada etapa de la infancia, como señalan las guías de promoción de la salud. Baste recordar la prevención de enfermedades infecciosas gracias al cumplimiento del calendario de inmunizaciones preventivas, lo mismo que la educación dirigida a la prevención de los accidentes.

g) *Actividad física*. Destaca en todo esquema de estilo de vida sano. Debe ser practicada desde los primeros días de vida, no sólo por su beneficioso efecto físico perfectamente demostrado, sino por su acción estimulante general. Comprende esta actividad física tanto el simple ejercicio como fuente de salud, como el juego, por lo que la declaración de los derechos del niño dice que “debe disfrutar plenamente de juegos y recreaciones”. Con el tiempo se transforma en gimnasia o deporte, que son el mejor tónico para el escolar y adolescente. El ejercicio físico mejora la función cardiocirculatoria, la respiratoria y el metabolismo (descenso de glucosa, elevación del colesterol HDL), lo mismo que modifica de manera saludable una serie de factores psicosociales. La falta de ejercicio físico es, por tanto, muy nociva para la CV.

VIVIENDA Y CALIDAD DE VIDA

El *microambiente* de la vivienda condiciona de manera inmediata la CV del niño. Es uno de los capítulos de la ecopatología que más interesan en pediatría, sin dejar de preocuparse por el deterioro ecológico que afecta a todo el planeta. En la propia vivienda pueden confluir diversos factores nocivos que la hacen inadecuada o patógena, con un 25% más de morbilidad de la esperada. No hay que olvidar *factores nocivos* clásicos y persistentes como el hacinamiento o el humo, destacando el tabaco. Otros de conocimiento más reciente son el aire acondicionado, portador de patógenos como *Legionella* y *Aspergillus*, y los nuevos materiales de construcción si contienen asbesto, desprenden aldehído fórmico o radiación radón. Todos ellos pueden convertir al niño en un ser vulnerable (para más datos véase cap. 25.4 de Ecopatología).

CIUDAD Y CALIDAD DE VIDA

En la ciudad vive la mayor parte de la población de los países desarrollados. En consecuencia la CV dependerá de la situación de este *mesoambiente*. Se acepta un progresivo deterioro de la ciudad, relacionado con:

1) *Contaminación del aire*. Paralela a la morbilidad respiratoria, a través de la acción nociva del CO, CO₂, SO₂, tabaco y demás contaminantes procedentes de la industria, de la combustión del petróleo y de los aparatos domésticos. 2) *Contaminación hídrica*. En nuestro medio interesa más la contaminación química por mercurio, aluminio, cadmio, nitrato, plomo, insecticida o plaguicidas. 3) *Contaminación acústica*. Está demostrado su efecto dañino paralelo al incremento de decibelios y causado por las alarmas, sirenas y vehículos hasta la música, donde el daño puede afectar no sólo al oído sino tal vez a la conducta. 4) *Contaminación luminosa*. El exceso de iluminación puede tener un efecto nocivo sobre la CV. 5) *Contaminación visual*. El entorno puede ser agresivo por el estilo de los edificios, carteles de anuncios, abundancia de luces de neón, mobiliario urbano ausente o inapropiado y el mismo diseño de nuestra calle, plaza o jardín. 6) *Contaminación a través de los medios de comunicación*. La TV produce deterioro de la CV a través del sedentarismo o del fomento del erotismo y la violencia. Pero cuando se empieza a luchar contra la teleadicción, surgen el vídeo, el videojuego o internet con el síndrome de la ciberpatía. 7) *Contaminación por radiación*. Ha disminuido el peligro de la radiación ionizante como los rayos X y los isótopos, pero aparecen nuevas toxas con la destrucción de la capa de ozono y aumento de la radiación ultravioleta, además de la nueva polémica acerca de la radiación electromagnética, considerada por ahora de poco riesgo.

RECÉN NACIDO Y CALIDAD DE VIDA

Así como la mortalidad infantil, de 28 días a un año de edad, está muy influenciada por las condiciones sociosanitarias o indicadores de salud, la neonatal depende ante todo de los progresos terapéutico y tecnológico, desde el control minucioso de la gestación hasta la complejidad de los procedimientos en la unidad de cuidados intensivos. La CV en el período neonatal fue la primera planteada, cronológicamente, en el campo de la pediatría. Resulta especialmente evidente en este capítulo de la pediatría la antinomia “duración de la vida frente a la calidad de vida futura”, con discrepancias posibles tanto entre el personal médico como en la familia.

El diálogo entre el personal médico y la familia debe considerar: si el niño necesitará de manera imprescindible (dependencia) de cuidados médicos obligados, si puede tener una vida independiente, llegando o no a ser autosuficiente, si tendrá capacidad de relación difícilmente conseguida en una deficiencia mental grave o si se debe esperar un intenso sufrimiento físico o mental (véase cap. 1.2 de Bioética). No cabe duda de que una actitud terapéutica correcta tendrá una influencia decisiva en la CV, sea de manera inmediata o en el futuro.

CALIDAD DE VIDA POSTNEONATAL

Ofrece diversos aspectos: A) *Según la patología*. Es la cuestión que al pediatra preocupa más directamente, en especial en todo lo referente a la enfermedad crónica, incluida la patología neoplásica. B) *Ante un método diagnóstico*. Cuando sea de naturaleza agresiva, desde una punción lumbar o en el esternón hasta un cateterismo, pasando por una toracotomía o un diagnóstico por imagen, que requiera inmovilidad y aislamiento. La correcta analgesia mejoraría la CV (véase cap. 27.4). C) *Para un determinado procedimiento terapéutico*. Puede interferir la CV, lo mismo sea quirúrgico como médico, según es el caso conocido de la quimioterapia oncológica. El mismo ingreso hospitalario, y más aún en una unidad de cuidados intensivos, deteriora la CV a pesar del esfuerzo personal encomiable de pediatría y enfermería.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

En medicina destaca todo lo referente a la CVRS o calidad de vida relacionada con la salud, incluyendo la salud objetiva, la percepción de una buena salud, la habilidad para competir, la posibilidad de relacionarse, la satisfacción con la vida llevada y, en suma, la felicidad. Esto lo percibía de alguna forma el antiguo pediatra clínico, procediendo tal

vez de manera empírica o intuitiva. Ahora se plantea una actuación más formal, científica y objetiva, con fundamento en la evidencia e incluso en la excelencia. Para ello se tiene en cuenta, no sólo la opinión del médico, sino la del equipo de salud, la de la familia y, por supuesto, la del propio paciente, lo que es posible en pediatría cuando se trata de un escolar o un adolescente. Y, en todo caso, considerando tanto el aspecto físico de la enfermedad como el emocional y la repercusión en la familia, en la comunidad y, más aún, la proyección en el futuro.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA

Primero se hicieron cuestionarios o sistemas de puntuación basados en los síntomas clínicos o en la capacidad física. Después se valoró la repercusión psicosocial, con ampliación progresiva. No sorprende la existencia de una multitud de métodos para su estudio, a lo que hay que sumar el esfuerzo para adaptarlos al propio medio y a la edad pediátrica. Se pueden sintetizar en dos grandes tipos: unos genéricos, o sea, aplicables a cualquier proceso o situación, y otros específicos, preparados para valorar la CV en una determinada enfermedad.

MÉTODOS GENÉRICOS

Son cuestionarios numerosos (Cuadro 1.3.1) que valoran la CVRS de forma global, de acuerdo con el concepto de atención integral al niño sano y al enfermo. Deben comprender *aspectos de salud física*, es decir, la salud general, autosuficiencia o vida independiente, actividades ordinarias, ejercicio o deporte. Se incluyen además la sintomatología, de la que no se puede prescindir, valorando el número e intensidad de trastornos, recaídas o crisis, y la influencia del tratamiento. El *PedsQL* aplicado por el entrevistador o por el paciente en su caso y al que responden el niño y los padres es práctico. Existe un módulo para estudiar mejor el impacto en toda la familia, de valor confirmado recientemente (*PedsQL Family Impact Module*, 2004).

Se completarán los cuestionarios con la importante *repercusión social* como es: actividad social, dinámica familiar, vida diaria, fundamental actividad escolar, repercusión sobre la vida de los padres (por ejemplo, el tiempo extra que requiere el cuidado del niño crónicamente enfermo), los problemas económicos, con la lógica sobrecarga que requiere ayuda, y la repercusión sobre el entorno social. Ejemplo de cuestionarios con suficiente atención a esta vertiente social son el mismo *PedsQL* y el *CHQ* (*Child Health Questionnaire*). Estos dos métodos superan a otros previos como el *How Are You* (HAY), el *Sickness Infant Profile* (SIP) y el *Quality of Well-Being Scale*, que reflejan la disfunción orgánica y, menos, la adaptación psicosocial.

No debe olvidarse la *afectación psíquica*, a diferencia de algún sistema de puntuación o *score*, ya que la enfermedad crónica y su terapéutica dejan importante huella a este nivel. Como *aspectos psicológicos* más destacados se tomarán en consideración: alteración del comportamiento y conducta. Situación de estrés y estado emocional. Perturbación creada en la familia, padres y hermanos. Pérdida de la autoestima. Deterioro de la imagen corporal. Son cuestionarios que abarcan bien esta vertiente psíquica, de nuevo el *PedsQL* y uno dedicado al asma infantil, el *PAQLQ* (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*).

Características básicas de los métodos de estudio de la CV. Un cuestionario de CVRS en pediatría debe considerar que tiene su indicación principal en la enfermedad crónica; estará adaptado a la edad: en el neonato y lactante se apoya en el criterio clínico y estadístico, como se vio; en el pálido y escolar se dará mayor valor a la información familiar; en el adolescente hay que valorar ante todo su propia información; debe tener un enfoque amplio, como se ha repetido, es decir, físico, social y psíquico, evitando dedicar poco tiempo o atención a las características psíquicas. No se olvidará la consideración del nivel familiar y sociocultural en su amplio sentido general. Es preciso un conocimiento previo del nivel de comprensión, por ejemplo, mediante una prueba de lectura y comprensión. Es importante un control evolutivo para confirmar la alteración o ver su cambio. Hay que insistir en *que puede hacerse en la con-*

Cuadro 1.3.1. Ejemplos de cuestionarios genéricos utilizables para el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud

Basados en signos y síntomas

WHOQ: World Health Organization Questionnaire
CHCQ: Child Health Care Questionnaire
FSI: Functional Severity Index

Con atención a los aspectos psicológicos

CATIS: Child Attitude Toward Illness Scale
CRCL: Child Behavior Check List

Consideración de la familia y de los cuidadores del niño

QLF: Quality of Life Factors
IFS: Impact on Family Scale

Integrados y más adecuados para niños

PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory
HRQOL: Health Related Quality of Life
CHQ: Childhood Health Assessment of Life
CHIP-AE: Child Health and Illness Profile. Adolescent Edition

Utilizados bastante pero sujetos a diversas críticas

FSHR: Functional Status Measure of Child Health
PPSC: Play Performance Scale for Children
QWB: Quality of Well Being Scale
HAY: How Are You. SIP: Sickness Impact Profile

sulta de atención primaria o en la del especialista y que supone una prueba más para conocer la evolución intrínseca de la enfermedad y la eficacia de un tratamiento.

Aplicaciones de los cuestionarios genéricos

Se consideran útiles para el estudio de la CV en el niño sano, tanto en casa como en la guardería y en la escuela; en el adolescente; en grupos étnicos definidos (gitanos y otros); en el niño inmigrante, en el hijo del divorcio o de la familia uniparental (madre sola); en el retraso de crecimiento, en la pubertad retrasada o adelantada, o en el hipercrecimiento. No hay que ocultar que existen discrepancias en el valor concedido por los distintos grupos de personal asistencial y según las especialidades. Predominan los estudios en adolescentes sanos y enfermos como población de riesgo y se incluyen, no sólo enfermedades crónicas generales como el SIDA, la invalidez resultante de procesos adquiridos, accidentes y malformaciones, sino también la calidad de vida durante los ensayos clínicos.

Aumentan las posibilidades en *otros aspectos de la patología pediátrica*. Además de lo ya citado, se pueden incluir: enfermedad celíaca, infecciones respiratorias recidivantes, obesidad, anorexia nerviosa, intervención quirúrgica de diverso tipo, enuresis, infección urinaria de repetición, malformación nefrourológica, nefropatía crónica, cardiopatías diversas, enfermedad inflamatoria intestinal, displasias óseas, síndromes de Down, Klinefelter, Turner y otras cromosomopatías y la misma hospitalización pediátrica. El cuestionario P3C es factible y válido para medir la *opinión de la familia* sobre la calidad de la asistencia primaria, a partir de lo cual se puede aplicar el cuestionario específico o especializado para una enfermedad determinada.

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Van surgiendo con bastante frecuencia una serie de cuestionarios específicos (Cuadro 1.3.2) adecuados a cada trastorno patológico. Se presentan algunos ejemplos, advirtiendo que existen muchos más y que se trata de una cuestión en continua renovación.

Artritis idiopática juvenil. La también llamada artritis crónica idiopática o reumatoide, en sus formas intensas o prolongadas, conlleva una importante afectación de la CV. En principio se dio preferencia a la evaluación del daño orgánico corporal, siguiendo con el estudio de la limitación funcional, para pasar finalmente a la ponderación de la discapa-

Cuadro 1.3.2. Algunos cuestionarios específicos para las principales enfermedades crónicas (existen prácticamente para todas)

Artritis crónica o idiopática infanto-juvenil

CAHP:	<i>Childhood Arthritis Health Profile</i>
JAQQ:	<i>Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire</i>
JASI:	<i>Juvenile Arthritis Functional Status Index</i>

Enfermedades neurológicas y musculares

CAVE:	<i>Calidad de Vida del niño con Epilepsia</i>
QOLIE-AD-48:	<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents</i>
CHAQ:	<i>Child Health Assessment Questionnaire</i>

Fibrosis quística

CFQOL:	<i>Cystic Fibrosis Quality of Life</i>
HRQOL:	<i>Health Related Quality of Life</i>
SIP:	<i>Sickness Impact Profile</i>
QWRS:	<i>Quality of Well Being Scale</i>

Asma bronquial infantil

AMA:	<i>About My Asthma</i>
APBC:	<i>Asthma Problem Behavior Check List</i>
ASDQ:	<i>Asthma Symptoms and Disability Questionnaire</i>
CAQ:	<i>Childhood Asthma Questionnaire</i>
FSI:	<i>Functional Severity Index</i>
LAQCA:	<i>Life Activities Questionnaire Childhood Asthma</i>
PAQLQ:	<i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
PACQLQ:	<i>Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire</i>
PLF:	<i>Quality of Life Factors</i>
RQLQ:	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>

Oncología pediátrica

LSS-P:	<i>Life Situation Scale for Parents</i>
PCQL:	<i>Pediatric Cancer Quality of Life Inventory</i>
PEDQOL:	<i>Versión española del anterior</i>
PCQL-32:	<i>Pediatric Cancer Quality of Life Inventory</i>
POQOL:	<i>Pediatric Oncology Quality of Life</i>
PIE:	<i>Perceived Illness Experience</i>
Peds QL:	<i>Pediatric Quality of Life (4.0)</i>

cidad y CV. Cuestionarios específicos son: *Juvenile Arthritis Functional Status Index* (JASI), *Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire* (JAQQ) y *Childhood Arthritis Health Profile* (CAHP).

Algunos clínicos prefieren utilizar un método genérico como: *Children Health Assessment Questionnaire*, con versión en castellano (CHAQ) o el *Child Health Questionnaire* (CHQ).

Al aplicar este sistema de evaluación se comprueba la estrecha relación mostrada con la evolución y pronóstico, superando incluso a un parámetro clínico aislado.

Patología neurológica y muscular. Cuando es crónica y a menudo progresiva, por desgracia afectará de manera importante la CV. De ahí su conveniente estudio mediante cuestionarios específicos como el preparado por Herránz y Casas para el niño con epilepsia (CAVE) y el *Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents* (QOLIE-AD). Puede ser útil también un método general como el *Childhood Healthy Assessment Questionnaire*. En suma, se acepta en el día de hoy que interesa en esta patología puntuar tanto la cifra de medicamento en sangre, la normalización del EEG y la desaparición de las crisis, como la buena CV. De esta manera es posible elegir el medicamento menos agresivo y a la dosis más baja posible. Otros ejemplos de patología neuromuscular con afectación de la CV son la distrofia muscular progresiva, la atrofia muscular espinal, la miopatías en general, las enfermedades heredo degenerativas o los síndromes neurocutáneos.

Fibrosis quística. Se conocen sistemas de evaluación como el de Shwachman-Kulienczki (véase cap. 16.18) con valoración de la sintomatología clínica, nutrición, crecimiento, radiología de tórax y actividad física. Actualmente el pronóstico y la CV han mejorado gracias al diagnóstico precoz, incluso prenatal o neonatal, y el tratamiento dirigido al control de la infección broncopulmonar por *Pseudomonas* y bacterias próximas, si bien el trasplante pulmonar se convierte al final en la única

solución en espera de la terapia génica. Estos pacientes sufren, como es lógico, el impacto negativo del tiempo dedicado cada día al tratamiento y la penosa sintomatología de la afección. En los padres preocupa mucho el pronóstico vital, pero también cuál puede interesar el nivel de competitividad en la edad adulta. Todo esto se valora bien con varios cuestionarios de calidad de vida. Muy específico para la fibrosis quística es el CFQOL. El *Quality of Well-Being Scale* está condicionado por la función respiratoria y la capacidad de actividad física. El *Sickness Impact Profile* (SIP) investiga la capacidad para caminar, la movilidad, el cuidado corporal autónomo, la interacción social, comunicación, conducta emocional, sueño, descanso, apetito, actividades en casa, juegos y, en su día, situación laboral. Se ha comprobado una buena correlación con la valoración clínico-patológica. El *Health Related Quality of Life* (HRQOL) determina el impacto de la enfermedad sobre la actividad diaria, pero no se considera suficiente.

Asma bronquial. El progreso en el tratamiento patogénico y sintomático mediante la vía inhalatoria o aerosólica ha mejorado indudablemente la CV, pero la inmunoterapia puede ser necesaria lo mismo que imponer alguna limitación en la alimentación, en el régimen de vida, en la misma vivienda, en la práctica de un determinado deporte o contacto con animales domésticos. Todo ello puede influir en la CV junto a la conocida y temida sintomatología clínica. Hasta ahora, ha sido habitual valorar la gravedad del asma infantil en función de la intensidad y frecuencia de las crisis así como la exploración funcional respiratoria. Se añade más recientemente el estudio de la CVRS, aplicando diversos cuestionarios. Su utilidad es mayor a partir de los 7 años cuando el niño puede leer, comprender y contestar las preguntas. Entre los métodos más difundidos en esta enfermedad destacan: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), *EuroQOL-5D*, el *Short Form General Health Profile*, *Nottingham Health Profile*, *Living with Asthma Questionnaire*. Al principio se utilizaron cuestionarios de tipo genérico, pero ahora se da preferencia a los específicos.

En esta enfermedad, como en la mayoría de las citadas, simplificar no siempre es posible ni conveniente, pero disponer de un cuestionario principal con la mejor difusión posible, al menos en el ámbito de cada país o cultura, permitiría disponer de un instrumento de tanto valor como las gráficas de crecimiento y nutrición.

Oncología pediátrica. El tumor sólido maligno o la leucemia dejan de ser una enfermedad rápidamente fatal para conseguir la curación en el 60-80% de los casos, según el tipo de afección neoplásica, pagando el precio de una evolución crónica durante años y la agresión de los especiales métodos de diagnóstico y terapéutica, con sus conocidos efectos secundarios, como la alopecia, las lesiones en la mucosas, los vómitos y otros trastornos digestivos. El POQOL (*Pediatric Oncology Quality of Life*) se considera desfasado al no incluir aspectos derivados de la opinión del propio paciente. Lo mismo cabe decir de la escala HIV, cuestionario citado entre los genéricos. Es mejor la escala PIE (*Perceived Illness Experience*), limitada a un intervalo de edad entre 11 y 16 años. Es preferible el PedsQL (*Pediatric Quality of Life*), que es de tipo general, lo mismo que el PCQLI (*Pediatric Cancer Quality of Life Inventory*) o su versión posterior, el PCQL-32. Hay una versión española con las siglas PEDQCOL. A veces se añade un complemento para los familiares, como el LSSP-P (*Life Situation Scale for Parents*).

En conclusión, el pediatra y todo el que atiende a niños no debe dejarse deslumbrar por todo lo nuevo, sino quedar, al contrario, alerta ante sus posibles inconvenientes. En los métodos de estudio de la CV revisados habría que añadir a lo antes mencionado si no suponen una carga más para el atareado pediatra (afectando a su vez a su misma calidad de vida), la posible falta de objetividad, con incremento correspondiente del componente subjetivo, el desplazamiento secundario del intercambio verbal de opiniones y de contacto humano, cuyo interés será ponderado a propósito del diagnóstico en pediatría (véase cap. 1.4). Frente estas objeciones la pediatría encuentra en los cuestionarios escritos (*WQ Written Questionnaires*) un nuevo instrumento para perfeccionar los datos de la insustituible anamnesis y adaptar su actividad sanitaria a las nuevas demandas, entre ellas la revalorización de los nuevos aspectos psicossomáticos y psicológicos en toda enfermedad, especialmente la crónica. El cues-

cionario de CV se convierte, cuando es bien seleccionado y aplicado, en una prueba más para estudiar tanto la eficacia de un tratamiento como la evolución del proceso patológico.

El pediatra debe reconocer además que la atención profesional correcta y la promoción de una buena calidad de vida en sus pacientes comienza por procurar que el mismo tenga una buena calidad de vida, sin caer en algún tipo de patología profesional, como el *síndrome de desgaste profesional o del profesional quemado (burnout)*, para cuya detección hay, asimismo, cuestionarios, como el "*Maslach Burnout Inventory*", si bien la base debería estar en una buena enseñanza inicial, una formación continuada adecuada y el necesario autocontrol. Las instituciones en que trabaja, sobre todo las hospitalarias, deben racionalizar el trabajo y ayudar al médico que pueda sufrir esta patología o cualquier otra. El nuevo médico parece buscar con interés especialidades como dermatología y oftalmología en detrimento de medicina interna, pediatría y obstetricia, por ejemplo, para controlar mejor su tiempo y responsabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Badía A, Benavides A, Rajmil L. Instrumentos de evaluación de la calidad de vida relacionados con la salud en niños y adolescentes con asma. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 213-21.
- Cruz-Hernández M. Calidad de vida en pediatría. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 575-6.

- Cruz-Hernández M. Calidad de vida en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 483-91.
- Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW. Influence of controllable lifestyle on recent trends in specialty choice by US medical students. *JAMA* 2003; 290: 1173-8.
- Eiser C, Vance H, Horne B et al. The value of the Peds QLTM in assessing quality of life in survivors of childhood cancer. *Child Care Health Dev* 2003; 29: 95-102.
- Fernández Pérez M. Calidad en pediatría de atención primaria. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 7-17.
- Janse AJ, Sinnema G, Uiterwaal CSPM et al. Quality of life in chronic illness: perceptions of parents and paediatricians. *Arch Dis Child* 2005; 90: 486-91.
- López Franco M, Rodríguez Núñez A, Fernández Sanmartín M et al. Síndrome de desgaste profesional en el personal asistencial pediátrico. *An Pediatr* 2005; 62: 248-51.
- Milstein JM, Gerstenberger AE, Barton S. Healing the caregiver. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 917-20.
- Ortega JA, Ferris J, Cánovas A et al. Neurotóxicos ambientales. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 140-9.
- Ruza F. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. 3ª ed. Madrid: Ed. Norma, 2003.
- Schwartz C. Health status of childhood cancer survivors: cure is more than the eradication of cancer. *JAMA* 2003; 290: 1641-3.
- Varni JW, Sherman SA, Burnwinckle TM et al. The PedsQL. Family Impact Module: preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 27: 55.
- Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida en el adolescente con enfermedad crónica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 399-408.

1.4 Diagnóstico en pediatría

M. Cruz-Hernández

Aunque a título personal sea difícil aceptarlo, se suele decir que en general los errores en medicina son una dura pero eficaz fuente de enseñanza. Por eso, se comienza con una advertencia sobre los posibles errores en el diagnóstico pediátrico.

ERRORES EN EL DIAGNÓSTICO PEDIÁTRICO

El error médico ha existido siempre y es posible que siga ocurriendo pero, afortunadamente para todos, cada vez menos. La medicina es más científica, pero todavía tiene un componente de arte y, por tanto, más difícil de cuantificar y evaluar. Deben ser considerados con especial atención los grupos de población más vulnerables o de mayor riesgo de padecer las consecuencias del error médico, y uno de ellos es la edad infantil. Es ya tradicional el peligro fácil de incurrir en algún error médico cuando se trata de la atención al niño. De ahí el recelo de muchos a tratar a niños y la necesidad de una especialización, basada en una serie de fundamentos expuestos en el capítulo 1.1.

Condicionantes del error diagnóstico. Se tendrán en cuenta:

a) *Factores de error relacionados con el menor.* Se pueden citar especialmente los síntomas, a menudo atípicos y variables con la edad; las conocidas peculiaridades de la anamnesis; el examen clínico adaptado a las dimensiones y reacciones del menor; los resultados de los métodos complementarios de diagnóstico, con diferencias notorias en relación con el adulto, tanto los de laboratorio como por la imagen.

b) *Factores dependientes del médico o pediatra.* Destaca la insuficiente actualización de los conocimientos frente a una transformación científica cada vez más acelerada con la paradoja de recibir mucha información, pero de fácil manipulación y difícil selección. Igualmente, puede ser una tendencia discutible dejarse conducir sólo por la evidencia basada

en la bibliografía, sin tener en cuenta la experiencia. Se habla con insistencia sobre la falta de tiempo dedicado a la historia clínica, pero no basta con fijar un número de minutos, sino que debe ser flexible para adaptarse a cada situación. Aspecto nuevo puede ser la utilización, a rajatabla y no adaptada al entorno sanitario propio, de pautas, guías, protocolos y algoritmos, aunque en general son un buen método para disminuir el error pediátrico. Viejo es el peligro de la actitud prepotente del pediatra veterano, que pretende seguir actuando dirigido por su intuición y su ojo clínico. Más nuevos son los síndromes profesionales del médico inquieto, insatisfecho, acosado o "quemado", que fueron conocidos en pediatría, entre los primeros, y que pueden ser origen de mala praxis y sus consecuencias.

c) *Condicionantes del entorno.* Entre ellos se incluye la insuficiente atención a los nuevos grupos de riesgo. Además de la edad, se pueden añadir la nueva patología del inmigrante, del marginado, de la familia deshecha o bajo los efectos de la drogadicción. También hay que advertir el peligro de no tener en cuenta la ansiedad familiar ante el niño enfermo, cada vez mayor dada la edad tardía de la maternidad y el creciente carácter de hijo único, aparte el estilo de vida propio de la moderna ciudad. El aumento de las falsas urgencias psicosociales, con la carrera hacia el hospital o hacia el médico en situaciones clínicas de pronóstico probablemente benigno, desvía el tiempo y la atención que se debe prestar a la urgencia verdadera. Aunque las diferencias se van borrando, en la asistencia universal o socializada por ahora es más deficiente la relación entre paciente y médico, mientras que las familias suelen mantener una mayor unión con un pediatra privado o de mutua. Ya es sabido que esta relación favorece la actuación diagnóstica y terapéutica (véase cap. 1.5).

d) *Transformaciones generales en la medicina actual.* Entre ellas se recuerda (véase cap. 1.1) el conflicto entre las grandes exigencias clínicas, administrativas y jurídicas, frente a la enorme amplitud del terreno de la patología del niño, a la que se suma la tarea de vigilar el crecimiento, desarrollo y nutrición, los programas de vacunación y toda la importante pediatría preventiva. La consecuencia sabida es la especialización y el trabajo en equipo, que tienen, como se advirtió, indudables ventajas pero que son, de igual forma, origen de algunos errores, en parte originados por la falta de comunicación entre paciente o familia y el médico responsable de la asistencia. No hay que olvidar un cambio intrínseco en el nuevo profesional de la medicina, cuando ya no es posible continuar siendo un héroe, un *superman* o una *superwoman* con dedicación a su enfermo las 24 horas del día.

TRASCENDENCIA DEL DIAGNÓSTICO

Para delimitar el trastorno padecido por un enfermo, hay que utilizar habitualmente los tres pilares básicos del diagnóstico y, en general, por este orden: *anamnesis, examen clínico y pruebas complementarias*. Por tanto, el diagnóstico clínico en pediatría está basado en la historia clínica. Junto a los grandes avances en los métodos complementarios de diagnóstico, sean por la imagen o mediante el laboratorio, la anamnesis y la exploración clínica siguen ocupando un destacado lugar. A veces son la forma más rápida, cómoda, económica y, en ocasiones, la única para conocer el estado de salud o enfermedad del niño. Hay que recordar una cierta acción terapéutica intrínseca, tanto para el niño enfermo, como para su familia. Al hablar con ellos, al conducir el interrogatorio con habilidad, al explorar y simplemente al acudir junto al paciente, se están produciendo fenómenos de “empatía” que tienen repercusión en la forma de evolucionar la enfermedad y el inicio de su proceso curativo. También los datos de anamnesis y examen clínico, al quedar escritos y archivados, serán útiles, no sólo en relación con la enfermedad motivo de la consulta, sino para otras revisiones. Darán una información pronóstica y pueden servir para una investigación clínica.

Tiene el proceso diagnóstico una participación en la *educación médica* y sanitaria, ya que el contacto clínico permite al médico intercalar nociones sobre dietética, higiene general, estilo de vida, profilaxis o cuidados pediátricos básicos. Dado que es un momento de gran receptividad, la huella que deja en la familia o paciente es generalmente prolongada y duradera. No obstante, hay que saber interrogar, pero también responder (diálogo bidireccional), y no hay que caer en la tentación de aprovechar estas circunstancias para juzgar, reprender y, menos, moralizar, recordando que una cosa es la educación sanitaria y otra el consejo médico. Éste se prestará cuando la familia o el paciente tengan dudas para elegir una opción de diagnóstico o de tratamiento. También aportará la historia clínica bien realizada *datos sociales* como la personalidad del niño y su familia, ambiente psicosocial, vivienda y recursos de los padres o de la comunidad para enfrentarse con la enfermedad.

PECULIARIDADES DE LA HISTORIA CLÍNICA EN PEDIATRÍA

Necesidad de individualizar. La historia clínica es única y genuina para cada caso, de modo que no existen dos pacientes o dos familias iguales, que puedan interrogarse o explorarse de forma totalmente idéntica, lo mismo que dos pediatras no lo harán siempre de igual manera, aunque sí coincidan en las directrices fundamentales.

Personalidad del pediatra. La eficacia en esta tarea depende en buena parte del factor humano. El médico que asiste a niños debe conocerse a sí mismo y adaptarse a los requerimientos de cada situación, contando con la premisa de asumir la necesaria formación, las exigencias y la servidumbre de la pediatría clínica.

Fuente de información. Se distinguirá si se trata de la madre (en general, la mejor fuente de información), del padre, de los abuelos, de otros familiares (quizás imponiendo de una u otra forma sus opiniones) e incluso de personas ajenas a la familia, hasta el caso de un intérprete en algunos niños inmigrantes. Los datos que pueden aportar son de significación muy distinta. Existe una madre ideal: observadora, cuidadosa, cumplidora, suficientemente culta y psicológicamente equilibrada, sin ansiedad excesiva y con el amor materno que cabe esperar de ella. Siempre debe ser escuchada con atención, por ejemplo, si indica que un lactante tiene dolor o no ve, lo más probable es que así suceda. Pero hay madres y familias con graves alteraciones, más o menos evidentes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia) o encubiertas, como en casos de maltrato, hipocrecimiento psicosocial o síndrome de Munchausen, e incluso existen todavía personas con una nula o deformada educación sanitaria (véase cap. 1.5).

Experiencia clínica. Debería ser adquirida lo más pronto posible, durante los estudios de licenciatura; no se dejará nunca de considerar la

historia clínica como un elemento clave para el diagnóstico. Sea cualquiera el nivel profesional alcanzado, se debería practicar de forma personal. No conviene dejarla en manos de terceras personas o hacerla rutinariamente como si sólo se tratara de rellenar un formulario, convirtiendo un momento de tanta trascendencia en un mero interrogatorio. Evitar esta sensación inicial es una de las muchas enseñanzas de la inevitable, inacabable e intransferible, experiencia clínica. En pocas ocasiones será más cierto el viejo proverbio chino: “lo que oigo, lo olvido; lo que veo, lo recuerdo; lo que hago, lo sé y lo comprendo”.

Ambiente adecuado. Es deseable tanto en el despacho para la anamnesis y en la sala de exploración. Por ejemplo, es importante para los pediatras que asisten a escolares y adolescentes que el entorno se adapte a ellos y, por tanto, que sea distinto al aconsejado en consultas de lactantes y párvulos con numerosos elementos infantiles, para hacer grata la visita y atenuar el temor al médico (véase cap. 13.6). En todo caso, ellos y sus familias lo que esperan encontrar es a un médico, un doctor, con aptitud y actitud de tal, que se interese por su problema y que parezca capaz de resolverlo. La ansiedad de los padres debe ser reconocida y, en lo posible, modificada de diversas maneras. Una de ellas es ofrecer por parte del médico una impresión de competencia y proximidad.

Conocimientos previos. Hay que partir de un caudal de información sobre la medicina pediátrica, que hará más fácil la obtención de una buena historia clínica. Los síntomas básicos suelen ser bien expuestos por la familia, pero los datos acompañantes y una serie de preguntas derivadas sólo se conseguirán bien con suficiente formación pediátrica, en cuanto sólo es fácil preguntar sobre lo que previamente se conoce. Una vez más “saber y hacer” están unidos en la actividad clínica.

Técnica pediátrica. La historia clínica del niño se realizará con una buena técnica pediátrica. Uno de los fundamentos de esta especialidad (véase cap. 1.1) es la necesidad de dominar ante el paciente pediátrico la metódica adecuada para obtener con facilidad los signos y síntomas a través de la anamnesis y exploración (semiología), así como de su correcta interpretación (semiología).

Propiedades básicas

Una buena historia clínica en pediatría debe ser, además de todo lo indicado: a) *Completa*. Abarcará el conocimiento del enfermo, pero también de la familia y entorno. b) *Detallada*. La mayoría de los errores son cometidos por defecto u olvido, sin perder de vista el motivo fundamental de la consulta, hacia el cual deben dirigirse los principales esfuerzos. c) *Correcta*. Se realizará con verdadero interés (real y aparente, clínico, humano y científico), con tiempo suficiente (sin prisas), con amabilidad y gentileza, evitando brusquedades sino, al contrario, mostrar una actitud amistosa y comprensiva, que evite añadir nuevas tensiones, ya que la ansiedad suele deformar el relato familiar. Se procurará alentar y disculpar, pero también escuchar y, sobre todo, dirigir la conversación, discretamente y obviando la fácil sugestión. d) *Exacta*. Se consignan con claridad los datos obtenidos en la anamnesis y examen clínico, evitando, tanto los prejuicios propios, como los de la familia. Se valorará lo que es observación de la madre, pero se cuestionará lo que ofrece como interpretación. Aunque no conviene llegar a discutir, actualmente es habitual hoy dialogar e intercambiar puntos de vista. Los datos se anotarán por escrito en su mayor parte después de terminar el diálogo. e) *Evolutiva*. En un primer momento no siempre quedarán suficientemente explícitos los síntomas que forman la enfermedad o síndrome. En bastantes ocasiones el primer examen complementario será volver junto al enfermo y completar los datos de interrogatorio o exploración, enriquecidos entonces posiblemente con el valor de la evolución, que aporta las modificaciones en días sucesivos de los síntomas iniciales o la aparición de otros. f) *Ordenada*. Conviene tener un modelo, que puede modificarse según la experiencia de cada uno y el tipo de consulta. No será igual en urgencias, primera visita, consultas sucesivas, revisión del RN normal y patológico, examen de control de salud, enfermedad crónica, adolescente, patología especializada sea neurológica, cardiológica, psicológica, alérgica, oncológica, etc.

ANAMNESIS EN PEDIATRÍA

Fuente. Ya se indicó ante el valor de los síntomas dados por la madre. Se dará el mayor valor a los hechos aportados por la familia, pero también conviene hablar con el paciente, en cuanto la edad y la situación clínica lo permitan. En el escolar los síntomas son deformados con facilidad por el temor y la sugestión, pero en el adolescente es fundamental su relato, de ahí que se aconseje una anamnesis individual y otra familiar. En términos generales, el rasgo principal de la anamnesis en pediatría es el ser ofrecida por una persona distinta del paciente. Ya se subrayó antes la importancia de adaptarse a las personas que solicitan la atención médica. En la situación ideal, la familia selecciona a su médico y, viceversa, éste puede, de forma más o menos consciente, elegir a las familias que va a atender. Con cierto tiempo mejora la adaptación mutua; tal vez porque las familias se sienten más a gusto —y, por tanto, reciben un trato más eficaz— con un pediatra que sintoniza con ellas a todos los niveles.

Tiempo. En general, no debería ser menor de 10 minutos, ni mayor de 30. En el primer caso, suele quedar sensación de algún defecto o frustración y, en el segundo, impresión de abuso y malestar, sea por parte de la familia como del mismo médico. Ejemplo de visita breve es el control de salud de un lactante ya conocido; en el extremo opuesto se puede considerar la primera consulta prolongada de una enfermedad crónica.

Atenuar la ansiedad. Es sabido que puede ser extrema en algunos casos, como después de un grave accidente reciente, la pérdida de un familiar, el benjamín, el hijo único o el niño adoptado. Interesa, por tanto, no aumentar innecesariamente esta ansiedad, por ejemplo, hablando de síntomas que luego pueden carecer de relieve (el caso frecuente del soplo funcional) o comentar en voz alta las propias dudas o sospechas de diagnóstico diferencial.

Revisión. Una anamnesis completa, sobre todo durante una enfermedad aguda y grave, es difícil, ya que la familia está, lógicamente, polarizada en el trastorno inmediato, que puede sobrevalorar, al tiempo que pasa por alto otros síntomas remotos de posible interés. De ahí la necesidad de revisar la anamnesis, siempre que sea oportuno y necesario, porque tampoco es bueno parecer olvidadizo o demasiado reiterativo. Igualmente, los aspectos psicológicos no suelen quedar claros en la anamnesis, ni siquiera en una primera visita, ya que su correcta expresión requiere haber creado una buena relación entre médico, paciente y familia. La continuidad en la asistencia es una norma aconsejable en todos los sentidos.

Pueden ser esquematizadas varias partes: a) primer contacto con el niño enfermo y su familia; b) exposición e interrogatorio sobre el motivo de la consulta; c) descripción de los síntomas de la enfermedad actual; y d) antecedentes remotos.

Primer contacto

Al iniciar la anamnesis, el primer contacto debería ser un acto positivo para el paciente, para la familia y para el médico. El pediatra procurará ser comprensivo y profesional, comenzando con un saludo amable o una corta frase (por ejemplo, sobre la buena conducta del niño) evitando una actitud brusca, severa, cansada, crítica o de indiferencia. Al tomar los datos de filiación es el momento de hacer algunos comentarios, que ayudarán a romper el hielo, en especial en una primera consulta. Si este primer contacto es positivo, se habrán conseguido, no sólo los cimientos de una buena historia clínica, sino también datos útiles sobre la personalidad general del niño y su familia.

Es básico anotar bien el *motivo de la consulta y el síntoma principal* y no aceptar de entrada diagnósticos previos. Cuando se trata de un adolescente el interés debe ser muy concreto, prácticamente limitado a la preocupación que le obliga a consultar, ya que en ocasiones interpretará el resto como curiosidad, originando así a veces el rechazo a la consulta médica. Puede ser útil en esta edad el empleo previo de un cuestionario, aunque no todos lo admiten.

Enfermedad actual

Comprende la exposición de los *síntomas referidos, los llamados síntomas derivados y los síntomas habituales* en el niño, aunque no entren

aparentemente en ninguna de las dos categorías previas. En cuanto a los primeros constituyen la parte principal de la anamnesis y se deben anotar con una descripción sucinta, pero suficiente, ordenándolos al escribir y después de haber hablado sobre ellos. Se completan con las preguntas pertinentes acerca de los “síntomas derivados”; por ejemplo, si el síntoma referido es “vómitos a chorro”, se preguntará si es un lactante con una fase previa normal o bien si hay cefaleas, estreñimiento o trastornos de la visión en el niño con hipertensión intracraneal, por meningitis u otros procesos. Finalmente, parece conveniente indagar sobre *síntomas más frecuentes* como fiebre, vómitos, diarrea, estreñimiento, alteraciones de la orina, apetito, pérdida o aumento de peso, trastornos del carácter, adaptación escolar y sueño. Se anotarán las pruebas diagnósticas que existan y los posibles tratamientos ya realizados. Mientras se pregunta interesa observar, ya que la observación puede tener tanto valor como lo que se está diciendo. El interrogatorio bien hecho, además de aportar numerosos datos que pueden ser olvidados o enmascarados por la familia, es una forma de mostrar interés por el paciente.

Antecedentes

Circunstancias familiares. Los datos se tomarán con discreción y profesionalidad. Siempre será bien recibido que el médico exprese, aunque sea de paso, el carácter confidencial de la entrevista, presidida por el obligado secreto profesional y el “deber ético del olvido”. Interesa el estado de salud de los padres, hermanos, abuelos y otros familiares, confeccionando en ocasiones un árbol genealógico.

Datos ambientales. Son consecuencia más de la observación o la deducción de datos indirectos que de preguntas directas, que pueden parecer fuera de lugar. No obstante, la familia comprende algunas derivaciones clínicas de interés según la profesión de los padres, clase de escuela, el tipo de vivienda (humedad), barrio de la ciudad (contaminación) o los recursos económicos y seguro para enfrentarse con la enfermedad. En algunas historias clínicas estará indicada una *encuesta social* más objetiva, basada en métodos, como los de García Caballero o Graffar (véase cap. 25.1). En el caso de anamnesis en adolescentes son más válidas las contestaciones, que se respondan simplemente con un sí o no; por ejemplo: ¿fumas?, pero quizás no hay que ser demasiado directo. En este caso sería mejor una pregunta capciosa o hábil como ¿cuántos cigarrillos fumas? E incluso en el terreno de las relaciones afectivas y sexuales, decir con ambigüedad, ¿cómo se llama tu pareja?

Antecedentes personales. Después de obtener los datos de la enfermedad actual, ocupará el segundo lugar el apartado de enfermedades anteriores, en cuanto pueden condicionar la afección presente y a veces se confunden en una sola; así ocurre en la frecuente patología crónica. Hay que anotar, por orden cronológico, las *enfermedades padecidas* previamente, su diagnóstico, evolución y tratamiento. No se olvidarán los accidentes, las intervenciones quirúrgicas, posibles hospitalizaciones y la respuesta a los medicamentos, anotando los posibles efectos secundarios y las intolerancias o alergias.

Luego se cumplimentará la *anamnesis remota personal* anotando: 1) *gestación* (enfermedades, molestias), parto (tipo, ayudas) y nacimiento: peso, longitud, reanimación, Apgar, estado neonatal, síntomas anormales; 2) *alimentación*: materna, artificial, tipo de fórmula láctea, duración, cambios, destete, introducción de diversos alimentos complementarios y sólidos; suplementos vitamínicos; 3) *crecimiento y desarrollo*: datos de peso y talla, perímetros principales, desarrollo óseo (fontanela, dentición) y psicomotor (cuándo el niño mantuvo la cabeza, se dio la vuelta, empezó a sonreír, agarrar cosas con la mano, mantenerse sentado y de pie, caminar solo y con ayuda, primeras palabras y frases); se preguntará a menudo por los posibles datos psicológicos: intranquilidad, hiperactividad, irritabilidad, rabietas, espasmos afectivos, tics, terror nocturno, comportamiento con los hermanos y en la escuela, rendimiento escolar, deportes y juegos; 4) *inmunizaciones y pruebas diagnósticas*; 5) *interrogatorio por sistemas*: es dudosa su utilidad en pediatría si se ha realizado antes una anamnesis correcta y minuciosa de las enfermedades anteriores y de los apartados acabados de citar, si bien puede permitir obviar algunas omisiones. Se preguntará en su caso por signos y síntomas de boca, garganta, oídos, aparato respiratorio, digestivo, cardiocirculatorio, geni-

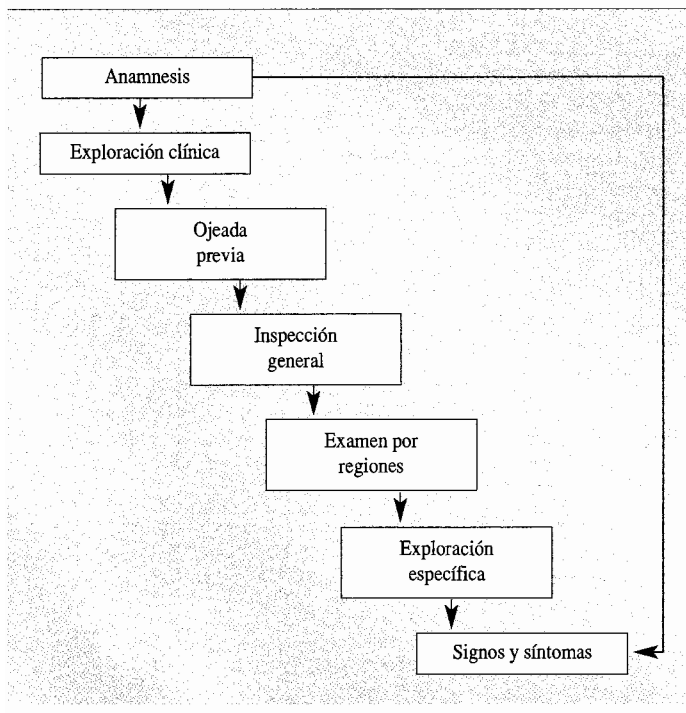


Figura 1.4.1. Pauta para la exploración clínica en pediatría.

tourinario, SN y locomotor, evitando parecer obsesivo: no es bueno en general preguntar por la misma cosa más de una vez.

Orientación diagnóstica por la anamnesis

Ante los síntomas referidos, los conocimientos previos favorecen las hipótesis diagnósticas, pero también pueden ser sólo prejuicios. Por ello, nunca se dejará de comprobar el diagnóstico al menos con la exploración clínica. Ejemplos de diagnóstico por la anamnesis, que luego la negatividad del examen y de los métodos complementarios confirmarán, son los trastornos psicológicos, la patología psicosomática, la diarrea prandial, la regurgitación del lactante asintomático, el dolor abdominal funcional del escolar, el síndrome de la guardería, las punzadas precordiales en caso de hipocondría, la anorexia de origen nervioso, la cefalea tensional, la migraña o la diarrea crónica no específica (véase cap. 15.25). Otras veces son tríadas anamnésicas, que se confirman con datos clínicos como la “tríada neumónica” (fiebre, tos, dolor de costado o abdominal) o la “tríada de hipertensión intracraneal” (vómitos en chorro o escopetazo, cefaleas, estreñimiento).

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica (física es un anglicismo o un arcaísmo, muy frecuentes) debe realizarse siempre que sea factible y de forma completa a todo paciente o posible enfermo. Cabe preguntarse si en la era de la informática bastaría con introducir los signos clínicos en el ordenador o computador para que éste (después de recibir también los datos correspondientes a los exámenes complementarios) proporcione de forma rápida, cómoda y exacta, tanto el diagnóstico como el tratamiento. El deseo de cambiar el fonendoscopio por un microordenador, la esperanza de realizar un trabajo médico con menor esfuerzo mental y también que los pacientes o familiares encuentren un sustituto del médico, son perspectivas lejanas. Por ahora, la anamnesis y el examen clínico son métodos diagnósticos imprescindibles, lo que no supone menosprecio de los enormes avances diagnósticos de todo tipo.

Pauta de exploración

Una correcta exploración clínica requiere *algún tipo de pauta*. En realidad, pueden existir tantos esquemas de exploración como pacientes o como médicos, y de hecho un mínimo de originalidad en cada caso es aconsejable, pero sin olvidar un esquema general que puede adaptarse

Cuadro 1.4.1. Facies clásicas de valor diagnóstico en las enfermedades generales

Cardiopatías: Cerúlea (niño azul). Mitral (antigua tricromía)

Digestopatías: Pilórica. Hipocrática (peritonitis)

Endocrinopatías: Hipertiroides (bassedowide). Luna llena (cushingoide). Mixedematosa (hipotiroides). Mulato (addisonniana). Muñeca (déficit de GH)

Infecciones: Abofeteada (megaeritema). Escarlatinoso (triángulo pálido perioral). Febril. Luética (sífilis congénita). Pertúsea (tos ferina intensa). Sarampionosa. Tetánica. Tífica

Inmunopatías: Alérgica (saludo alérgico). Heliotropo (dermatomiositis). Mariposa (lupus eritematoso). Telangiectasia (Louis-Barr). Tetania (DiGeorge)

Metabolopatías: Deshidratada (ojos hundidos, etc.). Gargoloide (mucopolisacaridosis, pseudohurler). Hipercalcemia (congénita). Melocotón (cetosis diabética). Volteriana (malnutrición)

Neumopatías: Adenoidea. Disneica. Neumónica

Neuropsiquiatría: Amílica (encefalitis, parkinsonismo). Ansiosa. Cerebral (sufrimiento cerebral neonatal). Descreída (simulación). Hidrocefálica (napoleónica). Hipopsíquica (oligofrénica). Inexpresiva (carencia afectiva, falsa deficiencia mental). Malhumorada (acrodinica). Máscara (aplasia nuclear). Microcefálica. Miopática. Neuropática (del lactante). Retadora. Temerosa (maltrato)

Para más datos, véanse los capítulos correspondientes y bibliografía (Tratado de Exploración clínica en Pediatría).

a las circunstancias individuales. No está claro lo que para todos sería una “exploración completa”; lo que sí es evidente es la necesidad de prestar la máxima atención al órgano o aparato más afectado, dirigiéndola por los datos de la anamnesis, para que su interés no quede diluido entre numerosas maniobras de resultado negativo.

La pauta propuesta (Fig. 1.4.1) comprende sucesivamente: 1) una ojeada previa; 2) inspección general; 3) examen por regiones; y 4) terminar con una exploración específica y más detallada de ciertos órganos, sistemas o aparatos, si el caso así lo requiere.

Ojeada previa. En toda la exploración es destacable la habilidad para obtener datos sin molestar o atemorizar al pequeño paciente. De ahí el interés de esta “ojeada previa” que, en parte, coincidirá con el “primer contacto” en la anamnesis. Aquí se trata (antes de desnudar y de proceder a una exploración sistemática) de obtener la impresión sobre el tipo constitucional o temperamental, el estado de salud o enfermedad y, dentro de ésta, si hay gravedad o no la hay y clase de patología posible. Los ejemplos pueden ser numerosos, como un hipocrecimiento intenso o una discapacidad evidente. Otras veces la información es más compleja e intuitiva: es el clásico “ojo clínico”, resumen de múltiples signos captados en un momento y sintetizados bajo la experiencia clínica de un pediatra veterano, pero también prudente, que no se vanagloriará ni abusará de este verdadero poder, que vuelve a recordar el binomio “arte y ciencia” de todo quehacer clínico. El abuso del sentido clínico es considerado hoy por algunos como un potencial riesgo, aunque ciertamente el brillante diagnóstico clínico de otras épocas ahora “brilla por su ausencia”.

Inspección general. Es una revisión general por la inspección, siendo especialmente aprovechable si el niño está desnudo, condición importante para una buena exploración clínica, aunque no siempre interesa llevarla a rajatabla, como en el caso de los adolescentes y de los niños muy nerviosos, irritables o con pudor exagerado. Se pasa una rápida inspección general, mientras se siguen poniendo en práctica las normas para ganarse la confianza del pequeño paciente, lo que hará que el resto de la exploración sea más fácil y útil. Se anotará el aspecto general, actitud, posición, facies, estado de la piel y mucosas visibles, impresión sobre el estado nutricional, crecimiento, estado del sensorio (a veces perturbado hasta el coma) y neuropsíquica en general. Subraya el valor de esta inspección la típica facies de tantos procesos (Cuadros 1.4.1 y 1.4.2), el aspecto general de otros (acondroplasia, mucopolisacaridosis), la rica semiología de las manos, los datos de la piel y mucosas (enfermedades exantemáticas, exantema

Cuadro 1.4.2. Ejemplos de facies clásicas de valor diagnóstico en los síndromes malformativos

Cromosomopatías: Alargada (X frágil). Boxeador (Patau). Casco griego (Wolf-Hirschhorn). Desafiante (triple X). Esfinge (Turner). Eunucoide (Klinefelter). Gato (trisomía 22). Griega (deleción del 13). Mongoloide (Down). Redonda (Lejeune)
Displasias óseas y conectivopatías: Laxa (Ehlers-Danlos, Marfan, cutis laxa). Placentera (displasia geleofísica). Plana (displasia camptomiélica). Pseudohidrocefálica (acondroplasia, condrodisplasia punteada, Kniest, Silver-Russell)
Embriofetopatías: Ácido retinoico. Anticomiciales. Citomegalovirus. Diabética (facies de tomate en el hijo de madre diabética). Rubéola congénita. Síndrome alcohólico fetal. Toxoplasmosis
Síndromes malformativos múltiples: Ancha (Apert, Carpenter). Arrugada (Miller-Dieker, lisencefalia). Asimétrica (Cayler, Goldenhar, Silver-Russell). Conejo (Cohen). Duende (Williams-Beuren). Fetal (Robinow). Gnomo (Donohue, leprechaunismo). Muñeca feliz (Angelman). Pájaro (François-Hallerman-Streiff, Pierre Robin, Rubinstein-Taybi, Seckel). Pequeña (Melnick-Needles). Primitiva (De Lange). Redonda (Bardet-Biedl, Laurence-Moon, Prader-Willi). Senil (progeria). Silbante (Freeman-Shendon). Tosca (Coffin-Lowry, Coffin-Siris, mucopolisacaridosis). Triangular (Silver-Russell)

urticariado o polimorfo, anemia), o la actitud en otros (opistótonos o rigidez de nuca en un síndrome meníngeo avanzado).

Examen por regiones. Es aconsejable en pediatría, ya que resulta más cómodo (para el niño y para el médico) y más completo, evitando omisiones. Tiene el inconveniente, para los que se inician en clínica pediátrica, de que el aprendizaje, en especial el teórico, se suele hacer por órganos o aparatos. Se exploran sucesivamente: cabeza, cuello, tórax, abdomen y ano. De los genitales, aparato locomotor (extremidades, raquis, incluyendo sistema óseo, articular y muscular) y sistema nervioso (signos meníngeos, reflejos) se hace si la índole de la enfermedad lo considera pertinente. Se deja para último lugar, por ser habitualmente poco agradable (sobre todo en párvulos y lactantes), la exploración de boca, garganta y oídos, mientras que la somatometría elemental (peso, talla, algunos perímetros), pulso, temperatura y tensión arterial, pueden quedar también para el final o bien para el principio. Esta pauta general en ocasiones será modificada, sea por hábito del médico, por la personalidad del paciente o por la naturaleza de la enfermedad. Así, en las urgencias, a menudo será aconsejable actuar primero y después explorar y hablar.

Es conocida la importancia de una buena técnica para la inspección, palpación, percusión y auscultación lo mismo que elegir una posición correcta para cada edad, momento o región, y tener un buen ayudante, el mejor una enfermera bien experimentada y compenetrada con la manera de proceder del pediatra y, en su defecto, la madre. En el RN y lactante pequeño se comienza el examen en posición de decúbito, mientras en el lactante mayor y demás edades es preferible empezar con el paciente sentado y colocarle en decúbito para la exploración correcta del abdomen. Los párvulos suelen ser los más rebeldes para soltar los brazos de la madre y estar quietos. Por ello, excepcionalmente, no hay reparos en practicar la exploración estando de pie e incluso en brazos de su madre. Algunos ejemplos genuinos en pediatría son la palpación de la fontanela en el cráneo del lactante, la anotación de la erupción dentaria, la búsqueda de adenopatías cervicales, la auscultación cardíaca de los frecuentes soplos funcionales, la hepatoesplenomegalia en los límites fisiológicos, el pie plano o genu valgo fisiológicos o la fimosis a veces asociada a testes en ascensor.

Exploración detallada del órgano más afectado. Según el síndrome clínico que se vaya configurando, en algunos pacientes puede interesar un examen clínico más concienzudo del tubo digestivo, de los genitales, del aparato cardiovascular y del respiratorio, de la piel y anejos, sistema nervioso o aparato locomotor.

Exploración en el adolescente. Se le debe explicar lo que se va a hacer y por qué, contando con la presencia de familiares o de otros testigos presenciales y con el asentimiento del adolescente. Para captarse la

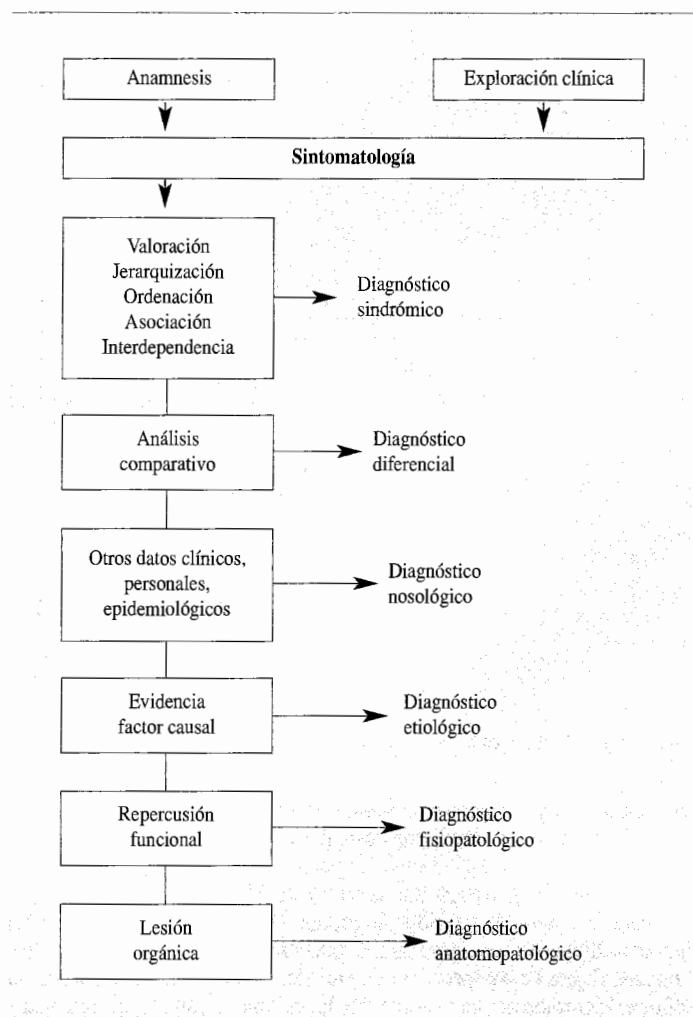


Figura 1.4.2. Metas sucesivas en el diagnóstico.

confianza es aconsejable iniciar la exploración por el aparato o sistema al que pertenece la patología motivo de consulta. Después se explorará el resto ya que, al igual que en otras edades, el examen clínico debe ser completo (véase capítulo 13.6 de Adolescencia).

ETAPAS DEL DIAGNÓSTICO

Obtenidos los síntomas hay que destacar el dato principal o los principales y ordenarlos además por su importancia real o su cronología.

Diagnóstico sindrómico. Los síntomas pueden aparecer íntimamente unidos lo que constituye un síndrome (Fig. 1.4.2). Se podrá ver que dentro de él puede haber una interdependencia de los síntomas. En este sentido es muy instructiva en las malformaciones correspondientes a las anomalías secuenciales o en cascada, como el síndrome de Potter, en que la agenesia renal primaria (o la insuficiencia renal por anomalías de las vías urinarias) produce un oligohidramnios, que a su vez interviene en la facies especial del feto y en las deformidades de extremidades. En la secuencia y síndrome de Pierre Robin el defecto inicial del desarrollo del arco branquial produce micrognatia y ésta glosotoposis, que impediría el desarrollo del paladar (fisura palatina), favoreciendo las alteraciones cardiorrespiratorias (cardiopatía). Igual sucede en otros tipos de patología: en una anemia hemolítica, la tríada de “esplenomegalia, anemia, ictericia”, se comprende por el médico en cuanto en el bazo tiene lugar la destrucción de los hematíes de forma y estructura anormales, produciendo una anemia que va acompañada de ictericia, entre otros síntomas. El diagnóstico sindrómico suele ser una etapa previa, pero a veces será el único posible, cuando no se conoce su etiología ni ha sido definida una entidad clínica independiente (véase cap. 3.10).

Diagnóstico diferencial. Dado que la patología del niño es tan polimorfa y atípica, a veces será oportuno un diagnóstico diferencial o por exclusión. En él es útil, después de la necesaria ordenación de los síntomas, destacar un síntoma guía o rector (¡elegir bien!). En el siguiente escalón se hace un análisis comparativo con otros cuadros similares, a través de síntomas diferenciales. Así se pueden reducir las posibilidades a dos síntomas, por ejemplo, la “ictericia y esplenomegalia”, con lo que las entidades clínicas que persisten con interés son menos. Si se añade un tercer síntoma, como la anemia, la tríada “ictericia, esplenomegalia y anemia intensa” sólo tomará en consideración la posibilidad de alguna infección (sepsis, paludismo), enfermedad hepática complicada (hepatitis con anemia, cirrosis con hemorragia) y otras anemias hemolíticas, aparte metabopatías y posibilidades más remotas.

Los progresos en los métodos diagnósticos complementarios disminuyen ahora la amplitud de este diagnóstico diferencial, en otros tiempos muy extenso.

Diagnóstico nosológico. Significa establecer un síndrome verdaderamente patognomónico de una enfermedad, utilizando los datos del proceso actual, el examen clínico y otros antecedentes del paciente, de la familia y del ambiente, incluida la epidemiología. Sucede en el caso de las enfermedades más comunes del niño, por ejemplo, una rinofaringitis “gripal” (obstrucción nasal, rinorrea), una laringitis (estridor), una crisis de asma (sibilancias), una bronquitis aguda o una malnutrición (bajo peso, falta de panículo), aunque en muchos casos debe ser confirmada la causa y pasar al escalón diagnóstico siguiente.

Diagnóstico etiológico. Es la *meta ideal*. Unas veces, gracias a la clínica y los exámenes complementarios, se llegará a un diagnóstico etiológico (DE) exacto, pero otras habrá que admitir solamente un DE provisional o de probabilidad, llamado también “problema” o hipótesis diagnóstica, en la historia clínica por problemas. A pesar de las dificultades, en ocasiones se hará un DE clínico, que puede ser directo o bien a través del diagnóstico diferencial. Los ejemplos de diagnóstico etiológico directo coinciden con lo definido como “diagnóstico nosológico”, ya que estriban en el hallazgo de síntomas o síndromes patognomónicos, cuando se trata de las enfermedades comunes. Aparecen de nuevo las clásicas tríadas o tétradas, como en la meningitis meningocócica, “fiebre, exantema tromboembólico y signos meníngeos” y en la estenosis hipertrófica del píloro, “intervalo libre, vómitos a chorro, ondas peristálticas epigástricas y palpación de la oliva pilórica”.

En la medicina actual con frecuencia será preciso un *examen complementario* para aceptar el diagnóstico causal. Por ejemplo, en los casos anteriores, la punción lumbar y la ecografía abdominal. Cada prueba tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La punción, sea venosa o de otro tipo, siempre es agresiva, por lo que se buscan métodos menos traumáticos como la determinación de la bilirrubina a través de la piel, la glucosa en el aliento, fármacos y hormonas en la saliva o el oxígeno mediante el más difundido pulsioxímetro.

Diagnóstico fisiopatológico. Destaca el aspecto funcional de la enfermedad, anotando si es importante el trastorno y su grado. Existen algunos indicadores clínicos, como la cianosis en las crisis de asma bronquial o laringitis con insuficiencia respiratoria, la anuria en las nefropatías con insuficiencia renal o el retraso psicomotor en un lactante recuperado de un síndrome de sufrimiento cerebral en el RN. Por desgracia, a menudo corresponden a una alteración ya avanzada o irreversible. El laboratorio y otras pruebas son testigos más precoces y fidedignos del deterioro funcional de un determinado aparato o sistema. En los casos citados se utilizará, respectivamente y por ejemplo, la gasometría, la pulsioximetría, el aclaramiento de creatinina, etc. En enfermedades graves, pero también en las crónicas o complejas, es útil este escalón diagnóstico para facilitar el pronóstico y el tratamiento.

Diagnóstico anatomopatológico. Evidencia el tipo, extensión y gravedad de las lesiones patológicas del órgano o sistema enfermo. La clínica a veces adelanta a este respecto una cierta aproximación: una evidente microcefalia, con cierre precoz de fontanela y suturas, harán sospechar diversos tipos de atrofia cerebral, que serán confirmados por

la ecografía a través de la fontanela, TC o RM. En muchas ocasiones será la *biopsia*, llevada a un plano óptico, bioquímico y electrónico, la que establecerá este diagnóstico y, en los casos de evolución fatal, la *necropsia*. Los continuos progresos en el diagnóstico por la imagen permiten acercarse a este diagnóstico anatomopatológico o morfológico, pero es preciso advertir que estos métodos dan imágenes y no siempre diagnósticos y, como todos los métodos complementarios, deberían solicitarse basados en hipótesis clínicas, de forma razonada y escalonada. La visión directa puede ser favorecida por dispositivos de iluminación y lentes, como las diferentes técnicas de endoscopia o, en la pediatría diaria, el *dermatoscopio*, *otoscopio* y *oftalmoscopio*.

Yatrogenia diagnóstica. Los análisis y otros exámenes diagnósticos generalmente disminuyen el error, pero su abuso o mal uso puede favorecer, paradójicamente, la posibilidad de cometerlos, como se dijo al principio. Existe una yatrogenia derivada del abuso de pruebas complementarias, por los riesgos de que sus técnicas pueden conllevar, como anemia por excesivas extracciones de sangre, efecto de las radiaciones e, incluso dudosas alteraciones embrionarias por ultrasonidos o amniocentesis. Se suman las falsas interpretaciones o las vías diagnósticas erróneas a donde conducen.

El *riesgo de la radiación* disminuyó al suprimir o limitar al máximo las radioscopias, pero más tarde aumentó de nuevo con la difusión de la TC. Una exploración de este tipo equivale a 200 radiografías. Se impone, pues, una disminución, lo mismo que de otras técnicas radiológicas. Parece comprobado el aumento de cáncer de mama en niñas con escoliosis que fueron sometidas a numerosas radiografías. Una disminución razonable de las radiaciones diagnósticas es conveniente, lo que se difunde con el acrónimo o sigla ALARA: del inglés *As Low As Reasonably Achievable*. La conferencia de la Sociedad de Radiología Pediátrica (Chicago, 2002) estableció que es posible reducir la dosis de radiación manteniendo una buena calidad de la imagen. Los niños son diez veces más sensibles a la radiación y tanto más cuanto menor sea su edad. Por tanto, hay que evitar aplicar en ellos protocolos diseñados para los adultos. No hay que olvidar, sin embargo, que las ventajas de una TC de correcta indicación son superiores a los riesgos. La solución cuenta con la disminución de TC, a veces innecesaria o superada por la RM e, incluso, una ecografía.

El abuso de pruebas constituye a veces un *síndrome de Ulises*: el paciente pasará de una primera prueba a otra, cada vez más complicada y peligrosa, sufriendo una verdadera odisea hasta llegar, muchas veces tarde, al puerto seguro del diagnóstico cierto. Hay que huir, por tanto y en lo posible, de análisis y radiografías de “rutina o de entrada”, que pocas veces sirven para facilitar el diagnóstico, y también de los realizados “sistemáticamente”. Por ejemplo, ecografía o cistografía en toda alteración inflamatoria urinaria, TC en toda convulsión, ecocardiograma en todo soplo funcional, ecografía en todo dolor abdominal o hemograma en todo cuadro febril. La inversa es lo que se ha llamado el “síndrome del avestruz”, cuando se duda e, incluso, se practica pronto un examen complementario, que puede mostrar un diagnóstico grave y temible.

Los problemas se pueden complicar aún más en el *diagnóstico preclínico*, también llamado cribado, *tría*, tamizado o *screening* (véase cap. 3.11), en que se intenta la identificación de enfermedades o defectos todavía ocultos mediante la aplicación de análisis, exámenes u otros procedimientos, que pueden ser realizados rápidamente y mediante los cuales se identifican los portadores de una determinada enfermedad. Aun cumpliendo una serie de requisitos bien establecidos, las dificultades diagnósticas son numerosas, que aumentan cuando se pasa al período prenatal o se trata de *screening* no obligatorios, como en la distrofia muscular progresiva, la fibrosis quística de páncreas, el neuroblastoma o el síndrome adrenogenital. En el diagnóstico prenatal se intenta sustituir la amniocentesis por el análisis de la sangre de la madre gestante, ya que existe una presencia del ADN del feto en el plasma materno.

NORMAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS

El diagnóstico clínico, obtenido por los propios sentidos y una de las características que mejor define al médico, es una *habilidad adquirida* con tiempo, con esfuerzo y con la práctica. En consecuencia, conviene

cultivarlo cada día, incluso dentro de un contexto ambiental avanzado tecnológicamente. El proceso diagnóstico se puede comparar con la elaboración de una obra de arte, como una pintura, en la que los *distintos métodos* van dando pinceladas (*síntomas y signos*), de modo que llegan a dejar perfectamente definidos los perfiles y el *retrato completo* de una determinada enfermedad en un paciente concreto; quizá sólo el tiempo (la evolución) irá añadiendo una pátina, que destacará lo principal de lo accesorio. También es semejante a la *construcción de un edificio*, donde hay que colocar las distintas piedras de los síntomas, con sólidos cimientos clínicos y completar con los avances técnicos del laboratorio y otros recursos.

El diagnóstico es un complejo proceso intelectual: empieza con la obtención de datos, que deben ser integrados para llegar a una hipótesis; ésta más adelante será confirmada o rechazada a través de los sucesivos escalones diagnósticos propuestos. Es, posiblemente, el *trabajo más gratificante* para el médico y el que produce una autoenseñanza más evidente. Sin embargo, su labor no terminará colocando una etiqueta diagnóstica al paciente, sino que será un paso más para la meta definitiva: la curación de la enfermedad. El diagnóstico debe ser *integral*. Por un lado, puede comprender un *diagnóstico principal* y otros secundarios. Además, no sólo se referirá a la enfermedad actual, sino también a su repercusión sobre el *futuro social*, el nivel psicológico y el social. Al *comunicar el diagnóstico* se tendrán en cuenta, tanto las características de la familia, como del niño y de la enfermedad, explicándolo de forma lo más útil posible y menos traumática, sin dejar de reconocer las posibles limitaciones. Por ello, se puede terminar recordando que a veces existirán indicaciones de una derivación, es decir, *solicitar una consulta o segunda opinión*, sea con otro pediatra, con un especialista, con el cirujano o enviar al hospital.

Diagnóstico en la historia clínica orientada por problemas. Un modelo continuamente actualizado de historia clínica tradicional es el seguido durante el presente análisis del proceso diagnóstico. Interesa dejar constancia de algunas diferencias (Fig. 1.4.3) cuando se usa la historia clínica orientada por problemas (HCOP, POMR), según la técnica difundida por Weed hace varias décadas. Este sistema diagnóstico vino a mostrar algo obvio: que se debe centrar toda la actividad diagnóstica y terapéutica (y, paralelamente, el aprendizaje clínico) en torno a los *problemas que presenta cada paciente*. El resultado de más de 30 años de aplicación es favorable, como indica su amplia difusión tanto en medicina intra como extrahospitalaria y sus resultados positivos, sea para el cuidado del enfermo, como para el control de la calidad asistencial y la formación pediátrica. La HCOP: empieza con la recogida de datos, para pasar a la identificación de los problemas, deducir el plan la valoración diagnóstica (y subsiguiente terapéutica) y, finalmente, el seguimiento de cada problema. En cuanto a la base de datos, no se trata sólo de los obtenidos por la anamnesis y el examen clínico, sino que incluye algunos exámenes complementarios de diagnóstico, realizados de forma sistemática, como un análisis de sangre (hemograma, bioquímica básica), orina (sedimento, bioquímica) y radiografía (de tórax). Es un punto a considerar en cada centro, según posibilidades y epidemiología, en cuanto que se podría ampliar dadas las facilidades del laboratorio actual, pero con los riesgos citados antes. Lógicamente, se pretende así dar desde el principio unas mayores información y objetividad en el estudio diagnóstico.

A continuación, en vez de plantear la hipótesis diagnóstica, como en la historia clínica tradicional, se confecciona una *lista de problemas*. Se procede a una enumeración de los síntomas interesantes, empezando por los que han sido los responsables inmediatos de la consulta médica, para continuar con los obtenidos mediante una anamnesis ordenada y adaptada, por la exploración clínica y las pruebas complementarias. Los problemas son anotados con indicación del momento de aparición, con la máxima exactitud. Se suman algunos otros referentes a la historia patológica anterior, al estado de crecimiento y desarrollo, a la situación psicológica y sensorial, al nivel social, cumplimiento de vacunaciones y otras medidas de profilaxis y alguno relativo al tratamiento, como alergia medicamentosa. Cuando la situación evoluciona favorablemente hasta desaparecer el trastorno, se anota como "problema inactivo". Cuando continúa presente, se hará en forma de "problema activo".

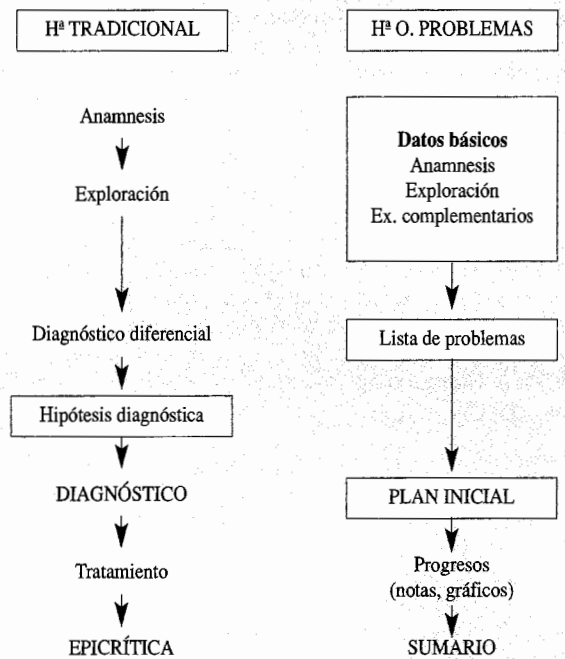


Figura 1.4.3. Diferencias y paralelismos entre la historia clínica tradicional y la historia orientada por problemas (POMR, Weed).

La tercera parte de la HCOP es una sección de *planes iniciales*. También irán numerados y adaptados a cada problema clínico. Existirá el correspondiente plan inicial de diagnóstico con mención especial de las pruebas complementarias recomendadas y seguidamente el adecuado plan *terapéutico inicial*, en que se anotan las normas dietéticas, farmacológicas, quirúrgicas o de cualquier otra índole.

Cuarto punto son las *notas evolutivas*, tanto subjetivas (S), como objetivas (O) y derivadas del análisis (A) de la situación que conducen, a su vez, a los planes definitivos (P). Configuran la conocida sigla SOAP. Se termina con una hoja de mantenimiento de la salud, un sumario y el informe de alta.

Diagnóstico y medicina basada en la evidencia. La tarea diagnóstica sufre ahora el impacto de la medicina basada en la evidencia (MBE). Su aplicación ha sido tan masiva como rodeada de alguna confusión y a veces propuesta con cierto fundamentalismo. La MBE propugna el empleo explícito, juicioso y consciente de las mejores evidencias posibles en el proceso de toma de decisiones clínicas para cada paciente, considerado individualmente y dentro de un sistema o servicio de asistencia. En principio, no debe interferir con la autonomía médica, ni se considerará como un método de control o reservado a unos pocos. Conlleva algunas derivaciones delicadas cuando se aplica a la gestión sanitaria, al ser interpretado a veces como posible panacea para resolver los crecientes problemas de planificación y financiación de los sistemas de salud. A nivel clínico y, más concretamente, en el diagnóstico esta nueva "revolución" o mejor orientación conduce a una mayor evidencia (que se suponía ya conseguida a través de los signos y síntomas aportados por la anamnesis, exploración y exámenes complementarios) y más aún la certeza, llamando la atención sobre *el peligro de abusar de la intuición diagnóstica o de la libertad clínica*, por la continua variabilidad de la patología, al tiempo que señala una vez más que es muy deseable pasar del arte de la medicina a la ciencia médica estricta, donde todo se debería contar, medir y comparar (medir todo lo medible según el consejo de Galileo). Para el clínico significará un empleo más correcto de las pruebas diagnósticas y de los métodos de tratamiento, impregnando lógicamente todo lo referente a la investigación y, más aún, a la enseñanza. La MBE es un nuevo paso adelante, al proporcionar en el diagnóstico, pero también en otras tareas asistenciales, criterios válidos al estar impregnados de objetividad y racionalidad, pero se debe evitar de

la misma manera una medicina basada sólo en la bibliografía y en las pruebas diagnósticas complementarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blendon RJ, Des Roches CM, Brodie M et al. Views of practicing physicians and the public on medical errors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1933-40.
- Carroll AE, Christakis DA. Pediatrician's use of and attitudes about personal digital assistants. *Pediatrics* 2004; 113: 238-42.
- Costa JA, García-Tornel S, Gaspá J. Oftalmoscopia axial. *Pediatría Catalana* 2004; 64: 90-1.
- Cruz-Hernández M. Diagnóstico en pediatría. En: Cruz. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Farrell PM, Kosrok MR, Rock MJ et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001; 107: 1-13.

- Fritscher-Ravens A, Swain CP. The wireless capsule: new light in the darkness. *Dig Dis* 2002; 20: 127-33.
- McLaughling J. Exploring diagnostic processes: social science perspectives. *Arch Dis Child* 2005; 90: 284-7.
- Pelegrini J. La historia clínica en pediatría extrahospitalaria: particularidades. En: Pozo J et al. Tratado de Pediatría extrahospitalaria. Murcia: Ed. BJ, 2001. p. 46-52.
- Slovis TL. The ALARA concept in pediatric CT: myth o reality. *Radiology* 2002; 223: 5-6.
- Slovis TL. Niños, dosis de radiaciones con tomografía computarizada y concepto de ALARA. *Pediatrics* (ed. esp.) 2003; 56: 185-6.
- Vargas ML, Melero J, Fernández de Mera JJ et al. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr* 2005; 62: 412-9.
- Zytkevich TR, Fitzgerald EF, Marsden D et al. Tandem mass spectrometry analysis for amino organic and fatty acid disorders in newborn dried blood spot. *Clin Chem* 2001; 47: 1945-55.

1.5 Relación del pediatra con su paciente y la familia

M. Cruz-Hernández

Uno de los temas de gran actualidad al comienzo del nuevo milenio es la necesidad de mejorar la relación entre pediatra, paciente y familia (PPF), algo impensable en los comienzos de esta obra hace ahora 40 años. Recientemente se crean cátedras para enseñar la manera de comunicarse con los pacientes y en Cataluña se empieza a instruir a los médicos en técnicas de defensa personal. Dado que es una cuestión propensa a disquisiciones, planteamientos subjetivos o quedar dispersa en diversos temas, parece conveniente dedicarle un capítulo aun a riesgo de cometer alguna reiteración, empezando por manifestar de antemano que ocupa un lugar preeminente en la práctica pediátrica. Se parte de la evidencia de que *se debe mejorar la relación con los pacientes y los sistemas de información*, desde el contacto inicial con la familia y durante todo el curso de la enfermedad o mientras el niño necesite control pediátrico, es decir, hasta los 18 años. En consecuencia, se debe prestar más tiempo y conceder mayor énfasis a la potenciación de la formación en este tema de la relación PPF en la enseñanza médica y pediátrica. Igualmente, como el análisis de la cuestión pueda mostrar un cierto pesimismo, vaya por delante que el *optimismo* es algo fundamental en pediatría y en toda empresa en que se desee triunfar. Por tanto, por muchas dificultades que se expongan, nunca faltará la *esperanza* en un progreso continuado.

Premisas previas son, además de lo anterior, no olvidar la importancia de contar con *medios suficientes*, tanto de personal como de recursos técnicos diagnóstico-terapéuticos; establecer una excelente *motivación del personal asistencial*, reflejada en su actitud clara, evidente y demostrada, de estar junto a la familia y al niño sano y, sobre todo, al enfermo; contar con una *organización asistencial adecuada*; la *adaptación a las distintas situaciones*, tanto por la edad (no será igual en el pálido, escolar o adolescente), como por el rango familiar (padres, abuelos, otras personas) y el nivel social, cultural y religioso. Se sumará el conocimiento del *actual impacto poderoso de los medios de comunicación*, así como la adaptación progresiva y rápida del médico y pediatra al *contexto familiar y social*, incluida la *maduración acelerada del menor* y la burocratización de la medicina y el ambiente de cada ciudad.

Una buena relación PPF no es una norma que se pueda adquirir en un momento o con un simple acto de buena voluntad, sino la culminación de una pirámide de actuaciones (Fig. 1.5.1), que también vienen a definir la calidad asistencial, otro aspecto de evidente actualidad. A continuación se

insistirá en los puntos básicos adelantados, en que se pueden deslindar diversas facetas, si bien están íntimamente relacionadas, de modo que la separación en el texto debe considerarse más bien como una necesidad didáctica, para al mismo tiempo simplificar un problema ciertamente complejo.



Figura 1.5.1. Pirámide escalonada de la comunicación del pediatra con su paciente y la familia. Se debe apoyar en unos cimientos sólidos, que son su formación. Sobre ellos se van colocando peldaños sucesivos: los necesarios medios y recursos asistenciales; los estímulos de diverso tipo para mantener la motivación del pediatra; una educación sanitaria que proporcione ecuanimidad al enfermo y su familia; la adaptación ética, emocional, social y cultural del médico; el aconsejable diálogo en las dos direcciones; el contacto enriquecedor con el niño, aceptando sus dificultades.

Sobre esta compleja pirámide influyen varios factores que distorsionan y a menudo limitan la comunicación como los efectos de la socialización de los cuidados médicos, la excesiva burocracia, el ambiente de la ciudad moderna y de la familia, las asociaciones de padres y enfermos cuando son mal utilizadas o comprendidas, el exceso de información no siempre válida y numerosos matices de la propia medicina moderna, con el riesgo del dogmatismo, entre otros. Los conocimientos actualizados y la práctica clínica consiguen que los mismos factores adversos se conviertan en favorecedores de la buena relación pediatra-paciente-familia.

FORMACIÓN PARA LA RELACIÓN DEL PEDIATRA CON EL PACIENTE Y SU FAMILIA

La relación PPF comienza con una buena preparación, tanto en los conocimientos como en las habilidades y aptitudes.

Licenciatura o pregrado. Las bases se deben establecer en la *formación de pregrado*. En ésta se ha tardado más de medio siglo (al menos, toda la primera mitad del siglo XX) en sacarla de su casi exclusiva orientación teórica, para entrelazar con la necesaria formación práctica. Sin embargo, coincidiendo con la instauración del sistema de formación de médicos especialistas (MIR) al tiempo que se avanzaba en la instrucción de los modernos especialistas en pediatría, durante la licenciatura previa se bajaba la guardia en este sentido, pensando que las habilidades y aptitudes citadas se conseguirían mejor en la *fase de postgrado*. La posible ley de ordenación de las profesiones sanitarias, en sintonía con las orientaciones europeas, recuerda que la facultad de medicina debe *formar auténticos médicos* y no limitarse a ser una academia de preparación de MIR. Hay que potenciar la impronta que deja el paso del estudiante por la asignatura de pediatría, generalmente hacia el final de la *licenciatura o pregrado*. En esta fase el responsable de la enseñanza debe ayudar a que el futuro médico aprenda, no sólo los últimos avances junto a los principios básicos acerca del niño sano y enfermo, sino que también debe *sembrar el germen del modelo de médico* adaptado a su tiempo, semilla que fructificará en el futuro y ayudará a la resolución de los problemas que se vayan planteando, posiblemente distintos, en todos los aspectos, incluida la relación PPF. No será una función fija, sino en continua transformación, como la misma fisiología o patología del menor y lo mismo que el entorno en el cual se encuentra.

Fase de postgrado. En la etapa de formación del especialista en pediatría y sus áreas de capacitación específica, igual que en otras ramas de la medicina, se puede avanzar más en esta tarea, pero se cumplirán mejor los objetivos formativos, si los cimientos constituidos por los conocimientos de pregrado han resultado sólidos y correctos. Parece claro que hasta ahora se tiende a prestar más atención a los progresos tecnológicos, que son muchos y continuos, que a los aspectos humanísticos, por ejemplo, la relación PPF. Es una cuestión a tener en cuenta en la necesaria revisión periódica de los programas de formación.

IMPORTANCIA DE LOS MEDIOS O RECURSOS ASISTENCIALES

Otra columna que debe sustentar la buena relación PPF son los recursos, en cuanto una buena voluntad y unos suficientes conocimientos no serán eficaces si no se cuenta con los medios que permitan prestar una asistencia de calidad. Se trata, como es bien sabido, de una carencia señalada en especial en la pediatría de atención primaria pública, donde puede ser *insuficiente el personal* (pediatra con horario completo, enfermera, auxiliar) o se *restringen los métodos diagnóstico-terapéuticos* de primera fila como ecografía (que debería ser manejada por el pediatra), radiografía, laboratorio rápido, ECG, otoscopia o fundoscopia. Si para complementar alguna de estas técnicas es preciso desplazar al paciente y a su familia a otro centro, a veces a una ciudad distinta, la relación PPF puede deteriorarse en sus inicios y más aún cuando no recibe pronto el debido informe del centro de segundo o tercer nivel. Algunas normas asistenciales, favorecidas en parte por razones económicas, como el alta temprana de madre y RN de las maternidades, hacen que las consultas a los servicios de urgencias en los primeros 8 días de vida sean más frecuentes, porque no hubo tiempo de explicar bien a la madre las alteraciones fisiológicas o parafisiológicas del bebé o de instruirle en su alimentación y cuidados.

MOTIVACIÓN DEL PEDIATRA

El moderno pediatra es cada vez más vocacional, en cuanto ni la gratificación social ni la económica parecen proporcionadas a su esfuerzo

y responsabilidad. Por tanto, la motivación o actitud para estar junto al niño y su familia con el afán de prevenir o curar es una cualidad admitida de antemano y sobresaliente en el pediatra clínico, en cuya actividad profesional siempre destacó el humanismo y el sentido social. Otra cosa es que lo pueda demostrar cada día y en todo momento, de modo que esté interesado en la ayuda al paciente y familia, pero también parecerlo. No es necesario repetir (véase cap. 1.4 sobre Diagnóstico) las normas para una buena aproximación al paciente y su patología, que comienzan con la confección de la historia clínica, y ampliada con esa *tercera dimensión* que es la social. A este respecto no está de más recordar que se admite en nuestro medio la necesidad de una *mejoría en la formación en pediatría social*, tanto en la licenciatura como en el postgrado y más en los aspectos prácticos que en los teóricos. Esta mejor preparación es imprescindible, entre otras cosas porque facilitaría una buena relación PPF.

ORGANIZACIÓN EN LA RELACIÓN CON EL PACIENTE Y SU FAMILIA

Lo antes expuesto puede propiciar una buena sintonía PPF, pero la relación puede deteriorarse, aun cumpliendo todo lo dicho hasta ahora, si se actúa en un centro sanitario mal organizado, en que pueda fallar desde la puntualidad (un enfermo no debería esperar más de 15 minutos) hasta el correcto archivo de los datos clínicos y la jerarquía del equipo asistencial. Debe estar claro quién es el pediatra que atiende al niño, quién es el interlocutor y, en caso de intervención de varios profesionales, quién es el responsable. Ya es asumido el reto de la medicina actual en cuanto a la preparación para el *trabajo en equipo y multidisciplinario*. Sus ventajas son evidentes, pero entre sus posibles inconvenientes está la distorsión de la relación PPF. En su aceptación el pediatra no debe renunciar a su derecho de tener un papel dominante, ya que ningún otro profesional ha dedicado más tiempo a su preparación. También hay que admitir una vez más que no se tome el trabajo en equipo como una descarga de deberes, cuando se sienta defraudado en la asistencia pediátrica primaria actual, en la que predominan pequeños problemas (en comparación con los graves procesos patológicos conocidos en su preparación hospitalaria) y la nueva morbilidad ante todo banal y psicosocial. Si el equipo además es interprofesional, las dificultades para relacionarse con el enfermo y la familia pueden aumentar.

Tiempo. Todavía hay consultas de pediatría masificadas y no es posible contar con un mínimo de 10 minutos para atender al paciente pediátrico. Este tiempo podría ser suficiente en una visita de niño normal o de control evolutivo, con ayuda del personal de enfermería. Sin embargo, para una primera consulta son necesarios de 20 a 30 minutos para una mejor eficacia y seguridad, aunque el pediatra experimentado crea que ya conoce el diagnóstico desde el principio, con la ojeada previa o la inspección general. Con suficiente tiempo, no sólo se *evitan diagnósticos erróneos* (equivalentes con frecuencia a pacientes mal explorados), sino que se *hace creíble el diagnóstico* basado en la anamnesis y examen clínico, al mismo tiempo que se consolida la relación PPF.

Espacio. Su consideración supone la disponibilidad sostenible de un lugar adecuado en cantidad (superficie) y calidad (confort, privacidad). Un correcto despacho para el genuino trabajo clínico en pediatría es muy conveniente con adaptación a la edad, según ya es conocido. La situación es satisfactoria por regla general en la asistencia privada y menos en la pública, donde suelen estar hermanados en esta carencia tanto el pediatra hospitalario como el que realiza su actividad a nivel ambulatorio.

BUENA COMUNICACIÓN A DIVERSOS NIVELES

La pirámide que configura la relación PPF culmina con una buena comunicación, partiendo de que la formación del pediatra, como de todo médico, debe constar de conocimientos actualizados de su ciencia, habilidades prácticas mantenidas y, además, comprensión humana, que se

refiere no sólo al paciente, sino a los padres y toda la familia. En la práctica hay que contar con *matices personales*, por ambas partes, que pongan trabas al diálogo, aun dentro de los límites normales. A veces la circunstancia tiende a la anormalidad, añadiendo más complejidad, como la frecuente ansiedad de los padres, que distorsiona sus percepciones pero también las palabras del médico. Y no hay que olvidar la posibilidad, menos frecuente, de tropezar con una personalidad psicopática, incompatible con la maternidad o paternidad y menos con el diálogo médico. Así se puede llegar al extremo no excepcional de enfrentarse el pediatra (menos que otros especialistas) con una *conducta agresiva*, por desgracia, de cierta actualidad. Es una paradoja que estos fenómenos adversos sucedan en una época en la que los pacientes en nuestro medio son mejor atendidos que nunca y tienen una cobertura sanitaria universal. El pediatra debe analizar si en ocasiones no puede fallar la comprensión humana y la formación para un *diálogo bidireccional*, en el acto nunca fácil de comunicar, de los diversos aspectos del diagnóstico, pronóstico o tratamiento.

IMPACTO DE LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN

Como en otros temas, es preciso hacer alusión a la influencia poderosa de los medios de comunicación en la relación PPF. Es sabido que estos medios (prensa, radio, cine, video, televisión, Internet) proporcionan ayuda valiosa a los tres componentes de esta relación, pero no hay que olvidar sus “efectos secundarios” desfavorables, en cuanto favorecen (TV, Internet), desde la obesidad y el fracaso escolar, al fomento de la violencia, a terceros o entre iguales (véase cap. 25.5). Ahora se puede añadir otro efecto perjudicial: la información que recibe el paciente y su familia puede ser incompleta o incorrecta y, en todo caso, conferirles una falsa autosuficiencia o superioridad, con la consiguiente baja valoración o desprecio del papel del pediatra. En esta posible situación, la relación PPF puede quedar dañada. La actitud del pediatra debe ser de adaptación a esta realidad y no limitarse a que los acontecimientos clínicos otorguen antes o después la razón, casi siempre, al criterio profesional, cuando está basado en una *información actualizada y sólida, junto con una suficiente experiencia*. En todo caso, sería preferible actuar con una orientación preventiva ante este escollo, ganándose la confianza cada día y practicando en toda visita una eficaz educación sanitaria, esa tarea básica del pediatra. La novedad de los nuevos medios de comunicación no debe hacer olvidar los más clásicos, como los *libros de divulgación*. Hay numerosos dirigidos a las madres, pero no siempre están de acuerdo con las normas de la pediatría científica, aspecto que ha recordado la AAP (2004).

ADAPTACIÓN ÉTICA, EMOCIONAL Y CULTURAL

Olvidado ya el viejo *paternalismo* en la relación con los niños y sus familias, sustituido por el mencionado *diálogo en dos direcciones*, aparece otro reto creciente: la necesidad de *sintonizar con el entorno social* y, muy especialmente, con los imperativos impuestos por el grupo étnico y el nivel cultural. No es tarea ciertamente fácil, ante el *incremento de la inmigración*, con su aporte de muchos y muy diferentes niños. El pediatra va recibiendo progresiva formación en esta nueva prueba para la comunicación eficiente. La experiencia positiva con las peculiaridades de la etnia gitana autóctona ayuda a ir venciendo este reto, para que el médico moderno sea eficiente en un plano cultural y étnico, adaptándose emocionalmente a situaciones clínicas y sociales muy diversas.

MODIFICACIONES EN LA ACTUACIÓN CLÍNICA DEL PEDIATRA

En el siglo XXI todo médico, siempre en términos muy generales, se enfrenta a una cierta pérdida de rango social, con una motivación cada vez más vocacional, pero asumida por una persona de nuestro tiempo, con un estilo de vida que incluye, entre otras cosas, suficiente ejercicio físico, descanso y ocio. Es muy distinto del pediatra de mediados del siglo

XX, cuando trabajaba los siete días de la semana y estaba disponible las 24 horas. ¿Cómo toleraba esta situación? Su temple emocional estaba basado en una mejor consideración en todos los aspectos, en especial en el plano social con admiración, afecto, alabanzas, autoridad indiscutible y gratitud. Además, solía pertenecer a unas generaciones que tenían la resistencia y el empuje de los que han partido de cero. Pero estas consideraciones del pasado no sirven ahora. Lo que interesa es el presente y el futuro, que contemplan a un pediatra a menudo insatisfecho tanto con su calidad de vida como con su actividad profesional, con los conocidos síndromes sucesivos del *pediatra inquieto, desilusionado, acosado* (mobbing) o *quemado* (burnout). La formación continuada y el ordenamiento administrativo tienen mucho que hacer para mejorar esta situación. El pediatra se debe sentir orgulloso de los avances científicos conseguidos, pero no debería caer en el *dogmatismo*, sino ser *tolerante* con las opiniones que critican la medicina científica y contraponen las medicinas alternativas. Es sabido que los esquemas de terapéutica cambian periódicamente. Por tanto, una buena dosis de *modestia* no está de sobra. Al mismo tiempo, toda prescripción médica está sujeta al *efecto placebo* y éste procede en gran parte del entusiasmo y convencimiento que ponga el propio clínico en su prescripción. Y, una vez más, este efecto será potenciado por la humanidad (antiguamente era caridad) que ponga el pediatra en su actuación profesional. Algunos otros datos han sido expuestos en el capítulo 1.1.

INFLUENCIA DE LA FAMILIA Y DEL MENOR

El contexto familiar ha sufrido cambios igualmente profundos. En nuestro medio, aún refiriéndose sólo a la familia verdadera o tradicional, es frecuente que se componga de uno o pocos hijos. Es lógico que los padres tengan poca experiencia, lo que contrasta con un alto nivel de exigencia y bastante información, aunque no siempre correcta, como se dijo. Así, no es raro que los padres del niño enfermo sean propensos a una actuación presa del nerviosismo. Además, como tienen poco tiempo y no dedican las suficientes horas al hijo, buscan con urgencia la atención del pediatra y, cuando el habitual no está disponible, acaban en un centro de urgencias o sobrecargando la asistencia hospitalaria. Allí el nivel técnico es bueno, pero no hay tiempo tampoco para cuidar, con todas las excepciones, una buena relación PPF.

Niños y adolescentes también cambian, con la conocida aceleración del crecimiento y, posiblemente, del desarrollo cognitivo, pero no del emocional. No es raro que las alteraciones de conducta y emocionales sean más frecuentes. Ya ha sido citada su afectación por los medios de comunicación. A los ya citados hay que sumar ahora los videojuegos. Todos pueden influir en su relación con el pediatra. Dado que son tan poderosos habría que aprovecharlos para poner las bases formativas de una buena relación con el pediatra, a quien el niño y adolescente deben ver como un *amigo* y no como un enemigo o un fastidio. Sumado todo lo anterior: medios de comunicación, ambiente de la ciudad (en el que viven al menos el 80% de nuestros menores) y ansiedad familiar, no puede sorprender que el resultado sea una posible mala relación del niño y de los padres con el pediatra, dañando la empatía, también necesaria en pediatría.

En la patología aguda esta *actitud de rechazo* tiene quizás menos trascendencia que en otras dos situaciones clínicas cada vez más frecuentes: las enfermedades recidivantes (infecciones respiratorias de repetición, ante todo) y la patología crónica, donde niño y familia tienen necesidades especiales, en especial en la esfera psíquica. La actuación pediátrica tiene en ellas una importante tarea para prestar soporte al niño y sus padres, sin olvidar las peculiaridades psicológicas de la enfermedad crónica y de la discapacidad, que se vienen a sumar a las propias de la edad pediátrica.

Una buena comunicación significa *simpatía*, en el sentido etimológico de compartir los sentimientos, pero manteniendo el equilibrio emocional, al tiempo que se evita una transferencia total que resta ecuanimidad. Igualmente requiere ponerse en el lugar del otro (paciente), que no es igual que comportarse, vestir o hablar como si fuera un párvulo caprichoso o un adolescente rebelde (véase cap. 1.4 de Diagnóstico).

INFLUENCIA DE LAS ASOCIACIONES DE PADRES Y ENFERMOS

Estos grupos han ido creciendo en número y calidad en los últimos 30 años, llegando a sobrepasar el medio centenar en España y con una continua expansión. Suelen mostrar un elevado grado de conocimientos científicos y captan recursos de todo tipo. Se concentran ante todo en las enfermedades raras o de baja prevalencia. Están apoyados tanto por las máximas autoridades del Estado, como por organizaciones internacionales y otros diversos organismos. Su actitud, en términos generales, puede parecer para el pediatra que tiene un primer contacto con estas sociedades, demasiado reivindicativa, ya que parten de la presunción o realidad de que el problema que les preocupa no ha recibido la suficiente atención, sea en la fase de formación del médico (suelen decir que se dedica un minuto a lo que para ellos significa toda la vida) como en la investigación y en el cuidado asistencial. Sin duda, esto puede dañar la buena relación PPF, lo que se agrava cuando el pediatra reconoce su desconocimiento o expresa de alguna forma su poco interés, lo que genera a su vez el poco respeto de los afectados. La solución es el mutuo conocimiento. Cuando el pediatra conoce mejor estas asociaciones, la relación acaba siendo útil y gratificante para todos, sin obviar la realidad de que se trata de graves trastornos, huérfanos a menudo de terapéutica eficaz y con un gasto a veces muy elevado, lo que tropieza con el espíritu de gerencia que se va incluyendo en la actividad del clínico y en la norma básica de analizar la relación coste/beneficio en toda actividad sanitaria universal. La creación de *centros de referencia* donde acudan la mayor parte de los pacientes es aconsejable para potenciar el conocimiento, el avance científico y el progreso terapéutico, pero esto no siempre es aceptado por estas asociaciones que, como padres y enfermos, desean recibir atención cerca de su propio domicilio.

AMBIENTE COMO FACTOR BÁSICO

La tríada PPF está dentro de unos círculos ambientales, que dejan sentir su influencia. En primer lugar, el *microambiente* de la familia y el *mesoambiente* de la ciudad, pero también, de alguna manera, el *macroambiente* de la nación e incluso el *megaambiente* mundial, dada la globalización de técnicas, recursos y normativas. De esta forma la relación PPF sufre el *impacto de una serie de factores externos*, que lo transforman todo, incluida la medicina y los sistemas de salud. Éstos, además de socializados, tienen un incesante y elevado grado de burocratización, cuando las riendas están en manos del Estado o de intermediarios. Parece que los economistas han descubierto en la asistencia médica un terreno de planificación mal resuelto por los profesionales de la salud. Esto influye, sin duda, en la actual relación PPF y como no está en las manos del pediatra modificarlo, se origina

un cierto pesimismo o conformidad. La pediatría es una de las áreas médicas en que mejor se resisten los distintos embates contra la relación médico-enfermo. Esto puede deberse a la ya clásica visión global del niño, considerado como un todo, con su parte somática y psíquica, en un determinado entorno familiar y social, que marcan su proyección futura biopsicosocial. Además se cuenta con el estímulo del mejor paciente del mundo, el niño. Quizá el pediatra sepa menos ciencia que un superespecialista, pero conoce mejor a su pequeño paciente, su familia y el ambiente social. Por tanto, a pesar de tantas objeciones, el optimismo en su planteamiento es real y forma parte de la solución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Broadfoot M, Britten J, Tappin DM et al. The baby friends Hospital Initiative and feeding rates. *Arch Dis Child* 2005; 90: F14-6.
- Crespo M. Una nueva pediatría. *Pediatría Integral* 1998; 3: 197-207.
- Cruz-Hernández M. ¿Es preciso un cambio profundo de la formación pediátrica? *Acta Ped Esp* 2003; 61: 441-4.
- Cruz-Hernández M. Deberes y derechos del pediatra en atención primaria. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 393-4.
- Cruz-Hernández M. Situación cambiante de la Pediatría en el curso de la licenciatura. *An Esp Pediatr* 2002; 54: 13-8.
- Cruz-Hernández M. Un renovado reto en la formación pediátrica: la relación médico-paciente-familia. *Educación Médica* 2004; 7: 119-24.
- Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 2004; 363: 312-9.
- Flores D. Culture and the patient-physician relationship: Achieving cultural competency in health care. *J Pediatr* 2000; 136: 14.
- Haq C, Steele DJ, Marchand L et al. Integrating the art and science of medical practice: innovations in teaching medical communication skills. *Fam Med* 2004; 36: 543-50.
- Klein EJ, Jackson JC, Kratz L et al. Teaching professionalism to residents. *Acad Med* 2003; 78: 26-34.
- Mau MK, Holland PR, Yamamoto IG. Parenting book recommendations for commonly encountered pediatric issues. *Clin Pediatr* 2004; 43: 643-6.
- McCurdy FA, Sell DM, Evans JH. A comparison of clinical pediatric patient encounters in university medical center and community private practice. *Ambul Pediatr* 2003; 3: 12-5.
- Millar KR, Gloor JE, Wellington N et al. Early neonatal presentation to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 145-50.
- Muir Gray JA. The resourced patient. Oxford: Rosetta Press. 2002.
- Rabinowitz I, Luzzatti R, Tamir A et al. Length of patient's monologue, rate and completion, and relation to other components of the clinical encounter. *BMJ* 2004; 328: 501-2.
- Redshaw M. Infants in neonatal intensive care unit: parental response. *Arch Dis Child* 2005; 90: F96.

1.6 Fundamentos de terapéutica pediátrica

M. Cruz-Hernández

Lo mismo que se hizo a propósito del diagnóstico, parece conveniente una motivación previa basada en la consideración de los posibles errores en el tratamiento.

ERRORES EN TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA

Pueden repetirse bastantes de los fundamentos del posible error diagnóstico (véase cap. 1.4). Se agregan nuevos peligros, en parte porque la

farmacología pediátrica es considerada como una asignatura pendiente. La situación deficitaria no mejoró con el espectacular progreso de las ciencias médicas, sino que se acentuó cuando en la década de los 60 del siglo XX hubo numerosas catástrofes yatrogénicas, presididas por el síndrome talidomídico. Se dictaron entonces rígidas normativas que limitaron los ensayos y aplicaciones farmacológicas nuevas en las embarazadas y en los niños, que desde entonces se convirtieron en "huérfanos farmacológicos", situación que empieza a revertir.

Causas. Se citan algunas raíces principales del error terapéutico en la edad pediátrica: a) *Errores en la dosificación.* Cuando no se recuerda que debe basarse en la superficie corporal o al menos en el peso. En el futuro la monitorización será más fácil y sistemática. Algo más lejana está la farmacogenómica, que permitirá tener fármacos individualizados para cada enfermo. b) *Incorrecta indicación del tratamiento.* Ocurre cuando no se cumple el viejo aforismo de que no hay enfermedades sino enfermos. La indicación terapéutica, en una buena praxis, tendrá en cuenta el *triángulo terapéutico*: en un lado el diagnóstico etiológico de la enfermedad; en otro el conocimiento a fondo del fármaco y, en el tercero, las características propias de cada paciente. Pero es preciso añadir algo más:

la experiencia del médico. Es reciente la preocupación ante la mayor incidencia de suicidio o intentos de autolisis en niños y adolescentes tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de serotonina y epinefrina, problema menos o nada evidente en el adulto. c) *Falta de actualización*. Ahora la terapéutica viene facilitada por las guías, pautas, protocolos o algoritmos, pero siempre deben estar al día y adaptadas al entorno epidemiológico y social en el que se está trabajando. d) *Insuficiente selección del fármaco*. Hay que huir de la prescripción del más reciente y generalmente más caro, buscando el que se conozca mejor y tenga menos efectos adversos, el que se aplique por la vía más conveniente (de preferencia, la oral en la edad pediátrica) y en la forma galénica más pertinente, como suele ser en el niño la solución oral, la suspensión o el jarabe. e) *Olvido del control del plan prescrito*. La falta de tiempo o de interés puede conducir a este olvido y de esta forma no se conoce bien la tolerancia al medicamento y la eficacia. Un buen control evitará al mismo tiempo la raíz de nuevos errores, como el mal cumplimiento, una hipodosis, una sobredosis o la automedicación no vigilada.

Las anotaciones previas parecen suficientes para recordar que *el niño y el adolescente están en el grupo de riesgo para sufrir un error en su tratamiento*. Hasta un 2-5% de consultas de pediatría tienen algo que ver con la yatrogenia. Y no sólo hay que cuidar de forma directa al niño, sino pensar que estos errores le pueden afectar de manera indirecta a través del aumento del gasto farmacéutico y la producción de resistencias microbianas a los antibióticos.

La reflexión sobre el error terapéutico se centra en la principal vertiente farmacológica, pero bastante más se podría añadir si se recuerda que no sólo se cura con medicamentos, desde la cirugía hasta la psicoterapia, porque también la palabra puede herir en vez de curar.

La lucha contra el error médico terapéutico y sus consecuencias debe comenzar desde el principio: cuando el estudiante inicia los estudios en la facultad de medicina, inculcando de nuevo los conceptos básicos que le enseñen a reflexionar, de modo que en el futuro pueda abordar tanto viejos como nuevos problemas. De nuevo, la licenciatura (pregrado) debería actuar, entre otros fundamentos, como una “inmunización” que produjese “defensas” ante nuevas situaciones y dejara al futuro médico en condiciones de resolver la problemática emergente, reactivando la protección básica recibida. Más adelante, en la etapa de postgraduado y en la formación médica continuada, es el momento de actualizar las mejores pautas terapéuticas ante las distintas patologías específicas.

Al abordar el tratamiento de un proceso patológico en la edad infantil lo primero a recordar es la *necesidad previa de diagnosticar*: el ideal es conocer la causa. Si se conoce a fondo y se puede erradicar la noxa, la terapéutica será más eficaz. Para la pediatría clínica esto supone no limitarse a realizar un mero tratamiento sintomático, *pasando del síntoma a la receta*, sino procurar una terapéutica etiológica. Es conveniente también *conocer a fondo los recursos terapéuticos*, tanto en su aspecto beneficioso, como en la posible acción perjudicial. Los indiscutibles efectos favorables de los modernos tratamientos generan nuevos y continuos progresos, pero también *reacciones adversas* que han aumentado considerablemente. La terapéutica actual está presidida por su gran eficacia, pero al mismo tiempo por el mayor riesgo de efectos secundarios y, en definitiva por la *yatrogenia*.

MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Además de la *farmacoterapia*, se pueden hacer otras actuaciones curativas. En primer lugar, la *terapéutica quirúrgica*. Acerca de ella se puede consultar el capítulo 27.1. Sobre *radioterapia* existen algunas consideraciones a propósito de la oncología (véase cap. 19.1) y en el tema de diagnóstico en general (véase cap. 1.4). La *hemoterapia* se trata en el capítulo 27.10 y así sucesivamente. Habría que destacar el papel de la *psicoterapia*, utilizando este término en un sentido muy amplio, es decir, no sólo la psicoterapia formal, que realiza generalmente el psicólogo o el paidopsiquiatra, sino la pequeña intervención psíquica, que todo pediatra practica mediante la palabra y el contacto con el paciente y su familia. También a diario los esquemas terapéuticos incluyen normas de *dieta*, *de régimen de vida*, *fisioterapia*, etc. Se referirá aquí especialmente lo referente a la farmacoterapia.

FARMACOTERAPIA ACTUAL

Aparecen con frecuencia *fármacos nuevos*, que llegan con rapidez a manos del clínico, lo que motiva que a veces éste tenga un conocimiento insuficiente de ellos. Se ha comprobado, tanto en España como en los EE.UU., que los mismos datos proporcionados por los laboratorios farmacéuticos a las revistas médicas carecen en un 40% de suficiente información. Esto parece especialmente peligroso hoy día en cuanto los fármacos son más activos y hay tendencia a la *automedicación*, de modo que médicos y no médicos realizan un *uso indiscriminado* de los medicamentos. Las *reacciones secundarias* son, en consecuencia, frecuentes e intensas. Aquí está el origen quizá de una paradoja de la terapéutica actual: la tendencia al abandono del tratamiento científico correcto por las *medicinas alternativas*, complementarias o paralelas, que tampoco están libres de peligros, aparte de hacer olvidar los recursos curativos científicos principales. Esta situación refuerza la necesidad de conocer bien la farmacología clínica y la *farmacoterapia pediátrica*.

Farmacología pediátrica es la “farmacología en la edad del desarrollo”, ya que en el menor existirá distinta sensibilidad a los fármacos y serán distintas la absorción, la circulación, el metabolismo, la eliminación y la acción de los medicamentos en los diversos órganos. Además, el fármaco actúa sobre un ser en desarrollo. De ahí que cualquier medicamento pueda realizar una influencia desfavorable sobre el crecimiento, en el equilibrio endocrino-metabólico, el desarrollo de los órganos y aparatos o bien una interferencia sobre la inmunidad. Surgen los ya comentados dilemas éticos (véase cap. 1.2), que obligan a consultar a los comités de bioética en los departamentos hospitalarios y pediátricos, para hacer compatibles los derechos del paciente y de la familia con la necesidad de investigar en el menor las técnicas terapéuticas que, a su vez, pueden disminuir el grupo de “enfermedades huérfanas” o carentes de medicación.

YATROGENIA MEDICAMENTOSA

La farmacología pediátrica actual quedó profundamente marcada por los conocidos desastres farmacológicos de las décadas 1950 y 1960. La administración de sulfisoxazol para tratar o prevenir la sepsis neonatal produjo casos de ictericia nuclear e incluso de muerte, ya que no se conocía hasta entonces su interferencia con la albúmina y, por tanto, el trastorno del metabolismo de la bilirrubina. Más dramático fue el gran impacto del síndrome malformativo por talidomida, ya mencionado, cuando la gestante recibía este sedante y antiemético, presentando el RN focomelia y otras graves malformaciones, mientras era un fármaco no tóxico para el adulto, por lo que todavía se ensaya para el dolor neurálgico o las aftas bucales. Destacó igualmente el síndrome gris o síndrome del bebé gris como consecuencia de la administración de cloranfenicol aparentemente a dosis correctas, cuando se trataba de RN o prematuros especialmente. En ellos la inmadurez hepática impide el metabolismo del fármaco y su adecuada excreción por el riñón, condicionando una hiperdosis relativa, que conducía a un serio colapso vascular. Estos accidentes condujeron, especialmente en los Estados Unidos de América, a una gran polémica científica, que fue seguida de una regulación de la FDA muy rigurosa acerca de los fármacos de uso en pediatría. Al cabo de varias décadas los menores han quedado en dificultades para recibir algunos fármacos, cuando la mayoría de los fabricantes de nuevos medicamentos, a veces de verdadera utilidad para el niño, incluyen la conocida advertencia “no deben ser usados en niños, dado que hasta la fecha su eficacia y seguridad no está demostrada en este grupo de edad”. La Academia Americana de Pediatría y otras sociedades están realizando esfuerzos para romper esta barrera.

Tipos de yatrogenia. Los efectos indeseables de los medicamentos, la yatrogenia en sentido estricto, no son los únicos en medicina. También puede existir una “*yatrogenia imperfecta*” por el empleo incorrecto de los medios diagnósticos (véase cap. 1.4). Igualmente es posible la yatrogenia en relación con cualquier otra actuación del médico. La *yatrogenia quirúrgica* comprende los riesgos de la anestesia, de las intervenciones y de sus consecuencias, incluida la necesidad de hospitalizar que, ya de por sí, sobre todo en la edad del lactante y del pálido, tiene una acción

desfavorable. Hay una *yatrogenia dietética* como puede ocurrir al prescribir dietas estrictas y carenciales en las metabopatías congénitas (fenilcetonuria, por ejemplo) o en las enfermedades alérgicas. Se podría hablar igualmente de *yatrogenia por fisioterapia, climatoterapia o psicoterapia*; por ejemplo, al obligar a una limitación de la actividad física en el escolar, no cabe duda que pueden ocurrir ciertos problemas, en especial en la esfera psíquica del niño a esta edad. La *yatrogenia por hemoterapia y radiaciones ionizantes* es tan conocida que no es necesario insistir. En definitiva, al establecer una pauta terapéutica cualquier precaución es poca.

Interesa aquí el aspecto principal, la *yatrogenia medicamentosa*. La historia de la farmacología pediátrica está llena de *errores aleccionadores*. A los tres históricos antes citados, hay que añadir: agranulocitosis por pirazonas; anemia aplásica por el cloranfenicol; fibroplasia retrolental por retinopatía en relación con el oxígeno en el prematuro; ictericia hemolítica neonatal por vitamina K hidrosoluble o por antibióticos; hipertensión intracraneal por dosis altas de vitamina A y ácido nalidíxico; hipercalcemia por exceso de vitamina D; alteraciones dentarias y del crecimiento de los huesos largos por las tetraciclinas; muerte súbita por abuso de isoprenalina y fármacos sedantes; colitis pseudomembranosa por lincomicina, clindamicina y otros antibióticos.

Enfermedad yatrogénica. Puede ser definida como un trastorno independiente de la enfermedad principal, debido a la administración de fármacos y actos médicos o quirúrgicos, sean con finalidad de tratamiento, pero también de diagnóstico o profilaxis. El término procede de la palabra griega “*yatos*”, médico, y “*gennan*”, producir. La multiplicidad de la *yatrogenia farmacológica* deriva en primer lugar del gran número de medicamentos y factores que participan en estas reacciones medicamentosas desfavorables. En su desencadenamiento pueden intervenir en primer lugar los *factores externos*, que son teóricamente los más fáciles de prevenir. El más común es la automedicación, favorecida por la información dada directamente por el laboratorio productor a los pacientes y familias a través de la prensa, radio, televisión e Internet. En América se dice en los anuncios “vea a su doctor”. Entre nosotros “consulte con su farmacéutico”. Ninguna de estas advertencias es suficiente.

Se añaden algunos *factores farmacotécnicos*, tales como los errores en la preparación del fármaco, en la composición, inestabilidad o por su contaminación. Como *factores médicos* están las equivocaciones en la dosificación, en la elección de las vías, en las interacciones o la valoración de las contraindicaciones. Tanto puede influir una *dosis aislada* excesiva como la *dosis total acumulada*. Por ejemplo, la *nefrotoxicidad* de los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina, en orden decreciente) depende de la dosis total y de la concentración en el pico; en cambio su *ototoxicidad*, aparte de la dosis total, está incrementada por la asociación con la furosemina y ácido etacrínico. La indometacina y la cefalotina pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos.

Variables son asimismo las *lesiones histológicas*. Un buen ejemplo son las alteraciones hepáticas: las hormonas sexuales han sido responsables de la producción tardía de neoplasias hepáticas; los citotóxicos lesionan la vía biliar; las hormonas sexuales también producen trastornos vasculares, entre ellos la conocida peliosis hepática; la clorpromazina y similares producen colestasis con la correspondiente ictericia; el metotrexato, fibrosis hepática y pulmonar; la isoniazida, hepatitis tóxica; el valproato ha producido lesiones de esteatosis hepática; el paracetamol, una necrosis centrizonal; el AAS es el desencadenante del síndrome de Reye, en niños mayores de seis meses afectos de infección por los virus de la influenza o varicela.

Factores farmacodinámicos de yatrogenia. Son, ante todo, los efectos colaterales y secundarios, tan numerosos. Como paradigma destacan los trastornos colaterales y secundarios de los corticoides: el empleo de la cortisona y sus derivados (incluso por vía aerosólica) puede producir efectos colaterales que van unidos a su acción principal hormonal, como puede ser la tendencia a producir un síndrome de Cushing; otros serán secundarios, derivados de este primer efecto, en cuanto la acción antiinflamatoria puede conllevar una sensibilidad a las infecciones, por ejemplo. Analizando sólo este problema, la *corticoterapia* puede producir

entre sus *efectos adversos*: a) endocrinometabólicos: retraso de crecimiento (si la administración es prolongada), retraso de la maduración sexual, síndrome cushingoides, obesidad, hiperglucemia, interferencias con el metabolismo de la vitamina D, balance negativo de calcio; b) inmunológicos: disminución de la actividad antibacteriana de los leucocitos, inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas y de la hipersensibilidad retardada, linfopenia, mala tolerancia al estrés; c) aparato locomotor: osteoporosis, colapso vertebral, fracturas, necrosis ósea aséptica, miopatía; d) gastrointestinales: hiperorexia, úlcera péptica, hemorragia digestiva, pancreatitis, esteatosis hepática; e) cutáneos: estrías, púrpura, atrofia cutánea, hirsutismo; f) oculares: cataratas, glaucoma, incluso con corticoides inhalados; g) nerviosos: irritabilidad, excitación, depresión, psicosis, pseudotumor cerebral; h) hematológicos: perturbaciones de la coagulación, tromboembolismo; i) cardiovasculares: hipertensión, edema. En este caso, como en todos, se debe considerar el otro platillo de la balanza: los *efectos beneficiosos* que justifican su empleo: la acción antiinflamatoria, las modificaciones de los receptores adrenérgicos, disminución de la síntesis de IgE en el caso de la alergia y de los mediadores, disminución de la producción de histamina, modificación de la hiperpermeabilidad vascular, regulación de la secreción mucosa y modulación de las hematopoyesis. En cada fármaco y en todo paciente habrá que tener presentes estos dos puntos fundamentales.

Factores internos condicionantes de yatrogenia. Dependen del propio paciente. Se puede establecer una primera categoría denominada *idiosincrasia*. Puede ser *fisiológica*, en la cual se incluye la mala tolerancia, por ejemplo, de la codeína en el lactante. Igualmente la sacarosa, que puede ser un analgésico en el lactante, resulta perjudicial para el desarrollo neuropsíquico del RN menor de 30 semanas. En este caso es mejor utilizar la glucosa a dosis tan pequeñas como 0,3 mL de una solución al 30%. O bien *patológica*, que dependería de trastornos metabólicos o de órganos. Ejemplo es la intolerancia a los antipalúdicos y una larga serie de medicamentos en los pacientes afectos de déficit enzimático en los eritrocitos de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, así como ante una minusvalía a nivel del tubo digestivo, por ejemplo, el colon irritable o los casos de insuficiencia hepática o renal. Entre estos factores internos destacan los de tipo *alérgico*, ya que los medicamentos pueden condicionar reacciones de *hipersensibilidad inmunológica* en todos sus tipos (véase cap. 4.11). Tal vez existen variaciones personales no bien conocidas. En América está prohibido el metamilol o dipirona desde 1977 por riesgo de agranulocitosis. En España, como en algunos países latino-americanos, se continúa utilizando.

Nuevos mecanismos de yatrogenia. Las técnicas moleculares permiten un mejor conocimiento tanto del mecanismo de acción de los fármacos, como de su intolerancia. La producción de arritmia cardíaca inducida por la *cisaprida* se debe a una interacción de este modificador de la motilidad intestinal con el producto de un gen regulador de un canal de K en el corazón, es decir, es una “canalopatía” o proceso patológico relacionado con los canales iónicos, como son diversas ataxias, miotonías, distrofia muscular, migraña familiar, parálisis hipokaliémica, arritmia cardíaca (síndrome de QT largo). A recordar que un canal iónico no es más que una proteína de membrana, sea la celular, mitocondrial o del retículo endoplásmico.

Esta proteína tiene una función principal: facilitar un conducto o canal para el paso de los iones como calcio, sodio, cloro o potasio, aunque es muy posible que intervenga en otras funciones celulares, sobre todo cuando no son selectivos y permiten el paso de varios tipos de iones, como los receptores purinérgicos, lo que enlaza la cuestión con la fisiopatología del SNA (véase cap. 23.27).

Atención a los nuevos fármacos. La “ingeniería genética” obtiene nuevos medicamentos por biotecnología o técnicas recombinantes. A pesar de los reparos a la genómica en otros aspectos de la vida, como la nutrición, son muy bien recibidos, ya que solucionan problemas patológicos muy difíciles. Un ejemplo, de gran repercusión, son los antagonistas monoclonales de los elementos básicos en los procesos inflamatorios. La glicoproteína alfa-4-integrina se expresa en la superficie de los linfocitos y monocitos y es fundamental para la adhesión de estas células.

Cuadro 1.6.1. Síndromes dominantes de yatrogenia según la vía de administración del fármaco

<i>Ingestión</i>	Trastornos digestivos (vómitos, diarrea, dolor abdominal) Urticaria, eccema, exantema Generales, diversos
<i>Inyección</i>	Choque anafiláctico Enfermedad sérica Hemopatía, etc.
<i>Inhalación</i>	Faringitis Rinitis, asma, alveolitis
<i>Contacto</i>	Dermatitis Estomatitis. Faringitis. Proctitis

las al endotelio vascular y ulterior entrada en el tejido sujeto a la agresión: SNC en la esclerosis múltiple, intestino en la enfermedad de Crohn, etc. El anticuerpo monoclonal recombinante natalizumab consigue esta neutralización y reduce las lesiones inflamatorias de los órganos correspondientes. También se obtienen por biotecnología los diversos interferones. Pero, ante todo fármaco nuevo, se requiere una especial vigilancia. Recientemente ha sido suprimida una estatina por causar grave rabdomiolisis y las “superaspirinas” por favorecer las lesiones cardiovasculares en adultos. Otro ejemplo positivo de nuevos fármacos concierne a la enzimoterapia de las metabolopatías como la enfermedad de Pompe: mediante una alfa-glucosidasa obtenida de la leche de un conejo transgénico, se puede detener el progreso de tan grave glucogenosis muscular (véase cap. 3.3 de Terapia génica).

Manifestaciones clínicas yatrogénicas. Son múltiples, dependiendo de la *vía de administración del fármaco* (Cuadro 1.6.1) y según el tipo de medicamento. Por su gravedad se pueden distinguir, de acuerdo con criterios difundidos por la OMS: a) formas leves que ceden sin tratamiento; b) formas leves, pero que requieren alguna terapéutica; c) formas moderadas; d) casos graves, y e) reacciones mortales. Las más frecuentes (70%) son, afortunadamente, las leves y moderadas, siendo a menudo predecibles (tipo A “*augmented*”, según Reawling). Frente a ellas las reacciones más graves representan el 30%. Pueden ser fatales y generalmente de mecanismo inmunológico (tipo B “*bizarre*” de Reawling). En cuanto al *órgano implicado* en la yatrogenia medicamentosa destaca la piel (casi la tercera parte de las reacciones medicamentosas adversas), seguida del sistema nervioso (una cuarta parte) y el tubo digestivo (15%). En escolares y, sobre todo, en adolescentes hay que considerar la posible esofagitis por la ingestión de comprimidos, por ejemplo, de doxiciclina, aunque puede ocurrir con muchos otros fármacos si no se toman las precauciones habituales (ingestión de pie, abundante agua).

FARMACOGENÉTICA

Existen genes relacionados con cada uno de los procesos básicos de la farmacocinética y farmacodinamia, por lo que la respuesta a ellos puede ser variable en cada paciente, justificando la mejor o peor eficacia y también las variaciones en la tolerancia, hasta llegar a la idiosincrasia patológica. No obstante, la intervención de otros factores puede hacer difícil en un caso concreto determinar el papel de la genética, ante la influencia de la edad, sexo, nutrición, horario, estación, estrés y ejercicio, así como la actuación de otros medicamentos. El futuro esperanzador es la obtención de nuevos fármacos gracias a las técnicas de la nueva genética, adaptados a las características de las células del paciente o de la neoplasia (“fármacos a la medida”, farmacogenómica).

Anomalía genética de los receptores. Influye en la anormal actividad de los fármacos. Así ocurre en los pacientes afectos de deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa transmitida como recesiva ligada al X (los varones hemicigóticos padecen hemólisis intensa por fármacos, sobre todo en la variante mediterránea) y en algunas hemoglobinopatías: hemólisis por sulfamidas en los portadores de hemoglobina Zürich y por

drogas oxidantes para la alfa-talasemia con hemoglobina H. La tendencia a hipertermia maligna es heredada con carácter AD. En ella hay que evitar la anestesia por óxido nitroso, metoxiflurano, halotano, ciclopropano, éter y sus combinaciones, así como la succinilcolina como preanestésico (véase cap. 27.1). La aguesia para FTC (feniltiocarbamida), heredada con carácter AD conllevaría una mayor sensibilidad a los agentes bociógenos, con mayor frecuencia de bocio, adenoma tiroideo y atireosis congénita. La resistencia a la warfarina y otros anticoagulantes parece heredarse de forma dominante a través de la alteración de un receptor o enzima, si bien en la práctica muchos casos de resistencia serán provocados por interferencias con otros medicamentos.

Otro ejemplo de *farmacogenética* con implicación patológica es la *intolerancia a la succinilcolina*. La acción relajante de este fármaco persiste normalmente sólo 2-3 minutos, pero en la deficiencia de pseudocolinesterasa es tan prolongada e intensa, que puede producir el *exitus*. Todo ello por la existencia de una enzima alterada en su estructura y funciones. La incidencia es de un caso entre 25.000 habitantes.

Modificaciones en el metabolismo de los fármacos. Hay pacientes *acetiladores lentos* en los cuales existe una actividad reducida de la enzima acetiltransferasa del hígado, que interviene en el metabolismo de la isoniazida y sulfametazina, entre otros fármacos. En ellos, dosis habituales pueden irrogar efectos tóxicos inesperados, tales como polineuritis, hepatitis, lupus y otros trastornos. El carácter de inactivador lento para la isoniazida es transmitido como AR. Han sido descritas crisis de *metahemoglobinemia* inducidas por acetofenitidina (fenacetina), con predisposición heredada como rasgo AR. En estos pacientes está alterada la función de las oxidasas microsomiales hepáticas y es transformada en un producto tóxico para los hematíes (hemólisis, metahemoglobinemia). El déficit de parahidroxilación de las *hidantoínas* (fenitoína), posiblemente heredado en forma AD, acentúa las numerosas reacciones adversas a este anticonvulsivo mayor (ataxia, disartria, somnolencia, nistagmo).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Numerosos son los ejemplos de efectos indeseables por la acción simultánea de dos fármacos. La administración conjunta de corticosteroides y clorotiazida produce hipopotasemia; la de corticosteroides y barbitúricos disminuye la acción de los esteroides; la asociación de tiroxina y fenitoína disminuye las cifras de T3 y T4 en sangre; los anticonceptivos orales, coincidiendo con los antiepilépticos, pierden parte de su acción anticonceptiva. La asociación de aminoglucósidos con cefaloridina y cefalotina aumenta la *nefrotoxicidad*, mientras que asociados a furosemida incrementan la *ototoxicidad*; los antiácidos, cuando se administran junto con hierro, disminuyen su absorción; la amfotericina B, asociada a otro antimicótico como miconazol, disminuye su acción anticandidiásica; la digoxina, unida a diuréticos, conlleva tendencia a la *hipokalemia*; eritromicina y teofilina juntas aumentan la acción teofilínica y que haya un riesgo de intoxicación por ella; igualmente este antibiótico macrólido asociado a la carbamazepina aumenta la actividad del psicotrópico; en cuanto a la asociación de isoniazida y rifampicina, el incremento de la *hepatotoxicidad* es una causa frecuente de hepatitis tóxica, mientras trimetoprim con ciclosporina incrementa la *nefrotoxicidad*. La *lista de interacciones* es mucho más larga y obliga a tenerlas en cuenta. Lo mejor es revisarla leyendo las instrucciones de cada específico. En el capítulo de dosificación de los medicamentos hay más datos.

Pueden comenzar las interacciones ya a nivel de la *absorción*, en cuanto hay medicamentos que interfieren la absorción de otros (AAS y alcalinos), o bien cuando se modifica el tránsito intestinal, sobre el cual pueden influir los opiáceos y algunos antidiarreicos (loperamida) *frenadores del tránsito intestinal*, retrasando la absorción. Otros fármacos *aceleran el tránsito intestinal* (cleboprida, cimetidina, metoclopramida) y, en consecuencia, pueden interferir en la absorción de los medicamentos. También a nivel intestinal la interacción puede radicar en la *formación de quelantes* insolubles no absorbibles, lo cual está demostrado para el calcio, magnesio y aluminio en relación con las tetraciclinas o bien la colestiramina: administrada para mejorar la absorción intestinal o el metabolismo biliar, puede unirse a otros fármacos o metabolitos nece-

sarios para el paciente. Los fármacos que producen una *lesión de la mucosa intestinal*, como ha sido descrito para el abuso de neomicina, perturbarán la absorción de numerosos fármacos.

Al seguir los pasos sucesivos de la farmacocinética, la interferencia medicamentosa puede tener lugar en cualquiera de ellos: unas veces a *nivel hepático*, tanto en el sentido de una *inducción enzimática*, lo que conlleva a un metabolismo más rápido de un medicamento. Esto sucede en el caso de la *administración conjunta de anticomiales*, como hidantoína y fenobarbital, e igualmente con los corticoides, cuyo empleo prolongado hace que se inactiven con más facilidad. En consecuencia, el paciente requiere progresivamente dosis cada vez más altas. También el fármaco puede hacer una *inhibición enzimática*, por lo que el medicamento afectado resulta con una vida media más alargada.

En la *circulación del medicamento* las interacciones también se producen: los fármacos pueden desplazarse unos a otros en su unión con las proteínas transportadoras, lo cual modificará considerablemente la fracción libre y, por tanto, aumentará su acción tóxica. Por ejemplo, la administración simultánea de sulfamidas y similares con antiinflamatorios produce esta situación competitiva con aumento consiguiente de su acción tóxica.

En el momento de la *excreción* las interferencias ocurren, sobre todo, en el túbulo renal. Algunos fármacos administrados simultáneamente pueden tener una acción competitiva: es conocido el efecto inhibitorio sobre la excreción de indometacina, cefalosporina o penicilina del probenecid, que puede ser utilizado para mejorar los niveles del antibiótico en sangre. Los distintos fármacos conocidos por su mecanismo de excreción tubular renal deben ser considerados en este sentido.

En el tramo final de la interacción en los tejidos, si llegan dos fármacos al mismo órgano, unas veces pueden potenciarse sus efectos, pero en otras ocasiones serán los resultados tóxicos los que quedarán incrementados. Varios de los ejemplos citados de interacciones de aminoglucósidos y diuréticos se justifican a este nivel. Es conocido que el mecanismo de acción, actuando ya en el órgano enfermo, puede ser sinérgico o, por el contrario, contraproducente. Los mejor estudiados han sido los antibióticos: los bactericidas actúan en la fase de activo crecimiento bacteriano, según es el caso de las cefalosporinas o la penicilina. Pero otros (cloranfenicol) tienen una acción bacteriostática o inhibidora del crecimiento bacteriano, con lo cual al mismo tiempo dificultan la acción de los primeros. Pueden también potenciarse los efectos y llegar al resultado más ventajoso del *sinergismo terapéutico*. De esta manera se conseguirá potenciar la eficacia de la medicación y, al mismo tiempo, disminuir los efectos adversos, en cuanto se podrían dar dosis más bajas. También en favor de la asociación de los medicamentos cabe citar la posible comodidad en la administración y el ahorro económico, al disminuir la cantidad de fármacos.

FARMACOVIGILANCIA

Se trata de sistemas o programas para estudiar la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Entre ellos está la *notificación* por el médico de cualquier posible reacción adversa observada, lo mismo que se debe hacer para comunicar a las autoridades sanitarias determinadas enfermedades infecciosas. Este plan fue iniciado en algunos países europeos en la década de los 1960 y en España oficialmente a partir de 1982. Hay *centros regionales* que reciben la información y un *centro estatal* que la coordina, sintetiza los resultados y difunde las conclusiones pertinentes. En nuestro medio se ha comprobado así que un 40% de reacciones adversas corresponden a los antibióticos, quimioterápicos y vacunas; algo más del 15% por fármacos empleados para las afecciones del aparato respiratorio; un 13% a medicamentos prescritos para el tubo digestivo; un 10% para analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios; finalmente, un 7,5% para fármacos propios de afecciones del sistema nervioso.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Se hace un análisis de estas distintas vías, advirtiendo sobre las principales características en la edad pediátrica.

Vía oral

Es la principal en pediatría, estando limitada únicamente en el RN y prematuro, por las grandes dificultades en su administración y también en la absorción, dada la inmadurez del tubo digestivo y, en condiciones patológicas, cuando el paciente tenga dificultades para su utilización. En el menor hay problemas de deglución según el tipo de fármaco administrado. En general, las formas líquidas son las que se deben utilizar en menores de cinco años, pero en su aceptación influye considerablemente el sabor y otras características organolépticas, lo mismo que las muy agradables inducen a la intoxicación accidental o los azúcares acompañantes tienen posibles efectos adversos, a veces favorables: la sacarosa y la glucosa son analgésicas en el RN y lactante, mientras el xilol previene la otitis. Las grageas y comprimidos tienen riesgos, entre ellos la inhalación hacia vías respiratorias en el lactante y el párvulo.

Absorción de los fármacos por vía oral. Está condicionada por las peculiaridades del tubo digestivo en la edad pediátrica: la acidez gástrica es menor, el vaciado gástrico puede ser también más lento y tanto más cuanto menor sea la edad del paciente. La vía oral (VO) obligará al paso hepático (primer paso hepático) que encontrará a este órgano en su conocido estado de inmadurez, lo que va a influir en la biotransformación del fármaco. Luego, en el intestino hay que señalar como factores positivos su gran superficie de absorción y la amplitud del pH, que va desde 4 a 8, mientras un elemento distorsionador es la tendencia al peristaltismo o bien su irregularidad, lo que puede hacer que la absorción sea variable. En general, estas peculiaridades del tubo digestivo en relación con los fármacos suelen normalizarse entre los 6 meses y los tres años de edad de modo que, al llegar a la edad escolar, se puede considerar que existe una situación semejante a la del adulto sano. Ejemplos de fármacos de absorción oral disminuida en el RN (en comparación con el niño mayor) son el fenobarbital y el paracetamol. Por el contrario, es mayor para las penicilinas (ampicilina) y no ofrece diferencias para otros medicamentos.

Relación de los fármacos con los alimentos. En condiciones generales *los alimentos tienden a disminuir la absorción*, pero también facilitan la administración del medicamento y su tolerancia. La comida, por una parte, *facilita la toma del medicamento* al mejorar sus características organolépticas, como ocurre en aquellos que sean especialmente amargos. Por esta misma razón, no es bueno mezclar medicamentos y alimentos en general, para no generar una repugnancia o rechazo más generalizado a la dieta habitual. El uso habitual de leche para acompañar a los medicamentos puede ser nocivo al realizar a veces un efecto quelante. Un ejemplo de medicamento que puede ser mezclado es la colestiramina en el caso de procesos de tipo intestinal o hepático. *Los alimentos pueden disminuir los efectos secundarios de la farmacoterapia*, como puede ser la tendencia a la irritación gastrointestinal, úlcus o hemorragias. Así ocurre con la teofilina y los salicilatos que, en general, deben ser administrados con el estómago lleno. Pero también *los alimentos modifican la acción farmacológica*, en cuanto las comidas realizan un efecto antagónico. Algunos alimentos muy ricos en potasio, como el plátano, el tomate y algunos cítricos, harían una acción competitiva frente a la actuación de ciertos diuréticos. En general, los alimentos disminuyen la absorción y más los ricos en fibra. Por tanto, si se requiere una buena y rápida absorción interesará dar el fármaco con agua y administrarlo con el estómago vacío, es decir, una o dos horas antes de las comidas; esto ha sido demostrado para el paracetamol, ampicilina, cloxacilina y eritromicina. Aunque parezca paradójico, es mejor dar el medicamento antes de las comidas, si bien algunos fármacos mejoran la tolerancia y la absorción con el estómago lleno. A veces el problema radica en los conservantes: el EDTA del yogur quela, o sea, fija el calcio antes de ser absorbido.

Las características de la VO hacen que la *biodisponibilidad* de los medicamentos así administrados sea muy variante. Por ejemplo, en algunos derivados de eritromicina es sólo del 35%, mientras que para la amoxicilina supera el 90%. En el caso del cotrimoxazol llega prácticamente al 100%, para cloxacilina es del 43% y en la ampicilina es del 62%.

Vía mamaria

Puede ser considerada, junto con la sublingual, como una variante de la vía oral. Se han hecho ensayos para conocer con exactitud los fárma-

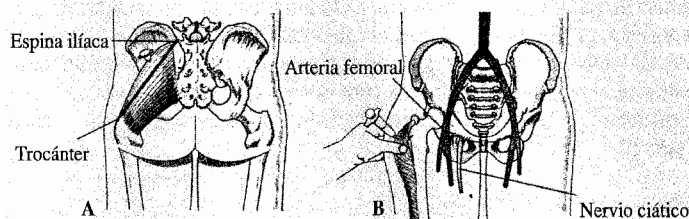


Figura 1.6.1. Referencias anatómicas para la inyección intramuscular: A) glútea clásica; B) en el vasto externo.

cos que pueden ser eliminados por la lactancia materna y el porcentaje que puede ser absorbido por el RN y el lactante. Aunque hay estudios esperanzadores y la práctica demuestra que, para bien o para mal, los fármacos pasan a la leche materna, es difícil basar un esquema terapéutico correcto por esta vía y más bien interesa en cuanto a los efectos indeseables en los lactantes. Son conocidos los *fármacos eliminados por la leche materna*: en un primer grupo habría que destacar el ácido nalidíxico, anti-conceptivos, antihistamínicos, clorpromazina, diazepam, nitrofurantoína y teofilina; en segundo lugar, también son capaces de pasar en cantidades importantes por esta vía todos los antiinflamatorios no esteroideos, algunos antihipertensivos modernos, los antiepilépticos, anticolinérgicos, cimetidina, litio, loperamida, metronidazol, tetraciclinas, digoxina, antitiroideos, cloranfenicol y yodo, entre otros (véanse más datos a propósito de la vía placentaria).

Vía sublingual

Algunos medicamentos, si pueden administrarse bajo la lengua y ser retenidos un mínimo espacio de tiempo, serán absorbidos directamente sin llegar a la vía portal. Evitan, por tanto, el primer paso hepático, lo que conlleva una mayor rapidez en su acción. Es utilizada esta posibilidad, sobre todo en algunos antihipertensivos, anticonvulsivos, hipnóticos, sedantes (lorazepam y otras benzodiazepinas) y vasodilatadores, aunque por sus características sólo es preconizable en el niño mayor. A veces hay poca diferencia con la vía oral, quizá porque buena parte del fármaco es deglutido.

Vía rectal

Durante algún tiempo ha sido muy utilizada, pero su abuso llevó a fracasos y yatrogenia, por lo cual ha caído en cierto desuso. La idea presente es que está siendo infrautilizada. La absorción del fármaco se produce en la parte inferior de la ampolla rectal a través de las venas hemorroidales inferiores. Se obvia así el paso directo a la vena porta y, por consiguiente, también el metabolismo hepático propio del primer paso. No está influenciada por el contenido ni por el vaciado gástrico, evitando el contacto con los jugos digestivos. Se pueden ahorrar así los peligros de lesión gástrica, aunque no totalmente.

La *biodisponibilidad* depende de la edad, de las propiedades del fármaco y del excipiente. Ejemplos de fármacos de alta biodisponibilidad por vía rectal (VR) son el paracetamol (90% en relación con la vía oral) y el diazepam. Se usan también por esta vía el ácido valproico, el fenobarbital, el hidrato de cloral y el midazolam, entre otros. En cambio, como fármaco peligroso de ser administrado por VR, cabría citar la teofilina, ya que su absorción es impredecible, lo que favorece la hiperdosificación, originando tanto intoxicación, como proctitis. De ahí su poca utilización actual. La *absorción rectal* es insuficiente en el RN, máxima en la edad del lactante y pálido, pero vuelve a disminuir en la adolescencia, considerándose eficaz a partir de los tres meses de vida. El uso de la VR evita la adicción a los fármacos, por lo cual los analgésicos deben ser administrados en lo posible por esta vía.

Vía intramuscular

Ampliamente difundida, hay tendencia actual a limitarla siempre que la situación clínica lo haga posible. El inconveniente principal es el dolor y el riesgo más temible, cuando se hace en región glútea, es la lesión del

ciático. Por ello en el lactante y pálido, la mejor región para esta inyección sería el vasto externo en la parte alta del muslo (Fig. 1.6.1). Para una máxima absorción, se practicará a nivel del deltoides, si bien es más pequeño y aquí la masa muscular está limitada.

La *absorción de los fármacos por inyección intramuscular (IM)* depende del flujo sanguíneo, del estado de la permeabilidad capilar, de la mayor o menor contracción muscular, de la masa muscular y también de las características del fármaco, ya que algunos sufren una mayor catabolia local. Entre estos casos se podría citar la gammaglobulina estándar. Como *yatrogenia de esta vía*, además del dolor y de la neuritis del ciático, hay que recordar la posible fibrosis muscular, también más temible a nivel del glúteo. El período neonatal es considerado de alto riesgo para las inyecciones intramusculares.

Vía subcutánea

La administración de fármacos por vía subcutánea (SC) es algo más reducida que la anterior y está condicionada por hechos fisiopatológicos similares. En la *absorción del fármaco* interviene la cantidad de pániculo graso, estado de hidratación y de la circulación sanguínea. Se modifica también con la actividad física: si es intensa la absorción es mayor; si el paciente está en reposo o durmiendo, la absorción será más lenta. Por ello, influye también la hora del día, lo que se valora, aparte de los condicionantes de cada medicamento, cuando interese que actúe por la mañana o bien por la noche. La sensibilidad dolorosa a la inyección es alta, disminuida hoy día por la utilización de sistemas de punción y de agujas menos traumáticas y aplicación previa de crema EMLA o similar. También se puede producir una inactivación local o tisular. Aparte del dolor y de los fenómenos comunes a todas las inyecciones (infección, hematoma) se podría citar como yatrogenia propia la lipoatrofia, conocida para la insulino terapia y GH.

Vía transcutánea o percutánea

Es otra alternativa para evitar el primer paso hepático. Sería interesante prodigarla más en la edad pediátrica, ya que una serie de fármacos (hormonas, anestésicos, vasodilatadores) son bien absorbidos a nivel de la piel cuando se aplican en forma de un gel percutáneo, un parche o incluso una implantación. La *absorción* es mayor en la edad pediátrica y tanto más cuanto más cerca se esté del nacimiento. Esto es debido a la mayor extensión relativa de la superficie cutánea y a su mayor permeabilidad con menor actividad de las glándulas sebáceas, escasa película lipídica, histología distinta, siendo mínima la capa córnea de la epidermis. Es posible un síndrome cushingóide por corticoterapia cutánea, intoxicación (encefalopatía) por soluciones antisépticas de hexaclorofeno en prematuros, o por el ácido bórico en lactantes. La fiebre aumenta la permeabilidad dérmica.

Vía endovenosa

Las ventajas de la vía endovenosa (EV) son la rapidez de absorción, la biodisponibilidad, que puede considerarse del 100% y, por consiguiente, la mayor eficacia. En condiciones generales se considera propia de la práctica hospitalaria. Siempre necesitará una vigilancia continua del paciente sometido a ella y evitar la mezcla de medicamentos en la misma inyección, que puede facilitar interacciones de todo tipo. Existe peligro de sobrecarga (si se inyecta un volumen de líquido excesivo), choque anafiláctico (por esta vía será fulminante y mortal), lesiones de necrosis y flebitis.

Punción venosa. Requiere habilidad y entrenamiento, sobre todo en el neonato y lactante, por lo cual a veces las venas epicraneales o del dorso de la mano son las preferibles, a diferencia de lo que ocurre en el niño mayor o en el adulto, en el cual las venas del pliegue del codo son muy utilizadas. La vía EV, lo mismo que otras, puede ser empleada para una *infusión continua*: la antibioterapia o la quimioterapia antineoplásica son ejemplos conocidos de esta modalidad, lo mismo que los nutrientes en la nutrición artificial parenteral. Esta infusión continua, desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia, también se consideraría ideal. Ha sido preconizada en diferentes modalidades para la administración de analgésicos (con o sin reservorio y con posible puesta en marcha por el paciente), hormonas (insulina), interferón, gammaglobu-

lina endovenosa, desferrioxamina (por vía subcutánea), prostaciclina (hipertensión pulmonar), anticomieles, opiáceos y psicotropos.

Vías locales

En ellas llega el fármaco directamente al órgano afectado, aunque también pueden ser utilizadas para conseguir una absorción general. En el primer caso está la posible y siempre discutida acción terapéutica de fármacos administrados en el conducto auditivo para el tratamiento de las otitis externas o medias. Es bien conocido el empleo de *colirios* para el tratamiento de conjuntivitis y diversas afecciones conjuntivales (algunos fármacos pueden pasar en cantidades suficientes a la circulación general, como para producir efectos secundarios adversos). Lo mismo cabe decir de las *instilaciones nasales* anticongestivas, antihistamínicas y antibióticas, en el caso de rinitis. La *vía nasal* puede ser empleada para la administración general del fármaco, siendo un ejemplo habitual el de la desmopresina para el tratamiento de la diabetes insípida pitresín-sensible y se ensaya la insulina además de vacunas (gripe).

Entre otras, basta enumerar la *vía intratecal* para la administración de antibióticos, analgésicos (morfina) y relajantes musculares (baclofeno); la *intraventricular* en el sistema nervioso, para los mismos antibióticos o gammaglobulina; la *intrapleural*, la *intraarticular* o la *intracardiaca*, todas ellas con indicaciones muy selectivas. La versión actual de la *vía abdominal* sería sobre todo la diálisis peritoneal para el tratamiento de la insuficiencia renal como alternativa de la hemodiálisis. La *vía vaginal* es poco utilizada, excepto en chicas adolescentes. En cualquier edad, si es imprescindible esta vía, hay que evaluar el trauma derivado de la aplicación de irrigaciones, cremas o de óvulos (supositorios vaginales).

La vía tópica más utilizada hoy día y en general *muy útil es la aerosólica* gracias a los aparatos cada vez más perfeccionados de aerosoles, así como las mascarillas y las cámaras de inhalación, útiles en la pediatría ambulatoria (véase cap. 27.10). La administración de derivados esteroideos tipo budesonida, cromoglicato, nedocromil sódico, salbutamol, fenoterol y otros broncodilatadores es especialmente interesante, tanto en la profilaxis, como en el tratamiento de las crisis de los niños asmáticos y de otros procesos respiratorios (antibióticos y antiinflamatorios para la fibrosis quística). Interesa recordar que cada paciente necesita un método adecuado a sus condiciones y a su edad. En el niño menor de 2 años se prefieren los inhaladores de cartucho presurizado junto con cámara espaciadora o con mascarilla. Entre 2 y 4 años a menudo se hace igual, pero pueden ensayarse, aunque no siempre es necesaria la mascarilla. En niños de 5 a 7 años, ambos inclusive, se utilizan además métodos de inhalación más directos. A partir de los 8 años de edad se prescinde de la cámara espaciadora. Entre dos dosis de un mismo medicamento es bueno esperar un minuto. Si se trata de asociar un medicamento distinto, el intervalo será de 10 minutos. Para más datos, véase capítulo 27.10. La *vía intradérmica* está hoy limitada a las pruebas de provocación o diagnósticas.

Vía placentaria

El paso de numerosos medicamentos desde la gestante al embrión o feto es un hecho conocido y temido, sea por vía amniótica o placentaria directa. La utilización terapéutica es escasa. Por ejemplo, tiroxina en el hipotiroidismo, corticosteroides para favorecer la maduración pulmonar y en el síndrome adrenogenital, digital en disrritmias cardíacas, antibióticos en infecciones. El interés está presidido por los posibles peligros. A este respecto son hechos básicos: 1) los medicamentos administrados a la gestante poco antes del parto son responsables de diversos trastornos en el neonato: por ejemplo, el AAS tomado por la madre una o dos semanas antes del nacimiento puede cerrar el ductus arterioso y producir hipertensión pulmonar en el feto, aunque también puede ser útil para tratar la preeclampsia, la hipertensión, los abortos de repetición por el síndrome antifosfolípido y el retraso de crecimiento intrauterino. 2) Los hipnóticos y sedantes, si han sido administrados durante tiempo suficiente para producir habituación del feto, luego en el período neonatal causarán insomnio, intranquilidad y otros síntomas del síndrome de abstinencia, cuyo grado máximo se verá con los opiáceos (heroína, morfina, metadona); estos mismos productos, si son recibidos pocas horas antes del alumbramiento, originan un cuadro de depresión respiratoria y seda-

ción en el RN. 3) Toda medicación dada a una embarazada puede ser causa de patologías embrionaria y fetal, aunque alguna puede ser preventiva, como el ácido fólico para los defectos de cierre del tubo neural. El futuro de la terapéutica fetal está en el mejor conocimiento de esta vía y en perfeccionar la funiculocentesis, para una mejor dosificación y utilización por el feto de antibióticos y otros medicamentos (véase Patología prenatal en cap. 3.4).

Niños medicamento

Las técnicas de diagnóstico preimplantación con fines terapéuticos van a conseguir a estos niños medicamento o “de diseño”. Se procede a la selección del embrión que sea compatible con el trastorno patológico que se debe corregir en el hermano enfermo, pero igualmente se plantea la eliminación del embrión sano pero no histocompatible. Además de lo anterior, no se debe olvidar el coste económico elevado de esta nueva manera de curar. Como todo trasplante *in vivo* en la edad pediátrica, el dictamen ético ha sido en principio poco propicio, dado que el niño, y más aún si es de corta edad, no puede dar un consentimiento informado. Se debe evitar la tendencia a generalizar y reservar la nueva técnica para casos concretos en los que concurren dos hechos: a) la imposibilidad de obtener la curación durante otro proceso terapéutico; b) la máxima garantía en cuanto al éxito. En general se asiste a una mayor valoración de la libertad de investigación y, como en otras cuestiones, parece que el progreso tecnológico lleva un crecimiento más acelerado que las normas jurídicas y las bases éticas. Por ello, todavía existen reparos ante un diagnóstico preimplantación, considerado lógico para la prevención de enfermedades genéticas, como la hemofilia, la distrofia muscular o diversas metabolopatías. El fundamento ético negativo presenta el respeto a la vida y a la dignidad humana, mientras que la opinión médica favorable cuenta con el elevado número de embriones desechado. Una idea de la situación real es una casuística publicada en 2004. En ella se crearon 199 embriones. De ellos se consideraron idóneos 45. Se consiguió transferir sólo 26 y al final únicamente 5 gestaciones. Todavía se debe tener en cuenta la posibilidad de un 10% de errores en la selección embrionaria inicial.

FARMACOCINÉTICA

Se refiere a la circulación del fármaco por el organismo, empezando con la absorción, que condiciona fundamentalmente la biodisponibilidad. La *absorción y biodisponibilidad de un fármaco* están condicionadas por sus mismas propiedades físico-químicas y el tipo de preparación farmacológica, así como por la vía de administración. El término *biodisponibilidad* se refiere, tanto a la absorción, como a la llegada del fármaco a la sangre, para su ulterior difusión en órganos y tejidos.

Distribución y transporte del fármaco. Hay que destacar la *transcendencia de los metabolismos hídrico y proteico*, así como la situación funcional peculiar del hígado y el riñón. En cuanto al *metabolismo hídrico*, es sabido que en la edad del lactante es especialmente intenso y lábil, ya que el agua extracelular llega a representar un 35% y fácilmente se puede perder. En consecuencia, los fármacos en la edad pediátrica adquieren una *alta difusión*, pero el nivel tisular es menor y lo mismo puede ocurrir con la concentración sérica.

En el *metabolismo proteico* se debe recordar su intensidad y la tendencia a la hipoalbuminemia en las primeras edades de la vida. Las proteínas plasmáticas desempeñan un papel importante en el transporte de algunos fármacos (sulfamidas, antibióticos, hormonas) y reciben una actividad competitiva de otros elementos, como es sabido para las hormonas o bilirrubina. La situación del metabolismo proteico en la edad pediátrica hace que la capacidad de fijación de las proteínas para los medicamentos sea menor, la fracción libre del fármaco es elevada y existe un mayor peligro de toxicidad. Se va a producir una normalización hacia los tres años de edad por lo que respecta a la albúmina plasmática, pero las globulinas no tendrán niveles totalmente iguales al adulto hasta los 12 años de edad. La *unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas depende*: de su estructura molecular; de la naturaleza del enlace establecido; de la edad, por la influencia de la proteinemia; de las alteracio-

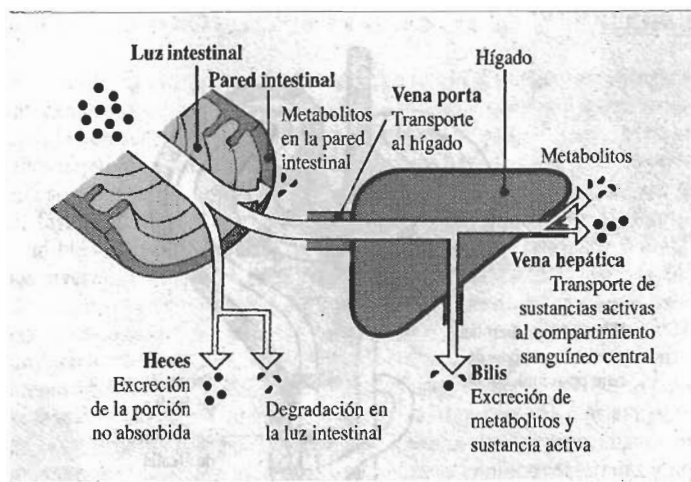


Figura 1.6.2. Primer paso hepático de los fármacos.

nes patológicas del metabolismo proteico (nefrosis, por ejemplo); de los fenómenos competitivos con metabolitos (bilirrubina) y otros fármacos. Asimismo, el fármaco no ligado a las proteínas es más activo, mientras que el medicamento unido a ellas puede ser una especie de reservorio, limitando su distribución y la llegada a los tejidos. La *actividad estearásica plasmática*, insuficiente en el lactante, hace que no sea correcta la hidrólisis de los fármacos constituidos por ésteres. Aquí radica la especial sensibilidad en el primer año de la vida a los anestésicos locales, que pueden producir una grave depresión cardiorrespiratoria.

El medicamento, una vez ingresado en el organismo, sea cual sea la vía, va a adquirir una concentración y una interacción con sus respectivos receptores, después de sortear una serie de barreras y de adaptarse a diversas características fisiológicas citadas. También en ellas existen cambios continuos en la edad pediátrica. Vale la pena recordar las modificaciones de la barrera hematoencefálica en la composición del tejido nervioso (mielinización completa hacia los 3 años), de los tejidos linfoides y adiposo. Los fármacos liposolubles serán distribuidos lógicamente de forma predominante en los órganos ricos en grasas, como el tejido celular subcutáneo. Los pacientes con menor grasa corporal necesitarán dosis más bajas de los medicamentos liposolubles, por ejemplo, fenobarbital o diazepam.

Barreras biológicas. En la distribución de los fármacos a nivel de cada órgano puede establecerse una situación fisiopatológica especial, que condiciona de alguna manera la forma de llegar el fármaco al tejido en cuestión. A veces esta barrera puede ser inabordable y puede existir ya en el propio organismo, o ser creada por el proceso patológico, por ejemplo, la pared de los abscesos, de las formaciones quísticas o de algunos tumores. De ahí los intentos de hacer llegar el fármaco directamente al órgano en cuestión, a veces por vía intraarterial.

Barrera hematoencefálica. Condiciona el paso de fármacos al SNC, lo cual puede ser especialmente interesante en el caso de las infecciones bacterianas. Hay que distinguir, por un lado, la barrera entre sangre y líquido cefalorraquídeo. Éste, situado en el espacio subaracnoideo, contacta con la pía y las células nerviosas (neuronas y glía) y también hacia fuera con las estructuras del espacio subdural, muy vascularizadas. El grado de madurez de las células cuboideas de los plexos coroides tiene marcada influencia en el paso de medicamentos al LCR y SNC. Por otro lado, la barrera sangre-cerebro en sentido estricto resulta de los intercambios entre las neuronas o células gliales y el contenido de los capilares. En unos casos, el paso del fármaco es rápido y simple (cafeína), pero en otros es más selectivo, aparte del filtro que suponen los distintos tramos previos de la farmacocinética. Tal vez la intervención de los últimos es más importante que la misma concentración química del fármaco y su peso molecular. Diversas modificaciones en la molécula de los fármacos liposolubles consigue mejorar el paso al SNC.

Esta barrera sangre-sistema nervioso es inmadura anatómica y funcionalmente en los primeros días de la vida, permitiendo el paso de meta-

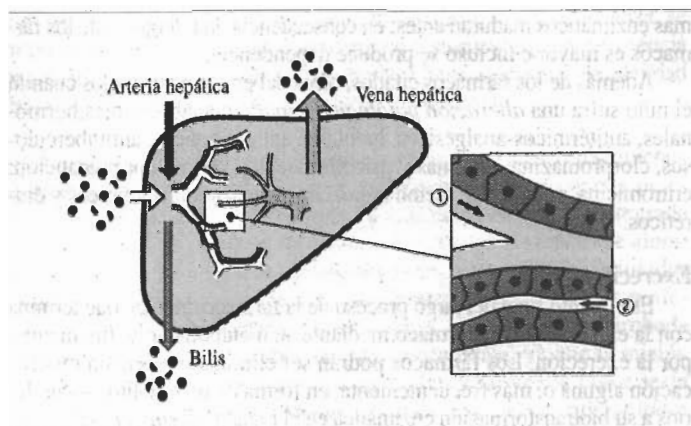


Figura 1.6.3. Segundo paso hepático.

bolitos, que pueden ser tóxicos, como la bilirrubina indirecta, que causará la impregnación del sistema nervioso y, concretamente, de los núcleos de la base (Ictericia nuclear, cap. 2.19). Pasado este período la barrera más bien impide el paso, no ya de estas sustancias metabólicas, sino de los fármacos. Interesa saber que existen medicamentos en los cuales el paso es mínimo y aumenta cuando hay un proceso inflamatorio. Hay que citar entre ellos: cefuroxima, ceftriaxona, penicilinas, vancomicina, tetraciclina, eritromicina, estreptomycin y gentamicina. Al administrar dexametasona para atenuar el daño cerebral inflamatorio en las meningitis por neumococo y *Haemophilus influenzae* se tendrá en cuenta la potencial disminución de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la conveniencia de dosificar el antibiótico en su límite más alto. Por el contrario, hay fármacos con buen paso por la barrera hematoencefálica, incluso estando íntegra, como sucede con aciclovir, cloranfenicol, cotrimoxazol, sulfamidas en general, etambutol, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, metronidazol, moxalactam y otros.

Biotransformación hepática. Es muy importante el paso de los fármacos a nivel del hígado, adonde llegan en dos fases: un *primer paso* (Fig. 1.6.2), cuando son absorbidos por el tubo digestivo y alcanzan la glándula hepática por vía porta; un *segundo paso* (Fig. 1.6.3), cuando ya están a nivel circulatorio y penetran de nuevo a través de la arteria hepática. Una vez llegado el fármaco al hepatocito será captado por las proteínas Y y Z en una primera etapa tienen lugar a nivel de los liposomas procesos de hidrólisis, oxidación, reducción o dimetilación, con la finalidad de producir, fundamentalmente, metabolitos activos. A continuación suceden, ante todo, procesos de *conjugación*, especialmente glucuronconjugación, y a veces con sulfato, lisina o hipurato. De esta forma se consigue preparar el fármaco para su inactivación y eliminación.

Las *isoenzimas del citocromo P450* tienen una importante actuación en el metabolismo de los fármacos. El sistema enzimático CYP450 comprende una docena larga de enzimas y diversas isoenzimas. De éstas, las que más interesan en farmacoterapia son: 1A2, 3A4, 2C19, 2D6. Existe una lista muy extensa de fármacos que actúan como sustratos y el mecanismo de oxidación puede recibir el impacto de también numerosos inductores (alimentos, tabaco, alcohol, fármacos) y más aún inhibidores. Es de amplio conocimiento el papel inhibitorio enzimático del zumo de pomelo.

La *insuficiencia hepática biológica* es llamativa para la glucuronconjugación y muy intensa en la primera semana de vida. Se considera normal a los 60 días. La acción competitiva de los fármacos con otros productos orgánicos, en especial la bilirrubina indirecta, hace que se manejen con especial cuidado el cloranfenicol, las hormonas y la teofilina en las primeras edades pediátricas (neonato y, más aún, prematuro). La disminuida capacidad metabólica del RN, sobre todo del hígado, hace que la vida media de diversos fármacos sea diferente en esta edad. Pasado el período de inmadurez, el hígado tiene una cierta hiperactividad, que se refleja en el metabolismo más rápido de algunos fármacos (isoniazida), que pueden ser administrados a dosis más elevadas que en el adulto. Cuando el feto ha sido sometido a algunos fármacos, por ejemplo, los anticonvulsivantes en madres afectas de un proceso comicial, los siste-

mas enzimáticos maduran antes; en consecuencia, la tolerancia de los fármacos es mayor e incluso se produce dependencia.

Además de los fármacos citados, otros deben ser restringidos cuando el niño sufra una *alteración patológica hepática*: anabolizantes hormonales, antitérmicos-analgésicos, halotano, antiepilépticos, antituberculosos, clorpromazina, estatinas y psicofármacos y, con menor precaución: eritromicina, sulfamidas, metotrexato, cimetidina, antihistamínicos y diuréticos.

Excreción

Es el punto final del largo proceso de la farmacocinética, que termina con la eliminación del fármaco mediante su metabolismo y, finalmente, por la excreción. Los fármacos podrán ser eliminados bien sin modificación alguna o, más frecuentemente, en forma de metabolitos secundarios a su biotransformación enzimática en el hígado. *El riñón es el órgano excretor fundamental*, aunque también pueden ser las heces y la bilis. La maduración de la función renal, tanto la filtración glomerular, como las actividades tubulares (excretora y de reabsorción) son muy distintas (Fig. 1.6.4). En la *eliminación por cinética de orden 1* el porcentaje de medicamento eliminado por unidad de tiempo es proporcional a su concentración. Cuanto más fármaco exista, se eliminará a mayor velocidad. El *tiempo de eliminación medio* es el necesario para la excreción de la mitad del fármaco presente y bajar su concentración sérica en un 50%. En los *fármacos con cinética de orden 0* la eliminación es constante, con independencia de la dosis del medicamento. Algunos fármacos siguen la cinética mixta, es decir, intermedia entre las dos anteriores.

En la excreción renal de fármacos intervienen los siguientes mecanismos: filtración (ejemplo, los contrastes radiológicos); filtración y secreción activa (penicilina, meperidina); filtración y reabsorción pasiva (paracetamol, fenobarbital); filtración y reabsorción activa (azúcares, aminoácidos); filtración y secreción pasiva (aspectos menos conocidos); y, finalmente, secreción activa y reabsorción pasiva, como ocurre con los salicilatos o la tolazolina. La *deficiente función renal* se agravará en procesos patológicos, según ocurre en pacientes nefróticas, así como los que han sufrido hipoxia, deshidratación o hipotensión e, igualmente, por la interacción de fármacos: es el caso de la penicilina y el probenecid, en este caso favorable al elevar la tasa hemática del antibiótico. *Siempre que la eliminación renal esté disminuida, la vida media del fármaco estará aumentada* y, en consecuencia, la dosificación deberá ser individualizada. Este aspecto puede ser grave en el caso de los antibióticos (aminoglucósidos + ampicilina), furosemida y el mismo paracetamol. Hay que conocer igualmente a aquellos *fármacos con potencial nefrotóxico directo*: aminoglucósidos, paracetamol, salicilatos, betalactámicos, fenobarbital, furosemida, rifampicina y sulfamidas, aunque la lista puede ser más larga.

En caso de enfermedad renal es imprescindible conocer el grado de insuficiencia, para una correcta dosificación de los medicamentos, utilizando diversos métodos que tienen en cuenta la creatinina sérica, peso corporal y edad del paciente. Las nefropatías también influyen cuando cursan con hipoalbuminemia en cuanto se pueden producir efectos farmacológicos más intensos al aumentar la fracción de medicamento libre circulante. Siempre que sea posible será elegido un fármaco alternativo, que no precise la normalidad renal y de la albúmina sérica para su actuación, eliminación o circulación, respectivamente. Si esto no es posible, es preciso proceder entonces al ajuste de la dosis, en especial cuando la insuficiencia renal es grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/minuto en el escolar). La dosis inicial no debe modificarse (tiene por finalidad alcanzar el nivel terapéutico lo más pronto posible), pero sí de la de mantenimiento, mediante la disminución de la cantidad o alargando los intervalos (véase cap. 20.8).

FARMACODINAMIA

Es la acción del fármaco sobre el organismo. Cada fármaco tiene peculiaridades en su mecanismo. Puede ilustrar el recuerdo de la acción de algunos quimioterápicos y antibióticos. La asociación de sulfamidas y trimetoprima actúa mediante *antimetabolitos*; la rifampicina altera el *metabolismo de los ácidos nucleicos*, los macrólidos producen alteración

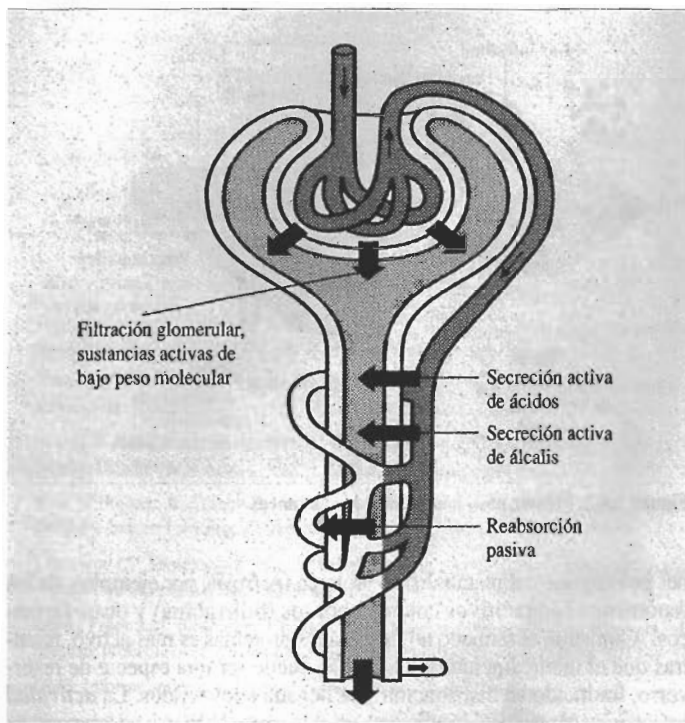


Figura 1.6.4. Eliminación renal de fármacos (véase texto).

en la síntesis de la *membrana celular*; las quinolonas actúan inhibiendo enzimas (topoisomerasas) necesarias para la síntesis del ADN; los aminoglucósidos irrogan una perturbación irreversible de la *síntesis proteica*, siendo reversible para el cloranfenicol y, finalmente, las cefalosporinas y penicilinas interfieren en la formación de la *pared celular*.

Esta acción está muy condicionada por la farmacocinética. Al final se produce la *acción farmacológica* si hay un "receptor" idóneo y desarrollado. También hay una maduración de diversos elementos con el desarrollo y diferencias consiguientes con la edad. Por ejemplo, en el prematuro y neonato predominan los receptores μ_2 para la morfina (depresión respiratoria) frente a los μ_1 (acción analgésica). El receptor es una macromolécula celular que fija un fármaco para iniciar su efecto, actuando bien por fijación o mediante la propagación de una señal.

DOSIFICACIÓN

Si bien la dosificación por superficie será la más exacta para conseguir niveles adecuados de medicamentos en sangre, no para todos los fármacos esto es correcto; por tanto, lo más difundido en la práctica es la dosificación por kilo de peso. En general los niños requieren dosis más grandes y las toleran mejor que el adulto, aunque no faltan excepciones. Como se advirtió, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos ayudan a establecer de forma científica la dosificación. Se tiene en cuenta que el *volumen de distribución* (VD) o relación entre la cantidad de fármaco en el organismo y la concentración plasmática es igual prácticamente a la cantidad de líquido extracelular. En el caso de un volumen de distribución igual a uno, la dosis de fármaco en mg es igual a la concentración en μg (microgramos). Una vez establecida la dosis, la experiencia clínica la ratificará hasta que llegue a ser una norma de obligado cumplimiento, si bien la experiencia de cada uno nunca será despreciable.

Fundamentos de los sistemas de dosificación

La farmacocinética permite establecer las dosis iniciales más adecuadas, ajustarlas a partir de la concentración sérica y predecir los niveles que existirán en sangre. Cuando se trata de una administración intermitente del medicamento, como es habitual, interesará, tanto el dato de la concentración media (entre dos intervalos), como el nivel máximo ("pico") y el mínimo ("valle"). Una vez alcanzada la "situación estable",

queda igualado o equilibrado el valor del fármaco ingresado con el eliminado, siendo constante el nivel plasmático. Pocas veces se producirá el efecto deseado con una sola dosis diaria, aunque están apareciendo antibióticos con estas características.

Modelo ideal sería lo que ocurre al practicar un gota a gota endovenoso y continuo. En este caso las variaciones en los tejidos serían mínimas. En los fármacos habituales se pretende llegar al denominado *estado de equilibrio estable*: se trata de conseguir un nivel sanguíneo suficiente y que sea mantenido en el tiempo de forma eficaz. Se considera que la *situación de equilibrio estable* se obtiene después de un tiempo de cuatro vidas medias del fármaco. El equilibrio estable depende más de la frecuencia que de la intensidad de las dosis. Influye de manera fundamental la *vida media* de cada fármaco. Designada $t_{1/2}$, es el tiempo necesario para que la totalidad del medicamento en el organismo descienda a la mitad. Es un proceso cinético de primer orden: la misma proporción, el cincuenta por ciento, del fármaco es eliminado en un período igual de tiempo. Por ello será preciso un $t_{1/2}$ para aumentar un 50% la concentración de mantenimiento, dos $t_{1/2}$ para subir un 75%, cuatro $t_{1/2}$ para alcanzar un 93,75% y cinco $t_{1/2}$ a fin de conseguir un 100%. El $t_{1/2}$ de un medicamento es calculado al multiplicar el VD por 0,693 y dividiendo por el aclaramiento (0,693 es la constante de decrecimiento exponencial). La *concentración inicial corresponde a la dosis dividida por el volumen de distribución*. Con arreglo a estos datos se puede calcular exactamente la dosis, siempre que se pueda administrar por vía endovenosa. Por vía oral la biodisponibilidad es variable, como se sabe. Estos conceptos son la base de las *dosis de ataque o sobrecarga*.

Índice terapéutico. Indica la relación existente entre la concentración eficaz de un fármaco y aquella en la cual se comporta como tóxico. Cuanto menor sea este índice terapéutico más problemas presentará la utilización clínica de un medicamento.

Margen terapéutico. Se refiere a la concentración del medicamento que permite obtener los efectos favorables deseados con un mínimo de acciones tóxicas, al menos en la mayor parte de los casos. También se habla de *ventana terapéutica* o "límite terapéutico" para designar el espacio existente entre el nivel activo y el tóxico, lo que equivale al índice terapéutico. El *efecto clínico* será, en consecuencia, una suma de los citados aspectos. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, los márgenes terapéuticos y el índice terapéutico van a variar considerablemente de unos a otros medicamentos. Es clásico el ejemplo de la digoxina y aminoglucósidos como fármacos de escaso margen terapéutico. Por el contrario, un ejemplo de margen terapéutico muy amplio es el caso del AAS: pueden ser necesarias dosis de 100 mg/kg de peso y día para el tratamiento de la fiebre reumática o de la artritis idiopática infanto-juvenil, mientras 10 mg/kg de peso puede ejercer efecto antitérmico y la mitad de ésta realizaría una acción antiagregante plaquetaria, como en la profilaxis de trombosis en la enfermedad de Kawasaki.

En los antibióticos hay que añadir los conceptos de *concentración inhibitoria mínima* (CIM) y *concentración bactericida mínima* (CBM). La primera es la menor concentración del fármaco que previene el crecimiento bacteriano (después de 18-24 horas de incubación) y la segunda es la menor concentración que produce una disminución del 99,9 por ciento de colonias en el mismo tiempo de incubación. La posibilidad de obtener ambos valores en suero sin necesidad de llegar a dosis tóxicas es lo que define la *sensibilidad* de un microorganismo, lo que no es exactamente igual que tolerancia ni *antibiótico de elección*. Para esto hay que valorar el coste económico y la eficacia clínica de otros fármacos.

Métodos de dosificación. La dosificación en pediatría es la clave o el punto central de todo esquema terapéutico y, en resumidas cuentas, viene a sintetizar los conocimientos del médico en cuanto al tratamiento de las enfermedades. El uso de las dosificaciones señaladas en la bibliografía que acompaña a los preparados farmacéuticos puede ser insuficiente. Seguir las sin discriminación es una negligencia clínica, aunque hay que conocerlas bien. En primer lugar, la dosis debe ser *adecuada*, evitando, tanto la excesiva como la hipodosificación, que favorecerá un mal resultado terapéutico y, en el caso de los antibióticos, la producción de resistencias. También pequeñas dosis de medicamentos van a

favorecer las reacciones alérgicas y, en definitiva, de una manera u otra conducirán al fracaso del medicamento. La dosificación será además *suficiente* y también debe ser dinámica, o sea, adaptarse a la evolución de la enfermedad y a la respuesta de cada paciente. Una dosificación total adecuada supone una *duración correcta* de la terapéutica establecida; en general, es breve en los casos agudos y más prolongada en las enfermedades graves o crónicas. Hay afecciones en que la pauta terapéutica está bien establecida: por ejemplo, 10 días de tratamiento con penicilina en la faringitis estreptocócica. En otros casos queda supeditada a conseguir la curación o está limitada por la propia toxicidad de los medicamentos, como es el caso de los aminoglucósidos. Detalles para la dosificación de los principales fármacos en pediatría se pueden consultar en el capítulo 27.12.

Los métodos de dosificación no pueden limitarse a establecer simples fracciones (*métodos porcentuales*) de las dosis establecidas para la edad del adulto (adolescente como 1, pálido 1,6, lactante 2, neonato 0,7). Todas las condiciones mostradas por la farmacocinética y la farmacodinamia indican la necesidad de establecer particularidades de dosificación en el niño. Este requerimiento llega al máximo cuando se trata de los fármacos de estrecho margen terapéutico.

Dosis según el peso. Es la más utilizada, pero no muestra siempre un paralelismo con la dosis calculada por otros métodos más exactos. Para un mismo peso el tamaño real de los niños puede variar sensiblemente, por las variaciones en la composición corporal, en especial de grasa y masa muscular.

Dosis por superficie corporal. Ofrece la mejor correlación con la mayor parte de los procesos fisiológicos infantiles, como los requerimientos hídricos, el débito cardíaco, el volumen sanguíneo, la filtración glomerular o el crecimiento. Hay tablas de dosificación por metro cuadrado de superficie, con la única excepción del período neonatal, pero existen algunas discrepancias y en la práctica resulta algo engorroso el cálculo de la superficie corporal. Por ello se utiliza más la dosificación por el peso, aunque sea menos exacta, reservando la dosificación según superficie corporal para los medicamentos de empleo más delicado, como puede ser la quimioterapia antineoplásica.

Cronofarmacología. El estudio de las variaciones rítmicas predecibles en el tiempo y su efecto sobre la farmacocinética o efectos de los fármacos (cronofarmacología) son un factor que se ha de tener en cuenta a la hora de establecer la terapéutica medicamentosa. Por ejemplo, los antihistamínicos son más eficaces administrados por la noche.

Monitorización. Es interesante conocer la concentración sérica plasmática o en sangre total de los fármacos, aunque el ideal sería tener un conocimiento exacto de sus cifras también a nivel de los tejidos. La monitorización o monitoreo (Latino-América) permite un mejor control de la terapéutica, estando basada en que los niveles séricos se aproximan a los existentes en los tejidos. Considera también que la acción de cada medicamento dependerá, como es lógico, de su mayor concentración en el tejido u órgano afectado por la enfermedad. Hay medicamentos para los cuales la monitorización puede aumentar la eficacia terapéutica y, al mismo tiempo, la seguridad. Así ocurre con el ácido acetilsalicílico, ácido valproico, carbamazepina, ampicilina, gentamicina, kanamicina, clo-ranfenicol, tobramicina, quinolonas, digoxina, etosuximida, fenobarbital, imipramina, litio, lidocaína, metotrexato, primidona, quinidina, procainamida, ciclosporina y teofilina.

La monitorización *no es necesaria* en el caso de medicamentos de baja toxicidad, sencillos, de amplia experiencia y con escasos riesgos de efectos secundarios cuando es bien conocida la respuesta al fármaco de cada enfermedad, así como en el caso concreto del paciente que evoluciona satisfactoriamente. Por el contrario, en los otros medicamentos antes enumerados, como ejemplos de monitorización sérica conveniente, inciden varios factores que condicionan las *indicaciones generales de monitorización de medicamentos*. Según J. Peña, estas indicaciones son las siguientes: riesgo de sobredosificación o toxicidad, valorar el cumplimiento del tratamiento; para identificar casos especiales de error, tolerancia al fármaco o biodisponibilidad insuficiente; cuando se adminis-

Cuadro 1.6.2. Parámetros farmacocinéticos de algunos antibióticos

Antibióticos	Vida media ⁽¹⁾	Toma ⁽²⁾	Nivel plasmático ⁽³⁾
Amicacina	2	APD (valle) 3 o después	Valle < 10 µg/mL Pico 20-30 µg/mL
Cloranfenicol	3	APD	10-20 µg/mL (> 25 tóxico)
Gentamicina	2	Como amicacina	Valle < 2 µg/mL Pico 4-8 µg/mL
Netilmicina	2,5	Como amicacina	Valle < 2 µg/mL Pico 4-10 µg/mL
Tobramicina	2	Como amicacina	Valle < 2 µg/mL Pico 4-8 µg/mL
Vancomicina	6	Como amicacina	Valle 5-10 µg/mL Pico 20-50 µg/mL

(1) Horas; (2) tiempo para la toma de muestra (horas); (3) con dosis terapéuticas.
APD: antes de la próxima dosis.

tran fármacos con una relación dosis/efecto imprevisible o poco constante; en enfermedades de tratamiento prolongado (asma, epilepsia); si interesan exactas concentraciones terapéuticas en procesos graves o de control difícil; a fin de confirmar si la pauta terapéutica elegida es idónea, después de reajustar una dosis, para ver si hay correlación entre el nivel sérico obtenido y la respuesta adecuada y lo mismo cuando se trata de controlar una dosis de sobrecarga; empleo de medicamentos de farmacocinética no lineal; administración de fármacos en niños con tolerancia disminuida (afecciones renales o hepáticas); finalmente, en determinadas circunstancias como cobertura de acusación de mala praxis.

Para hacer el *análisis de fármacos en sangre* es importante determinar en qué momento debe ser tomada la muestra (Cuadros 1.6.2 y 1.6.3). En general, el momento idóneo será inmediatamente antes de la próxima dosis (APD) cuando el nivel sérico está en su punto más bajo. En este caso el hallazgo de una cifra sérica insuficiente indicará la necesidad de reforzar la dosificación. Según el concepto de equilibrio estable, para determinar si la dosis obtenida en sangre es suficiente requiere tomar la prueba cuando haya pasado un tiempo correspondiente a 4-5 vidas medias del fármaco. En el caso de rectificación de una dosis mediante su aumento, se volverá a hacer la monitorización una vez pasado precisamente ese mismo tiempo equivalente a 4-5 vidas medias del fármaco, después de la dosificación. Para la vía oral se recordará que el pico máximo plasmático oscila mucho entre 30 y 120 minutos después de la ingestión. La determinación de las cifras máxima y mínima es interesante para los medicamentos de margen terapéutico muy corto. Por el contrario, en los medicamentos de vida media larga, la toma de la muestra tiene menos importancia, en cuanto el equilibrio estable, una vez establecido, va a fluctuar poco (antiepilépticos).

Sería deseable la difusión de métodos de monitorización sencillos, que puedan realizarse con pocos gastos y con escaso material o instrumentos. Existen procedimientos en los que es suficiente obtener una gota de sangre y que ofrecen el resultado en unos 20 minutos. Asimismo, es muy deseable la *monitorización en otros líquidos biológicos*: orina, saliva (teofilina, antiepilépticos, digoxina, tiroxina), cabello (zinc, tiroxina) o LCR.

PAUTAS, GUÍAS, PROTOCOLOS Y ALGORITMOS

La pauta terapéutica siempre debe ser individualizada según las características clínicas de cada paciente. Los incesantes cambios, modas y progresos médicos, en especial en la farmacoterapia, limitan la libertad de prescripción: la información y educación sanitarias de las familias establecen un cierto control; las organizaciones sanitarias están alerta, sobre posibles casos de mala praxis y, sobre todo, el clínico es consciente de la imperiosa necesidad de reciclar sus conocimientos, para una mejor asistencia de los pacientes, siguiendo las normas de la MBE. La información de la industria farmacéutica y las recientes publicaciones deben ser reci-

Cuadro 1.6.3. Parámetros farmacocinéticos de medicamentos antiepilépticos clásicos

	Vida media ⁽¹⁾	Toma ⁽²⁾	Nivel plasmático ⁽³⁾
Carbamazepina	15	APD	4-12 µg/L
Etosuximida	30	APD	40-100 µg/L
Fenobarbital	75	APD	10-40 µg/L
Hidantoína	Variable ⁽⁴⁾	APD	10-20 µg/L
Primidona	8	APD	5-10 µg/L
Valproato	6-8	APD	50-100 µg/L

(1) horas; (2) de muestra para análisis; (3) con dosis terapéuticas correctas; (4) depende de la concentración plasmática (2-20).

bidas con prudencia y sometidas a la propia opinión, en cuanto no siempre lo último aparecido es lo mejor.

En la práctica cada vez es más extendida la utilización de algoritmos, guías y protocolos para efectuar el tratamiento. *Algoritmo*, término derivado del nombre de un célebre matemático (Al-Jwarizmi o Mohamed ben Musa), expresa un conjunto ordenado y finito de operaciones, que permite hallar la solución de un problema. Utilizado en principio en aritmética y álgebra, es empleado a menudo en la medicina actual para designar los *esquemas* que conducen con más garantías y facilidad a una pauta terapéutica o a un diagnóstico correcto.

Protocolos terapéuticos son normas escritas de forma esquemática, pero razonada, para tratar diversas afecciones, seleccionadas sea por su frecuencia, por su gravedad o por la alta complejidad de la terapéutica. Se pretende así: una mejor asistencia médica; facilitar la tarea asistencial de médicos y enfermeras; una actuación más rápida en las urgencias; disminución de los errores y salvaguarda frente a reclamaciones; reunir información útil para la valoración de un nuevo medicamento. Estos protocolos y pautas suelen ser preparados por expertos (locales, nacionales o internacionales) en la enfermedad en cuestión, luego son discutidos y aprobados por comités más amplios (consenso) y, finalmente, controlados y evaluados por las comisiones que velan por la capacidad asistencial y por los aspectos bioéticos de la experimentación clínica para, finalmente, adaptarlos a cada centro o área asistencial. Son numerosos los ejemplos: desde la sepsis neonatal o el distrés respiratorio del prematuro, hasta el tratamiento de las leucemias, tumor de Wilms o linfomas, pasando por la deshidratación del lactante, bronquiolitis, neumonías, crisis asmática o meningitis bacterianas. Sin embargo, sólo un pediatra será, a título individual, el responsable de seguir una guía, algoritmo o un protocolo, de sus resultados y, por tanto, de incluir en él a un paciente.

PRESCRIPCIÓN MEDICAMENTOSA

Antes de recetar. Son criterios básicos: prescribir fármacos de probada eficacia y baja relación entre su acción terapéutica y los riesgos de la misma; que el clínico tenga suficientes conocimientos sobre el medicamento, en su presentación genérica y con las posibles particularidades en la composición de un determinado específico; se elegirá la forma galénica (jarabe, suspensión, comprimido, supositorio, inyectable), la vía de aplicación (siempre que sea posible, la oral) y la dosificación correcta; no se olvidará que todo medicamento puede ser tóxico, tanto por su hiperdosificación, como por los factores de iatrogenia y por las interacciones con otros fármacos, conociendo bien las incompatibilidades, las contraindicaciones, los cuadros de hiperdosificación e intoxicación.

Al extender la receta. Se debe *explicar bien* a la familia, y a veces al paciente (escolar, adolescente), los objetivos que se pretenden alcanzar con la medicación. Se darán además las *instrucciones por escrito*, ya que es muy alta la proporción de familias y pacientes que olvidan lo dicho por el médico en consulta; la escritura será clara y, a ser posible, mecanografiada, conservando copia, tanto con finalidad clínica, como ante eventuales pérdidas o reclamaciones. Hay que *conceder suficiente tiempo* a esta parte del acto médico con todas las *aclaramientos* pertinentes, no

olvidando indagar si el paciente recibe otra medicación, por ser habitual o por asistir a otras consultas de especialistas o por otros motivos, lo que irrogaría perjuicios derivados de la interacción farmacológica. La *vía de administración* debe ser explicada, aunque parezca obvia, ya que las confusiones siguen siendo posibles (ampollas bebibles aplicadas en inyección). La *dosificación* deberá ser trasladada con toda claridad a la familia, teniendo presente su nivel sociocultural (a veces no entenderá los decimales, fracciones y símbolos como mL, mg). El *número de tomas*, la duración de los intervalos y, si es necesario, un horario preciso, no serán olvidados, en cuanto se trata de uno de los aspectos de más difícil cumplimiento en la práctica ambulatoria. El conocimiento de los *efectos secundarios* debe ser trasladado a la familia con la adecuada valoración, evitando la excesiva alarma o ansiedad. La *duración* y los *controles* necesarios quedarán fijados en orden a comprobar la eficacia, los niveles conseguidos y el cumplimiento. Se advertirá sobre los peligros de la automedicación no controlada, con la advertencia de que *no todo trastorno pediátrico necesita medicación*, por la frecuencia de los procesos auto-limitados y la existencia de otras posibilidades de curar.

CUMPLIMIENTO DE LA PRESCRIPCIÓN

Es muy diferente en el medio hospitalario, donde depende del personal especializado y generalmente motivado y en el ambulatorio, confiado a la familia. En este caso queda, en algunos estudios alrededor del 50%.

Factores que influyen en el cumplimiento de la prescripción. Hay factores *médicos*, como la buena comunicación con el paciente y su familia. Otros son *farmacológicos*, según las características organolépticas de la medicina, las instrucciones del prospecto acompañante (pueden perturbar, tanto si son excesivas, como si son insuficientes) y la disponibilidad fácil en farmacias. Si hay dudas, interesa añadir al nombre del específico, el genérico, facilitando la sustitución del mismo. En cuanto a *factores patológicos*, en general facilitan el correcto cumplimiento de la enfermedad aguda, la rápida mejoría del proceso y la experiencia previa de la familia o paciente. Por el contrario, el fracaso será mayor en medicamentos no conocidos, cuando la enfermedad tarda en responder o si se trata de una afección crónica. No se olvidarán los *factores psicológicos*: el rechazo a la medicación puede esconder trastornos psicológicos familiares (llegan hasta el maltrato o el síndrome de Munchausen), la ansiedad, el temor a las medicinas o el miedo a no saber aplicarlas. *Factores sociales*: desde las posibilidades económicas hasta el nivel cultural. Entre ellos se podría incluir la creciente utilización de las *hierbas medicinales*. Con la "vuelta a la naturaleza" y los movimientos ecologistas en las sociedades industrializadas se comprueba un consumo creciente de remedios, que a menudo tienen un antiguo predicamento en zonas geográficas de baja renta. Se difunden como nutrientes o aprovechando sus acciones terapéuticas. Debe ser conocido su empleo en cuanto pueden desplazar la aplicación correcta de una medicación eficaz o ejercer interferencias con su mecanismo de acción. La aparición de sintomatología nerviosa hasta la convulsión en lactantes por la administración de anís estrellado, de una especie asiática, fue una llamada de atención sobre el efecto tóxico directo. En cuanto a la acción indirecta, el espino aumenta el efecto inotrópico positivo de la digoxina, la ginkgo biloba potencia la acción del ácido acetilsalicílico y el hipérico o hierba de San Juan modifica la respuesta a la paroxetina y otros antidepresivos.

El *tratamiento hospitalario* tiene ventajas indudables, pero también numerosos inconvenientes, por lo que debe ser bien ponderado antes de optar por él. Es sabido que el período de especial riesgo está entre los 6 meses y los 3 años, pero en cualquier edad hay posibles problemas con ello. Por ello es necesaria una debida preparación del niño y normas intra-hospitalarias para atenuar el impacto, no ya de la enfermedad y todo lo

debido a ella, sino del propio hospital (capítulos de Pediatría social en Sección 25 y Cuidado del paciente quirúrgico, cap. 27.1). Se advierte que en los hospitales, incluso en los de mayor nivel, no son raros los errores de dosificación y la falta de apreciación de los efectos adversos (véase Weiss, en bibliografía). Asimismo, las normas terapéuticas varían considerablemente en las *urgencias*.

A pesar de tantas advertencias, es preciso terminar recordando que en ninguna otra época los niños han tenido más oportunidades que ahora para recibir una correcta medicación de sus enfermedades y también en ningún otro período el pediatra ha podido contar con mejores remedios para prevenir y curarlas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cochrane Collaboration. www.cochrane.org.
- Costello I, Wong IC, Nunn AJ. A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev* 2004; 30: 647-65.
- Cruz-Hernández M. Fundamentos de terapéutica pediátrica. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía anterior a esta fecha).
- Dawson SA, Spencer A. Informing children and parents about research. *Arch Dis Child* 2005; 90: 233-5.
- De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
- De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002; 347: 2046-56.
- Feranchak AP. Ion channels in digestive health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 230-41.
- Grigg J. Good research conduct. *Arch Dis Child* 2005; 90: 229-32.
- Johnston CC, Filion F, Snider L et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks postconceptional age. *Pediatrics* 2002; 110: 523-8.
- Hill P. Off license and off label prescribing in children. *Arch Dis Child* 2005; 90 (Suppl 1): 17-8.
- Hirschfeld S. Pediatric patients and drug safety. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 122-4.
- Kaushal R, Jaggi T, Walsh K et al. Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr* 2004; 4: 73-81.
- Linnard-Palmer L, Kools S. Parent's refusal of medical treatment based on religious and cultural beliefs. *J Pediatr Nurs* 2004; 19: 351-6.
- Miller DH. A controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
- Pellicer A, Cabañas F. El feto, el recién nacido y los corticoides. *An Pediatr* 2003; 59: 1-5.
- Phillips B. Toward evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child* 2005; 90: 319-20.
- Pociello N, Vilar P, Luaces C. Esofagitis por doxiciclina. *An Pediatr* 2005; 62: 171-3.
- Rodríguez WJ, Roberts R, Murphy D. Current regulatory policies regarding pediatric indications and exclusivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1): S40-5.
- Salas M, Gabaldón O, Mayoral JL et al. El pediatra ante la muerte del niño: integración de los cuidados paliativos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr* 2005; 62: 450-7.
- Silverman WA. La esquizofrénica carrera de un "fármaco monstruo". *Pediatrics* (ed. esp.) 2002; 54: 70-2.
- Sullivan JE, Buchino JJ. Medication errors in pediatrics-the octopus evading defeat. *J Surg Oncol* 2004; 88: 182-8.
- Veliz RA, Caballero de Akaki C. Factores del ambiente psicológico en las unidades de terapia intensiva pediátrica. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67: 33-7.
- Villanueva P, Peiró S, Librero J et al. Accuracy of pharmaceutical advertisements in Medical Journal. *Lancet* 2003; 361: 27-32.
- Weiss J, Krebs S, Hoffmann C et al. Investigación sobre las reacciones adversas en una sala de pediatría. *Pediatrics* (ed. esp.) 2002; 54: 71-80.

1.7 El niño normal

J. Plaza-Montero

Las mayores dificultades para definir la normalidad en la infancia y adolescencia derivan de que se trata de un ser continuamente cambiante por el crecimiento y el desarrollo, características básicas que definen la edad pediátrica. Ello obliga a la consideración de distintas y sucesivas etapas que, aunque de límites no muy precisos, ayudan a definir la normalidad (Fig. 1.7.1). Como es lógico, no cabe admitir en ninguna de ellas como signo de anormalidad la inmadurez, ya que ella misma es inherente a todo ser que aún no ha culminado su maduración. Junto a estas circunstancias cabe considerar también el concepto del *tempo* o tiempo biológico del crecimiento y desarrollo con su marcada variabilidad individual de aceleración. Si a ello se agrega la necesaria consideración integral de un ser humano en todas sus vertientes somáticas, psíquicas y sociales, o de reacciones ante el entorno, la definición de la normalidad alcanza un grado máximo de complejidad. *Niño normal*, según la definición del diccionario de la RAE, sería “el que se halla en su natural estado y se ajusta a norma” en todos y cada uno de los parámetros, mientras que *niño sano* sería, según el mismo diccionario, “aquel en el que su organismo ejerce normalmente todas sus funciones”. Conceptos, por tanto, no enteramente coincidentes ya que cabe admitir como sano a un ser portador de una anomalía, deformidad o desviación orgánica alejada de la norma y, asimismo, un niño dentro de funcionalidad normalmente ejercida puede estar sometido a un alto riesgo y no podrá ser considerado como sano.

LÍMITES DE LA NORMALIDAD

Se admite por consenso *normal* cualquier parámetro que se encuentre estadísticamente dentro de $\pm 2,5$ desviación estándar, ya que entre estos límites estaría el 99% de los casos normales y sólo quedarían fuera de ellos un 0,5% en cada sentido y se trataría de aquellos en los que serían precisas las más variadas determinaciones para ajustar el diagnóstico. Se comprende que la precisión del diagnóstico de normalidad será tanto mayor cuanto más exactos y cuantificables sean los métodos de valoración de los parámetros que se consideren. Podría deducirse que para alcanzar la exactitud del diagnóstico de normalidad habría que considerar una gran cantidad y diversidad de parámetros. En la práctica clínica será eficiente el empleo de un corto número de ellos, pero resultaría inadecuado limitarse a definir la normalidad como ausencia de cualquier signo de anormalidad. Se puede evitar la reiteración de definiciones de los límites de normalidad con las indicaciones de anormalidad que se describen en cada uno de los capítulos del libro a los que el lector puede referirse según el parámetro que considere.

Metodología para conocer la normalidad. Será prácticamente la misma que se describe en el capítulo 1.4 para el diagnóstico pediátrico. Pero conviene señalar la importancia del crecimiento, del desarrollo, estado nutritivo y conducta del niño, puesto que cualquier anormalidad o proceso morboso va a tener una repercusión más o menos marcada sobre los mismos.

Anamnesis. Adquiere una importancia fundamental. Permite valorar la evolución y la tendencia del crecimiento y desarrollo en sus múltiples facetas, así como hacer valoraciones de conductas, ambientes y otros aspectos sociales.

Observación. La directa del niño por parte del pediatra resulta también un método fundamental. Ha de estar basada en una suficiente experiencia de observaciones de niños sanos y enfermos, inicialmente junto a “maestros expertos”, y será dirigida a posturas y actitudes del niño,

tanto espontáneas como derivadas de órdenes, estímulos o invitaciones, a ser posible ante personas del entorno habitual y, sobre todo, de los padres.

Exploración clínica. Con sistemática bien conocida (véase cap. 1.4), permitirá también la obtención de datos valiosos. Los auxológicos van a permitir la definición de la tendencia del crecimiento, sus desviaciones normales y, a través de su integración, permitirán deducir el *estado de nutrición*. Los estados patológicos van ligados en mayor o menor cuantía a una alteración del estado nutricional. Una primera valoración simple del estado de nutrición se puede obtener con el peso del niño y su dispersión respecto a la media para su edad, sobre todo si se compara con la dispersión que muestra en ese momento la talla. La utilización de las simples gráficas de peso y talla con sus desviaciones normales facilitan una primera orientación para agregar a los datos obtenidos con la observación directa del niño. A ello se han de añadir el color y la turgencia de los tegumentos. Una mayor aproximación a la valoración del estado de nutrición puede obtenerse mediante el empleo de gráficas de comparación del peso en relación con la talla en las que una línea de peso medio para cada talla indica la tendencia o norma y sobre ella una desviación de $\pm 12\%$ marca la zona de normalidad, por encima de la cual existiría ya un sobrepeso y, por debajo, una delgadez y una desviación de $\pm 20\%$ definiría la obesidad y la delgadez extrema, respectivamente (Fig. 1.7.2) (para más detalles véanse los capítulos 11.3, 11.10, 11.14 y 13.2).

La valoración clínica convencional puede ser completada en algunos casos mediante la *exploración ecográfica*, ya que permite la valoración morfológica y con el empleo coadyuvante del efecto Doppler, incluso funcional, de muchas zonas y órganos no accesibles a la observación directa. En algún caso especial en el que interese la valoración de la edad ósea, será preciso el empleo de la radiología convencional que informa sobre la aparición y evolución de núcleos de osificación y sobre el estado de los cartílagos de conjunción y de las zonas de calcificación adyacentes (véanse caps. 13.1 y 13.2). En sentido estricto, exploraciones especiales de diagnóstico por la imagen, determinaciones analíticas y pruebas funcionales y endoscópicas, no forman parte de la metodología rutinaria para el diagnóstico de normalidad.

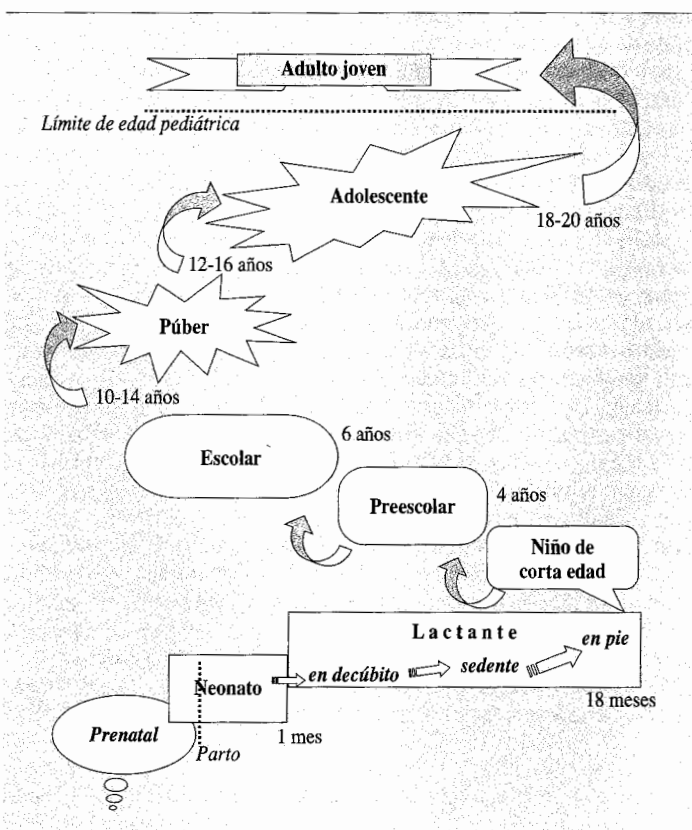


Figura 1.7.1. Representación gráfica de los distintos periodos en la edad pediátrica.

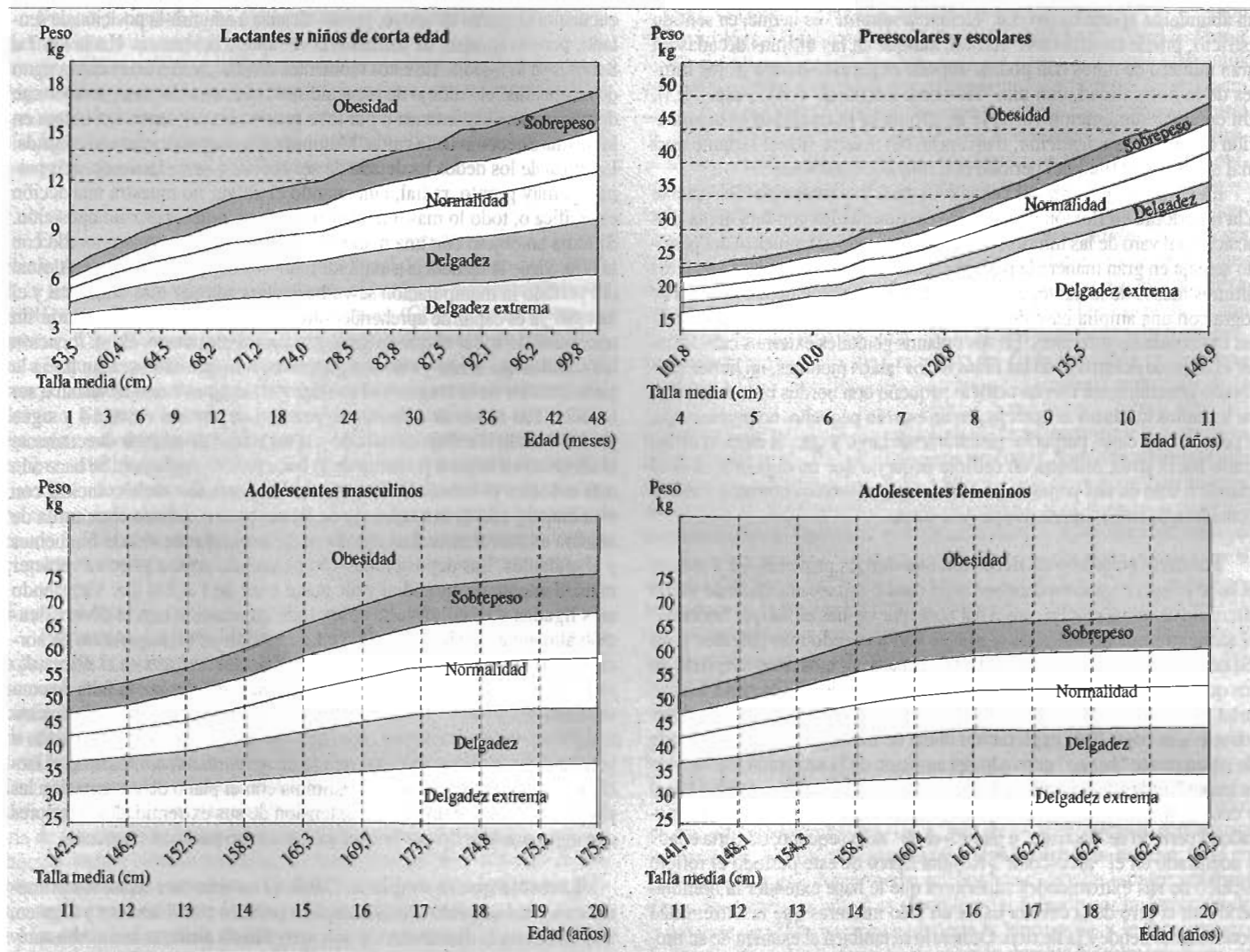


Figura 1.7.2. Datos de normalidad según peso y talla en los diversos períodos pediátricos.

NORMALIDAD EN LOS DISTINTOS PERÍODOS

Parece conveniente recordar las etapas evolutivas de la edad pediátrica, como muestra el esquema de la Figura 1.7.1. Para más datos, véase el capítulo 1.1.

Recién nacido

Un embarazo a término, transcurrido con un adecuado control obstétrico y ecográfico después de una gestación entre la 37 y la 42 semanas en cuyo momento no se aprecia desproporción pelvifetal y que ha tenido lugar en una mujer joven, entre 19 y 35 años, sin antecedentes patológicos de importancia, hace esperar un parto normal. Ello se confirma si a la 37 a 41 semana de gestación se inicia una adecuada dinámica uterina y tras un período de dilatación de 2 a 12 horas se continúa una rotura espontánea de la bolsa de aguas y un período de expulsión que, sin interrupción aparente ni intervención instrumental, da lugar al nacimiento de un niño a través del canal del parto y un alumbramiento de la placenta íntegra, con una duración máxima desde el inicio del trabajo de parto entre 24 y 36 horas. A ello se agrega la aparición de un RN, varón o mujer, con un peso medio de 3.100 g para los niños y de 3.000 g para las niñas y demás características revisadas en el capítulo 2.1. En los momentos inmediatos a la salida del canal del parto el RN emite un primer “vagido o grito respiratorio” que se continúa con movimientos rápidos de respiración superficial, unos 40 a 60 por minuto, y que permiten una oxigenación adecuada de todo el organismo que se traduce por un color progresivamente sonrosado de sus tegumentos y un tono muscular de su tronco y extremidades firme, que a clínicos avezados les permite considerar como de “hipertonía normal”. Todo ello va acompañado de

unos latidos cardíacos rápidos, “taquicardia normal” de unos 100 a 120 por minuto. Poco tiempo después de ocurrido el parto y colocado el RN al lado de su madre, busca el pezón y ejerce, a través de él, una succión intermitente. En pocos minutos caerá en un estado de somnolencia que se alternará con cortos momentos de vigilia para volver a la búsqueda del pecho materno. El ritmo de la alternancia de los estados de vigilia/sueño se va haciendo progresivamente más regular y firme hasta alcanzar una lactancia materna suficiente para una progresión adecuada del estado de nutrición del RN. Si todas estas circunstancias ocurren en el seno de una familia constituida por una pareja estable que ha deseado el acontecimiento descrito, con un nivel socioeconómico fuera del nivel de pobreza e integrada en una comunidad de una sociedad libre, se habrá completado la descripción del promedio de normalidad del RN. Sobre alejamiento de este promedio consúltese la sección de neonatología.

Lactante normal

A partir de la cuarta semana después del nacimiento y superadas las irregularidades de adaptación del período anterior, el niño adquiere esta condición de lactante por el hecho de que su alimentación va a ser exclusiva, y luego predominante, con leche. El crecimiento se manifiesta sumamente acelerado; al final del período su peso se triplica, su talla aumenta alrededor de un 50% de la inicial y su perímetro craneal muestra un incremento de más de la mitad del aumento hasta alcanzar la edad adulta. En la alimentación se distinguen tres períodos: hasta los 4 meses con alimentación láctea exclusiva materna o de inicio, los meses siguientes hasta el final del primer año de alimentación complementaria progresiva o beikost con introducción de nuevos tipos de alimentos y un tercer período después del primer año con alimentación mixta aunque sin dejar de tener

un abundante aporte lácteo. La “*lactancia natural*” es la que, en sentido estricto, puede considerarse normal, aunque en las últimas décadas un gran número de niños han podido superar el período dentro de los límites de la normalidad, con una “*lactancia artificial*” (véase cap. 11.5). Un carácter sumamente variable dentro de la normalidad es la aparición de la primera *dentición*, transitoria. No resulta raro el lactante normal que llega al final del período con sólo 2 a 4 incisivos.

En el *estado general* del lactante destaca una tendencia decreciente a la hipertonía en flexión de las cuatro extremidades con una típica disposición en varo de las inferiores lo que, sobre todo al comienzo del período semeja en gran manera la posición fetal intrauterina; incluso ya en los últimos meses de lactante, cuando alcanza la posición de erecto, ésta se logra con una amplia base de sustentación y curvatura muy evidente de las extremidades inferiores. En sus órganos genitales externos cabe señalar el mínimo desarrollo en las niñas de los labios menores, un himen perforado generalmente con un orificio pequeño con bordes bien definidos; en los niños los testes se aprecian en un escroto pequeño, no pigmentado, y pene con un canal prepucial generalmente largo y que, al intentar arrastrarlo hacia atrás, muestra un orificio pequeño que no deja descubrir el glande o sólo en una pequeña parte del mismo (fimosi normal). Pueden considerarse tres subperíodos en esta etapa:

Lactante echado o en decúbito. Durante los primeros 4 a 5 meses, el bebé pasa el tiempo en decúbito en la cuna o capazo en estado de sueño alternado de forma regular cada 3 ó 4 horas por vigiliadas en las que “reclama” el alimento. Los períodos de vigilia se van haciendo más patentes y, en especial a media mañana y a media tarde, pasa algunos ratos despierto en los que contempla su entorno inmediato y, sobre todo, sus manos a las que mira. Si contactan con algún objeto, lo manipula y contempla hasta llevárselo a la boca. Esta exploración bucal de los objetos va acompañada de un creciente “*babeo*” derivado del aumento de la secreción salival y de la imposibilidad de llevarla hasta la porción posterior de la cavidad bucal y consiguiente deglución, reflejo que no alcanzará hasta no haber superado el período de “*lactante*” e incluso el de “*niño pequeño, de corta edad*” y adentrado en el “*preescolar*”. Resulta típico de este período el reflejo arcaico de sus extremidades superiores que le hace extender la homolateral con el giro de la cabeza hacia un lado mientras que la extremidad contralateral tiende a la flexión. Ordinario es también el examen de su propio cuerpo hasta encontrar sus pies, a los que también manipula e intenta explorar con su boca. La aparición en su campo visual de algún rostro “*conocido*” y en especial el de su madre, provoca cada vez con mayor firmeza una “*sonrisa social*” y un seguimiento con la mirada en un ángulo cada vez más amplio. Y, asimismo, la emisión de unos sonidos que se van haciendo cada vez más “*comunicativos*” y más frecuentes, incluso sin la presencia de ninguna persona. En decúbito lateral se aprecia claramente la “*posición fetal*”, con la característica hipertoniá en flexión. En decúbito prono esta hipertoniá hace que se apoye en sus antebrazos y rodillas y queden levantadas del plano de sustentación sus nalgas.

Las *tomas de alimento* suelen ser aún irregulares, por regla general en número de 5 a 7 en las 24 horas y cada vez se va haciendo más prolongado el descanso nocturno, no resultando raro que alcance las 6 a 8 horas. Sin embargo, en muchos niños se encuentra matizado por llantos e intranquilidad frecuente, consecutivos a “*cólicos*” que en algún caso obliga a medidas paliativas y a la reconsideración cuidadosa de la normalidad (véase cap. 15.17). La *evacuación de los emunctorios* resulta totalmente anárquica y frecuente durante todo el subperíodo. Las deposiciones suelen ser postprandiales, por regla general en número de 3 a 5 en las 24 horas. Su aspecto en el lactado al pecho suele ser fluido y de color amarillo-oro, mientras que en el lactado con biberón suelen aparecer en menor número, de mayor consistencia y color amarillo más claro; pero en ambos casos sin moco y bien ligadas. En estos primeros meses de la vida se debe prestar atención a cualquier signo de desviación (alerta) de las funciones de captación de los estímulos exteriores, en especial a través de la visión, audición y la relación del niño con el ambiente.

Lactante sentado. A partir de los 4 a 5 meses el lactante echado en su cuna o capazo comienza con reiterados esfuerzos por levantar su cabeza y la parte superior del tronco del plano de sustentación; lo logra cada vez con mayor firmeza. Comienza a conseguir variar de decúbito y, si

encuentra un punto de apoyo, pronto alcanza a adquirir la posición de sentado, pero es incapaz de mantenerla sin apoyo del tronco. Hacia los 7 u 8 meses ya lo logrará. En estos momentos resulta característico como signo de normalidad el “*reflejo de paracaidista*”: cuando el lactante sentado cae de una manera espontánea o por leve presión lateral, lanza sus brazos en la misma dirección de la caída. Manipula con mayor destreza los objetos. La pinza de los dedos ha dejado de ser cubital y se va haciendo más palmar y, muy pronto, radial, aun cuando el pulgar no muestra una acción específica o, todo lo más, un acercamiento al índice, pero sin oposición. Si toma un objeto con una mano suelta el que pueda tener agarrado con la otra. Sigue la tendencia a explorar todos los objetos con la boca. Al final del período la manipulación se va haciendo cada vez más unilateral y el lactante ya es capaz de aprehender otro objeto que le llame la atención sin necesidad de soltar el que tenga sujeto con la otra mano. En su *locución* los sonidos que emite ya no son guturales, sino que evolucionan hacia la parte anterior de la lengua y el paladar y en algunos casos alcanzan a ser labiales. Las *tomas de alimento* se reducen en muchos casos a 4 y sigue predominando el reflejo de succión y la necesidad de adquirir directamente el alimento en la parte posterior de la boca para su deglución. Se hace aún más evidente el babeo. El comienzo de la dentición suele coincidir con esta etapa y con él la tendencia de llevar todo a la boca se acentúa de manera extraordinaria. Las *emisiones de orina* siguen siendo frecuentes y abundantes. Las deposiciones van perdiendo poco a poco su carácter marcadamente postprandial y alcanzan a ser de 1 a 3 al día. Van siendo más ligadas y su color varía sobre todo en relación con la diversificación alimentaria (véase cap. 11.7). La atención en el diagnóstico de normalidad debe ir dirigida de manera especial a los *retrasos en el desarrollo psicomotor* que constituyen verdaderos *signos de alarma*: la falta de consecución de cambios espontáneos de la posición de decúbito, que no mantenga claramente de manera espontánea y firme la posición de sentado o la falta al final del período del *reflejo de apuntalamiento*: cuando al lactante sujeto por sus axilas se le estimula con el plano de sustentación las plantas, se produce una fuerte extensión de sus extremidades inferiores que logra mantenerlo por breves momentos en posición de erecto.

Lactante que se desplaza. Desde el noveno mes hasta los primeros meses del segundo año. Se desplaza primero con el arrastre y el ganeo, más tarde con la deambulaci3n con apoyo hasta alcanzar la marcha autónoma, sin apoyo. La funci3n que define el período es el desplazamiento en el espacio para el que cada niño adopta su peculiar estilo: unos lo inician mediante el “*volteo*” o giro alrededor del eje de su cuerpo, otros mediante la “*reptaci3n*” o el “*arrastre*” con sus múltiples variedades, o el “*ganeo*” e incluso niños normales pasan directamente de la posici3n de sentado a la de la marcha con apoyo previa adopci3n de la posici3n de erecto (véase cap. 13.3). Al final del período prácticamente todos los niños normales son capaces de lograr por sí mismos la posici3n de erecto con apoyo y comenzar la marcha bípeda. La *manipulaci3n* se hace con pinza madura, al principio con pinza primitiva y enseguida con la oposici3n del pulgar y la pinza fina, aun cuando la mayoría de los niños la realizan con la separaci3n del resto de los dedos. En los últimos meses el lactante es capaz de lanzar el objeto aprehendido. En la *locuci3n* los sonidos emitidos comienzan a ser bilabiales y, con mucha frecuencia, claramente bisilábicos. En la mayoría de los niños son sílabas repetitivas y en muchos de ellos representan ya palabras bisilábicas en ocasiones relacionadas con algo o alguien del entorno. No resulta obligado, sin embargo, para la concepci3n de normalidad el que emita verdaderas palabras.

Las *tomas de alimento* han adquirido un ritmo bien definido, generalmente en número de 4 en las 24 horas. El niño ya es capaz de beber, lo que significa el llevar sólidos o líquidos desde la parte anterior de la boca hasta la posterior para la degluci3n. El babeo continúa siendo evidente dada la abundancia de la secreci3n salival. La *evacuaci3n de los emunctorios* continúa con las mismas características del período anterior. El sueño va adquiriendo un predominio nocturno con períodos de vigilia prolongados durante las horas diurnas. En gran número de niños persiste aún un período de vigilia nocturna durante el cual emite sonidos y muchos llanto, bien por sensaci3n de hambre, bien por requerimiento de presencia de la madre. Los signos de alarma para el diagnóstico deben basarse fundamentalmente en los déficit de respuestas interactivas con las personas del entorno inmediato.

El niño de corta edad

Comprende desde mediados del segundo año hasta el comienzo del cuarto año de vida. Así fue denominado por la CE en sus "Recomendaciones para la alimentación infantil", aunque se utilizan a menudo otros términos. Con la culminación de esta etapa termina el período de adquisición de los automatismos motores de la estática y dinámica corporal, la prehensión y el lenguaje, que forman el núcleo fundamental del desarrollo psicomotor. Durante este período tienen lugar unos cambios en la "arquitectura corporal" que conviene resaltar porque en ocasiones representan dudas de normalidad. El "pie plano" típico del lactante, que nunca llega a ser plano-valgo, es decir, apoyo exclusivo en su borde interno en posición de erecto, va adquiriendo una arcada anteroposterior. Pero la laxitud de los tejidos del pie hace que esta arcada sea aún muy poco ostensible. Las extremidades inferiores van perdiendo rápidamente su disposición en varo para pasar a presentar una tendencia al genu-valgo, que perdurará en los comienzos del período siguiente y podrá considerarse normal si la distancia intermaleolar en posición de erecto no sobrepasa los 7 cm. La columna vertebral muestra una lordosis lumbar que se acentúa por la disposición en anteversión de la pelvis, que va a conservar durante estos dos años y parte del período siguiente, con abdomen prominente respecto al tórax. Los *órganos genitales externos* no sufren grandes variaciones. En los niños el orificio prepucial se va haciendo más elástico y en los intentos de retirarlo hacia atrás se aprecian claras adherencias del prepucio con el glande, totalmente normales y cuya desaparición pueden favorecer prudentes medidas de higiene cotidiana.

La mayoría de los niños alcanzan en esta etapa el *control diurno de la evacuación de los emunctorios*. Las deposiciones suelen ser ya formes y en número de una cada 24 a 36 horas, pero tampoco son raros los niños normales que realizan una o dos deposiciones diarias pastosas, aunque espesas. Mayor variabilidad se encuentra en el control de la micción. Aunque con algún que otro "accidente con aviso fuera de tiempo" del deseo de orinar, la mayoría logrará el control de la micción en vigilia a comienzos del tercer año. La enuresis nocturna resulta fisiológica (véase cap. 22.8). El *sueño* persiste con las características de las etapas de lactante. El período de vigilia nocturna se acentúa y le lleva en muchos casos a levantarse de la cama e ir a buscar la cama de sus padres o de sus hermanos mayores, lo que sugiere la existencia de ensueños que suelen rememorar vivencias de vigiliadas inmediatamente anteriores. La entrada en la fase de sueño es brusca y no precedida de la fase de somnolencia como en el sueño maduro. Durante el sueño son frecuentes los cambios de posición corporal y movimientos bruscos de las extremidades. El despertar es también brusco y sin somnolencia. No resultan raros en este período los terrores nocturnos, la somniloquia e incluso el sonambulismo (véase cap. 22.11).

Niño preescolar normal

En el cuarto año de la vida culmina la estrecha relación del desarrollo intelectual y psíquico con el desarrollo motor. Se han alcanzado los automatismos genéticos y los que a partir de entonces se alcancen lo harán por aprendizaje a través de reiteración, pero sin base en reflejos arcaicos: ha terminado el desarrollo psicomotor. Se amplía claramente el *ambiente social* en que se mueve el niño. Comienza por la asistencia al parvulario o al jardín de infancia. Sus actividades empiezan a desarrollarse en grupo y dirigidas por un adulto, en forma de canciones, danzas o *juegos* que pasan a ser colaborativos o cooperativos, pero sobre todo intercambiantes, ya que la presencia o participación de cada uno de los niños no resulta imprescindible para el curso de los mismos. Sólo a partir de los 5 años comenzarán a ser organizados y durante su desarrollo se van a ir definiendo con claridad las distintas tipologías de participación social. Hacen referencia a "jefes" o "conductores" que aportan la mayoría de las decisiones del grupo; de "colaboradores" que cooperan con entusiasmo con el "conductor"; de "tolerados" que intervienen con entusiasmo en el juego con seguimiento fiel de las indicaciones del "jefe" y los "rechazados" o "díscolos" que, por su conducta o impericia, no siguen las normas y encuentran dificultades para su integración en el juego. A pesar de la tendencia señalada a la persistencia de las tipologías, debe evitarse un encasillamiento, pues nada es tan variable como la evolución desde la inmadurez hacia la maduración. Cabe señalar también en esta etapa el inicio del uso de lápiz o tiza y con él el entusiasmo por el dibujo espontáneo.

El *crecimiento físico* sigue en este período una aceleración bastante homogénea (véase cap. 13.2). La *dentición* suele mostrar una aparente calma, completándose la erupción de incisivos y culminando con la aparición de los primeros molares de la erupción definitiva y en algunos niños con el inicio de caída de incisivos medios superiores. Las tomas de alimento suelen entrar ya en el ritmo familiar. Muchos niños realizan una 5ª toma a media mañana. En todas las tomas suele ser ya evidente un buen manejo de los utensilios. Las relaciones con otras personas, si no ha habido un acostumbamiento previo por asistencia a la guardería, jardín de infancia o parvulario, suele tener un inicio algo tormentoso, aunque por regla general suele ser pasajero y pronto se acepta la relación con profesores y compañeros. Se manifiesta un nuevo fenómeno, el miedo. Hasta entonces el niño ha mostrado rechazo a lo desconocido, pero las verdaderas reacciones de miedo, que va unido al inicio de una nueva función psíquica, la imaginación, corresponden a esta etapa. Al comienzo se trata de un miedo irracional ya que el niño no sabe a qué tiene miedo y en sus locuciones se oyen con frecuencia expresiones como miedo a la calle, miedo a los viejos o miedo a la gente. Presenta un acelerado enriquecimiento en palabras junto con un perfeccionamiento progresivo en la pronunciación, aunque aún son frecuentes dificultades para la pronunciación de ciertas consonantes como la "r" o la "t" y tampoco son raros en niños normales ciertos fenómenos como "ecolalia", repetición de sílabas o palabras, en especial al comenzar las frases, que muchos interpretan como tartamudez pasajera.

En la *postura corporal* desaparece la prominencia del abdomen sobre el tórax en posición de erecto, así como la anteversión de la pelvis por hiperlordosis lumbar. Al final del período suele haber desaparecido o disminuido el genu valgo y se hace patente la arcada anteroposterior del pie, aunque se conserva cierta laxitud. El *control de esfínteres* suele ser pleno en vigilia. Las heces son formes y se evacúan en la mayoría de casos con una deposición cada 24 horas. Por regla general el niño llega a alcanzar una independencia en la higiene casi perfecta, pero no es infrecuente que requiera alguna ayuda. La *enuresis nocturna* ocurre aún con cierta frecuencia. Pero en muchos de estos casos se suelen alcanzar períodos libres de días e incluso de semanas. El *sueño* muestra aún características diferenciales. En gran número de preescolares la inducción al sueño es brusca, sin signos de somnolencia previa, y alcanza grados intensos de profundidad. También la transición a la vigilia desde el sueño suele ser brusca. Prácticamente en todos los casos ha desaparecido el período de vigilia nocturna y el sueño se inuestra como un período homogéneo. Con cambios de postura más o menos marcados, el niño permanece dormido durante 10 a 12 horas. Son posibles ciertos fenómenos oníricos como el terror nocturno, la somniloquia y el sonambulismo (véase cap. 22.11).

Escolar normal

Cumplidos los seis años el niño comienza la asistencia a la escuela primaria. Empieza el aprendizaje sistemático y amplía ostensiblemente sus relaciones sociales. Se desarrolla en el niño la figura del maestro, diferenciada de la de cuidadores, prolongación de la figura materna. También aparece la figura de amigos y compañeros que antes eran "otros niños". Interviene en juegos organizados, de grupo, y éstos se van haciendo cada vez más complejos y estables. Acepta bien la disciplina en ellos como paralelamente acepta la actividad escolar. Las relaciones familiares suelen ser tranquilas y al comienzo la figura materna sigue siendo el "patrón-guía", aun cuando comienza a destacar la figura paterna (cobijo, apoyo, imitación). Su *crecimiento* hacia los siete años suele mostrar una aceleración, algo más marcada en los niños que en las niñas. La aceleración del crecimiento se hace en especial a costa de las extremidades inferiores, que llegan a alcanzar el 50% de la talla. En las extremidades superiores el crecimiento tiene lugar en especial en el brazo, mientras que el antebrazo crecerá especialmente en el período puberal. La *brazada* llegará a superar a la talla gracias al crecimiento de los brazos. La *dentición* sufre los mayores cambios hacia la dentición definitiva, pero con gran variabilidad individual en su cronología. El sueño sigue con una duración ininterrumpida de 10 a 11 horas. Comienza a manifestarse el período de somnolencia antes de caer en el sueño profundo. Son relativamente frecuentes las pesadillas que al comienzo del período suelen ser terroríficas; pero más adelante suelen representar reviviscencias de actos cotidianos. El despertar es, muchas veces, espontáneo.

En su *desarrollo social* adquiere con rapidez habilidades motoras: es capaz de subir y bajar escaleras alternando ambos pies en cada escalón. Al

principio lucha con frecuencia con sus hermanos y amigos. Hacia los 7 años ya regula mejor sus ímpetus motores y comienza el aprendizaje de habilidades como el patinaje o montar en bicicleta. Hasta los 8 años los intentos de coordinación visual-manual fina son continuos. A partir de esta edad coge el lápiz con soltura y es capaz de escribir correctamente; en sus dibujos logra mantener las proporciones y comienza a manifestar cierta perspectiva. Esta habilidad se manifiesta también en su higiene corporal, lo mismo que en el manejo de los utensilios para la toma de alimentos.

En la *esfera afectiva*, hacia los 6 años se manifiesta con un cierto desequilibrio: se muestra bueno y malo, dulce y cruel, protector y agresivo hacia los demás, como un impulso que le hace aparecer como irritable y rebelde. Lloro fácilmente y es presa de accesos de cólera. Casi de inmediato es capaz de mostrarse bondadoso y generoso. La expresión de sus sentimientos de celos muestra estas mismas alternancias. Hacia los 7 años es más introvertido y se muestra como un sentimental. Sus estados de cólera se traducen a veces por violencia con lo que tiene en las manos, pero con frecuencia le llevan a encerrarse en el silencio. No es raro que el escolar se queje de dolor de cabeza y abdomen. Hacia los 8 años suele manifestarse en una forma más expresiva. Tiende a exagerar y dramatizar las situaciones. Desarrolla a veces sentimientos de culpa que no raras veces derivan en accesos de llanto. Más frecuentes son los estados de euforia; que pueden manifestarse por accesos de risa. Hacia los 9 años alcanza de nuevo un mayor equilibrio; es aún impresionable y explosivo, pero ya es capaz de criticar sus propios actos. Los sentimientos de miedo se hacen más concretos y le asusta fundamentalmente la posibilidad del fracaso y de sus propios errores. Se complace en meter miedo a sus hermanos y a otros niños más pequeños.

Las *capacidades intelectivas*, como la atención y la memoria, van teniendo una progresión evidente, en especial después de los 7 años, una vez superada la etapa expansiva del primer año de la escuela. Lo mismo se puede decir de la esfera volitiva. Conceptos de propiedad, verdad, bondad, justicia, muerte o divinidad, van siendo adquiridos por el escolar. Su escala de valores no coincide con la del adulto; por regla general adquiere mucho antes el concepto de la cualidad moral que la serie de conveniencias o modales sociales. El concepto de propiedad tiene un auge evidente hacia los 7 años. Comienza colecciones de objetos y es capaz del intercambio de los mismos mediante el trueque e incluso presenta el impulso de desprendimiento mediante el regalo consciente. Hacia los 8 años ignora en gran manera la propiedad ajena y no resulta raro que se apropie de dinero ajeno para invitar a los amigos. Hacia los 7 años emplea menos mentiras y le preocupa la maldad del engaño. Hacia los 8 años tiende a exagerar y fanfarronear pero, consciente de lo que es verdad, procura comprobar si se han aceptado sus historias. En cuanto al concepto de bondad, hasta los 7 años no parece existir otro que el que es bueno todo lo permitido y malo lo prohibido. Hacia los 8 años suele aparecer el concepto generalizado del bien y del mal y comienza a manifestar sentimientos de culpabilidad. A esta edad tiende ya a culparse de sus propios actos y no culpar a otros. Sin embargo, hacia los 9 años aparece tendencia a desquitarse de los castigos recibidos criticando o maltratando a los demás. Empieza a ampliarse progresivamente el concepto del pasado y del futuro, aunque hasta los 9 años no suele comprender bien las gradaciones de lo pretérito. Desde los 6 años distingue la lateralidad de su propia derecha e izquierda. Hacia los 7 u 8 años comprende el horario del reloj y alcanza una correcta orientación espacial. A los 6 años aprende a contar de uno en uno y de diez en diez hasta 100; suma números dígitos hasta 10 ayudándose de los dedos. Hacia los 7 años amplía la capacidad de sumas y restas hasta 20 y alcanza a contar hasta 100 de dos en dos y de cinco en cinco. Hacia los 8 años cuenta de tres en tres, de cuatro en cuatro y comienza a aprender la multiplicación y la división. Por lo que se refiere a la *diferenciación de género o sexo*, el escolar pasa a veces por un período de indiferenciación, pudiéndose vestir con ropas propias del otro sexo y manifestando deseos de pertenecer a él. Hacia los 8 años comienza una separación espontánea en los juegos y una tendencia a aumentar las diferencias, llegando al rechazo por el sexo opuesto, pero al propio tiempo va creciendo el interés por todo lo relacionado con la procreación.

Prepúber normal

Las problemáticas en el diagnóstico de normalidad derivan de ser una etapa de transición o de preparación para la pubertad, de inicio tan diverso

en el tiempo. Por una parte las niñas en general, cuyo crecimiento en peso y talla se ha visto desbordado por el de los niños en la etapa escolar, comienzan con una aceleración de su desarrollo que las lleva a alcanzar la pubertad unos 2 años antes que los niños. En el final de la etapa, en ambos sexos se suele observar una desaceleración que suele presagiar el inicio real de la pubertad. Manifestaciones endocrinas de evidente carácter androgénico, definen este período al parecer en clara relación con un aumento de los andrógenos suprarrenales que, ya en el período escolar hacia los 7 años, fueron responsables de la aceleración del aumento en estatura, y ahora se definen por un aumento del vello (véase cap. 13.13) y también un signo que da origen a ciertas dudas como el *botón mamario*: en las niñas es aceptado de modo natural como signo de inicio de un desarrollo normal, pero en los niños a veces constituye motivo de preocupación.

Adolescente normal

Con la pubertad comienza también la adolescencia. No se van a describir aquí los cambios somáticos y funcionales que pueden encontrarse en otros capítulos, pero cabe adelantar las claras diferencias en nutrición entre los dos sexos, con un desarrollo exuberante más o menos ostensible de la masa muscular en los varones y un desarrollo más marcado de la grasa subcutánea en las niñas y con un aumento de la talla más acentuado en los primeros. Interesa señalar como signos diferenciales de normalidad las variaciones que ocurren en el ambiente social del adolescente y también las características variaciones en su comportamiento. El entorno social del adolescente muestra un claro distanciamiento de la esfera familiar. En los primeros momentos suele aparecer la figura del "amigo/a íntimo/a", confidente que puede facilitar la separación de las figuras parentales. La independencia en el ambiente escolar se marca por la responsabilidad que conlleva la enseñanza superior. Pronto ocurre la integración en el *grupo*, que va a adquirir la mayor importancia como apoyo de tendencias y rebeldías (véase cap. 13.5). De modo paralelo van sucediendo en las relaciones familiares las huidas y enfrentamientos que jalonan el parto definitivo del adolescente, que le insertará en una sociedad que no llega a comprender en toda su amplitud. Se va desarrollando con intensidad la capacidad de juicio, al comienzo con gran hipertrofia de la autocrítica. Su capacidad intelectual dispone ya del mecanismo del pensamiento abstracto, que le permite el razonamiento basado en hipótesis y la falta de experiencias le lleva a una utilización continua de la imaginación y fantasía en su gran curiosidad por conocer lo ignoto, muchas veces sin la suficiente valoración de los riesgos que conlleva la lógica falta de experiencia.

Todos estos fenómenos combinados sitúan al adolescente en un estado de grandes dudas, que le llevan muchas veces a actuaciones contradictorias difíciles de explicar para los adultos. En la adolescencia precoz se ha señalado como normal la tendencia al ensimismamiento que aleja con frecuencia al adolescente de la realidad ambiental. El descubrimiento del sexo y las tendencias anteriores jalonadas de timideces, temores y angustias, que en algunos casos se expresan por cierta ambivalencia, se mezclan con desconocimiento, fantasías y deformaciones del concepto de la propia imagen corporal. Punto crucial para ser tenido muy en cuenta y llenado de comprensión por parte de los adultos. Como hechos para-fisiológicos pueden citarse en las púberes las irregularidades menstruales de los primeros 12 a 18 meses de la menarquia y, en los púberes, las poluciones nocturnas y la masturbación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM. Medicina de la adolescencia. Madrid: Ergon, 2004.
- Castells P. Guía práctica de la salud y psicología del niño. Barcelona: Planeta, 2001.
- Cruz-Hernández M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Cruz-Hernández M. El niño normal. Desarrollo psicosocial y crecimiento. En: García-Caballero C, González-Meneses A. Pediatría Social. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000. p. 243.
- Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología pediátrica. Buenos Aires: Ed. Panamericana 1997.
- Illingworth RS. The normal child. 9ª ed. Edimburgo: Ed. Churchill-Livingstone, 1987.
- Plaza J. El niño normal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Plaza J. El niño normal. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon 2003. p. 32-7.
- Plaza J. Niños y adolescentes normales. Puericultura de 0 a 20 años. 3ª ed. Ed. JIMS (en prensa).

2.1 Características del recién nacido normal

M. Cruz-Hernández, F. Botet-Mussons

Cuanto más cerca esté el momento del nacimiento, más acusadas serán las diferencias anatómicas, fisiológicas y especial manera de reaccionar del recién nacido (RN) frente a las noxas patógenas. La fisiología peculiar de este período condiciona, en buena medida, que las enfermedades comunes al resto de la infancia presenten características muy especiales en su etiopatogenia, expresión clínica, modalidades evolutivas y posibilidades terapéuticas, junto a la existencia de procesos patológicos propios de esta primera fase de la vida extrauterina. En general, la patología del RN sorprende por su gravedad, ya que el 50% de la mortalidad infantil ocurre durante este período, por el carácter atípico de sus manifestaciones clínicas y por la necesidad de una terapéutica inmediata. Asimismo, hay que tener presente la elevada morbilidad durante el primer mes de vida, las frecuentes secuelas que deja esta patología, ante todo en el sistema nervioso, y la interdependencia patológica con el feto. Para la correcta interpretación de estos hechos es necesario empezar por conocer bien el RN normal, teniendo en cuenta que se está en una época de grandes cambios que repercuten en toda la neonatología. Unos son intrínsecos al propio RN. Otros muchos son de naturaleza ambiental, como las nuevas maneras de iniciar la vida intrauterina (fertilización asistida) y el nacimiento, con el incremento de cesáreas, la anestesia durante el parto o la moda peligrosa del parto en el agua.

ESTADOS NEONATALES

El estado del RN viene definido por su edad gestacional, peso y patología, teniendo más del 80% de ellos un estado neonatal normal.

Edad gestacional. De forma convencional es el tiempo transcurrido desde el primer día de la última regla hasta el nacimiento, y se consideran siempre semanas completas; de forma convencional se establece que la gestación a término son 40 semanas. A efectos clínicos el *RN a término* tiene entre 37 y 42 semanas de gestación. Si tiene 36 o menos semanas se trata de un pretérmino y si tiene 42 o más semanas, de un postérmino o postmaduro.

Peso. Debe valorarse en relación con la edad gestacional y es adecuado cuando está entre los percentiles 10 y 90. Estos valores representan aproximadamente para un niño a término cifras entre 2.500 y 4.000 g. Cuando es inferior al percentil 10 se trata de un RN de bajo peso para su edad gestacional; por el contrario, un peso superior al percentil 90 es elevado para la edad de gestación. Genéricamente puede llamarse *bajo peso* al que tiene menos de 2.500 g y *macrosoma* al que pesa más de 4.000 g, que son los valores correspondientes aproximadamente al p10 y p90 del RN a término.

Patología. El RN normal no presenta trastornos patológicos. El niño con patología tiene alteraciones de diversa etiología (anoxia, traumas, signos de infección, hemorragias, ictericia, etc.). La enfermedad es probable cuando al nacer presenta un riesgo elevado de manifestar enfer-

medad, lo que puede estar en relación, ante todo, con la madurez y edad gestacional o bien con una serie de factores preconceptionales, gestacionales, maternos, fetales, obstétricos y neonatales, que hacen que se considere al RN de alto riesgo, necesitando una mayor vigilancia. A los datos clínicos se pueden unir otros complementarios para dictaminar sobre este punto, por ejemplo, para predecir si la ictericia puede llegar a niveles anormales.

Valoración del estado neonatal. Debe efectuarse a través de: a) *anamnesis* que incluya datos maternos, obstétricos y perinatales; b) *exploración clínica* completa del RN, como método básico y común a toda edad, así como puntuaciones diversas, como el test de Apgar (cuyo valor persiste a pesar de algunas críticas) o el de Silverman; c) *determinación de la edad gestacional*; d) *valoración del peso*, para lo que conviene disponer de tablas adecuadas. Con estos conceptos se clasifican los RN en nueve grupos como refleja el Cuadro 2.1.1 y así el *estado neonatal normal es el niño a término, de peso adecuado y sin trastornos patológicos*.

Es muy conveniente conocer bien las características anatómicas y fisiológicas, ya que algunas pueden parecer anormales, cuando en realidad son propias de esta edad, a veces raciales y ciertos trastornos del RN son desviaciones extremas de estas mismas peculiaridades fisiológicas. Se incluyen algunas anomalías menores que, por su carácter benigno, se consideran variantes de la normalidad.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Peso. Al nacer, en nuestro medio es de 3.300 g a 3.500 g. Está sometido a variaciones que dependen del sexo (los niños pesan más que las niñas), de la constitución de los padres, estación del año (los niños nacidos en los meses fríos suelen pesar más), situación social de los padres (madres malnutridas o con hábitos tóxicos por tabaco, alcohol u otras drogas), raza, patología materna o de la gestación y otros factores discutibles, como el trabajo materno o la altitud sobre el nivel del mar. El peso sufre durante los primeros días después del nacimiento la llamada "pérdida fisiológica", que alcanza aproximadamente el 10% y empieza a recuperarse a partir del 5º día, para llegar al 9º ó 10º día a ser igual que al nacer. Esta disminución de peso está condicionada por la pérdida de líquidos e insuficiente ingesta en los primeros días. Una pérdida exagerada de peso los primeros días, aparte de una insuficiente alimentación y excesivo abrigo o calor ambiental, hará pensar en un edema previo del neonato, aunque no sea ostensible clínicamente, tal sucede en los prematuros, macrosomas, hijos de madre diabética o nefrótica y en la enfermedad hemolítica. El nacimiento del primer hijo hacia los 35 años de edad de la madre en los países occidentales hace que el peso al nacer sea más bajo, lo mismo que aumentan los prematuros.

Cuadro 2.1.1. Clasificación de los estados neonatales

Categoría	Edad gestacional	Denominación
1	< 38 semanas	Pretérmino pequeño para edad gestacional
2	< 38 semanas	Pretérmino adecuado para edad gestacional
3	< 38 semanas	Pretérmino grande para edad gestacional
4	≥ 38 semanas	A término pequeño para edad gestacional
5	≥ 38 semanas	A término adecuado para edad gestacional
6	≥ 38 semanas	A término grande para edad gestacional
7	≥ 42 semanas	Postérmino pequeño para edad gestacional
8	≥ 42 semanas	Postérmino adecuado para edad gestacional
9	≥ 42 semanas	Postérmino grande para edad gestacional

Longitud. En el niño normal es al nacer por término medio de 50 cm, con diferencias relacionadas con los mismos factores que condicionan el peso. El límite inferior normal es de 46 cm y si es menor lo más probable es que esté relacionado con prematuridad o retraso de crecimiento intrauterino. Es un índice de menor valor que el peso para calcular la edad gestacional.

Perímetros. El *cefálico* es de 34 cm y el *torácico* a nivel de mamilas suele ser unos 2 cm menos (32 cm). En casos de posible megacefalia tiene interés la determinación de la talla sentado o longitud del tronco y cabeza, que en el RN normal debe ser igual al perímetro craneal máximo. Las variaciones normales de estos dos perímetros fundamentales no son grandes, aunque varían algo con las proporciones corporales. La *disminución del perímetro craneal* hará pensar en prematuridad, microcefalia o craneostenosis. Un aumento en proporción similar indica *megacefalia* (hidrocefalia, derrame subdural). En ausencia de patología craneal, el perímetro cefálico es el *mejor índice somatométrico para calcular la edad gestacional*. Con la posición en decúbito supino (panza al aire) para prevenir el síndrome de muerte súbita, pasado el período neonatal, puede producirse una deformidad adquirida o plagiocefalia. El *perímetro del brazo* junto con el pliegue del tríceps informa sobre el estado nutricional.

Maduración ósea. En el momento del nacimiento, la mayoría de los RN a término tienen *seis puntos secundarios de osificación*: el de la epífisis inferior del fémur, el superior de la tibia, el de la epífisis proximal del húmero y tres del tarso (calcáneo, astrágalo y cuboides), pero hay amplias variaciones individuales, de manera que en un 20% de los casos aparecen sólo los núcleos de osificación femoral y el tibial. Existen lógicas diferencias según la edad gestacional.

Estado nutricional. Durante la época neonatal se valora principalmente por el peso, ya que es reflejo de la masa global. El índice más utilizado es *peso según edad gestacional*, que indicaría el peso esperado para una edad determinada; si es inferior al percentil 10 se considera desnutrición. Es útil poder diferenciar la malnutrición aguda de la crónica, para lo que sirve la relación peso/longitud, ya que es relativamente independiente de la edad gestacional: cuando disminuye el cociente se habla de malnutrición crónica o fetal.

$$\text{El índice ponderal de Röhrer} = \frac{\text{Peso en g} \times 100}{\text{Longitud en cm}^3}$$

es el equivalente del cociente peso/longitud en el RN. No obstante, esta relación no valora específicamente los compartimientos corporales, lo que se realiza mediante el *pliegue adiposo cutáneo*, medida representativa de la grasa subcutánea y reflejo de toda la grasa total. Se considerará que hay depleción de grasa cuando es inferior a los percentiles 10 ó 5 según los autores. El *perímetro braquial* refleja, tanto la masa grasa como la muscular del brazo. A partir de estos datos se pueden obtener el perímetro muscular, área muscular y área grasa del brazo mediante fórmulas matemáticas o el nomograma de Gurney y Jelliffe. Son aconsejables las tablas de Alonso y Armada (Madrid, 2002).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Aspecto general

El RN es macrocéfalo, braquítico y macroesplácnico: la macrocefalia es llamativa (en el esquema de Stratz la cabeza corresponde a 1/4 de la talla en el RN, mientras que en el adulto sólo representa 1/8); braquítico quiere decir que las extremidades son pequeñas en relación con el resto del organismo; el punto medio del cuerpo, que en el adulto se halla a nivel del pubis, en el RN está a la altura del ombligo; la macroesplancia es la responsable de que el vientre sea grande y abombado, sobrepasando el nivel torácico, lo que persiste hasta los 3 años de edad.

Cabeza. La *fontanela* mayor está abierta claramente. A veces se puede apreciar también la posterior y las suturas. El cráneo se moldea durante el parto y suele tener una forma ovalada o "apepinada". Es frecuente

encontrar una tumefacción discreta de las partes blandas, que constituye el llamado *caput succedaneum* o tumor del parto. Deberá distinguirse del cefalohematoma o hemorragia subperiosteal. Puede, asimismo, presentarse un *acabalgamiento de los parietales*, con la consiguiente reducción del tamaño de las fontanelas, que incluso son inapreciables a la palpación. Pasadas algunas horas del parto, el *diámetro de la fontanela anterior* es de 3-4 cm. La *facies* en las primeras horas de vida suele estar abotargada, con edemas palpebrales que dificultan la apertura de los ojos. Después de uno o dos días estos signos desaparecen y se hacen más manifiestos los rasgos faciales constitucionales o patológicos. En los *ojos* se aprecian a menudo *hemorragias subconjuntivales* que desaparecerán espontáneamente. La consistencia y forma del *lóbulo de la oreja*, así como la textura e implantación del cabello, permitirán una estimación de la edad gestacional. En la *nariz* debe comprobarse la permeabilidad de ambas coanas, así como la simetría de las ventanas para descartar la luxación traumática del tabique nasal, más frecuente en partos de cara. Pueden existir anomalías transitorias por aplastamiento en el parto. Normalmente existe un discreto grado de *hipoplasia maxilar inferior*. Es muy llamativa en la artrosis de la articulación de la boca. En la exploración del *cuello* deberá ponerse especial atención en el *esternocleidomastoideo*, por la frecuencia de un nódulo o hematoma y descartar *fistulas*, que se localizan en el borde anterior del músculo o en la línea media, en la zona del conducto tireogloso.

La inspección del *pelo* ya inicialmente puede mostrar mechones blancos como signo de albinismo parcial, que puede asociarse a heterocromía de iris e hipocausia sensorial en el síndrome de Waardenburg (véase cap. 3.10). Puede haber en el cuero cabelludo defectos cutáneos parecidos a las lesiones por electrodos, que corresponden a zonas de *aplasia cutis congénita*. En otras ocasiones la distribución del cabello forma parte de síndromes como el de Cornelia De Lange (véase cap. 3.10).

Tórax. Tiene forma de campana, estando las costillas en posición horizontal y no oblicua, como sucede en edades posteriores. El tejido muscular es escaso y puede detectarse, cuando existe, la agenesia del pectoral mayor como en el síndrome de Poland (véase cap. 3.10). Las *clavículas* deben ser exploradas para descartar la presencia de fractura: dolor, tumefacción con ocupación de la foseta supraclavicular, crepitación, reflejo de Moro asimétrico.

Abdomen. Es algo abombado, por encima del nivel del tórax. Existe hepatomegalia fisiológica, que puede sobrepasar el reborde costal. El bazo es palpable en algunos RN. Es posible palpar ambos riñones, aunque suele ser más fácil en el lado izquierdo. La exploración del abdomen debe hacerse de forma cuidadosa para descartar anomalías nefrourológicas, quistes de ovario o del tubo digestivo, hematoma suprarrenal o hepatoesplenomegalia. Ante la sospecha de una masa abdominal debe efectuarse ecografía.

Extremidades. Son cortas, apreciándose en las inferiores incurvación de las tibias, deformidad fisiológica que puede persistir hasta el final del segundo año de vida, ya que se suele acentuar en la edad de los primeros pasos. Hay tendencia a presentar posiciones patológicas, como pie varo o, con más frecuencia, talus o valgus. Generalmente, son malposiciones reductibles que desaparecen pronto de forma espontánea. Ambas *caderas* deben ser exploradas cuidadosamente con las maniobras de Ortolani y Barlow (véase cap. 24.2) para descartar su luxación congénita o displasia coxofemoral, más frecuente en las niñas, si existen antecedentes familiares de luxación o cuando el parto ha sido de nalgas. También deben palparse ambos *pulsos femorales*, cuya ausencia indicaría coartación de aorta.

Actitud o postura

Tiene valor para enjuiciar la edad gestacional, el tipo de parto y la patología. La posición del RN a término es en flexión de brazos y piernas con un discreto grado de hipertonía fisiológica (actitud de *confort*). Los prematuros entre 35 y 37 semanas suelen adoptar la actitud de "rana": extremidades inferiores hipotónicas, en libro abierto. En el parto de nalgas las extremidades inferiores suelen tener diferentes anomalías de posición. La actitud hipotónica con relajación total y ausencia de movi-

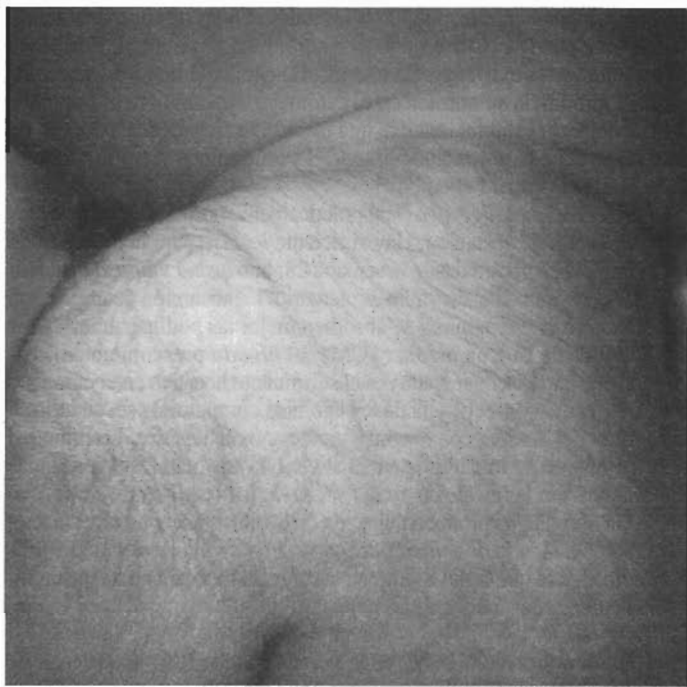


Figura 2.1.1. Lanugo normal en la piel del recién nacido.

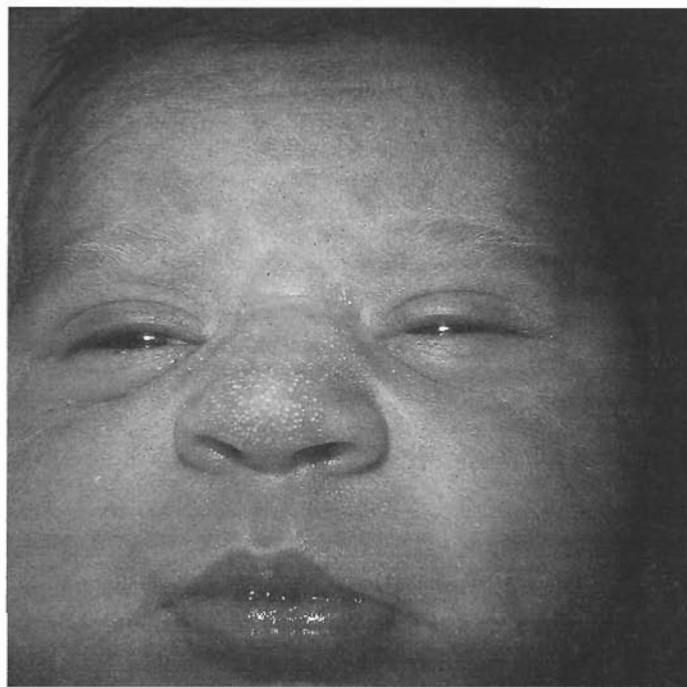


Figura 2.1.2. Millium facial en el recién nacido normal.

mientos activos indica prematuridad o sufrimiento cerebral (es más rara la hipertonía y la tendencia al opistótonos en las etapas precoces de una encefalopatía). El llanto normal es fuerte y sostenido, acompañado a veces de cianosis leve.

Características de la piel

Al nacer está cubierta por el *vérnix caseoso* o unto sebáceo, útil para la protección contra infecciones y como nutriente de la piel, evitando su descamación precoz. También puede apreciarse el *lanugo* (Fig. 2.1.1), vello muy fino, sobre todo en los hombros y dorso. En los niños a término es escaso y desaparece a partir de la segunda semana de vida. En lo referente al color, la piel del RN aparece intensamente *enrojecida* (*eritema fisiológico*). Por la inestabilidad vasomotora es frecuente ver enrojecimiento, sobre todo durante el sueño. Después de las 24 horas empieza a disminuir el enrojecimiento y aparece en el 70 u 80% de los casos una coloración amarillenta más o menos apreciable clínicamente. Es la *ictericia fisiológica* por hiperbilirrubinemia. Toda ictericia precoz, prolongada o muy intensa debe ser investigada.

Descamación fisiológica. Es en forma de pequeñas láminas o furfúrea. En algunos RN, especialmente si han sufrido enfriamiento, aparece en forma de láminas más grandes, pudiendo ser, además, más extensa, lo que origina la *descamatio lamellosa neonatorum*. A nivel de la cara (raíz de la nariz, párpados y frente) y a veces en el occipucio ("picotazo de cigüeña" o "beso del ángel"), son frecuentes pequeñas dilataciones telangiectásicas (angiomas capilares) denominadas *nevi materni*. Suelen enrojecer al llorar el niño y palidecer progresivamente, hasta desaparecer hacia el final del primer año. Es frecuente encontrar, sobre todo en las alas de la nariz, unos elementos puntiformes y amarillentos, como comedones o, mejor, quistes sebáceos (*millium facial*) (Fig. 2.1.2.), que desaparecen espontáneamente al segundo o tercer mes. Asimismo, a menudo aparecen a los pocos días de vida lesiones puntiformes de *acné neonatorum*, relacionadas con la crisis hormonal. Las lesiones son mayores y más dispersas, que en el caso del *millium*, tienen ligera reacción inflamatoria y curan en el plazo medio de 8-10 días. En la región sacra existe, a veces, una mancha de color pizarroso, que desaparece a menudo hacia el primer año: es la *mancha de Bartz* y, en general, está en relación con la pigmentación racial de la piel. Las *manchas de café con leche* harán sospechar una neurofibromatosis, cuando aparecen más de tres a esta edad. En algunos casos pueden surgir *ampollas de succión* en manos o pies por succión bucal del feto. Las *manchas acrómicas* son sugestivas

de esclerosis tuberosa. Para otras lesiones patológicas, véase Dermatología (cap. 26.2).

No es raro observar *trastornos pasajeros en la coloración de la piel*, por ejemplo, zonas pálidas que alternan con otras más oscuras, dando la impresión de una piel jaspeada como el mármol (*cutis marmorata*). La *acrocianosis* (manos y pies) es frecuente, incluso sin enfriamiento. A veces es más acusada en un lado que en otro, sin que tenga relación con cardiopatía. Es de fácil diferenciación con las equimosis por presión, predominando en las partes procidentales. El *cambio de color tipo arlequín* es un fenómeno muy raro observado sólo en neonatos de bajo peso o en prematuros: consiste en una coloración roja de la mitad del cuerpo o parte sobre la que se apoya, en contraste con la palidez de la otra mitad. No tiene significado patológico y no debe ser confundido con el *feto arlequín*, una de las formas más graves de ictiosis congénita. A veces se encuentran en la piel lesiones maculosas con pequeñas vesículas en el centro, que corresponden al *exantema toxoalérgico*, característica para fisiológica del RN que no precisa tratamiento. El diagnóstico puede confirmarse al demostrar numerosos eosinófilos en el frotis del exudado obtenido de las vesículas, hallazgo que no ocurre en la sudamina (miliaria cristalina).

NUTRICIÓN Y METABOLISMO EN EL RECIÉN NACIDO

Necesidades calóricas. Se estiman en 110 a 130 kcal por kg de peso y día pasada la primera semana. Necesita, por tanto, una alimentación abundante y rica en proteínas, sales y sustancias plásticas, compuestos todos presentes en cantidades óptimas en la leche materna.

Metabolismo basal. Es de 38 a 42 kcal por kg de peso y día.

Temperatura. Al nacer oscila entre 37,6 °C y 38,1 °C, pero desciende rápidamente, en especial si el niño no recibe los cuidados adecuados. La temperatura normal debe estar alrededor de los 36,5 °C en la axila. La gran superficie corporal favorece las pérdidas calóricas con peligro de hipotermia.

Necesidades hídricas. Inicialmente son 60-70 mL por kilo de peso y día para ascender a la semana a 150 como máximo. Si se administra menos cantidad, puede presentarse la llamada fiebre de sed. Es conocida la frecuente existencia de hiperbilirrubinemia (hasta 13,9 mg/dL, 221 µmol/L), hipoprotrombinemia, hipocalcemia (inferior a 7 mg/dL, 1,75

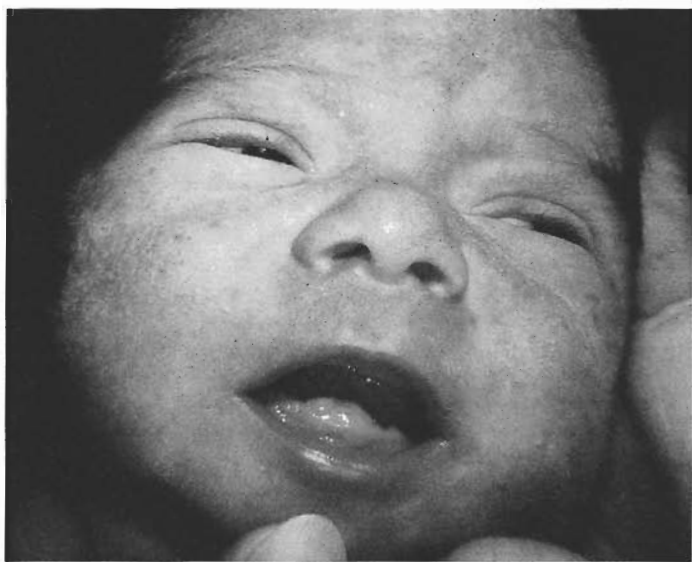


Figura 2.1.3. Quistes de inclusión en la encía inferior, simulando dientes congénitos.

mmol/L) e hipoglucemia (inferior a 40 mg/dL, 2,2 mmol/L). Todos estos datos serán analizados en otros capítulos.

APARATO DIGESTIVO

Está en general bien preparado desde la vida intrauterina.

Boca. Se presenta adaptada para la succión, con labios gruesos, a veces con una prominencia central en el superior, llamada “callo de succión”, con los repliegues membranosos de Magitot en las encías y un buen desarrollo de los músculos masticadores y de la boca. Las encías *carecen de dientes*, si bien a veces pueden existir dientes congénitos (en uno por 2.000 RN), motivando ante todo posible glositis y riesgo de aspiración, por lo que se suele aconsejar la extirpación. Los *quistes de inclusión* son unos pequeños nódulos blanquecinos y duros que desaparecen espontáneamente y se pueden confundir con dientes congénitos (Fig. 2.1.3). La bola adiposa de Bichat se encuentra bien desarrollada. En el velo del paladar suele existir un punteado fino, blanquecino, que recibe el nombre de *millium palatino*, *nódulos de Bohn* o *perlas epiteliales de Epstein*. La secreción salival es muy escasa e incluso nula en las primeras semanas, lo que explica la sequedad normal de la mucosa bucal, que favorece la aparición de muguet (estomatitis por *Candida*). Una *salivación abundante* debe hacer pensar en estomatitis, en una reacción parasimpática excesiva en el período de transición, deglución alterada por atresia de esófago, o procesos graves (anoxia, neumonía).

Succión y deglución. El RN las realiza de forma casi instantánea, ya que en esta función tiene una amplia experiencia, en cuanto desde el cuarto mes de vida intrauterina el *feto deglute líquido amniótico*, que en su mayor parte pasará al estómago e intestino. También una pequeña porción se introducirá en las vías respiratorias. En el RN a término normal sólo debe existir dificultad para la deglución de alimentos o sustancias de consistencia sólida y parcialmente para las oleosas, que pasan con facilidad a las vías aéreas.

Tubo digestivo. El *estómago* es pequeño, tiene una capacidad media inicial de 20 a 30 mL, por lo que no deben darse tomas mayores de alimento. A partir de las 28-30 semanas de gestación, la función secretora del estómago es normal. El *intestino* mide aproximadamente unos tres metros, siendo, por lo tanto, de mayor longitud proporcionalmente que en el adulto. La mucosa es delicada, la musculatura se encuentra poco desarrollada, el sistema nervioso autónomo de su pared está también poco desarrollado, de ahí posiblemente la *hipervagotonía*, que interviene en el cólico del lactante y en la diarrea postprandial del RN, carente de significación patológica dentro de los tres primeros meses. La *evacuación gástrica* total suele oscilar en la edad neonatal entre 2 y 4 horas y se

inicia inmediatamente después de la ingestión. En las tres primeras semanas de vida puede existir un *reflujo gastroesofágico* normal. Posteriormente, sugiere la existencia de una insuficiencia del hiato cardioesofágico. El aire inicia su entrada en el estómago inmediatamente después del nacimiento, estableciéndose una *aerofagia fisiológica*. Al cabo de doce horas debe haber pasado por todo el yeyuno-íleon y, como máximo, a las 24 horas ocupará el colon.

Las *secreciones digestivas* son prácticamente normales a partir de las 28-30 semanas de gestación. Hay suficiente *lactasa* para la digestión de los hidratos de carbono desde la semana 28; la *tripsina* y *lipasa* pancreáticas se segregan con el estímulo alimentario. La absorción de grasas está dificultada en el prematuro y se absorben mejor las poliinsaturadas y los triglicéridos de cadena media (TCM). El *hígado* presenta una insuficiencia, que puede ser agravada por el sufrimiento hepático en el momento del parto, como consecuencia de los cambios circulatorios secundarios a la ligadura del cordón, con la consiguiente anoxia hepática. Lo principal es, sin embargo, la inmadurez enzimática. Las dos manifestaciones más importantes son la *insuficiencia del sistema glucuronil-transferasa*, que impide la normal glucurononjugación de la bilirrubina y produce la ictericia fisiológica, y la *dificultad para la síntesis de la protrombina y proconvertina*, en lo que influye también la carencia de vitamina K, que motivará la enfermedad hemorrágica neonatal.

Región anorrectal. Debe ser explorada en todo RN para detectar de manera precoz sus anomalías, en especial la agenesia o atresia anorrectal.

Heces. En los tres o cuatro primeros días están constituidas por el *meconio*, formado durante la vida intrauterina en el tubo digestivo del feto y compuesto, fundamentalmente, por bilis, restos epiteliales y líquido amniótico. Es de color verde-negruzco. Su eliminación se inicia, generalmente, antes de las 12 horas. Cuando no tiene lugar pasadas 24 horas se sospechará una *obstrucción intestinal*, si bien en casos de sufrimiento fetal con abundante expulsión de meconio intraútero o de administración de sedantes a la madre puede retrasarse hasta 48 horas. Un meconio poco pigmentado hará temer una obstrucción de las vías biliares. La cantidad total es de 80 a 100 g en dos o tres deposiciones diarias. A continuación aparecen las *deposiciones de transición* (amarillo-verdosas, grumosas) y, al final de la primera semana, las heces adquieren ya las características normales del lactante: dos o tres diarias, de color amarillento, consistencia de pomada y olor aromático no desagradable. Con lactancia artificial son menos numerosas, algo más fétidas y más consistentes. En ciertas circunstancias patológicas (fibrosis quística de páncreas) el meconio experimenta un anormal endurecimiento, origen frecuente de los síndromes del “tapón meconial” e “íleo meconial”.

APARATO RESPIRATORIO

Con el nacimiento experimenta unos intensos cambios funcionales.

Movimientos respiratorios. Existe *taquipnea fisiológica* de 40-60 respiraciones por minuto, es decir, más del doble que el adulto. En la exploración se tendrá también en cuenta la intensidad, el ritmo y el tipo de movimientos respiratorios, así como la posible existencia de retracción torácica y ruidos sobreañadidos. La *puntuación de Silverman y Andersen* basándose en parámetros clínicos mide la dificultad respiratoria neonatal. Las incursiones respiratorias son muchas veces superficiales y arrítmicas y, al auscultar, se pueden encontrar, durante las primeras horas de vida, zonas de hipoventilación, estertores de despliegue y una cierta rudeza respiratoria. Más datos se verán en los temas de transición neonatal (véase cap. 2.10), anoxia (véase cap. 2.13), síndromes de dificultad respiratoria neonatal (véanse caps. 2.15 y 2.16) y desarrollo anatomofuncional del aparato respiratorio (véase cap. 16.1).

APARATO CIRCULATORIO

Junto con el respiratorio, es un aparato que debe sufrir grandes cambios con el nacimiento.

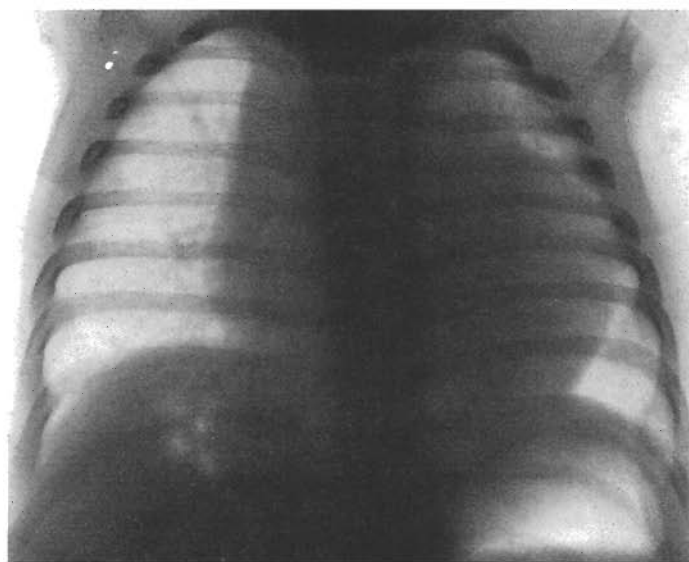


Figura 2.1.4. Cardiomegalia fisiológica en el neonato.

Características del aparato circulatorio en el período neonatal. Se estudiarán también a propósito de la introducción a la cardiología (véase cap. 17.1). Interesa adelantar las principales. Al nacer la circulación placentaria se interrumpe y se instaura la circulación pulmonar, lo que trae consigo una serie de modificaciones anatómicas: el agujero de Botal y el conducto arterioso se cierran funcionalmente de forma progresiva y pueden auscultarse *soplos transitorios*. Igual fenómeno va a producirse en los vasos umbilicales y en el conducto de Arancio. De ahí que sea posible utilizar las *venas umbilicales* para la práctica de transfusiones de sangre y otros procedimientos terapéuticos. Las arteriolas pulmonares fetales de paredes gruesas y muy musculares “maduran” en la primera semana hacia vasos de tipo adulto de baja resistencia, disminuyendo la hipertensión pulmonar; este cambio es determinado principalmente por el aumento de la PaO_2 , y se verá dificultado por la elevación de la presión venosa pulmonar y aumento del flujo sanguíneo pulmonar. En estos casos se podrá establecer el síndrome de *persistencia de la circulación fetal* o hipertensión pulmonar. Existe *taquicardia fisiológica* de 120 a 150 latidos por minuto, con un normal ritmo embriocárdico, es decir, el timbre de los dos tonos a veces es idéntico y ambos se encuentran separados por igual espacio de tiempo. Las extrasístoles son frecuentes, en ocasiones coincidiendo con algún estímulo, como toma de temperatura en el recto, defecación, regurgitación o vómito. Suelen carecer de significación patológica.

El *corazón* es grande, redondeado, más central y elevado que en otras edades; el latido de la punta se aprecia en el tercer o cuarto espacio intercostal, por fuera de la línea mamilar, debido a la situación más alta del diafragma (Fig. 2.1.4). La *presión arterial* máxima es de 60 mmHg por término medio, aunque en el control del RN patológico se da mayor importancia a la *presión arterial media*, que en el niño a término suele ser de 35 a 40 mmHg. El *electrocardiograma* muestra predominio del lado derecho, con una onda S profunda en primera derivación. El aumento de la *fragilidad capilar* interviene parcialmente en la etiopatogenia de la enfermedad hemorrágica del RN.

APARATO URINARIO

En general tiene un estado de inmadurez, de importancia en la nutrición y farmacoterapia.

Riñón y vías urinarias. Los *riñones* son grandes y lobulados, de posición baja, por lo que pueden palparse normalmente. Los *uréteres* son flexuosos y largos. La *vejiga* es al nacer de poca capacidad, 40 a 50 mL, aumentando progresivamente su tamaño, para alcanzar al final de la primera semana un volumen de unos 200 mL.

Cuadro 2.1.2. Función renal neonatal en comparación con el lactante y adulto

Función (mL/minuto)	Recién nacido	1 año	Adulto
Aclaramiento de urea	17	55	75
Filtración glomerular	34	100	120
Aclaramiento PAH	200	550	650

Micciones. Su número es elevado, requiriendo una esmerada limpieza, para evitar que la orina macere la piel y se produzca la dermatitis del área del pañal. Durante las primeras 24 horas el niño orina poco o nada, el color del sedimento de la orina suele ser rojo “ladrillo”, debido al alto contenido de ácido úrico, que impregna las células epiteliales descamativas. En los casos máximos se habla de *infarto úrico*. La mayoría de los RN (93%) *orinan ya en las primeras 24 horas*. Transcurridas 48 horas sin hacerlo, debe sospecharse alguna anomalía. A partir de las 48-72 horas la diuresis normal es de 1,5-2 mL/kg/hora.

Orina. La densidad urinaria es de 1.008-1.010. El análisis muestra pequeñas cantidades de albúmina, glucosa, hemáties y aminoácidos sin significación patológica. Estos datos indican que la *función renal* es inmadura o distinta de la normal en el niño mayor, acentuándose estas características en el caso de los prematuros. Tanto si se estudia la filtración glomerular, como la capacidad de concentración tubular, aclaramiento de urea, creatinina y PAH, se comprobará su reducción, que es aproximadamente un tercio de lo normal en edades posteriores. De ahí las grandes necesidades hídricas y la facilidad con que el RN sufre exicosis si se da una alimentación concentrada, especialmente cuando coincide con excesivo calor ambiental, vómitos o diarrea (Cuadro 2.1.2).

GENITALES

Niños. Es frecuente la *fimosis* (rara vez completa), así como adherencia balanoprepucial y el *hidrocele* uni o bilateral. En sus grados mínimos son variantes fisiológicas, que desaparecen espontáneamente en el primer año de vida. Los *testículos*, de aproximadamente 1 cm de diámetro, están en las bolsas en el 98% de los RN. El *escroto* puede ser grande, con evidente disminución en meses posteriores y a veces llama la atención su aspecto hiperpigmentado, en relación con características familiares o raciales.

Niñas. Los labios mayores están poco desarrollados y pueden dejar visibles el himen, los labios menores y el orificio de desembocadura de la uretra, aspecto especialmente apreciable en los prematuros. Con frecuencia existe un *exudado vaginal* con células descamativas (vulvovaginitis descamativa fisiológica) e incluso un exudado hemorrágico lo que, unido a la tumefacción mamaria y al posible acné facial, completa el cuadro de la *pubertad precoz en miniatura*. No debe olvidarse ante una masa abdominal en el hemiabdomen inferior la exploración del himen, lo cual se efectuará fácilmente mediante el otoscopio. La *sinequia de labios menores* es una alteración no rara y poco grave, generalmente adquirida algo más tarde, pero rara vez evoca un estado de ambigüedad sexual, sobre todo si se acompaña de hipertrofia del clítoris. No suele necesitar tratamiento.

GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Hipófisis. El lóbulo anterior de la *hipófisis* es ligeramente insuficiente, demostrable por la deficiencia de corticotropina en sangre. Las gonadotrofinas (folitropina, lutropina) ascienden lentamente, alcanzando un valor máximo al mes de vida.

Suprarrenales. Pesan por término medio 9 g. Los glucocorticoides plasmáticos son normales al nacer, pero inferiores a las tasas maternas y los primeros días de vida descienden prácticamente hasta cero. Es curioso

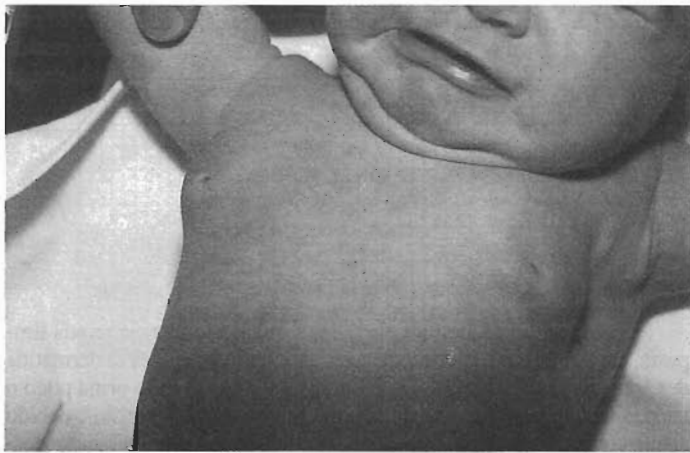


Figura 2.1.5. Intumescencia mamaria fisiológica que afecta también a una mama supernumeraria a nivel axilar.

que la cifra hemática de *andrógenos* sea muy elevada en los RN a término y más aún en los prematuros, pero al cabo de pocos días se normaliza.

Tiroides. Existe un estado de *hipertiroidismo neonatal* fisiológico y transitorio, especialmente intenso en las primeras 72 horas de vida. Sólo se evidencia por determinadas alteraciones bioquímicas, a tener en cuenta en el diagnóstico precoz de la patología tiroidea.

Glándula mamaria. El tamaño de la *areola* y del *pezón*, y más concretamente del nódulo mamario, están en relación con la edad gestacional. En un elevado porcentaje de RN, tanto varones como niñas, aparece a los 8-15 días de vida la *intumescencia mamaria* (Fig. 2.1.5), que es debida al paso de hormonas de la madre (estrógenos). En ocasiones es bastante intensa, incluso con secreción láctea ("leche de brujas"). Se debe aconsejar siempre que no se ordeñen ni palpen estas pequeñas mamas por el peligro de mastitis. Hasta un 5% de los RN pueden presentar pezones *supernumerarios* (politelia), alteración que puede asociarse a malformaciones urinarias y otros síndromes.

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS

Hematíes. Su número es de $5,5$ a $6 \times 10^6/\text{mm}^3$ por término medio. La hemoglobina fetal constituye el 70% de la hemoglobina del niño al nacer y va desapareciendo paulatinamente, siendo sustituida por hemoglobina de tipo adulto. El valor *hematócrito* oscila entre el 45 y el 60%. La velocidad de sedimentación es de 1 ó 2 mm en la primera hora. Hay normalmente *hematíes nucleados*: 3 a 5 eritroblastos por 100 leucocitos, 500 eritroblastos por mm^3 . Los reticulocitos representan el 20 a 60 por 1.000 de los hematíes.

Leucocitos. Su cifra media está entre 10.000 y 25.000 en las primeras 24-48 horas, acompañándose de polinucleosis (50-70%).

Sistema linfático. El timo es de gran tamaño, aunque puede disminuir gradualmente pasados los dos primeros días de vida (Fig. 2.1.6). Los ganglios linfáticos no suelen ser palpables e incluso en condiciones patológicas tardan en producirse adenopatías, todo ello en relación con las condiciones de inmadurez inmunitaria. Para más datos, véanse los temas de infecciones neonatales (véanse caps. 2.24 y 2.25) y desarrollo de la inmunidad (véase cap. 4.1). Sobre *coagulación*, véase el capítulo 2.17.

SISTEMA NERVIOSO

Su situación es muy peculiar y sometida a una transformación progresiva, que debe ser reconocida dada la importancia actual de todo lo referente a la esfera neuropsíquica infantil (véase cap. 2.10).

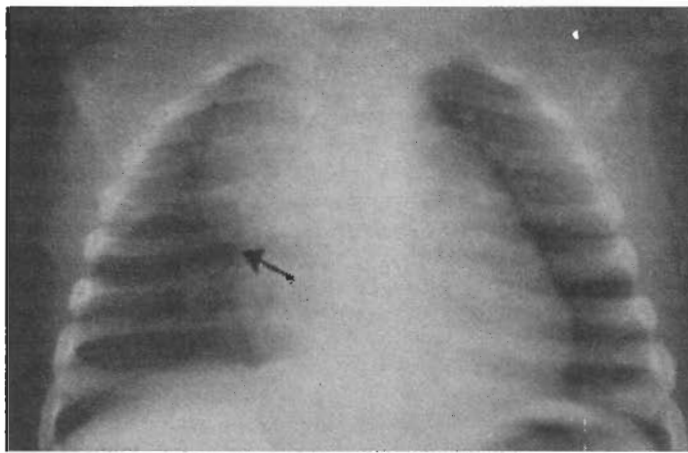


Figura 2.1.6. Pseudocardiomegalia neonatal por hipertrofia fisiológica de timo.

Sistema nervioso central. El estado ideal para una correcta exploración neurológica es con el RN despierto, en estado de alerta, pero sin llanto y con la cabeza en la línea media, para evitar los efectos del reflejo tónico del cuello. Esta condición se da aproximadamente una hora antes de tomar el alimento y siempre pasado el período de transición. El *cerebro* es grande, pesando al nacer 350-400 g. Las circunvoluciones están poco diferenciadas y, tanto el SNC como el periférico, se caracterizan por la marcada inmadurez y por la insuficiente mielinización.

Sistema nervioso autónomo. Está mejor desarrollado. Existe durante las primeras semanas una *hipervagotonía*, ya comentada a propósito del tubo digestivo. El RN se comporta en buena medida como un ser subcortical y medular ("mesencefálico"), con tendencia a la irritabilidad, a la hipertonía (pasadas las primeras horas) y a movimientos reflejos espontáneos, con aparición de una serie de *reflejos propios* de esta edad.

Sensibilidad. Ofrece respuestas peculiares por la inmadurez anatómico-funcional, pero es evidente la afectación por el dolor, que debe ser evitado.

Psiquismo. Lo mismo que la conducta neonatal, puede ser explorado con pruebas específicas (Brazelton, Scanlon, véase cap. 22.1).

Grado de vigilancia. Podrá ser deducido de su capacidad en mostrar receptividad y reactividad, en su manera de responder, o dejar de hacerlo ante un estímulo conocido. Puede evaluarse según: aspecto general, actividad espontánea, respiración, respuesta a estímulos nocivos, como un pinchazo o pellizco en el lóbulo de la oreja o la planta del pie, reflejos arcaicos (succión y observación durante la toma de alimentos). Interesa tanto para descartar una patología como para el cuidado normal del RN.

Postura. Normalmente hay predominio de la flexión de extremidades, excepto en los partos podálicos, en los que las extremidades inferiores están en extensión. La postura de las extremidades suele ser simétrica, salvo en el caso de un reflejo de Magnus espontáneo.

Motilidad espontánea. Aunque limitada por la hipertonía en flexión, el niño mueve las extremidades, a veces de forma incesante, especialmente los antebrazos y piernas, considerándose movimientos anómalos los de tipo rítmico estereotipado (pedaleo, masticación) y los muy lentos o duraderos, como torsión del tronco, mano cerrada con dedos extendidos o movimientos lentos de muñecas. Bostezo muy poco y siempre cerrando los ojos.

Motilidad provocada. Al tocarle se obtiene una respuesta poco duradera y con movimiento incompleto. La capacidad de reaccionar a los estímulos externos va madurando en el último trimestre de la gestación. La más precoz es la respuesta al dolor, evidente ya en la semana 28, incluso

Cuadro 2.1.3. Reflejos o respuestas primarias en el recién nacido según edad gestacional

Reflejo \ Edad	28 sem.	30 sem.	32 sem.	34 sem.	36 sem.	38 sem.	40 sem.
Succión	Débil y no sincronizado con la deglución		Más fuerte y sincronizado con la deglución	Normal			
Puntos cardinales	Largo período de latencia Respuesta lenta e imperfecta		Completo y más rápido	Bueno Completo Duradero			
Prensión palmar	La prensión de los dedos es buena, la reacción se extiende a miembros superiores no tan fuerte como para levantar al niño		Fuerte	Más fuerte	El niño puede elevarse del plano de la cama		
Moro	Débil e intermitente		Completo				
Extensión cruzada	Flexión y extensión sin precisión		Extensión sin aducción	Incompleto	Buena respuesta con: extensión, aducción y separación dedos del pie		
Marcha automática	Ausente		Comienza a marchar sobre los dedos durante algunos segundos		Buena Rápida Sobre los dedos	Un prematuro a las 40 semanas marcha apoyándose sobre los dedos. Un recién nacido a término lo hace sobre el talón; después sobre la planta del pie	

en el RN dormido. El temblor mentoniano desaparece al estimular la succión, pero puede ser indicio de dolor.

Reacciones oculares. Cierra los ojos al rozarle ligeramente las pestañas (reflejo ciliar). Se habla de “respuesta de los ojos de muñeca” cuando al hacer girar el cuerpo y con él la cabeza hacia un lado, los ojos se desvían en sentido contrario, como para mantener la postura primitiva y luego vuelven lentamente a la línea media. Su permanencia más allá de los 6-7 días puede indicar con gran probabilidad que el niño no ve. Pueden observarse, además, *anomalías oculares*, tales como nistagmus, estrabismo y postura ocular en sol naciente (¡jo poniente!), sospechosa de una posible hidrocefalia.

Tono muscular. El tono activo se deduce por inspección de la postura y de los movimientos espontáneos. En cuanto al tono pasivo, a su vez, debe valorarse el *tono axial* o del tronco y el tono de las extremidades. El tono axial puede valorarse mediante las maniobras clásicas del lactante de suspensión ventral y dorsal o con la maniobra de incorporación o sentado con ayuda, tomando las manos del niño y llevándolo a la posición de sentado. El *tono de las extremidades* se valora mediante movimientos pasivos de cada una de ellas. Algunas maniobras se utilizan también en los parámetros neurológicos de valoración de la edad de gestación. En las extremidades superiores la maniobra del “muelle del codo” consiste en que, al extender pasivamente el codo, al soltarlo se flexiona de nuevo como movido por un resorte. En la “maniobra de la bufanda” se lleva su mano hacia el hombro opuesto: normalmente no llega a tocarlo. Finalmente, el ángulo de “flexión de la muñeca” sobre el antebrazo es de 90 grados. En las extremidades inferiores, practicando una abducción de ambos muslos, debe alcanzarse una separación de unos 90 grados, si bien en algún niño puede que no se pase de los 70 o se llegue a los 120. Doblando el muslo al máximo sobre el cuerpo, al extenderle la rodilla, se alcanza un ángulo poplíteo de 90 grados como mínimo. Si se acercan los pies a la oreja homolateral, se obtiene el “ángulo talón-oreja”, que casi nunca sobrepasa los 90 grados. La flexión pasiva del pie sobre la pierna llega a formar un ángulo de 0 grados. Para diferenciar el temblor grueso del maxilar inferior y extremidades de las descargas mioclónicas se inmoviliza la extremidad en flexión, lo que detiene el temblor. Además, las mioclonías no se modifican con estímulos externos y se suelen acompañar de pérdida de conciencia, manifestada por ausencia de llanto.

Reflejos clásicos. Prácticamente todos están presentes, aunque de difícil exploración. El estilorrádial no es constante, el tricipital puede no

observarse en los primeros días de la vida y los abdominales son dudosos. El *reflejo plantar en extensión* ha sido motivo de discusión; la respuesta típica en Babinski es patológica, pero algunos niños extienden el dedo gordo, si bien de forma incompleta y sin el fenómeno del abanico de los otros dedos.

Respuestas primarias o arcaicas. Constituyen la conducta reactiva neonatal puramente refleja con finalidad (automatismos) o aparentemente sin ella (sinergias) y como consecuencia de la falta de inhibición por parte de una corteza aún inmadura. En conjunto, aunque el desencadenamiento sea de distinta causa, se engloban en los llamados *reflejos propios del RN*. A continuación se describen someramente algunos: reflejo de succión, vivo, explorado introduciendo un dedo en la boca; reflejo de búsqueda de Peiper o de los puntos cardinales de A. Thomas; reflejo de deglución, presente a partir de las 33-34 semanas; reflejo nasal, con respuesta de estornudos; reflejo del abrazo de Moro o reflejo de los brazos en cruz (también manifestado en las extremidades inferiores como Moro inferior o signo de aplauso podálico); reflejo de prensión palmar, enérgico, al contactar un objeto con la palma de la mano (es similar en la planta del pie); reflejo de enderezamiento de la cabeza, al colocar en decúbito prono, no constante; reflejo espinal (véase en automatismos) al friccionar la columna vertebral; reflejo o automatismo de la marcha automática o primaria (al sostenerle en posición vertical sujeto de los hombros y los pies apoyados en una superficie sólida, da o esboza algunos pasos); reflejo tónico del cuello de Magnus-Klein (extensión de los miembros del lado hacia el cual se vuelve la cara y flexión en el opuesto). Sus características se resumen en el Cuadro 2.1.3.

Automatismos. Unos son “*alimentarios*” (succión, de los puntos cardinales, de búsqueda) y otros “*de defensa*”: la “respuesta de retirada”, consistente en la flexión de la pierna o giro de la cabeza, huyendo de un estímulo molesto aplicado a la planta del pie o lóbulo auricular; el “reflejo espinal” (Carbonell, Pérez del Pulgar), friccionando el raquis del niño del coxis a la cervice, se extienden las cuatro extremidades y se emite orina; el “reflejo de incurvación del tronco” (Galán): al friccionar la región paravertebral de arriba abajo el raquis se incurva con concavidad hacia el lado estimulado. Los automatismos de *postura y modificaciones del tono* preparan la futura bipedestación y marcha: manteniendo al RN en sedestación, la cabeza tiende a caer hacia adelante, si bien el niño hace intentos para enderezarla y a veces lo consigue por un momento. Respuesta de enderezamiento o “del imán” de las extremidades inferiores: teniendo el niño las piernas flexionadas, se aplica una presión sobre la planta de los pies con los pulgares, retirando después las manos lenta-

Cuadro 2.1.4. Evolución del tono pasivo (Saint-Anne)

	6 meses 28 semanas	6 1/2 meses 30 semanas	7 meses 32 semanas	7 1/2 meses 34 semanas	8 meses 36 semanas	8 1/2 meses 38 semanas	9 meses 40 semanas
Postura	Totalmente hipotónico 	Inicio flexión cadera 			Flexión cuatro miembros 	Aumenta tono flexor 	Tono flexor muy marcado 
Talón-rodilla							
Ángulo poplíteo	150° 	120° 	110° 	100° 	100° 	90° 	80° 
Ángulo dorsiflexión del pie			40-50° 		40-50° 	Prematuro a término 40°  R.N. a término 0° 	
Bufanda	Bufanda completa 		Bufanda más limitada 		El codo sobrepasa sólo algo la línea media 		El codo no llega a la línea media 
Muelle del codo	Miembros superiores, muy hipotónicos, reposan en extensión		Se inicia la flexión permanente del codo		Muelle del codo presente, pero la respuesta se inhibe si se mantiene el brazo durante 30 seg. en extensión		Muelle del codo presente siempre y muy vivo

Cuadro 2.1.5. Diferencias entre el recién nacido normal y el prematuro*

	Prematuro	A término
Sueño	Duerme más (casi las 24 h)	90% del tiempo
Llanto	Grito débil, no prolongado. Lloro con menos frecuencia	Llanto más prolongado
Movimientos	Más rápidos y más extraños Hasta las 28-32 semanas no mueve un miembro independientemente	Más frecuentes y más coordinados. Capaz de mover un miembro independientemente
Comportamiento alimentario	Puede ser incapaz de succionar y/o deglutir. No se puede contar con su demanda de alimento. Tendencia a regurgitar. Antes de las 34 semanas los reflejos orales pueden estar ausentes o ser muy difíciles de estimular	Ritmo horario fácil, sobre demanda. Buenos reflejos orales
Tono muscular	Inferior al de término. Aumenta primero en las piernas	Tendencia a flexión de tronco y extremidades
Rotación cabeza	Puede girársele la cabeza hasta que la barbilla quede más allá del acromion	Ídem sólo hasta acromion
Moro	Presente, excepto en los muy pequeños, pero los brazos tienden a caer en la fase de aducción	Ver Cuadro 2.1.3
Reflejo tónico flexor mano	Difícil en menores de 29 semanas	Fácil. Se acompaña de flexión del codo y contracción de los músculos del hombro
Reflejo tónico flexor pie	Mucho más débil	Poco valor madurativo
Enderezamiento del tronco	Inicia sólo a las 34 semanas. A las 37 semanas se comporta como a término	Véase texto
Reflejo extensor cruzado	Incompleto. A las 28 semanas: flexión pierna opuesta, sin extensión ni aducción A las 32 semanas: se añade cierta extensión A las 36 semanas: ídem cierta aducción	Véase Cuadro 2.1.3
Marcha primaria	28 semanas: muy débil 32 semanas: inicia con digitigradismo 36 semanas: como en el neonato a término	Véase Cuadro 2.1.3

*Para diferencias con el recién nacido de bajo peso véase cap. 2.6.

mente; el RN responde con extensión de las piernas, como si tuviera los pies pegados a los dedos del examinador. “Reflejo extensor cruzado”: si el neonato tiene una pierna extendida y otra flexionada, al presionar sobre la planta del pie del lado extendido, la pierna flexionada se extiende y aproxima hasta llegar, y a veces cruzar, a la línea media. “Reflejo del arrastre”: en decúbito prono el niño intenta desplazarse hacia adelante, empujando con los pies. “Enderezamiento caudo-apical”: sostenido verticalmente y con los pies apoyados sobre una superficie dura, el niño estira las piernas y a veces consigue enderezar el raquis. “Reflejo del paso del brazo”: en decúbito prono con la cara contra la cama, el lactante gira la cabeza a un lado y va desplazando la extremidad superior del lado del rostro hasta colocarla junto a su boca, llegando a introducir la mano en la boca para succionar.

Sinergias. Destacan: respuesta de Magnus-Klein o reflejo tronco-flexor asimétrico del cuello; el reflejo tónico-flexor de la mano (mal llamado reflejo); el reflejo tónico-flexor del pie, equivalente al anterior, pero sin valor madurativo; la respuesta de Moro, de origen propioceptivo cervical y, probablemente, también vestibular.

FUNCIONES SENSORIALES

Es un aspecto destacado en la actualidad por la posibilidad de detectar en este período algunas anomalías.

Visión. El ojo se encuentra bien constituido en el momento de nacer desde un punto de vista orgánico. El RN durante los primeros días reacciona a estímulos luminosos y es capaz de seguir con la mirada objetos muy cercanos, especialmente si son de colores llamativos, como el rojo. Existe una hipermetropía fisiológica (bulbo ocular corto), fotofobia, *escleróticas azules*, estrabismo fisiológico y ausencia de secreción lacrimal. Cuando los movimientos oculares son desorganizados, continuos o rotatorios, se debe sospechar una mala visión o ceguera. Las *posibles anomalías morfológicas* son apreciables por inspección (microftalmia, catarata, opacidad corneal, coloboma, reflejo blanco en pupila, etc.). Para descartar la falta de visión en un RN se explora el *nistagmo optocinético*: haciendo girar un tambor con líneas blancas y negras alternantes, si el RN ve, presentará nistagmus (para la exploración instrumental auditiva y visual precoz, véanse los capítulos 16.4 y 26.1).

Oído. Existe inmadurez nerviosa y la caja del tímpano está llena de sustancia mucoide. Inicialmente reacciona a ruidos intensos, pero ya en los primeros días responde a la voz y reconoce la de la madre. Es importante la *detección de la hipoacusia en el período neonatal* mediante otoemisiones, y otros métodos como se expone en el capítulo 2.2.

Sentido del gusto. Es quizás el más desarrollado, reaccionando con viveza a distintos sabores, distinguiendo bien entre lo agradable (dulce, ácido) y lo desagradable (amargo, salado).

Olfato. Le permite al RN reconocer a la madre. Parece responder a estímulos que afecten al trigémino. Se ha comprobado que un toque del pezón materno con su propio líquido amniótico estimula la succión del RN.

Algunas diferencias en el prematuro. Existen algunos hechos diferenciales (véase cap. 2.4). El Cuadro 2.1.4 resume las principales características del tono según la edad gestacional. El Cuadro 2.1.5 da una visión de las *diferencias globales neurológicas entre el prematuro y el neonato a término*. Por otra parte, cuando el prematuro llega a la edad gestacional de término, presenta aún unas características que le diferencian del nacido a término: en la “marcha primaria” tiende a andar con la punta de los pies en vez de apoyar toda la planta; los movimientos de marcha son menos rítmicos y regulares; el tono muscular es menor; la flexión de la mano es menor, así como la dorsiflexión del pie; mayor extensión de la rodilla con cadera flexionada; actividad espontánea acentuada; en posición prona patatea más, mantiene mejor la cabeza erecta y en supino presenta mayor actividad.

Las distintas características anatómicas y fisiológicas del RN deben tenerse muy en cuenta en su primer examen clínico, que se hará sistemáticamente (al nacer, en las primeras horas y antes de salir de la maternidad), con una *triple finalidad*: testimoniar la normalidad, hacer un diagnóstico precoz de las posibles anomalías o enfermedades y completar la ilustración de los padres en los cuidados del niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso T, Armada MI, Moro M. Curvas y tablas de crecimiento fetal valorado al nacimiento según sexo y edad gestacional. En: Vento M, Moro M. De guardia en neonatología. Madrid: Ergon, 2003. p. 17.
- Batton DG. Partos en el agua. *Pediatrics* (ed. esp.) 2005; 59: 271-2.
- Camarena Bolaños JM. Sano crecimiento y desarrollo de nuestro hijo. México: Ed. CB, 2004.
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 467-71.
- Cruz-Hernández M, Jiménez R, Botet F. Características y cuidados del recién nacido normal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 81 (con más bibliografía de años anteriores).
- Fleta J et al. Medidas braquiales en recién nacidos a término sanos como índices nutricionales. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 525-9.
- Garduño F. Exploración neurológica de la cabeza en niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71: 292-6.
- Hodnett ED. Caregiver support for women during child birth. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2002; CD 000199.
- Lee WT. Nasal deformity in neonates and young children. *Pediat Clin North Am* 2003; 50: 459-467.
- Lemong JA et al. Prevención y tratamiento del dolor y el estrés en el neonato. *Pediatrics* (ed esp) 2000; 49: 123-30.
- Persing J, James H, Swanson J et al. Prevention and management of positional skull deformities in infants. *Pediatrics* 2003; 112: 199-202.
- Philipp BL, Merewood A, Miller LW et al. Baby-friendly-hospital initiative improved breastfeeding initiation rates in a hospital setting. *Pediatrics* 2001; 108: 677-81.
- Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-9.
- Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW et al. Delayed childbearing and the impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth and preterm delivery. *Pediatrics* 2002; 109: 399-403.
- Yang M. Newborn neurologic examination. *Neurology* 2004; 62: 15-7.

2.2 Cuidados del recién nacido normal

X. Carbonell-Estrany

El proceso de transformación de feto a RN, incluso en circunstancias de normalidad, no es ni simple ni rápido. Éste es un período en que muchos trastornos congénitos pueden aparecer y cualquier anomalía en dicha transición puede derivar en serios problemas. Reconocer, anticipar dichos problemas y determinar el adecuado momento del alta hospitalaria en que la transición (véase cap. 2.10) se ha terminado son, en esquema, las bases donde radican los cuidados del RN normal. Debe existir una comunicación fluida e intercambio de información entre el pediatra-neonatólogo y el equipo obstétrico fruto de la cual muchas decisiones que se toman en el embarazo son actualmente compartidas.

Para la asistencia al RN normal es importante una correcta preparación familiar durante el embarazo respecto al cuidado de su RN. Después de un parto vaginal el tiempo de que se dispone es limitado. De esta forma, se amplía la información proporcionada sobre los cuidados del niño y posibles signos de alarma que pueden aparecer después del alta hospitalaria de la madre. Ello sin duda facilita la comprensión por parte de los padres y disminuye el grado de incertidumbre que puedan tener. Llegado el final del embarazo es de nuevo misión conjunta de obstetras y pediatras el valorar si se está ante un embarazo y eventual parto normal o existen factores de riesgo maternos o fetales. En tal caso puede ser necesaria la presencia *antes del nacimiento* del pediatra-neonatólogo en la sala de partos para el cuidado del RN que pueda presentar problemas y necesite atención inmediata, como en general ocurre ante una cesárea urgente o electiva por patología grave o parto prematuro. También acudirá a la sala de partos, *tras el nacimiento*, en neonatos hijos de diabética, hipertensa grave, madre VIH+ o afectos de riesgo de infección (rotura de membranas superior a 24 horas, parto fuera del hospital o en condiciones no asépticas, fiebre materna intra parto, infección materna al final del embarazo, líquido amniótico maloliente o purulento, madre portadora de *Streptococcus agalactiae*), asfixia perinatal (sufrimiento fetal agudo, meconio en pasta, pH en arteria umbilical < 7,15 con EB < -8, Apgar al minuto < 4, Apgar a los 5 minutos < 7, reanimación energética), distocia grave, prematuridad (< 37 semanas), peso de nacimiento inferior a 2.300 g o superior a 4.300 g, distrés respiratorio neonatal, malformaciones o diversos motivos maternos o neonatales (véanse caps. 2.8 y 2.11 de RN y gestación de riesgo).

CUIDADOS GENERALES EN SALA DE PARTOS

La interrupción de la dependencia nutricional y de intercambio de oxígeno a nivel placentario en el momento del nacimiento comporta una serie de cambios fisiológicos tan importantes que requieren un minucioso control ya en la misma sala de partos, que permita asegurar que la transición de la vida intrauterina a la extrauterina se efectúa normalmente (véase cap. 2.10). Es importante proporcionar los cuidados pertinentes para no aumentar la fragilidad del neonato en este momento.

Evitar pérdida de calor. El RN puede enfriarse rápidamente al evaporarse el líquido amniótico de su piel. Debe recogerse en una toalla estéril, seca y tibia. En principio no debe bañarse, sólo limpiarle la cara con una gasa o toalla seca, para facilitar su observación; el unto sebáceo tiene un importante papel protector de la piel.

Cuando exista sospecha de infección transmitida por sangre y paso a través del canal del parto, o un líquido amniótico maloliente, es conveniente limpiar toda la piel del RN, secándola inmediatamente con un paño tibio. Mantenerlo siempre bajo un foco de calor radiante o sobre la piel de la madre procurando que la sala de reanimación tenga una temperatura no inferior a 27°.

Control del establecimiento de una adecuada respiración. Se practicará una aspiración suave de las secreciones de boca y nariz. En un parto vaginal no es necesario aspirar las secreciones gástricas, maniobra siempre peligrosa en especial en los 5 primeros minutos de vida (hipervagotonía). Los estímulos cutáneos, como unas palmadas en las plantas de los pies, suelen ser suficientes para que el RN inicie una respiración efectiva.

Valoración inicial del estado del recién nacido y destino. En ese momento debe efectuarse una primera valoración de forma rápida de la normalidad del niño. Si el test de Apgar al minuto y cinco minutos es inferior a 7 puede indicar la necesidad de alguna medida de soporte y de monitorización; si es inferior a 3 deben iniciarse de inmediato las medidas de reanimación adecuadas (véase cap. 2.13). El examen del RN, mediciones de peso, talla y perímetro craneal así como detectar malformaciones evidentes (anomalías externas, atresia o imperforación de ano, paso de sonda nasogástrica para reconocer la atresia de esófago y de coanas) será breve en la sala de partos y tiene por objetivo confirmar la integridad física del niño. La valoración del niño y de los antecedentes obstétricos indicará si el RN es normal, patológico o tiene algún grado de riesgo que comporta una mayor vigilancia a efectuar bien en el nido o bien en la unidad neonatal.

Ligadura del cordón umbilical. Nunca debe exprimirse. El niño se mantendrá en un plano ligeramente inferior (10 cm) a la placenta, durante 30-60 segundos que durará la transfusión placenta-fetal (la mitad de la sangre placentaria pasa en 1-1,5 minutos con un incremento del volumen hemático fetal del 25%). *No es aconsejable prolongar más allá del minuto la ligadura en el RN sano* ya que puede provocar poliglobulia y ulterior hiperbilirrubinemia. Si existe hipersedación materna, enfermedad hemolítica o alguna situación que requiera reanimación inmediata, la ligadura será precoz (15 segundos). Se debe obtener sangre de cordón para determinar grupo sanguíneo y Rh, así como test de Coombs (si existe algún tipo de incompatibilidad madre-hijo), equilibrio ácido-base en arteria y vena umbilicales y hematocrito en todos los niños. Se utiliza una *pinza estéril y desechable*, a ser posible del mismo color y con el código de identificación de los brazaletes, que se colocará a 1-2 cm de la implantación del cordón.

Facilitar el contacto padres-hijo y fomento de la lactancia materna. Los RN sanos tras un parto vaginal pueden ponerse rápidamente en brazos de su madre. La mayoría de estos niños están despiertos las primeras 1-2 horas, siendo una excelente oportunidad para iniciar el contacto padre-hijo y también para iniciar la lactancia materna precozmente, estimulando de esta forma la producción de leche, dada la especial habilidad innata que muestran en estas primeras horas para succionar. Todo ello también es válido para los nacidos por cesárea con anestesia epidural, aunque en este caso debe proporcionarse ayuda adicional a la madre para poder modificar su posición. Después del contacto inicial debe mantenerse en incubadora, cuna térmica, o por lo menos bajo un foco de calor, una vez ya vestido, en decúbito supino o lateral derecho, hasta que pase junto a su madre.

Durante todo este tiempo seguirá la vigilancia del niño para confirmar su situación de normalidad valorando especialmente: color de piel, temperatura, llanto, actividad espontánea, respiración y tono muscular. Se determinará la glucemia (tira reactiva) en: hijos de madre hipertensa, hijos de diabética, peso al nacer superior a 4.000 g o inferior a 2.500 g y prematuridad (< 37 semanas). Estos controles deben realizarse cada 30 minutos mientras el niño permanezca en la sala de partos y después continuarán durante las primeras 24 horas de vida.

Identificación. Debe mantenerse el RN siempre, mientras esté en el hospital, correctamente identificado; de no hacerlo, los errores al respecto conllevan situaciones de extrema importancia. Es muy aconsejable que la identificación se realice lo antes posible, en la misma sala de partos, y en presencia de los padres. No debe perderse la identificación en ningún momento durante la estancia en el hospital, aconsejándose que sea retirada por los padres una vez lleguen a su casa. Se utiliza la colocación de un *brazaletes con códigos de identificación*, con idéntico color, en la muñeca de la madre, el tobillo del RN y la pinza umbilical. En caso de partos múltiples se utilizará un equipo para cada RN y por tanto la madre

llevará un brazalete por cada hijo. Debe explicarse a los padres el significado de esta identificación. También es muy útil recoger en un papel secante la *huella dactilar de la madre* y unas gotas de sangre de cordón del RN, a fin de practicar si es necesario un estudio de ADN en caso de que posteriormente existan dudas sobre la identidad del RN; por supuesto, ello no sirve para olvidar la correcta custodia por la madre biológica y el binomio madre-hijo en el hospital. La *huella o impresión plantar* debe abandonarse, pues la dificultad en una obtención correcta condiciona que sólo sea útil en menos del 30% de los casos. Es necesaria una normativa al respecto que unifique los distintos métodos de identificación, indicándose sólo los fiables.

Profilaxis de la enfermedad hemorrágica

La vitamina K es un componente esencial en los mecanismos de coagulación. Los factores de coagulación vitamina K dependientes habitualmente presentan niveles bajos en el RN. Para prevenir problemas hemorrágicos serios (enfermedad hemorrágica del RN) se recomienda la administración de vitamina K₁ en las primeras dos-cuatro horas de vida. La dosis será *1 mg por vía intramuscular* una sola vez en la cara anterolateral del muslo. La vía oral es menos efectiva y segura, debiéndose administrar 2 mg que se repetirán a la semana y cuatro semanas como mínimo, en especial si toma lactancia materna. Estas dosis se doblarán si la madre recibía tratamiento anticonvulsivante (fenobarbital, fenitoína).

Prevención de la oftalmia neonatorum

Para la profilaxis ocular se recomienda la utilización de pomada oftálmica de eritromicina al 0,5% o de tetraciclina al 1% (aplicando una cantidad similar a un grano de arroz en cada ojo) o colirio de eritromicina o tetraciclina (administrando 1-2 gotas en cada ojo en el saco conjuntival inferior). Esta medida es parcialmente efectiva para la profilaxis de la conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis* y muy útil ante la *Neisseria gonorrhoeae*. En la actualidad, en los países industrializados es más frecuente la infección por *Chlamydia*, que aparece en un 11-14% de los niños a pesar de la profilaxis indicada. Si la madre es portadora de *Neisseria gonorrhoeae*, está indicada la administración parenteral de una dosis de penicilina G sódica (25.000-50.000 U/kg).

Historia clínica neonatal

La correcta recolección de datos maternos tanto del embarazo como del parto es imprescindible para que después, junto con los obtenidos con la exploración neonatal, se pueda asignar el nivel de riesgo al RN de forma precoz y eficaz y así establecer los protocolos oportunos de vigilancia en niños aparentemente normales como puede ocurrir en hijos de madre portadora de estreptococo grupo B, hepatitis B o afecta de diabetes. El cumplimentar la historia neonatal y el registro de todos los partos correctamente posibilitará el recomendable análisis epidemiológico ulterior.

CUIDADOS DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Debe continuar favoreciéndose la relación afectiva madre-hijo y el contacto físico establecido en la sala de partos evitando separaciones innecesarias y excesivamente prolongadas. Siempre que la madre lo pida y sea posible, se le dejará el RN con ella. La tendencia actual es que los niños permanezcan con la madre en su habitación durante el mayor tiempo posible con una estancia hospitalaria lo suficientemente larga para valorar que su evolución es correcta. Se recomienda aprovechar la estancia de la madre para profundizar en temas de educación sanitaria y puericultura y fomento de la lactancia materna. En ciertas circunstancias, bien por condiciones maternas o neonatales, puede tener que utilizarse el *nido o nursery* durante un tiempo, que deberá intentarse sea lo más corto posible. Para ello debe estar equipado con los elementos necesarios para poder explorar correctamente a los RN sin que se enfrién —lámparas térmicas—, así como tomas de O₂, aire y vacío que pueden ser necesarios ante una eventual emergencia.

Visita del pediatra-neonatólogo

Los controles pediátricos del RN deben ser diarios mientras permanezca con su madre en la maternidad, incluyendo realización de histo-

ria clínica y exploración completa en las primeras veinticuatro horas de vida y previa al alta.

Actividades principales

Controlar las *secreciones orofaríngeas*, practicando si precisa aspiraciones cuidadosas, primero en boca y después en fosas nasales. Comprobar el grupo sanguíneo y Rh del RN en especial si la madre es Rh (-) o posee el grupo O. Controlar la micción y deposición meconial, anotando el horario de aparición de ambas, y frecuencia de las mismas. Vigilar la temperatura axilar cada 8 horas y, si es inferior a 36 °C aplicar con cuidado una esterilla eléctrica y no realizarle exámenes más detallados hasta que no haya estabilizado la temperatura. Control de la función cardiorrespiratoria; la frecuencia cardíaca oscila entre 120-150 l/m, con una coloración sonrosada y la respiratoria entre 40 y 60 r/m.

Atención al cordón umbilical. Comprobar al ingreso del niño la ligadura del cordón de forma que no pueda sangrar. La pinza no debe presionar la pared abdominal.

Controles de glucemia (tira reactiva) a las 0, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas de vida e iniciar alimentación precoz antes de las 3 horas de vida en los RN con peso inferior a 2.500 g o superior a 4.000 g, hijos de toxémica leve e hijos de madre con diabetes gestacional o tipo A. Si el *hematocrito* del cordón es igual o superior al 60%, practicar a las 6 horas de vida hematocrito central. Se considera patológica para esta segunda determinación una cifra superior al 65%. En todo RN por cesárea con secreciones orofaríngeas abundantes, náuseas, vómitos o intolerancia alimentaria, practicar *lavado gástrico* con suero fisiológico a través de sonda nasogástrica y con emboladas de 5 mL, hasta que el suero salga limpio. Si la madre es positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), administrar 0,5 mL de gammaglobulina específica IM y 0,5 mL (10 µg) de vacuna recombinante específica SC en región deltoidea. Si se desconoce la serología materna para el virus de la hepatitis B (VHB), se determinará durante su ingreso con la mayor rapidez posible. Los RN de madres positivas al antígeno superficial de la hepatitis B que hayan recibido la profilaxis podrán ser alimentados al pecho. Cuando el cultivo vagino-rectal de la madre practicado entre las 35-37 semanas es positivo, existen antecedentes de bacteriuria para el *Streptococcus agalactiae* o un hijo previo estuvo afecto de infección severa por este germen, debe controlarse que la madre haya recibido la profilaxis intraparto y el niño seguirá el protocolo al respecto (véase cap. 2.25).

Medida del *peso* diario, que se anotará en la historia del niño.

HIGIENE DEL RECIÉN NACIDO

Cuidados de la piel y orificios naturales. Lavado diario del RN con esponja individual, sin inmersión en la bañerita hasta la caída del cordón. Limpieza y cambio de pañales tantas veces como sea necesario, aplicando crema protectora en el área del pañal, como prevención o tratamiento.

Cura cuidadosa del ombligo. Con alcohol de 70° aplicado 2-3 veces al día y cada vez que haya estado en contacto con heces u orina, hasta la caída del cordón y ulterior cicatrización umbilical.

Control de la temperatura ambiental y del vestido. Es más recomendable un ambiente caliente (22-25 °C) que abrigar excesivamente al RN. Las prendas de vestir serán de fácil colocación y holgadas y colocarlo siempre en decúbito lateral o supino.

HIGIENE DEL PERSONAL

Deben mantenerse normas de asepsia, con lavado de manos y antebrazos, antes y después de la manipulación de cada niño. No utilizar pulseras, anillos ni relojes de muñeca.

INGRESO DE NEONATOS EN EL NIDO

En los últimos años se ha consolidado el concepto de mantener a los RN junto con la madre con el fin de entorpecer lo menos posible la rela-

ción madre-hijo, disminuir la ansiedad familiar y gestionar mejor los recursos del propio hospital. Si la situación es de total normalidad, estarán la mayor parte del tiempo juntos en la habitación de la madre, como es sabido y en caso contrario, estarán en la sala de neonatología o nido según se trate de: RN con problemas menores, buen estado general y que no requieren tratamientos endovenosos ni oxigenoterapia; por situaciones de riesgo de infección, hijos de madres portadoras de *Streptococcus agalactiae*, asfixia perinatal sin encefalopatía hipóxico-isquémica, hijo de diabética gestacional, hijo de hipertensa grave, poliglobulia con hematocrito central entre el 66 y 70% sin clínica, prematuro de 35-36 semanas, peso de nacimiento entre 2.100 y 2.300 o superior a 4.300 gramos, hipoglucemia leve -25-30 mg/dL- que se corrige, diagnóstico prenatal que requiere exploraciones complementarias de imagen, hijo de madre VIH positiva que requiere tratamiento con zidovudina, hijo de madre HBsAg positiva o ictericia leve que requiere fototerapia.

CRIBADO DE LA HIPOACUSIA

Aproximadamente 1-3/1.000 RN sanos y 2-4/100 niños ingresados en cuidados intensivos neonatales tienen pérdida auditiva importante. Sin un *screening* auditivo la sordera podría no percibirse hasta pasado el año de vida con la consiguiente ausencia de estimulación de los centros auditivos cerebrales, dañándose la maduración y desarrollo de la audición a la vez que se altera y retrasa el lenguaje.

Inicialmente se preconizó el cribaje sólo del grupo de RN con riesgo de sordera (historia familiar de hipoacusia neurosensorial congénita o instaurada en la primera infancia, infecciones intrauterinas, malformaciones craneofaciales, peso inferior a 1.500 g, hiperbilirrubinemia grave, uso de fármacos ototóxicos, meningitis bacteriana, hipoxia-isquemia perinatal, ventilación mecánica durante más de 5 días o estigmas asociados a síndromes que cursen con hipoacusia) para después recomendarse activamente el cribaje en todos los RN. Este cambio de opinión en favor del *screening* universal ha sido debido, por un lado, a la simplificación de las técnicas de *screening*: OEA (otoemisiones acústicas) y PEATC (potenciales evocados auditivos del tronco cerebral), por la importante disminución del coste de dichos aparatos y en especial por el conocimiento de que el 50% de niños con pérdidas auditivas no tienen factores de riesgo y no se detectarían con programas basados únicamente en factores de riesgo.

El objetivo del programa sería explorar al 100% de los RN, aceptando como mínimo una cobertura del 95%. El programa debe detectar a todos los niños con hipoacusia bilateral con un umbral superior a 35 dB en el mejor oído. Se utilizarán inicialmente técnicas de OEA (otoemisiones acústicas). Las OEA pueden dar falsos positivos en presencia de detritus o líquido en el oído externo y medio, y falsos negativos en las lesiones retrococleares. En caso de sospecha de lesión retrococlear o cuando las OEA sean repetidamente anormales deberán practicarse PEATC.

Cribado endocrinometabólico. Los programas de detección precoz se efectuarán a partir del tercer día de inicio de la alimentación mediante la obtención de unas gotas de sangre tras una a simple punción de talón (véase cap. 3.11).

Alta de la maternidad

En nuestro país, por el momento no existe una presión excesiva para dar alta precoz a las 24-48 horas de vida, a la madre que ha dado a luz a un niño sano. La mediana del alta materna tras parto normal sigue siendo de 3 días en muchos hospitales, hecho que permite el *screening* metabólico, el adiestramiento adecuado de la madre y profundizar en temas de educación sanitaria, puericultura y fomento de la lactancia materna. Dicha estancia hospitalaria suele permitir también excluir la existencia de patología de aparición más tardía.

Alta precoz. Dada entre 24 y 48 horas de vida, puede considerarse en RN a término fruto de embarazo y parto no complicados, si se cum-

plen todos los criterios siguientes: ausencia de antecedentes obstétricos de riesgo y de factores de riesgo familiar, social o medioambiental, revisión neonatal normal, peso apropiado, ausencia de ictericia, alimentación bien establecida, correcta emisión de orina y meconio, mantenimiento de la homeostasis, curva de peso adecuada, prueba de Coombs directa negativa en la sangre del cordón en las madres Rh (-) guardando una muestra de sangre en madres del grupo O.

Se han descrito casos de kernicterus o encefalopatía bilirrubínica en RN a término dados de alta precozmente y por lo general lactados al pecho sin otra patología que la justifique. En consecuencia, no deben darse de alta precozmente los RN con cifras de bilirrubina sérica de 6,5 mg/dL o más el primer día o bien con 12 mg/dL o más el segundo día. Asimismo es imprescindible, en las altas precoces, programar una visita neonatal de seguimiento para efectuar el *screening* metabólico y evaluar una posible ictericia. Si el alta es antes de las 24 horas (alta hiperprecoz), se efectuará la visita del RN a las 72 horas de vida, si el alta es entre 24-47 horas, la visita será a las 96 horas de vida y si el alta es entre 48-72 horas la visita debe programarse a las 120 horas de vida. Los programas de asistencia domiciliaria pueden simplificar en gran medida este seguimiento, evitando el 20% referido de pérdidas de seguimiento.

La madre debe recibir antes de su salida de la clínica el *Carnet de Salud* en donde constarán los datos correspondientes a filiación, antecedentes obstétricos y neonatales y la modalidad de alimentación con que es dado de alta. Es especialmente importante destacar si existe alguna patología o las observaciones necesarias sobre el período perinatal, a fin de que el pediatra de cabecera disponga posteriormente de la más adecuada información.

Hay que proporcionar a la madre *normas sobre los cuidados del RN*, si es posible por escrito, aconsejándole su lectura con atención. Conviene recordar a los padres la necesidad de seguir revisiones periódicas por su pediatra de cabecera y de vigilar especialmente que la ganancia de peso media sea de 20-30 g/día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carbonell-Estrany X, Botet F, Figueras J et al. Prediction of hyperbilirubinemia in the term newborn. *Acta Paediatr* 2001; 90: 166-70.
- Comisión de identificación del recién nacido de la AEP (Domenech E, Pérez González J, Rodríguez Alarcón J et al). Recomendaciones para la identificación del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 512-3.
- Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil (CODEPEH) (Domenech E, Moro M, Manrique M et al). Propuesta para la detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 336-44.
- Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (Figueras Aloy J, García-Alix A, Alomar A et al). Recomendaciones de mínimos para la asistencia al recién nacido sano. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 141-5.
- Committee on fetus and newborn. Hospital discharge of the High Risk neonate - Proposed guidelines. *Pediatrics* 1998; 102: 411-7.
- Cruz-Hernández M, Jiménez R, Botet F. Características y cuidados del recién nacido. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 71.
- Domenech E, Rodríguez-Alarcón J, González M. Cuidados generales del recién nacido a término sano. En: Vento M, Moro M. De Guardia en Neonatología. Madrid: Ergon, 2003. p. 99.
- Joint Committee on infant hearing. Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000; 106: 798-817.
- Keefer C. Cuidados del recién nacido sano. En: Cloherthy J, Stark A, editores. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson, 1999. p. 71-8.
- Lamb ME. Assessing parent-infant interaction during the perinatal period. Some cautions. *Clin Perinatol* 1998; 25: 461-9.
- Majjiga VS, Kumaresan P, Glass EJ. Silver nitrate burns flowing umbilical granuloma treatment. *Arch Dis Child* 2005; 90: 674.
- Martín Puerto MJ, Pérez I, Beláustegui UI. Alta precoz en Neonatología. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 372-3.
- Taeusch HW, Ballard RA. Avery's Diseases of the newborn. 7ª ed. Filadelfia: Saunders, 1998.

2.3 Alimentación del recién nacido

A. Ballabriga, R. Jiménez

La peculiar alimentación del RN está determinada por el paso en la vida intrauterina a la extrauterina y la edad gestacional y peso al nacer aparte, lógicamente, de que sea un neonato sano o enfermo por los requerimientos energéticos que necesita. El paso del feto a la vida extrauterina significa un cambio desde un medio húmedo y termoneutro a un ambiente seco y de temperatura variable, el cese de la función de la placenta como órgano transportador de nutrientes y un cambio de la vía de administración de los mismos, con abandono de la vía circulación-feto y paso al funcionamiento de un tracto gastrointestinal inmaduro. Todo ello va a repercutir, lógicamente, en las características de la alimentación del RN, sea normal o patológico.

Nutrición fetal

Los mamíferos, durante la vida intrauterina, reciben por vía placentaria una "comida fetal" que les va a servir como suministro de energía y como material para la formación de nuevos tejidos. Esta "comida fetal" está constituida por glucosa, lactato, aminoácidos y grasa. La glucosa facilita suficiente carbono para responsabilizarse del 50% del consumo fetal de oxígeno y, en la última parte de la gestación, el feto acumula en su hígado glucógeno. Asimismo, la placenta produce lactato bajo condiciones aeróbicas, el cual contribuye aproximadamente al 25% del consumo fetal de oxígeno. La transferencia de aminoácidos a través de la placenta puede ser muy individualizada y se ha demostrado en los animales de experimentación que, en parte, estos aminoácidos pueden ser utilizados como fuente de energía. La existencia de un catabolismo nitrogenado en la vida fetal con la demostración de un alto índice de producción de urea contaría para la cuarta parte del consumo fetal de oxígeno. Así como la transferencia de glucosa se efectúa por difusión facilitada, la de aminoácidos es un proceso activo. Estudios en animales han demostrado que la placenta es capaz de mantener una adecuada concentración de aminoácidos en la sangre fetal, incluso cuando existen valores bajos de aminoácidos en la sangre materna.

El feto necesita, asimismo, *ácidos grasos* como grasa estructural para la formación de sus membranas en general y, en particular, para las membranas del SNC, así como grasa de depósito y, posiblemente, para producción de energía. Una parte procede del transporte placentario y otra es dependiente de la cantidad de sus tejidos para la síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa. Se calcula que si los ácidos grasos libres son el único aporte de ácidos grasos a la placenta, un promedio de un 15-20% de los lípidos fetales son derivados de la madre. Sin embargo, existe también evidencia de que, tanto en los animales como en el hombre, la placenta capta ácidos grasos de los triglicéridos, de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad, y que estos ácidos grasos entran en la circulación fetal. Como consecuencia de ello, los *lípidos fetales* podrán variar en su composición de acuerdo con las variaciones de ácidos grasos condicionadas a la dieta de la madre. La acción de una lipoproteína-lipasa placentaria facilita la obtención de ácidos grasos libres, aunque también existe evidencia de que los triglicéridos pueden cruzar la placenta. Los ácidos grasos sintetizados son saturados y, fundamentalmente, el palmítico. Sin embargo, hasta alrededor de la 28 semana de la vida fetal hay poca grasa (del orden de 47,2 g para un feto de 1,3 kg de peso), mientras posteriormente se va acumulando progresivamente: al llegar a la 40 semana, existe un total de alrededor de 525 g para un RN de 3,5 kg. Asimismo, se ha producido un reajuste en la distribución de la grasa y, al llegar a término, el 80% de la misma es subcutánea.

Los *ácidos grasos esenciales*, linoleico y linolénico, son indispensables como componentes de los fosfolípidos de las membranas, y el

ácido araquidónico puede pasar, por transferencia, a través de la placenta, procedente de la circulación materna o por elongación del linoleico en la placenta o en el hígado fetal. El paso al feto de ácidos grasos esenciales se evidencia por la cantidad de los mismos depositados en la grasa fetal, con un acúmulo de linoleico, que va desde una ganancia de 38,5 mg/día a las 28 semanas de edad fetal hasta 111 mg/día a las 40 semanas. La *ganancia de peso*, que tiene lugar progresivamente en el feto en el último trimestre de la gestación, se orienta también en el sentido de ir cambiando la *composición de los tejidos*, principalmente con una reducción porcentual en el contenido de agua, carbohidratos y minerales, y un aumento en la proporción de lípidos. La reducción de *agua* se hace a expensas del agua extracelular, y el acúmulo de grasa se efectúa después de la 28 semana fetal, mientras que la concentración de nitrógeno en los tejidos libres de grasa se hace de un modo lineal a lo largo del embarazo. Nutrientes como aminoácidos, calcio, hierro y algunas vitaminas, son transportados al feto contra gradiente. Un gran número de enzimas clave, reguladoras de las vías metabólicas, dependen de la presencia de elementos traza y vitaminas. Debido a ello, una deficiencia nutricional materna afectará a los tejidos fetales.

Adaptación metabólica y endocrina en relación con la nutrición

El feto se convierte en metabólicamente independiente al nacer, debiendo mantener su propia homeostasis y empezar a recibir alimentación enteral. Además, si se trata de un pretérmino, deja de recibir líquido amniótico que contiene péptidos, que pueden tener un importante papel como agentes locales inductores del desarrollo del tracto alimentario. Estos péptidos pueden preparar al intestino para la alimentación postnatal. El feto puede ser consumidor de glucosa o productor de la misma y, en determinadas circunstancias, como es el caso del retraso intrauterino del crecimiento, el feto puede tener intensas hipoglucemias incluso semanas antes del nacimiento. En el caso del RN de bajo peso de cualquier etiología, la atención a la hipoglucemia debe ser un objetivo urgente. Un déficit en la oferta de glucosa puede condicionar disfunciones neurológicas. Como consecuencia del empleo de nuevas técnicas, como la medida de potenciales evocados auditivos y somatosensoriales, que permiten poner de manifiesto alteraciones de los mismos, se puede establecer de modo claro que las hipoglucemias asintomáticas en niños de bajo peso durante el período neonatal pueden condicionar disfunciones neurológicas importantes. De ahí la recomendación de administrar glucosa por vía intravenosa en cantidad suficiente como para mantener una cifra de glucosa en sangre por encima de 2,6 mmol/L. Mantener la glucemia estable en cifras correctas supone, por tanto, proteger el cerebro. Igual ocurre en la hipoglucemia que conduce a un exceso lipídico e incremento en la producción de CO₂, que agravará la situación respiratoria. Si se tiene en cuenta que el niño pretérmino de bajo peso queda impedido de recibir líquido amniótico y presenta un grado de inmadurez del tracto gastrointestinal en relación con su edad gestacional, parece correcto tratar de establecer una alimentación que le permita recuperar los factores tróficos de los que carece y recibir el estímulo para poner en marcha los mecanismos que faciliten el completo desarrollo de su tracto gastrointestinal, así como restaurar la pobreza de sus depósitos en macro y micronutrientes.

ALIMENTACIÓN DEL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO

De lo expuesto anteriormente se desprende que los avances, en el sentido de la nutrición, van encaminados, fundamentalmente, a situaciones especiales, como la que se expondrá seguidamente para el RNBP. No obstante, en pediatría general interesa conocer bien la alimentación del RN a término. Para él, la fórmula ideal sigue siendo la basada en leche materna su composición está adecuada perfectamente a lo que se persigue en toda alimentación de la época del RN, entre otras cosas, que mantenga una curva de crecimiento correcta. Así, queda demostrado al comparar las diferentes composiciones que la leche materna tiene en las diferentes especies animales. No obstante, interesa conocer que existen variaciones fisiológicas de esta composición y que su valor nutritivo y contenido dependen, en gran parte, de la nutrición materna. Por ello, en la actualidad es preconizada para la madre lactante la llamada "dieta equi-

librada". Ella cumple con un aporte de proteínas de preferencia de origen animal (leche, huevo, carne magra, pescado). Por otro lado, es conocida la necesidad de un aumento de calorías en las madres lactantes, que debe oscilar entre 2.500-2.700 kcal y día, dependiendo, principalmente, de la edad materna; debe ser mayor cuanto menor es la edad de la madre lactante. Este aumento aproximado de 500 calorías debe ser efectuado a base de leche fresca, proteínas animales y vegetales, cítricos y pan.

Técnica de la lactancia en los primeros días de vida. Es uno de los apartados más importantes dentro del capítulo de la puericultura del RN normal. Más adelante (véanse caps. 11.4 y 11.5) se trata de la lactancia natural y artificial extensamente, pero aquí es necesario recordar la alimentación del RN normal en sus *aspectos prácticos*. Es muy importante procurar que sea posible la lactancia natural, tanto por motivo del desarrollo somático e inmunológico del niño, como por razones psicológicas, debiendo todo médico colaborar en las campañas de fomento de la lactancia materna. Durante los primeros días, si la madre necesita estar acostada, dará el pecho en decúbito lateral pero, en cuanto le sea posible, lo hará en posición de semisentada, apoyándose en una almohada con el fin de descansar el brazo sobre el que reposa el niño. Se le aproxima el pezón colocándolo en su boca, aprovechando el reflejo de búsqueda. Al terminar de mamar se mantiene al niño en posición vertical, para esperar que eructe. Es aconsejable que la madre se lave las manos antes de ponerse el niño al pecho. Si está resfriada se colocará una mascarilla y evitará respirar directamente sobre la cara del niño. En cada tetada se darán los dos pechos, los primeros días de 5 a 10 minutos cada uno y, posteriormente, de 10 a 15 minutos, empezando cada vez por el segundo de la última toma. Si se da el pecho durante más tiempo, el RN no ingiere más leche y lo único que se logra es la aparición de grietas en el pezón y una mayor deglución de aire.

No se seguirá un horario rígido, sobre todo en las dos primeras semanas pero, como orientación, se pondrá al niño a mamar *cada tres horas, empezando ya en las primeras horas de vida*. Como norma general, se debe intentar el establecimiento de un cierto ritmo, pero adaptado a las apetencias y necesidades de cada niño con lo que, al mismo tiempo y de una manera paulatina, se puede llevar a éste hacia un horario conveniente. Durante el período de recién nacido, cuando el niño da muestras de intranquilidad o llora y hayan transcurrido más de dos o tres horas de la mamada anterior, será puesto de nuevo al pecho de la madre. Si está tranquilo o duerme, este intervalo se puede alargar. Si el niño llora o se intranquiliza sin haber transcurrido el intervalo mínimo, antes de colocarlo de nuevo al pecho hay que asegurarse de que no existe otra causa de llanto, como frío, exceso de calor, pañales sucios o dificultad para moverse. Se procurará poco a poco un descanso nocturno de seis a ocho horas. Aunque la leche no aparece hasta el segundo o cuarto día después del parto, la ingestión de *calostro*, además del aporte lípido, proteico, etc., brinda protección contra la diarrea y las infecciones en general, ayuda a expulsar por peristaltismo los tapones espesos de meconio y disminuye la circulación enteroplasmática, dificultando la aparición de hiperbilirrubinemia.

Las *contraindicaciones e incidentes* de la lactancia materna se exponen con detalle en el capítulo 11.4 de lactancia natural. La *actitud psicológica* es muy importante: cuando las madres muestran una actitud positiva hacia la lactancia materna, tienen leche suficiente y no hacen falta suplementos. Es recomendable anotar el peso a diario o en días alternos durante los primeros 7-10 días, para despistar una posible hipogalactia.

En caso de existir contraindicación o impedimento para la lactancia natural, será recomendable la *alimentación artificial*, empleando una fórmula láctea "maternizada" de buena calidad, cuya composición sea lo más semejante posible a la leche materna. En la actualidad las fórmulas más empleadas proporcionan de 110 a 120 calorías por kilo de peso y 24 horas y un aporte líquido de 60 a 70 mL por kilo de peso y 24 horas los primeros días y, posteriormente, de 130 a 150 mL por kilo de peso y 24 horas. Como *pauta práctica* se administrará el biberón (mamadera) preparado al 15%. La cantidad es de 10 a 20 mL, cada 4 horas el primer día, aumentando de 10 a 20 mL por toma cada día hasta llegar a la cantidad de 150 mL por kilo de peso y 24 horas al cuarto o quinto día. El manejo de la leche, tetinas, biberones y demás utensilios se procurará que sea lo más aséptico posible. El orificio de la tetina será lo suficientemente

grande como para permitir un goteo rápido al invertir el biberón por la simple acción de la gravedad. La temperatura debe ser similar a la habitual en la leche materna, que es de 37 °C, aunque no se han notado trastornos cuando se administra el biberón a la temperatura ambiental o incluso frío. Al dar el biberón, tanto la madre como el niño estarán en posición cómoda, de preferencia en brazos de la madre y semisentado. Se procurará que la tetina esté siempre llena de leche y nunca haya aire, para evitar que éste sea ingerido por el niño. Al igual que en la lactancia materna, al terminar la toma de alimento se mantendrá al niño incorporado, con tiempo suficiente para que eructe.

Cuando la dieta no parezca suficiente (aumento de peso inferior a 150 g a la semana), es obligada la consulta médica, para aclarar el problema y establecer la pauta a seguir. Es frecuente encontrar RN afectados de gastroenteritis, deshidratación o síndrome febril, que se alimentaron al pecho durante una semana o quince días y, posteriormente, por hipogalactia materna, les fueron administradas leches inadecuadas para su edad (enteras, hiperconcentradas, no modificadas). Si el RN desde el primer momento es lactado artificialmente, se darán las *explicaciones por escrito*, informando a la madre acerca de la importancia de la concentración a que se debe administrar, tanto o más que la cantidad. En el caso de fórmulas lácteas correctamente complementadas con *vitaminas y oligoelementos*, no es preciso administrarlos de forma aislada. En caso contrario, o si se trata de prematuros y RN de bajo peso, es conveniente adicionar vitaminas A, D, E, C y también hierro a partir del séptimo día de vida.

ALIMENTACIÓN DEL RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO

Objetivos

Objetivo primordial. Será el de mantener una tasa de crecimiento igual a la del último trimestre de la gestación, mantener la división celular rápida y la síntesis de nuevos tejidos propia de la edad gestacional correspondiente y aproximar la composición de los tejidos lo más cercana posible al patrón gestacional de referencia. Con el empleo de distintos tipos de alimentación, pueden obtenerse velocidades de crecimiento semejantes a las correspondientes durante la vida fetal, pero con una mayor velocidad de acumulación de grasa. La composición del aumento de peso obtenido muestra que es distinta a la que se hubiera conseguido si hubiera seguido siendo alimentado por vía placentaria. Con la alimentación extrauterina, el niño de bajo peso será progresivamente más deshidratado y más graso que si hubiera seguido en el útero con el mismo peso y la misma edad concepcional. El RN va haciendo, en este sentido, un verdadero proceso de adaptación. Se va produciendo una retención de energía en forma de grasa, que se confirma por la medida del espesor del pliegue cutáneo.

Objetivos fundamentales. En parte comunes a todo el período neonatal, son: a) cubrir las necesidades en nutrientes para asegurar el crecimiento; b) facilitar el desarrollo del sistema nervioso central sin que se produzcan desbalances metabólicos, evitando situaciones de subnutrición o sobrenutrición y obtener índices del estudio del metabolismo proteico que sean comparables a los obtenidos en el niño a término con lactancia materna; c) proporcionar, en lo posible, los elementos que permitan estimular el desarrollo del tracto gastrointestinal y las adaptaciones metabólica y endocrina correspondientes; d) facilitar nutrientes que sean bien utilizados metabólicamente pese a las situaciones de inmadurez orgánica y funcional que pueden existir; e) conseguir la reposición de nutrientes en los depósitos que puedan estar deplecionados; f) evitar que se produzcan efectos negativos a medio y largo términos.

Requerimientos

Requerimientos energéticos. La energía metabolizable es la diferencia entre la recibida y la perdida, la cual se utilizaría, en parte, como energía de depósito, en parte como energía para ser consumida, y en parte como energía que será excretada. La energía de reserva comprende la grasa de los depósitos y las proteínas de los nuevos tejidos formados. La energía para consumo sirve para cubrir las necesidades del metabolismo basal en reposo, la termorregulación, el grado de actividad y la energía consumida en la síntesis de nuevos tejidos; el resto será energía excre-

tada. La suma de todo ello define los requerimientos energéticos, cuyos límites se han establecido entre 110 y 165 kcal por kilo de peso y día, con unos valores medios de 120-130 kcal por kilo y día. Estudios con técnicas de balance y calorimetría indirecta en RN de bajo peso han permitido una estimación del costo energético para la síntesis de nuevos tejidos, que se ha estimado entre 10-25 kcal/kg/día partiendo de la base de un crecimiento en peso de 15 g/kg/día. El consumo por actividad se sitúa entre 5 y 10 kcal/kg/día y en relación a la termorregulación se ha estimado una cifra media de 7,5 kcal/kg/día. Estos valores pueden variar notablemente según las pérdidas de calor que se produzcan, especialmente por convección y radiación, o el aumento de pérdidas que se puedan producir si se maneja mucho al niño. La energía excretada se puede cifrar entre 10 y 30 kcal/kg/día. El consumo energético en su conjunto dependerá del grado de absorción de los nutrientes, control de la termorregulación y grado de manipulación de éstos. Una buena termorregulación y una buena absorción de la grasa administrada reducen las necesidades energéticas. Si se aumenta en exceso el aporte calórico se produce una aposición innecesaria de grasa, por tanto, la recomendación es mantenerse en la cifra citada de 120-130 kcal/kg/día. Puede haber también un aumento de la termogénesis inducida por la dieta, debido al gasto energético necesario para catabolizar un exceso de aporte de proteínas. Tanto en la leche de lactario como en la leche humana pretérmino existen grandes variaciones en su contenido en energía. También se debe tener en cuenta al suministrar leche humana por goteo, que la energía suministrada puede disminuir en razón a las cantidades que se pierden en la jeringa o en el tubo de la perfusión alimentaria. El aporte energético en los RN de bajo peso se situará en el máximo de las necesidades de mantenimiento y de síntesis de nuevos tejidos. El gasto energético y el aumento de peso pueden estar influenciados por la intensidad de la pérdida insensible de agua y por la temperatura ambiente y, por tanto, se deben minimizar las pérdidas de calor y mantener al niño en un ambiente termoneuro, de ahí la importancia de una buena termorregulación. Sólo una parte de la glucosa perfundida el primer día de vida es oxidada, mientras que el resto es convertida en grasa y prácticamente el gasto energético entre los días 7º y 28º de la vida es producido por la oxidación de la grasa y la velocidad de oxidación de los ácidos grasos.

Requerimientos en agua. El porcentaje de agua del organismo a las 26-28 semanas es del 90% del peso corporal, disminuyendo al 70-80% a las 38-40 semanas. El agua constituye el nutriente más importante y sus necesidades dependen del peso al nacer, del grado de madurez, de la carga renal de solutos administrada con el alimento, del grado de madurez de la función renal y de la pérdida insensible de agua. Esta última a veces es influenciada por circunstancias ambientales como temperatura y humedad. El aporte de agua tiene que compensar las pérdidas por vía renal, las extrarrenales, las del tracto gastrointestinal y la pérdida insensible por piel y respiración. A ello se debe añadir el *agua necesaria para el crecimiento*, que se ha estimado en 10 mL/kg/día. En los pretérminos, sin patología acompañante, la alimentación con leche humana o fórmulas adecuadas, supone una carga renal de solutos relativamente baja. La carga osmolar renal en relación con la alimentación suele tener unos valores medios de 13,4 mmol/kg/día con límites extremos mínimos de 5,6 y máximos de 20,3. Ello va a depender de la cantidad de proteínas, sodio y potasio utilizadas en la dieta, así como del volumen de agua administrado. La densidad de la fórmula utilizada varía en relación con las cantidades de agua aportadas. Así, con fórmulas de una densidad entre 65 y 70 kcal/100 mL, el *límite superior de volumen* sería de 200 mL/kg/día para el suministro de 130 kcal/kg/día, o sea, una fórmula de menor densidad energética. Mientras que con fórmulas de densidad mayor, del orden de 85 kcal por 100 mL, el *límite inferior de agua* estará en alrededor de 150 mL/kg/día para 130 kcal por kilo y día. En todo caso, es recomendable no exceder concentraciones de densidad energética de 85 kcal por 100 mL. Con cifras mayores se puede producir *lactobezoar*, que ha sido descrito al utilizar fórmulas muy concentradas o con el empleo de fórmulas fortificadas con MCT y polímeros de glucosa. La aparición de sintomatología con diarrea, vómitos, distensión abdominal y masa palpable al examen físico ayuda al diagnóstico en estos casos. En determinadas circunstancias pueden existir mayores *pérdidas de agua*, que se deben compensar. Así sucede durante los primeros días de la vida, si se emplean *cunas radiantes o foto-*

terapia: las necesidades pueden aumentar de 15 a 30 mL por kilo y día, por el incremento de la pérdida insensible. Se ha relacionado el mayor aporte de líquidos durante el período neonatal con una alta incidencia de *ductus arteriosus sintomático* e incluso con la aparición de edema pulmonar. En algunos casos, como en la presencia de insuficiencia cardíaca, es necesaria una restricción en la administración de líquidos, reduciéndola a valores mínimos de alrededor de los 130 mL por kilo y día. Cuando se utiliza la ventilación asistida se puede hacer una reducción de líquidos de aproximadamente 20 mL/kg/día.

Proteínas. Un aporte alto en energía tiene un efecto positivo sobre la utilización de las proteínas. Sin embargo, cantidades demasiado altas de energía tan sólo favorecen el depósito de grasa y, por encima de 3 g de proteínas por 100 kcal, es deficiente la utilización. Estas proteínas no utilizadas pueden contribuir a una termogénesis inducida aumentada, variaciones en el patrón plasmático de aminoácidos y aumento del nitrógeno ureico en sangre. Las proteínas deben tener como objetivo mantener el ritmo del crecimiento intrauterino y una buena retención nitrogenada, sin producir disturbios metabólicos. Dietas altas en proteínas y en energía con 3,9 g de proteínas por kilo y día y 142 kcal por kilo y día permiten acortar el tiempo de hospitalización y evitan acidosis metabólica, pero algunos aminoácidos individualmente pueden estar elevados. Se tiene pues que hablar de un límite superior "seguro" en cuanto a la cantidad de proteínas administradas y del efecto que el aporte de energía tiene sobre la utilización de las mismas. El efecto metabólico de las proteínas se puede medir por las variaciones en el aminograma plasmático, así como por los valores de urea en sangre y en orina o con los de transferrina plasmática. En las últimas décadas se han hecho muchas variaciones en las recomendaciones en cuanto a la *cantidad de proteínas* a administrar al RN de muy bajo peso. La Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Canadiense recomiendan 3,5-4 g de proteínas por kilo y día, y la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición entre 2,9-4 g de proteínas por kilo de peso y día. El *límite inferior* corresponderá a una fórmula conteniendo 2,25 g de proteínas por 100 kcal que, al administrarle 130 kcal por kilo de peso, suministra una cantidad de 2,9 g de proteínas por kilo. En cuanto al *límite superior*, un contenido de más de 3 g de proteínas por 100 kcal debe ser utilizado con precaución. Utilizando leche materna fortificada hay un buen progreso con 120 kcal/kg/día y 3 g de proteína por kilo y día. En los niños de bajo peso, se ha propuesto que el patrón de referencia para los aminoácidos plasmáticos sea similar al de los niños a término alimentados con leche materna. Estos patrones pueden obtenerse utilizando leche humana fortificada con proteína láctea humana a 3-3,5 g/kg/día, dada la mejor utilización de las proteínas procedentes de la leche materna, que de las de vaca.

Calidad de las proteínas. Las fórmulas predominantes en lactoalbúmina van asociadas con valores más bajos de los aminoácidos aromáticos plasmáticos y promueven una buena absorción de nitrógeno y del crecimiento. Habría acidosis metabólica con mayor frecuencia y más prolongada, en los RN que reciben fórmulas con predominio en caseína del tipo 82/18, en relación con los que toman fórmulas predominantes en lactoalbúmina tipo 60/40. En 1975 el autor describió como óptima para los niños de bajo peso una cantidad de proteínas de 3,5 a 3,9 g/kg/día con fórmulas de tipo lactoalbúmina de 60/40, si bien cuando aparece acidosis metabólica de causa desconocida deberá reducirse el porcentaje de proteínas. Cantidades por encima de 4 g aumentan la frecuencia de *hipertirosinemia transitoria* moderada, con valores de tirosina en plasma de 25-100 µmol/100 mL y hasta formas graves con valores superiores a 100 µmol/100 mL. Se observan diferencias en el aminograma plasmático al comparar el efecto de la leche humana fortificada con fracciones liofilizadas pasteurizadas de leche materna madura, o una fórmula basada en proteínas bovinas predominante en lactoalbúmina aun siendo igual la retención nitrogenada; algunos aminoácidos como treonina, valina y la suma de todos los aminoácidos esenciales es mayor en los que reciben la fórmula rica en lactoalbúmina. Las diferencias en la composición de fórmulas ricas en lactoalbúmina o en caseína pueden referirse a su distinta composición en aminoácidos y a las potenciales variaciones que puede haber en relación con su digestibilidad. Se ha descrito un mayor riesgo de lactobezoar utilizando las fórmulas ricas en caseína. Hasta ahora, no

se han hecho recomendaciones específicas en cuanto a la cantidad de proteína a administrar a los dos grupos de RN de bajo peso (pretérminos con peso adecuado para la edad gestacional y pequeños para la edad de gestación). El recambio proteico está negativamente correlacionado con la edad postconcepcional, y las necesidades serán distintas entre los más maduros y los inmaduros de un mismo peso al nacer.

Requerimientos en grasas. Después del nacimiento la alimentación pasa de ser preferentemente hidrocarbonada (nutrición fetal), a ser de predominio graso. Las grasas absorbidas actúan como energía de depósito, como fuente para la producción de energía y como grasa estructural de los tejidos, especialmente de las membranas. En este aspecto juegan un papel capital a través de los ácidos grasos esenciales en la composición del sistema nervioso central. A partir de la 26 semana de gestación se produce un aumento en los depósitos de grasa del feto, que alcanzan un 10-20% del peso del organismo al final de la gestación. La composición de esta grasa es dependiente de la alimentación de la madre. En el niño pretérmino, como es sabido (véase cap. 2.4), la cantidad de tejido adiposo está reducida, así como las reservas de ácidos grasos esenciales. Para el niño de bajo peso, se ha recomendado un *aporte total de grasa* de 4,7 g/kg/día a razón de 3,6 g/100 kcal con un mínimo de 4 g/kg/día como grasa total, si con ello se cubren las necesidades en ácidos grasos esenciales. Para el ácido linoleico estas necesidades se han establecido en el 4,5% del total de las calorías, o 0,5 g por 100 kcal, y para el ácido linolénico el 0,5% del total calórico o 55 mg por 100 kcal. Con un aporte energético de 120 a 140 kcal/kg/día se ha estimado que un 40-50% del mismo debe ser cubierto con el aporte de grasas. Numerosos estudios de balance han mostrado una reducción del coeficiente de *absorción de grasas* en el prematuro. Esta reducción depende del tipo de grasa utilizada y del período de vida referido. Con leche fresca de mujer, en prematuros con peso alrededor de 1.300 g y por encima del día 10 de la vida se obtiene un coeficiente de absorción de alrededor del 90%. Cuando se utiliza leche pasteurizada o tindalizada, el coeficiente de absorción de grasa baja al 72-85%. Utilizando fórmulas comerciales, se han señalado coeficientes de absorción de grasa en niños de 1.300 g notablemente elevados, especialmente con la utilización de fórmulas ricas en triglicéridos de cadena media.

Limitaciones en los prematuros para la absorción de las grasas. Interesa recordar: a) *transporte intracelular de grasas*. Se considera normal. A través de la experimentación animal se conoce que la capacidad de esterificación de los ácidos grasos a través de la acil-CoA-sintetasa y la capacidad de síntesis de los triglicéridos mediante la acil-CoA-monoglicérido acil-transferasa, están presentes desde el nacimiento, así como la existencia de una concentración intracelular de proteína ligante de los ácidos grasos (FABP) semejante, a los pocos días de vida, a la propia del adulto; b) *bajo grado de actividad enzimática*. En el prematuro constituye un factor limitante, aunque en parte queda compensado por la *actividad de la lipasa lingual* presente en el contenido gástrico en la especie humana desde la 26 semana gestacional, y que iniciaría la lipólisis en el estómago. Los bajos niveles de lipasa pancreática y de sales biliares del prematuro son, precisamente, compensados por la acción lipolítica en el estómago de las lipasas lingual y gástrica que facilitan la acción posterior de la baja actividad pancreática en la hidrólisis de los triglicéridos alimentarios. Cuando el prematuro recibe leche fresca de mujer, debe contarse también con la acción de la lipasa estimulada por las sales biliares, que se activa únicamente en la leche fresca: los tratamientos térmicos de la leche de mujer condicionan una neta disminución del coeficiente de absorción de las grasas. La demostración de glicéridos entre los lípidos fecales muestra que existe un cierto defecto en la lipólisis en el RN. La adición extra de calcio a la fórmula láctea puede condicionar una disminución del coeficiente de absorción de las grasas, debido a la formación de jabones de calcio y a la precipitación intraluminal de glicina conjugados de las sales biliares; c) *reducción del "pool" de sales biliares*. Es otro factor limitante de la absorción de las grasas: tanto la lipólisis como la solubilización de los lípidos pueden ser deficientes, alterándose la absorción de calcio y magnesio por la formación con los ácidos grasos de jabones insolubles. Especialmente la adición extra de calcio a la fórmula láctea puede motivar la disminución del coeficiente de absor-

ción de las grasas. La concentración de sales biliares en el intestino no llega a alcanzar la concentración crítica micelar de 4 mM. También se ha demostrado que existe una directa correlación entre la cantidad de ácidos biliares excretados y la absorción. Hay, asimismo, una alteración en el transporte activo ileal, y se ha comprobado que el transporte activo de taurocolato está poco desarrollado en el feto y en el RN. Los ácidos grasos de cadena intermedia son relativamente hidrosolubles y pueden no requerir micelización por los ácidos biliares para su solubilización. Por ello los triglicéridos de cadena media son mejor absorbidos que los triglicéridos saturados de cadena larga, y puede decirse que la malabsorción de los ácidos grasos saturados está en relación directa con la longitud de su cadena. La excreción aumentada de estos ácidos grasos saturados de cadena larga en forma de jabones de calcio puede también variar en función de la propia estructura de los triglicéridos: en el caso del ácido palmítico esterificado en posición B, se produce un notable aumento de su absorción. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son mejor absorbidos que los ácidos grasos saturados.

Ácidos grasos esenciales. Actúan principalmente en tres funciones importantes: componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares; transporte y oxidación del colesterol; precursores de los prostanooides. El *ácido linoleico* (C18:2n6) es considerado el patrón de ácido graso esencial. El *ácido araquidónico* (C20:4n6) ya no puede ser considerado estrictamente como esencial, en cuanto puede ser sintetizado a partir del ácido linoleico. El *ácido linolénico* (C18:3n3) no puede ser sintetizado *in vivo*, pero su completa significación metabólica no está del todo aclarada, si bien juega un papel primordial en la composición y función de algunos tejidos especializados. Los ácidos grasos esenciales procedentes de la alimentación tienen una influencia directa sobre la *composición de las membranas de las células cerebrales*, actuando como grasa estructural y, muy probablemente, sobre su funcionamiento. Los PUFA cerebrales proceden de la alimentación, siendo importante determinar sus requerimientos mínimos.

Carencia de ácidos grasos esenciales. Puede instaurarse ya durante la primera semana de la vida, en algunos casos que reciben alimentación prácticamente libre de grasa. Desde el punto de vista bioquímico esta carencia se caracteriza por una disminución de los valores de C18:2n6 y de C20:4n6 en los fosfolípidos plasmáticos, y un aumento de los ácidos palmítico, oleico y 5,8,11-eicosa-trienoico. También se produce un aumento por encima de 0,4 del índice de ácidos grasos trienoico-tetraenoico y un descenso de la síntesis de prostaglandinas (disminución en la excreción urinaria del principal metabolito de las prostaglandinas E1 y E2). Estudios previos personales han puesto de manifiesto las modificaciones en los intercambios de ácidos grasos de las familias n6 y n3 a lo largo de la vida intrauterina. Existe un aumento progresivo del índice n3/n6 y ello casi exclusivamente debido al aumento del C22:6n3. Hay una competición entre las familias n3 y n6, siendo particularmente notable cuando se refiere a ácidos grasos con la misma longitud de cadena. De acuerdo con la teoría competitiva, un mayor aumento del índice n3/n6 puede causar una relativa inhibición del proceso C22:4n6 → C22:5n6 en su reacción de desaturación, condicionando un mayor índice 22:4n6/22:5n6. Este punto es muy importante, dado el enriquecimiento que existe en 22:6n3 en las membranas sinápticas, sugiriendo un importante papel de este ácido graso en la neurotransmisión. Asimismo, sus concentraciones en los bastones retinianos se han ligado a los cambios en la rodopsina durante los procesos fotorreceptivos. Esto plantea el problema de establecer un *límite superior al aporte de ácido linoleico* en las fórmulas industriales, para no producir un desequilibrio frente a las pequeñas cantidades aportadas de C18:2n3 y a la ausencia de sus productos de elongación, desaturación, o frente a las dificultades que pueda haber para que el normal proceso de desaturación-elongación pueda producirse dependiendo del grado de actividad de las desaturasas hepáticas.

Necesidades mínimas en ácidos grasos esenciales. Son cubiertas por la leche materna que contiene los PUFA de cadena más larga (20:4n6 y 22:6n3). Esto no ocurre con las fórmulas basadas en leche de vaca no suplementada, que son utilizadas como fórmulas especiales para la alimentación de niños de bajo peso. La composición en ácidos grasos de los

fosfolípidos de la retina en 6 especies de mamíferos muestra que los tejidos que tienen funciones específicas, poseen también requerimientos específicos en lo referente a los componentes de sus membranas. En marasmáticos con situaciones carenciales por cambios múltiples de alimentación, el autor ha comprobado una baja importante de 22:6n3 en los fosfolípidos de etanolamina de la retina, poniendo de relieve que en la especie humana puede producirse una *deficiencia bioquímica* de la serie n3. Los *aspectos clínicos de deficiencias en n3* han sido objeto de discusión acerca de su especificidad. Durante años, en la fabricación de fórmulas para RN se ha utilizado *enriquecimiento con ácido linoleico*, no considerando la proporción del mismo en relación al contenido de gammalinolénico. Esto puede conducir a dietas deficientes en n3 desde el punto de vista bioquímico, y a posibles alteraciones en el desarrollo de la función visual y de la composición del sistema nervioso central. Todo ello ha llevado a valorar actualmente los posibles estados de déficit bioquímico en n3, especialmente en RN de bajo peso. Cuando se comparan pretérminos de 24 a 32 semanas de edad gestacional alimentados con leche materna o con fórmulas, se constata un significativo aumento de los valores de porcentaje molar de C22:6n3 en los fosfolípidos de los hematíes de los niños que recibían leche materna. En consecuencia, se ha iniciado la *suplementación con productos conteniendo PUFA de cadena larga de la serie n3*: administrados a pretérminos menores de 1.500 g durante 6 semanas, consiguen valores de 22:6n3 en el estroma lipídico de los hematíes similares a los de prematuros alimentados con leche materna. También se ha utilizado *aceite de pescado* con alto contenido en 22:6n3, añadido por dispersión a la fórmula (permite una mejor absorción), obteniéndose valores semejantes a los que se observan con leche de mujer. Debe tenerse en cuenta que, si se administran grandes cantidades de ácidos grasos esenciales, habiendo *déficit de vitamina E*, puede ocurrir una formación de peróxidos y estos lípidos peroxidados son tóxicos. Un aumento de aporte de PUFA en conjunción con una actividad antioxidante disminuida puede conducir a una peroxidación aumentada de los lípidos y eliminación de hidrocarburos volátiles. Esta peroxidación es atenuada por la vitamina E, que actúa como un antioxidante biológico, protegiendo a los PUFA de los fosfolípidos de las membranas de una peroxidación. En los RN de bajo peso el problema puede ser más complejo, por una parte, debido a la mayor oferta de PUFA y, por otra, a una pobreza en la cantidad de tejido adiposo que limita la cantidad total de vitamina E del organismo, junto a una malabsorción de la misma y un aumento en sus requerimientos.

Requerimientos en hidratos de carbono. Deben constituir el 40-45% de la energía aportada. Las disacaridasas intestinales están presentes, aunque en menor proporción, a partir de las 24 semanas. Las fórmulas con lactosa son bien toleradas, pese a la escasa capacidad del prematuro para hidrolizar la lactosa, que suele constituir el principal hidrato de carbono de la dieta. Los *polímeros de glucosa* se absorben bien, gracias a la actividad de la amilasa salival y de la glucoamilasa del borde en cepillo, y son bien tolerados. La adición de *dextrinomaltosa* permite un aporte de hidratos de carbono sin aumentar los límites de la osmolaridad que pueda ser tolerada, situada por debajo de los 300 mmol/kg de agua. La adición de *sucrosa* podría condicionar una mayor secreción de insulina que dando lactosa. En relación con la administración total de hidratos de carbono, se considera un *límite superior* de 11 g por 100 mL o de 14 g por 100 kcal. Una concentración de hidratos de carbono superior al 9% en la fórmula puede conducir a intolerancia. Se han establecido como límites cantidades de 7 a 14 g por 100 kcal.

Requerimientos en calcio, fósforo y magnesio. La leche de mujer y las fórmulas estándar no contienen suficiente Ca y P para que los niños pretérmino puedan seguir el ritmo de aposición que tales minerales tienen durante la vida intrauterina, incluso suponiendo que haya una buena absorción y que se produzca buena retención. La absorción de Ca se afecta por el aporte de lactosa, cantidad y calidad de grasa de la dieta, relación Ca/P, secreción intestinal, suministro de vitamina D y edad gestacional. Las fórmulas para niños pretérminos han sido orientadas para cubrir los requerimientos teóricos calculados por el método factorial. Cuando se utiliza leche materna es recomendable adicionar 9 mg de P por 100 mL para evitar el *síndrome de depleción en fósforo*, descrito en pretérminos

alimentados con leche de mujer no suplementada. La absorción de Ca alcanza hasta el 90% del aporte suministrado en los pretérminos alimentados con la propia leche materna. La simultánea adición de Ca y P puede motivar una precipitación de fosfato cálcico. Las *fórmulas especiales para niños de bajo peso* tienen en EE.UU. un contenido de alrededor de 180 mg de Ca, 90 mg de P y 19 mg de Mg por 100 kcal. En Europa el contenido oscila entre 70-140 mg de Ca, 40-80 mg P y 8,6 mg de Mg por 100 kcal. *Inconvenientes de cantidades demasiado elevadas* son: hiperfosfaturia, bezoar, trastornos en la absorción de las grasas o acidosis metabólica, hipercalcemia y nefrolitiasis. Aunque con cantidades de 200-250 mg Ca/kg/día y 110-125 mg P/kg/día el contenido mineral de los huesos aumenta al ritmo fetal, estas cifras parecen elevadas, siendo suficientes 120 mg Ca por 100 kcal para evitar la enfermedad ósea metabólica. Si el aporte de Ca es bajo, la relación Ca/P es también baja y si el aporte de calcio es alto el Ca/P puede ser más elevado. El *límite mínimo* establecido ha sido: Ca, 70 mg, P, 50 mg y Mg, 6 mg por 100 kcal. El *límite máximo* es: 140 mg Ca, 90 mg P y 12 mg Mg con un cociente Ca/P de 1,4-2 de acuerdo al contenido en Ca, si bien en la actualidad se aconsejan cantidades más elevadas de Ca, no habiéndose demostrado ningún efecto secundario.

Requerimientos de carnitina. La L-carnitina es esencial para el *transporte de los ácidos grasos poliinsaturados* a través de la membrana mitocondrial interna. Las concentraciones de carnitina en el plasma no se correlacionan siempre con la concentración de carnitina en los tejidos, pero se ha comprobado que los pretérmino tienen unas reservas limitadas en carnitina, y una disminución del aporte de carnitina en el niño de bajo peso puede alterar la oxidación de los ácidos grasos y provocar un aumento de la cetogénesis. Se ha recomendado en los pretérmino dar una suplementación en carnitina por vía intravenosa si se hace alimentación parenteral durante los primeros días de la vida. La deficiencia en carnitina tisular se ha señalado como una de las circunstancias que favorecen la patología por radicales libres en el niño de bajo peso.

Requerimientos en sodio, potasio y cloro. En los primeros días de la vida en el niño de bajo peso hay un balance negativo en sodio. La causa de *hiponatremia* más frecuente es una retención de agua secundaria a: inapropiada secreción de hormona antidiurética, pérdida urinaria de sodio, escaso aporte en sodio y precipitación de sodio en los huesos. En la segunda semana de vida el balance se hace positivo y si hay hiponatremia puede ser frecuentemente por empleo de leche de banco, constituyendo una forma tardía por déficit de aporte de sodio. Hiponatremias con valores inferiores a 130 mmol/L pueden presentarse, tanto en prematuros, como en RN de bajo peso para la edad de gestación. La mayor frecuencia de estas hiponatremias se produce en los muy inmaduros, por inmadurez renal que permite una pérdida urinaria, asociada al propio tiempo a un bajo aporte en sodio. La administración recomendada de sodio es de 3 mEq/kg/24 horas. El descenso de los valores de *cloro* puede ser correspondiente al existente de sodio. Las fórmulas para prematuros deben contener cantidades de cloro que se han cifrado en 2,4 mEq por 100 kcal para niños entre 26 y 28 semanas de edad gestacional y de 2,0 mEq por 100 kcal de 29 semanas en adelante. Fórmulas con bajo contenido en cloro pueden ocasionar *síndromes hipoclorémicos* con posibles graves consecuencias. Respecto al aporte de *potasio*, debe tenerse en cuenta que en los primeros días puede haber *hiperpotasemia* con valores superiores a 5,5 mmol/L, más frecuente en los prematuros que en los de bajo peso para la edad gestacional. Una vez estabilizados los valores de potasio, los requerimientos son del orden de 2,3-3,9 mmol/100 kcal.

Requerimientos de hierro y elementos traza. En los niños de bajo peso las recomendaciones en *hierro* son del orden de 2-2,5 mg/kg desde las 6-8 semanas con un máximo de 15 mg por día. Las necesidades en *cinc* se han establecido en 500 µg/100 kcal con un máximo de 1,4 mg/kg/día. En *cobre*, 90 µg/100 kcal con un máximo de 120 µg/100 kcal. En *manganeso*, 5 µg/100 kcal con un máximo de 7,5 µg/100 kcal. En *yodo*, de 5 µg/100 kcal. No se han hecho recomendaciones específicas en relación al selenio, molibdeno, cromo y flúor (véase el capítulo 12.22 de Metabolismo mineral).

Requerimientos en vitaminas. Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN) referente a los requerimientos en vitaminas permiten establecer las siguientes pautas: *Vitamina A*: contenido en la leche materna 90 µg/100 kcal, contenido en las fórmulas no superior a 150 µg/100 kcal. *Vitamina D*: tanto con leche materna como con fórmula se recomienda un aporte de 1.000 UI día y no más de 1.600 UI día. *Vitamina E*: el contenido en las fórmulas no debe ser inferior a 0,6 mg/100 kcal. *Vitamina K*: en los niños alimentados con leche materna se sugiere una dosis diaria de 2-3 µg/kg tras la primera semana de vida y las fórmulas para niños de bajo peso deben contener 4 µg como mínimo por 100 kcal. *Vitamina B₁*: 20 µg por 100 kcal como mínimo. *Vitamina B₂*: 60 µg por 100 kcal. *Niacina*: en las fórmulas, mínimo 800 µg/100 kcal. *Ácido pantoténico*: límite inferior, 330 µg/100 kcal. *Vitamina B₆*: mínimo, 35 µg/100 kcal. *Biotina*: mínimo, 1,5 µg/100 kcal. *Ácido fólico*: mínimo, 60 µg/100 kcal. *Vitamina B₁₂*: mínimo, 0,15 µg/100 kcal. *Vitamina C*: mínimo de 7 mg/100 kcal y máximo de 40 mg/100 kcal.

LECHE MATERNA EN EL RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO

Los RN pretérmino y con bajo peso para la edad gestacional, cuyos pesos al nacimiento son superiores a 1.800 g, pueden prosperar bien con el empleo de leche materna fresca. Se ha recomendado la suplementación en fósforo a base de la adición de 0,3 mL/dL de solución 1 M de fosfato disódico o dipotásico, para evitar el mencionado síndrome de depleción en fósforo. La concentración de nitrógeno en la leche de las madres de los niños pretérmino es más elevada que en las madres de niños a término, de modo que para un volumen determinado de leche el prematuro recibe de la leche de su madre un 20% más de nitrógeno que el niño a término. La leche de la madre del pretérmino tiene más proteínas. De ellas posiblemente la mayor parte corresponden a *fracciones inmunológicas*, especialmente IgA, y probablemente se debe considerar como una fase calostrál prolongada, reflejando una inmadurez de la glándula mamaria más que una adaptación de la misma. La leche de mujer de los prematuros es, en definitiva, más rica en nitrógeno total, nitrógeno proteico, sodio, cloro, magnesio y hierro, e igual en valor calórico total, lactosa, grasa y ácidos grasos que la leche de mujer de las madres de niños nacidos a término. Sin embargo, pese a estas teóricas ventajas, la leche materna obtenida por expresión de la glándula mamaria y no suplementada resulta insuficiente para el crecimiento de los inmaduros muy pequeños durante los periodos iniciales de la vida.

Fortificación de la leche materna. Ha sido propuesta para cubrir los requerimientos nutricionales del niño de bajo peso. El concepto de "fórmula de leche humana" se refiere a la obtención de un alimento para el niño de bajo peso basado en la leche materna fresca o de banco, adicionada con diversos suplementos. En un principio consistieron en crema de leche materna, obtenida por separación mediante centrifugación, y proteínas de leche materna sin lactosa ni minerales, separados por simple diálisis. Posteriormente, se han utilizado *métodos de lactoingeniería*, utilizando concentrados de proteínas de leche materna obtenidas por ultrafiltración con o sin suplementos; otras veces, suplementadas con MCT y asimismo suplementación de la leche materna con hidrolizados de caseína o suplementos de aminoácidos y pequeños péptidos. La incorporación de sodio, calcio y fósforo completaba la fortificación. La suplementación con proteínas de origen bovino permite, hasta cierto punto, solventar las dificultades de obtención de proteínas de leche materna, si bien se consideraba que para la fortificación de la leche materna la suplementación con proteína láctea humana sería el único macronutriente realmente necesario.

Ventajas e inconvenientes del uso de leche materna fresca con respecto a la leche materna de banco pasteurizada. Con la leche de la propia madre del niño pretérmino el aumento de peso es más rápido; la pasteurización, probablemente, destruye la lipasa de la leche materna. Según Atkinson, es absorbido un 64% de la grasa cuando se utiliza leche de banco tratada en autoclave, frente a un 88% de absorción cuando se utiliza leche de pretérmino no tratada térmicamente. En todo caso, es aconsejable que el niño reciba la leche de su propia madre. En general, la leche obtenida por expresión y bomba de succión tras control bacteriológico puede utilizarse fresca o pasteurizada. Una leche que contenga menos de 106 gérmenes, pasteurizada a 58 °C durante 60 minutos, permite obtener una *leche prácticamente estéril* con menos de 10 gérmenes por mL. A esta temperatura los virus VIH y CMV y el *Enterobacter sakazakii* son destruidos. La actual difusión del virus del SIDA y la posibilidad de que los niños pretérmino pudieran contraer la infección a través de donantes contaminados ha planteado la cuestión de la idoneidad de los lactarios, si bien no hay hasta ahora casos publicados de SIDA en niños que han recibido leche materna pasteurizada.

FÓRMULAS PARA LA ALIMENTACIÓN DE LOS NIÑOS DE BAJO PESO

Argumentos en favor del empleo de leche materna. Son: a) presencia de propiedades inmunológicas y acción antiinfectiva; b) prevención de enterocolitis necrotiforme; c) mayor afinidad biológica de sus proteínas; d) mayor absorción de la grasa; e) ausencia de reacciones alérgicas; f) incremento positivo de los factores psicoemocionales en la relación madre-niño. Es evidente la existencia en muchas ocasiones de poca disponibilidad de leche materna para ser fortificada y administrada al RN de bajo peso por una parte y, por otra, incluso se ha cuestionado la ausencia de ventajas a largo término.

Fórmulas dietéticas especiales. En ellas se han efectuado modificaciones en relación con su contenido en energía, proteínas, tipo de proteínas, ajuste en sus cantidades de micronutrientes y cambios en la proporción y composición de la grasa. Permiten suministrar *energía* entre 75 y 81 kcal por 100 mL, con contenidos proteicos variando de 2,2 a 3,0 g de proteínas por 100 kcal y cantidades de *hidratos de carbono* entre 8,5-8,9 g/100 mL (40-50% lactosa, 50-60% polímeros de glucosa). Las *proteínas* son a base de lactoalbúmina/caseína en la proporción 60/40. No son recomendables las proteínas de soja. En cuanto a las *grasas*, se sustituye parte de la grasa de la leche de vaca por aceites vegetales ricos en PUFA y con cifras totales de fitoesteroles bajas. El mantener un límite superior en las cantidades de ácido linoleico aportadas por los aceites vegetales es una cuestión importante para no provocar un desequilibrio con respecto a la proporción de ácido linoléico. Es posible la suplementación generalizada en C22:6n3 de las fórmulas de niños de bajo peso, pero debe todavía considerarse el hecho de que, cuando se administra un suplemento conteniendo 22:6n3, también hay cantidades notables, y a veces incluso superiores, de 20:5n3, dependiendo de cuál sea la fuente de obtención de estos ácidos grasos. Deberían conocerse mejor las modificaciones que el alto aporte de 20:5n3 puede condicionar sobre las prostaglandinas. Se aconseja una relación de gamma-tocoferol/PUFA de, por lo menos, 0,9 mg/g. La incorporación de *ácidos grasos de cadena media* (MCT) ha sido un gran avance, dado que su absorción está enormemente facilitada por el hecho de no ser dependiente del nivel de concentración intraduodenal de sales biliares. Se ha recomendado como límite máximo de MCT el 40% de la grasa total administrada.

Taurina. Diversos estudios han conducido a considerar el papel biológico de la taurina como un aminoácido "condicionalmente esencial" en el hombre y en el mono y esencial en el gato. Se ha señalado su función en la proliferación celular, así como en la absorción de lípidos y en el desarrollo madurativo del sistema nervioso central. El papel de la taurina en la absorción intestinal de lípidos en los niños de bajo peso ha sido cuestionado, aunque un estudio randomizado en niños pretérmino mostró un coeficiente de absorción de grasas más elevado en el grupo suplementado con taurina, alcanzando valores semejantes a los obtenidos con leche de mujer. El efecto positivo afecta, especialmente, a la absorción de los ácidos grasos saturados, cuya falta de polaridad requiere para su absorción una gran concentración de ácidos biliares. La *taurina* es el segundo aminoácido de mayor contenido en la leche de mujer. Sus requerimientos mínimos diarios no son conocidos, pero se han estimado en 10,8 mg/kg/día, basándose en su contenido en la leche humana. De particular interés son las relaciones entre *taurina* y *desarrollo cerebral*.

La concentración de taurina en la retina aumenta durante el desarrollo. Los resultados en la experimentación animal han sugerido la posibilidad de que el RN humano alimentado con dietas carentes de taurina podría presentar anomalías retinianas. Por supuesto, en niños con alimentación parenteral a largo término es conveniente la suplementación en taurina al objeto de evitar anomalías electroretinográficas. El Comité de Nutrición del niño pretérmino de ESPGAN, hasta que exista una evidencia clínica más definida, no insiste en esta cuestión. En otro estudio, de metodología discutida, un grupo de niños de peso igual o inferior a 1.300 g, que recibió una fórmula suplementada con taurina, mostró a las 37 semanas de edad gestacional unas *respuestas evocadas auditivas* de mayor madurez respecto al grupo no suplementado. La posible interacción entre taurina y otros nutrientes debe ser, asimismo, considerada. Las respuestas evocadas visuales y los electroretinogramas en algunos animales de experimentación pueden estar modificados en relación a los aportes de ácidos grasos poliinsaturados de la serie n3.

Nucleótidos. Son componentes de bajo peso molecular que toman parte activa en diversos procesos bioquímicos y actúan, además, como precursores para la síntesis de los ácidos nucleicos. Como nutrientes, la mayor parte de los nucleótidos son ingeridos en forma de nucleoproteínas con liberación de ácidos nucleicos en el tracto intestinal bajo acción de enzimas proteolíticas. La presencia de varios nucleótidos ácido-solubles en la leche humana y en el calostro está establecida de antiguo. En conjunto, la leche humana contiene por lo menos 12 nucleótidos ácido-solubles de los cuales citidina, adenina y uridina, muestran concentraciones relativamente altas con ausencia de orotato, mientras que la leche de vaca tiene altas concentraciones de orotato y bajos niveles de citidina y adenosina. El nitrógeno de los nucleótidos supone el 0,1-0,15% del total del nitrógeno contenido en la leche materna.

Papel de los nucleótidos. Se puede centrar en los siguientes aspectos: a) mayor biodisponibilidad del hierro; b) modificaciones en la microflora intestinal con aumento de las bacterias *bifidus* y disminución de enterobacterias; c) cambios en las lipoproteínas plasmáticas y en otros lípidos con valores más elevados de HDL y más bajos de LDL, así como aumento de la longitud de la cadena de los PUFA; d) promoción del crecimiento intestinal y maduración con aumento del crecimiento de la porción superior intestinal y aumento de la actividad de la maltasa; e) efecto sobre la función inmune: en animales de experimentación se ha observado un aumento de la maduración de los linfocitos T y mayor actividad de los macrófagos, reflejada por un aumento de las células *natural killer* del bazo; se ha comunicado también que el empleo de una fórmula suplementada en nucleótidos a RN durante los dos primeros meses de edad, aumenta la actividad de las células *natural killer* y la producción de IL₂. A dosis de 7-20 mg/dL, con las cuales actualmente se ha hecho la suplementación de fórmulas con nucleótidos, la tolerancia es buena.

Otros factores moduladores en la alimentación. Pueden modificar el crecimiento y la proliferación celular. Son transferidos de la madre al feto durante la gestación y luego a través de la lactancia. Seguramente tienen interacciones biológicas con los nutrientes clásicos. En la leche humana se ha podido demostrar actividad mitogénica, que estimula la síntesis de ADN, induciendo la división celular de los cultivos. Este *factor de crecimiento* muestra una mayor concentración en el calostro y podría absorberse en forma activa por el tracto gastrointestinal. Lo mismo que los *oligosacáridos con ácido siálico* de la leche humana, seguramente jugarán un papel futuro en la obtención de nuevos productos, que tiendan a parecerse cada vez más a la leche materna.

TÉCNICAS EN LA ALIMENTACIÓN DEL NIÑO DE BAJO PESO

Los *métodos de alimentación* en el período neonatal pueden ser: alimentación parenteral, alimentación enteral o alimentación mixta (parenteral y enteral). *Vías de administración:* a) intravenosa en el caso de la alimentación parenteral, b) enteral continua o enteral intermitente y, dentro de esta vía, suministro directo al estómago o intraduodenal por vía

transpilórica. *Tipos de alimentación:* cabe utilizar leche materna fresca, leche materna de banco, leche materna fortificada o suplementada, distintos tipos de fórmulas especiales para niños de bajo peso. La utilización de una vía u otra y de un tipo u otro de alimentación dependerá de las características del niño de bajo peso, del momento de su evolución, del peso en el momento del nacimiento (inferior o no a 1.500 g), edad gestacional, estado general y estar asociado o no con algún estado patológico (asfixia, distrés respiratorio, hemorragia cerebromeningea, etc.).

Recién nacido de muy bajo peso

El modo de proceder comprende tres períodos distintos, que tienen como objetivo comenzar con la administración de nutrientes por vía parenteral y pasar seguidamente a la vía enteral.

Período inmediato. En él se deben evitar desbalances metabólicos, especialmente hipoglucemia. La actuación inmediata es restaurar la glucemia a valores de 2,6 mmol/L con la administración de la glucosa necesaria. Durante el primero o segundo día se recomienda únicamente la administración de agua, glucosa y electrolitos por vía intravenosa. La administración de líquidos tiene como objetivo el compensar el agua evaporada por la superficie cutánea (en el niño de muy bajo peso muy importante, incluso superior a la pérdida por vía respiratoria) y cubrir las necesidades de mantenimiento. Estas pérdidas de líquido en casos extremos pueden llegar hasta 125 mL/kg/día en las primeras 24 horas. La cantidad de líquido recomendada en el primer día en los casos de peso inferior a 1.000 g es de 105 mL/kg, aumentando hasta 140 mL/kg el tercer día. Entre 1.250 y 1.500 g de peso, las cantidades serían de 90 mL/kg el primero y segundo días y 120 mL el tercer día. Esta cantidad de líquido se puede administrar junto a un sustrato energético en forma de solución de dextrosa al 5-7%. A medida que se aumenta la cantidad de líquido a 120-140 mL/kg, la concentración de dextrosa sube al 10%, incorporando desde el segundo-tercer día sodio y, si es necesario, potasio. Cuanto más inmaduro y menor sea el peso, peor será la tolerancia a la glucosa. La velocidad de perfusión se debe ajustar de modo que se administre glucosa a razón de 5 a 9 mg/kg/minuto. En los RN de muy bajo peso es preferible no sobrepasar 6 mg/kg/minuto, de lo contrario puede inducirse diuresis osmótica. La cantidad de sodio oscilará de 2 a 3 mEq/kg/día, aunque puede requerir cantidades más elevadas, si hay una elevada excreción de sodio. Los primeros días puede no ser necesaria la administración de potasio y luego mantenerse con 2 mEq/kg/día. Cuando se empiezan a administrar aminoácidos la tolerancia a la glucosa aumenta. Con la administración de glucosa se llega a suministrar un aporte energético durante estos primeros días entre 35-45 kcal/kg/día. Se debe evitar un aporte líquido por encima de los 150-165 mL/kg/día, en relación con la posible persistencia del ductus arterioso o la mayor frecuencia de enterocolitis necrotiforme.

Después de dos días de administración de glucosa y electrolitos pueden asociarse aminoácidos y vitaminas. La adición de *aminoácidos* favorece la existencia de un balance nitrogenado positivo. Cuando se comparan los efectos de la administración de aminoácidos por vía intravenosa ya durante las primeras 24 horas de la vida o a las 72 horas, se observa que con la administración precoz se obtiene desde el comienzo un balance nitrogenado positivo en la delicada fase de adaptación extrauterina, por lo que actualmente se preconiza su inclusión precoz, sobre todo en la llamada "alimentación agresiva", de especial indicación en el retraso del crecimiento intrauterino. La energía administrada en forma de glucosa debe ser la suficiente como para permitir que los aminoácidos puedan ser utilizados. La cantidad de aminoácidos administrados recomendada es comenzar por 1 g/kg/día y subir progresivamente a 3 g/kg/día. Las soluciones actuales de aminoácidos cristalinos no tienen los inconvenientes de producción de acidosis e hiperamonemia (corrientes cuando se utilizaban soluciones de hidrolizados de caseína o de fibrina por vía intravenosa). Pasados 2-3 días se deben añadir *lípidos por vía intravenosa*, estableciendo con ello una alimentación parenteral total. La administración precoz de lípidos facilita el aporte de energía y con ello se mejora la utilización proteica, pero no está exenta de inconvenientes. En general, se instaura la administración de lípidos hacia los 3-4 días de la vida, comenzando a razón de 0,5 g/kg/día y aumentando progresivamente hasta llegar a 2,5 g/kg/día. Cuanto más pequeño es el niño peor puede ser la

tolerancia, que va a depender de la actividad de la lipoproteinlipasa, la escasez de tejido adiposo, el grado de inmadurez hepática y la posible presencia de hipoalbuminemia. Dado que es difícil predecir qué dosis de lípidos puede ser administrada por vía endovenosa con el mínimo riesgo, parece prudente empezar con pequeñas cantidades e ir aumentando progresivamente. La evaluación del grado de turbidez del plasma con ayuda de un micronefelómetro tiene la ventaja de requerir sólo una muestra capilar. Si el nivel plasmático excede de 100 a 150 mg/dL debe disminuirse la velocidad de perfusión. Es muy recomendable hacer controles periódicos de los valores de triglicéridos y de ácidos grasos libres en sangre. La velocidad de infusión, especialmente en los prematuros, debe ser muy lenta porque, incluso con dosis muy bajas del orden de 0,3 a 0,6 g/kg/día, puede aparecer hipertrigliceridemia y se hará de modo continuo a lo largo de 24 horas. Se ha observado que la perfusión de lípidos durante la primera semana de vida en pequeños prematuros, con dosis bajas de 1 g por kilo de peso, puede producir hiperlipidemia e hipoxemia. A veces la administración de lípidos en el neonato prematuro va asociada con un aumento de trastornos respiratorios en las semanas siguientes, coincidiendo con un aumento significativo de los valores de tromboxano B2. La tolerancia depende también de las cifras de bilirrubinemia: un aumento de los ácidos grasos libres puede desplazar la bilirrubina de su unión con la albúmina, produciéndose bilirrubina libre. Teniendo en cuenta que en el prematuro existe poca capacidad para la síntesis endógena de carnitina y para el mantenimiento de sus niveles en sangre, así como que la cantidad de carnitina muscular es baja y está en relación con la edad gestacional, es recomendable añadir en la alimentación parenteral un suplemento de carnitina del orden de 10 mg por kilo y día, de lo contrario en los prematuros por debajo de 34 semanas de edad gestacional que reciben nutrición parenteral con lípidos puede desarrollarse una *deficiencia en carnitina* que altera la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis. Con esta técnica de alimentación parenteral pueden presentarse trastornos, dependientes de la tolerancia a los nutrientes administrados, de las dificultades para tener un buen acceso vascular y de las complicaciones derivadas de ello. En los preparados de lípidos para inyectar se podrían también producir productos de peroxidación de los lípidos que pueden exceder la capacidad del organismo para inactivar los radicales libres (véase cap. 11.9).

Período de transición. Es la etapa de *iniciación de la alimentación por vía enteral*. Sus objetivos son: favorecer el desarrollo intestinal en el sentido de incrementar la masa tisular del mismo, favorecer la liberación de hormonas gastrointestinales, aumentar la actividad enzimática e inducir la motilidad intestinal. Al propio tiempo, va a servir de preparación para instaurar la etapa posterior de alimentación más concentrada, que favorezca un más rápido crecimiento. Pretende, también, evitar la aparición de enterocolitis necrotizante y de subnutrición. Dura de 2 a 6 días, sucediendo o complementando la parte final del anterior período inmediato.

Período de crecimiento. Supone ya la instauración de una alimentación exclusiva por vía enteral cubriendo todos los requerimientos nutricionales, sea con leche humana fortificada o con fórmulas especiales para el niño de bajo peso.

Evolución en la alimentación del niño de bajo peso. Ha sido muy cambiante: en la década de los 1920 se empezó recomendando dar precozmente alimentación al prematuro; a partir de los años 1940 se propuso un retraso en la alimentación y a partir de los 1960 nuevamente una etapa de alimentación precoz, que hoy día se sigue preconizando. Parece evidente que la subnutrición por retraso en la iniciación de la alimentación condiciona una mayor frecuencia de daño neurológico. La técnica de *alimentación precoz* produce menor pérdida de peso, una recuperación más rápida del peso de nacimiento, menos hipoglucemias sintomáticas y valores de bilirrubina más bajos, pero es evidente que puede condicionar una mayor frecuencia de aspiraciones. En el niño de muy bajo peso, es conveniente pasar por la etapa de período inmediato y período de transición. Con pesos superiores a 1.500 g y sin patología acompañante es muy frecuente el poder iniciar ya una alimentación precoz enteral, sin recurrir en ningún momento a la vía parenteral. En todo caso,

en el niño de muy bajo peso, aunque se haya tenido que recurrir a la vía parenteral, se debe procurar mantener, siempre que sea posible, una alimentación "enteral mínima", ya que la privación total de la vía intestinal condiciona profundas alteraciones de los medios endocrino y metabólico con inconvenientes a la adaptación en el período postnatal y diferencias en la concentración de péptidos intestinales circulantes. Cantidades tan bajas como de 0,5 mL/kg/hora de leche materna en perfusión continua a lo largo de 24 horas producen ya favorables respuestas por parte de los péptidos reguladores; en el enteroglucagón como hormona trófica para la mucosa del intestino delgado, en el GIP por su importancia para la iniciación del eje enteroinsular, sobre la gastrina con efecto estimulador sobre el crecimiento de la mucosa gástrica y del páncreas exocrino, y en la regulación de la actividad motora intestinal a través de la motilina. Por otro lado, una alimentación enteral iniciada del primero al séptimo días en infusión continua de agua estéril con 2,5% de dextrosa y fórmula diluida al 50% de su concentración habitual empezando con 1 mL/hora (a los 7 días 10 mL/kg/día) no afecta la incidencia de enterocolitis necrotiforme. Asimismo, una dieta hipocalórica precoz enteral iniciada ya a las 48 horas (empezarán por 1-2 mL por toma cada dos horas, ascender hasta llegar a 15-20 mL/kg/día) favorece una inducción local intestinal de la secreción de hormonas gastrointestinales. Produce, así, estímulo al flujo biliar y también reducción en la producción de endotoxinas por la flora intestinal. Puede tener la ventaja de acortar el período de alimentación parenteral exclusiva y con ello prevenir la aparición de ictericia colestásica, atrofia de mucosa intestinal y enfermedad metabólica ósea. Cuando, además de la vía parenteral se administran suplementos por vía enteral desde el octavo día, es mejor la tolerancia alimentaria posterior. Por otro lado, la enterocolitis necrotizante es más frecuente en los alimentados con fórmula que en los alimentados con leche materna. En los alimentados con fórmula, la alimentación enteral iniciada más tardíamente condiciona una menor frecuencia de esta enterocolitis.

Vías de administración de la alimentación enteral

En general, los RN con un peso superior a los 1.800 g o edad gestacional superior a 34 semanas coordinan bien su habilidad de succión y deglución, y pueden recibir leche materna directamente o fórmula de rutina del tipo leche adaptada. En este caso, empezando por 25 mL/kg/día y aumentando cada día un volumen igual, hasta llegar a unos 165-180 mL/kg/día. Los niños entre 1.500 y 1.800 g de peso, dependiendo de su estado general y características clínicas, pueden recibir leche materna fortificada o bien fórmula "especial". Entre 1.000 y 1.500 g, aproximadamente un 30% de ellos requieren nutrición parenteral inicial seguida de alimentación enteral y un 70% serán sometidos a la combinación de nutriciones parenteral y enteral simultáneamente. En los de muy bajo peso por debajo de 1.000 g, esta proporción cambia: un 80% son tributarios de alimentación parenteral exclusiva inicialmente y un 20%, de combinación parenteral y enteral simultáneas. La administración del alimento por vía enteral puede ser con *sonda nasogástrica u orogástrica*, dando el alimento por bolus intermitente o de modo continuo con ayuda de *bomba de perfusión*. Se ha descrito que la utilización de sondas para la alimentación al eliminar la etapa bucal no ayuda a la estimulación para la producción de lipasa lingual. Asimismo, en estos casos la succión no nutritiva podría facilitar dudosamente la maduración del reflejo de succión y la transición a la alimentación oral. La *vía nasogástrica* tiene la ventaja de que se puede fijar bien la sonda e inconvenientes, como cierto grado de interferencia con la respiración, a veces exceso de secreción nasal y, en ocasiones, ulceraciones en el septo y en la mucosa nasal. La *vía orogástrica* presenta mayor dificultad para mantener la sonda en buena posición. Es preferible utilizarla cuando se emplea sonda en ocasión de cada toma y se retira posteriormente. El tamaño es de 5 F para niños de 1.000 g o menos y hasta 8 F los de 1.500 g. Unos clínicos utilizan preferentemente la administración en forma de *bolo intermitente*. Para otros la vía preferible es la *infusión nasogástrica continua*, que ocasionaría menos distensión gástrica y menor manipulación del niño, especialmente interesante si tiene episodios de apnea. Con la infusión continua se ha descrito pérdida de Ca, Fe y Zn de las fórmulas, seguramente por inestabilidad de las mismas, así como una pérdida de energía (adherencia de la grasa a las paredes del tubo de infusión). Para algunos autores, la admi-

nistración continua aseguraría mejor la absorción de nitrógeno y de los minerales y evitaría cambios cíclicos en la secreción de insulina. La *vía transpilórica*, con situación de la sonda en el duodeno, sirve para evitar el vaciamiento gástrico lento propio del prematuro y un menor peligro de aspiración de leche a las vías respiratorias. Sin embargo, tendría como inconvenientes: posibles dificultades en la absorción de grasas, mayor incidencia de enterocolitis necrotiforme, peligro de perforación intestinal y más difícil colocación correcta de la sonda. En nuestra experiencia, la vía nasogástrica con bolo intermitente es utilizada en un 80% en niños de hasta 1.500 g y la vía transpilórica, en menos de un 3%.

La alimentación del niño de muy bajo peso, especialmente del pretérmino, es realmente un proceso antifisiológico. Los actuales progresos en nutrición han permitido la creación de fórmulas especiales que han supuesto un avance muy considerable en ella. En realidad algunos de sus aspectos están todavía por definir. La mejor nutrición en estos niños sigue siendo la facilitada por vía placentaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A. Alimentación del recién nacido. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 61.

- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006 (abundante bibliografía).
- Bueno M, Sarria A, Pérez González J. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003.
- Delange FM, West KP. Micronutrient deficiencies in the first month of life. Ed. Karger. Nestlé Nutrition Workshop series, nº 52, 2003.
- Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Seminars Neonat* 2003; 8: 169-76.
- Haug R, Mena P, Wegner B et al. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: Effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatric Res* 2000; 47: 127-235.
- Klein JC. Nutrient requirements for preterm infants formulas. *J Nutr* 2002; 132 (Suppl 1): 135.
- Makrides M, Neuman NA, Simmer K et al. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on the neural indices of term infants: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105: 32-8.
- Moya M, Cortés E, Juste M. Fatty acid absorption in preterms on formulas with and without long-chain polyunsaturated fatty acids and in terms without those added. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 755-62.
- Navarro Blasco I, Sola Larrañaga C, Álvarez Galindo JJ et al. Conocimientos actuales y perspectivas de investigación de elementos traza en la nutrición: requerimientos en la edad infantil. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 149-52.
- Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.

2.4 Prematuridad

R. Jiménez, J. Figueras-Aloy

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud definió al prematuro como "recién nacido de peso inferior a 2.500 g y nacido antes de la 37 semana de gestación (259 días)". Alrededor del 8% de los RN vivos son pretérmino, pesando aproximadamente la mitad de ellos menos de 2.500 g (prematuros) y el resto más de esta cantidad (RN pseudotérmino). En la práctica actual, los términos de "prematuro" y "pretérmino" se confunden y se hacen sinónimos dando preferencia a la edad gestacional, ya que la inmadurez va más ligada a la edad gestacional que al peso de nacimiento.

La importancia de la edad gestacional para el cuidado y pronóstico de la prematuridad ha motivado la distinción entre: a) pretérmino moderado, entre 31-36 semanas, con mortalidad baja, ya que las técnicas habituales de tratamiento son efectivas en la mayoría de las ocasiones; b) pretérmino extremo, entre 28 y 30 semanas: en ellos es necesaria la aplicación de métodos terapéuticos más específicos, las complicaciones son frecuentes y su mortalidad y morbilidad son aún elevadas, con un peso en general inferior a 1.500 g (recién nacido de muy bajo peso); c) pretérmino muy extremo, con edad gestacional inferior a las 28 semanas y peso, en general, inferior a 1.000 g (bajo peso extremo): son tributarios de cuidados muy especiales y su morbilidad sigue siendo muy elevada aunque con tendencia descendente. Actualmente se considera como límite de viabilidad 500-600 g al nacimiento y edad gestacional de 23-24 semanas, aunque hay excepciones, sobre todo en lo que se refiere al peso.

ETIOPATOGENIA

Como causas conocidas de prematuridad destacan: a) Enfermedades maternas generales como infecciones graves, nefropatías, cardiopatías, hepatopatías, anemias, endocrinopatías. b) Afecciones obstétricas y ginecológicas: multiparidad, infertilidad previa, incompetencia cervical uterina, mioma uterino, hidramnios, traumatismos durante el embarazo, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, placenta previa, desprendimiento precoz de placenta y otras alteraciones placentarias; edad materna

inferior a 16 años o superior a 40. c) Causas sociales: bajo nivel social, trabajo corporal intenso, toxicomanías, tabaquismo, alcoholismo, traumas psíquicos y alimentación deficiente. d) Causas fetales: gemelariad (responsable de un 20% de los casos de prematuridad), malformaciones congénitas, cromosomopatías. e) Causas yatrogénicas: inducción precoz del parto o cesáreas electivas por enfermedades maternas generales (diabetes, toxemia), por mala apreciación de la edad gestacional (sospecha de postmadurez) o por problemas fetales (eritroblastosis, sufrimiento fetal grave). La fecundación *in vitro* es una de las primeras causas de embarazos múltiples. Queda un grupo de *causa desconocida*, entre los cuales destaca el parto prematuro habitual en mujeres sanas, relacionado con falta de incremento del volumen minuto cardíaco, de manera que el aumento del ejercicio físico puede precipitar el parto. El carácter familiar se observa a menudo y hay cierto predominio de los prematuros del sexo femenino y del grupo sanguíneo B.

Los distintos factores citados actúan principalmente acortando la duración del embarazo, pero pueden también dificultar la nutrición, el crecimiento celular y lesionar directamente al feto. Éste podrá sufrir, además, agresiones secundarias a su mayor vulnerabilidad durante el parto y en los primeros días de vida, sobre todo si la asistencia no es correcta. La consecuencia final es una inmadurez de todos los órganos y funciones, lo que condiciona una peculiar expresión clínica y complicaciones inmediatas o tardías, seguidas ocasionalmente de secuelas.

CLÍNICA Y COMPLICACIONES

Las alteraciones que presenta un prematuro dependen fundamentalmente de la edad de gestación, si bien el momento de aparición de las mismas suele ser bastante constante (Cuadro 2.4.1).

Los trastornos precoces que ponen en peligro la vida del prematuro, en especial si la asistencia es incorrecta, son: 1) Control deficiente de la termorregulación con tendencia frecuente a la hipotermia. 2) Trastornos respiratorios, tanto de tipo central (anoxia, crisis de apnea), como periféricos (enfermedad de la membrana hialina). 3) Trastornos cardiocirculatorios, con gran tendencia a la hipotensión arterial precoz y posibilidad de persistencia del ductus arterioso. 4) Lesiones encefálicas frecuentes, relacionadas con la anoxia, predisposición hemorrágica, el trauma de parto o una hiperbilirrubinemia, destacando por su frecuencia y gravedad la hemorragia peri-intraventricular. 5) Dificultad de alimentación, que motivará cuadros de malnutrición y graves alteraciones digestivas (íleo paralítico, tapón meconial, enterocolitis necrotizante). 6) Tendencia a perturbaciones metabólicas: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hiperkaliemia,

Cuadro 2.4.1. Eventualidades posibles en el prematuro

<i>Antes del 3^{er} día</i>	<i>Entre el 3^{er} y el 15^o día</i>	<i>Después del 15^o día</i>
Hipotermia	Crisis de apnea	Edema tardío
Anemia hemorrágica	Infección nosocomial	Anemia del prematuro
Hipotensión arterial	Acidosis respiratoria	Osteopenia del prematuro
Enfermedad de la membrana hialina	Acidosis metabólica tardía	Síndrome de aspiración
Neumonía	Hiponatremia	Síndrome Mikity-Wilson
Íleo paralítico	Tapón meconial	Displasia broncopulmonar o neumopatía crónica del prematuro
Hipoglucemia e hiperglucemia	Persistencia del ductus arterioso	Retinopatía del prematuro
Hemorragia peri-intraventricular	Enterocolitis necrotizante	Leucomalacia periventricular
Hipocalcemia precoz	Edemas	Hidrocefalia posthemorrágica
Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia pulmonar crónica	Hipoacusia
Infección prenatal y perinatal	Intolerancia alimentaria	Ambliopía
Estado hiperosmolar		
Hipernatremia. Hiperkaliemia		
Hiperazotemia		
Hiperamoniemia. Hipoproteinemia		
Hemorragias		

hiperazotemia, hiperamoniemia, etc. 7) Posibilidad de infecciones nosocomiales. Como trastornos o complicaciones tardías hay que citar la retinopatía del prematuro, la anemia del prematuro, la osteopenia del prematuro y los trastornos respiratorios (insuficiencia pulmonar crónica de la prematuridad). Las secuelas podrán ser somatométricas (defecto ponderoestatural), respiratorias (displasia broncopulmonar) y neuropsicológicas o sensoriales (hidrocefalia posthemorrágica, leucomalacia periventricular, fibroplasia retrolental, hipoacusia neurosensorial).

Las manifestaciones de la prematuridad, expresión de la inmadurez de todos los órganos y funciones, se deben esquematizar bajo dos aspectos: uno morfológico y otro funcional.

Características morfológicas

Comprenden el estudio de la morfología general, peso, longitud, perímetros, morfología del cráneo y de la cara, piel y genitales. El prematuro viene a ser una "caricatura" del RN normal.

Crecimiento. Por definición, el peso es inferior a 2.500 g, aunque puede superar esta cifra (pseudotérmino). La pérdida fisiológica de peso es intensa (hasta un 15% del peso del nacimiento) y su recuperación lenta. La longitud es proporcional a su inmadurez y siempre inferior a 47 cm. Es difícil hacer esta medición con exactitud en el prematuro. Para calcular la correspondiente a cada caso, aparte de las tablas, se debe recordar que cada mes lunar (4 semanas) crece el feto 5 cm, a partir del 5^o mes, en que mide 25 cm. Por tanto, a las 36 semanas (o noveno mes lunar) será $25 + 4 \times 5 = 45$ cm. El perímetro craneal es siempre inferior a los 33 cm, aunque esta disminución no es muy importante, debido a que el cráneo se desarrolla ya en los primeros meses de vida intrauterina. Por el contrario, el perímetro torácico está considerablemente disminuido, por desarrollarse más tardíamente, siendo inferior a 29 cm.

Morfología general. El tamaño de la cabeza con respecto a la longitud sobrepasa la cuarta parte de la longitud total. El punto medio del cuerpo se encuentra por encima del ombligo, desplazamiento que se hace a costa de las extremidades inferiores, que son más cortas y delgadas, con escaso desarrollo muscular, nulo pániculo adiposo y cubiertas de una piel fina arrugada. Las uñas son blandas y no suelen llegar al extremo de los dedos, aunque la existencia de uñas normales no es un dato cierto de madurez. Antes de las 36 semanas de gestación, los pliegues transversales de las plantas de los pies se limitan al existente en la parte anterior. Destaca la hipotonía generalizada, con piernas en extensión.

Cráneo y cara. El prematuro tiene la cabeza proporcionalmente más grande y redondeada. Las suturas están abiertas y la fontanela mayor es muy amplia, apreciándose a veces la existencia de fontanelas laterales y menores. Los huesos del cráneo son blandos, sobre todo el occipital y parietales (craneotabes del prematuro). El cabello es corto y poco desarrollado. Las cejas suelen faltar. La apertura palpebral tiene lugar a las

25-26 semanas de gestación, si bien los párpados se cierran con fuerza. Los pabellones auriculares son pequeños, blandos (con ausencia del cartilago del hélix y a veces antehélix) y mal desarrollados. La facies es inicialmente pequeña, afilada, arrugada, con aspecto "de viejo". Pasados los primeros días aparece la redondez facial y los globos oculares saltos y dirigidos hacia abajo, que pueden motivar el aspecto de "cara de muñeca". La megacefalia, la fontanela amplia y tensa y las venas epicraneales ingurgitadas contribuyen también a dar el aspecto "pseudohidrocefálico" de algunos prematuros. En estadios más avanzados, por hipertrofia de la bola adiposa de Bichat, adquiere el aspecto de "cara de rana".

Piel. Enrojecida al principio, pronto palidece; si esta palidez aparece bruscamente, constituye un signo de mal pronóstico. La ictericia es más precoz, intensa y constante, prolongándose hasta después de la segunda semana de vida (*icterus praecox et prolongatus*). Por la ausencia de pániculo adiposo, se ven fácilmente los vasos a través de la piel y los relieves óseos hacen resalte. Los talones, las palmas de las manos y plantas de los pies, persisten intensamente enrojecidos. La cianosis distal es frecuente, así como los edemas, sobre todo de extremidades inferiores, que en casos graves adquieren la dureza especial del escleredema. Por toda la superficie de la piel existe gran cantidad de lanugo, no siendo raro encontrar en algunos casos zonas con ausencia parcial o agenesia de la piel.

Genitales. Habitualmente los testículos no han descendido al escroto en los varones. En las niñas los labios mayores no cubren los menores, lo que suele motivar el falso aspecto intersexual de los genitales. Las mamilas están muy poco desarrolladas (antes de las 37 semanas los nódulos mamilares miden 1-2 mm, siendo 7 mm en el RN a término) y la tumefacción mamaria frecuente en los RN a término no suele aparecer en el prematuro, por el escaso aporte hormonal materno al final de la gestación. Los signos vaginales de la pubertad precoz en miniatura tampoco se presentan, por el mismo motivo. En los prematuros es muy corriente encontrar hernias inguinales (sobre todo en los de peso inferior a 1.000 g) al permanecer abierto el proceso vaginal o el canal de Nuck y dificultar su cierre la respiración, el llanto, la deglución y la defecación; al contrario que en otras edades, son más frecuentes en las niñas, bilaterales y con fácil estrangulación.

Características funcionales

Destacan por su trascendencia inmediata las referentes a los aparatos respiratorio, digestivo, urinario y circulatorio, así como a los sistemas nervioso, endocrino-metabólico, hemático e inmunitario.

Aparato respiratorio. Los movimientos respiratorios son rápidos, superficiales e irregulares, motivando en ocasiones tiraje intercostal. Con frecuencia aparece en el prematuro la llamada "respiración periódica", caracterizada por breves períodos de apnea con una duración de 5 a 10

segundos, que alternan con otros de ventilación de 10 a 15 segundos. Durante las fases de apnea no se comprueban cambios en la frecuencia cardíaca ni en el color (al contrario que en las "crisis de apnea"); sólo se han encontrado pequeñas alteraciones en los gases sanguíneos. Se presentan en el 30 al 40% de los RN prematuros, observándose muy raramente en las primeras 24 horas de vida. Su etiología no está todavía aclarada. Un ambiente rico en oxígeno corrige el trastorno, pero no es necesario practicar oxigenoterapia si las gasometrías no se alteran. Las crisis de apnea, de más de 20 segundos de duración, con bradicardia y cianosis, pueden aparecer entre el 4º y el 14º días de la vida y ser desencadenadas por cambios en la temperatura de la piel (especialmente la hipotermia o el calentamiento excesivo o rápido), estímulos rectales o nasofaríngeos (toma de temperatura central, aspiración), después de la alimentación, anemia, acidosis, hipoglucemia, infección y ductus arterioso persistente. La cianosis es de características muy variables, pudiendo existir de forma intermitente o de forma permanente y es de predominio peribucal.

Los distintos trastornos de la respiración son motivados por varias causas: a) Alteraciones periféricas, como debilidad en los músculos respiratorios, cartílagos blandos, alvéolos pulmonares y red capilar próxima insuficientemente desarrollados, ausencia de reflejo tusígeno y, sobre todo, carencia total o parcial de la sustancia lipoproteica que cubre la cara interna de los alvéolos (surfactante) y que, por su baja tensión superficial, impide el colapso al final de la espiración. Estas alteraciones facilitan la presentación de la enfermedad de la membrana hialina. b) Inmadurez de los centros respiratorios, que necesitan una alta concentración de CO₂ para ser estimulados (acidosis respiratoria fisiológica a partir del tercer día), y la frecuente depresión del sistema nervioso central, en especial ante la hipoxia e hipotermia. En el pretérmino extremo también se comprueba el aumento de las necesidades de oxígeno a partir del tercer día. c) Alteraciones hemodinámicas, destacando en especial la hipertensión pulmonar persistente, agravada por la hipoxemia y acidosis que, junto a la hipotensión sistémica, condicionan un shunt derecha-izquierda, que impide una correcta hematosis. d) Complicaciones respiratorias como las neumonías por *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y otros gérmenes y el síndrome de aspiración. También pueden existir dificultades respiratorias de tipo alto, por la fácil obstrucción nasal, así como las propias de los síndromes de sufrimiento cerebral y las relacionadas con la elevación del diafragma por distensión abdominal (véase cap. 2.15 de Dificultad respiratoria del RN). En conjunto constituyen el principal factor de morbilidad y mortalidad del prematuro.

Aparato digestivo. Las grandes necesidades alimenticias en relación con su intenso crecimiento contrastan con un aparato digestivo deficitario en alguna de sus funciones y con una inmadurez anatómica. Los reflejos de succión y deglución están abolidos o muy debilitados; la coordinación de la succión y deglución no aparece hasta las 32-34 semanas. Dada la escasa fuerza de la musculatura de la boca a menudo es incapaz de succionar. El estómago es de capacidad muy reducida (oscila entre 5-30 mL) con forma de tubo, que apenas destaca del intestino que sigue. Presenta además un cardias poco desarrollado que favorece el reflujo gastroesofágico, así como una ectasia transitoria del píloro, que también afecta al duodeno y explica las retenciones gástricas biliosas de los primeros días, que luego ceden espontáneamente. El desarrollo neuromuscular también es deficitario, por lo que la motilidad gástrica es insuficiente. Las secreciones son escasas. En el intestino los quillíferos están poco desarrollados y hay alteraciones de la secreción y de la motilidad. La delgadez de la musculatura y la debilidad de los movimientos peristálticos explican la facilidad para la distensión por gases (meteorismo) y la tendencia al estreñimiento, incluso la posibilidad de formar un lacto-bezoar. En ocasiones se comprueba una *retención de meconio*, que es motivada por un simple tapón y suele ceder mediante enema de suero fisiológico templado diluido al medio en cantidad de 5-10 mL/kg, estímulo rectal o espontáneamente. Los prematuros extremos pueden presentar este tapón a nivel ileal, requiriendo un enema de contraste oleoso, la administración oral de n-acetilcisteína e incluso la intervención quirúrgica. El déficit enzimático es el que más rápidamente se corrige, tanto a nivel del estómago como del intestino, de modo que a las 28-30 semanas de gestación el prematuro tiene igual capacidad digestiva, sobre todo

en relación con los hidratos de carbono (lactasa presente a las 28 semanas) que el RN normal. Este aspecto sigue una ley general para la aparición de funciones fermentativas, que dependen más del tiempo de maduración intrauterina que del contacto con los nutrientes a partir del nacimiento. La digestión de las proteínas (tripsina) y grasas (lipasa pancreática) se normaliza alrededor de las 30 semanas de gestación. Es reconocida la insuficiente absorción, sobre todo de grasas y vitaminas liposolubles que condiciona una esteatorrea. Se absorben mejor las grasas poliinsaturadas y los triglicéridos de cadena media.

Las mencionadas alteraciones conducen con facilidad a dos situaciones opuestas: si la alimentación es escasa aparece una intensa caída de peso, hipoglucemia, acidosis, hipoproteinemia y desnutrición en general, así como una tendencia a la deshidratación; si es excesiva, sobre todo al principio, es fácil que el prematuro reaccione con vómitos y diarrea o que presente incluso un grave cuadro de dilatación gástrica, aunque actualmente el cuadro clínico más temible es la enterocolitis necrotizante (véase el capítulo de Infecciones neonatales).

El hígado participa también en la inmadurez general, más marcada que en el RN a término, siendo causa de hipoglucemia, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, hipoconvertinemia e ictericia acentuada, acompañada incluso de encefalopatía bilirrubínica, a su vez favorecida por la hipoproteinemia relativa, la acidosis y la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Termorregulación. El metabolismo basal del prematuro es bajo. Una característica constante es la hipotermia, que se explica por la poca producción de calor corporal y poca cantidad de grasa que condiciona su pérdida, acentuada aún más por el deficiente control vasomotor. Con la inmadurez del centro termorregulador y el escaso desarrollo de la grasa parda se completan los factores causantes de la hipotermia del prematuro. Hay que anotar en cambio que el prematuro, por esas mismas causas, tiene una gran facilidad para asimilar la temperatura ambiente, condición que permite considerar a estos niños como poiquilotermos. Existe asimismo tendencia a la hipertermia, por la alteración del centro termorregulador, la deficiente regulación vasomotora y la escasa sudoración.

Metabolismo. El cociente respiratorio es igual a 1 cuando consume hidratos de carbono (primeras horas de vida). Después baja a 0,7-0,8, al utilizar grasa, por agotamiento del glucógeno. El cociente energético es de 120 kcal/kg/día a partir del 7º día de vida. Al establecer una dieta se tendrán en cuenta las considerables pérdidas calóricas por el intestino, debidas a la mala absorción de las grasas, y las variaciones según peso y edad.

Metabolismo hidrosalino. Hay que señalar las grandes necesidades acuosas (véase cap. 12.1) y la facilidad con que el prematuro sufre deshidratación y edemas. Éstos, no sólo afectan a la piel, sino también a los órganos internos, por lo que es preciso tener precaución en la administración de líquidos; un exceso de los mismos podría favorecer la persistencia del ductus arterioso y la aparición de enterocolitis necrotizante, y posteriormente la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica. Además, los prematuros muy inmaduros pueden presentar hiponatremia en los 3 primeros días de vida (estado hiperosmolar), generalmente debida a deshidratación, y posteriormente hiponatremia difícil de tratar, por elevadas pérdidas urinarias de sodio. En los primeros días de vida es habitual hallar hiperpotasemia, inclusive con una diuresis correcta.

Metabolismo mineral. Existen situaciones que afectan al recambio calcio-fósforo, pudiendo originar una osteopenia del prematuro poco sensible al tratamiento con vitamina D y que requiere la administración de calcio y fósforo. Las principales son: rápido crecimiento que exige un mayor consumo de sales cálcicas, escasos depósitos intrauterinos de calcio, fósforo y vitamina D, deficiente absorción de las vitaminas liposolubles, falta de irradiación solar y pérdida de fósforo por los túbulos renales. Puede presentarse hipocalcemia (calcio sérico total inferior a 7 mg/dL en prematuros moderados y a 6 mg/dL en los extremos), en los 3-5 primeros días de vida, que suele ceder espontáneamente después. También es posible la hipofosforemia, sobre todo en los prematuros extremos en que se asocia un crecimiento intrauterino restringido.

Equilibrio ácido-base. Muestra una tendencia a la acidosis, que es en parte causa de la somnolencia del prematuro y de su apatía por el alimento. Según se ha visto, es inicialmente una acidosis mixta, tanto respiratoria como metabólica. Pasados los primeros días predomina la segunda, conocida como acidosis metabólica tardía. Ésta se desarrolla en prematuros alimentados con leche artificial y sin patología alguna productora de iones ácidos. En los prematuros de más de 30 semanas desaparece espontáneamente transcurridos 3-10 días; siempre responde al tratamiento con alcalinos o a la administración exclusiva de lactancia materna. Se supone debida al exceso de ácido originado por el catabolismo de proteínas heterólogas y que no puede ser eliminado por el riñón inmaduro. Se sospechará en todo neonato que presente una pérdida o aumento inadecuado de peso recibiendo un aporte calórico correcto, deposiciones líquidas, letargia, crisis apnéicas o palidez grisácea no debida a anemia ni hipoxemia. El diagnóstico quedará confirmado al encontrar un pH menor de 7,30 y un exceso de base inferior a -7. Siempre que esto ocurra se tratará adecuadamente (bicarbonato sódico, 5 mEq/kg/d), observándose en ocasiones un aumento de 100-150 g de peso en dos días.

Metabolismo de las grasas e hidratos de carbono. Presentan también algunas alteraciones. El prematuro precisa 4-7 g de grasa y 11-16 g de hidratos de carbono por kilo de peso y día. En relación con las grasas el dato a destacar es la mala utilización por déficit de absorción. En cuanto a los hidratos de carbono interesa subrayar el "hambre de azúcares", bien comprobado, que debe satisfacerse para evitar el agotamiento de los pobres depósitos de glucógeno y la hipoglucemia. El prematuro extremo puede manifestar igualmente hiperglucemia ante aportes excesivos o en situaciones de estrés debido a su pobre capacidad de regulación por la insulina, y el muy extremo incluso ante aportes normales de glucosa, lo que obliga a administrarle insulina en bomba de infusión continua.

Metabolismo proteico. Está afectado, aparte la hipoproteinemia (3-5 g/dL), en el intercambio de los aminoácidos (aminoaciduria por inmadurez hepática, aunque también interviene el déficit de reabsorción tubular), necesitando de 3 a 4 g de proteínas por kg de peso y día. La insuficiencia de metabolismo de los aminoácidos, en especial tirosina, se corrige administrando vitamina C. Ocasionalmente puede encontrarse una hiperamoniemia transitoria que cursa con distrés respiratorio, disminución del sensorio e incluso convulsiones y coma, que requiere la práctica de una exsanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Otros trastornos metabólicos de menor importancia son la elevación del nitrógeno ureico (inmadurez renal) y el aumento de fosfatasa alcalina (gran velocidad de crecimiento).

Sistema nervioso. Como todos los demás órganos está inmaduro. El prematuro manifiesta una somnolencia más exagerada que el RN a término, lo que dificulta su alimentación. A la luz reacciona intensamente (reflejo óculo-cervical, muy característico del prematuro) y la inmadurez del sistema nervioso vegetativo es en parte responsable del insuficiente control vasomotor periférico. Los movimientos son más lentos o perezosos que en el RN a término, su fuerza muscular es mínima, tiene hipotonía y los reflejos propios del RN están abolidos o disminuidos. Entre los más constantes, de la 28 a la 32 semana, se citan el de succión, prensión palmar, pseudo Babinski y abrazo de Moro. A veces hay intranquilidad atetósica muy llamativa, sin que indique obligadamente lesión cerebral. En general, la aparición de gran hipotonía o, por el contrario, intensa hipertonía, convulsiones, crisis de apnea y abolición prolongada de reflejos, son signos de sufrimiento cerebral. Los estímulos producen un llanto débil y escasa respuesta motora. El SNC es muy sensible para sufrir agresiones incluso por el trauma fisiológico del parto, así como la anoxia neonatal, que puede favorecer la aparición de hemorragia intracraneal, en especial la subependimaria (periventricular) o intraventricular que suele presentarse a las 24-48 horas del insulto hipóxico. Otra complicación frecuente es la leucomalacia periventricular o la encefalopatía difusa de la sustancia blanca, ambas relacionadas con la isquemia. La barrera hematoencefálica es insuficiente y los lípidos de los centros nerviosos tienen gran apetencia por la bilirrubina que se fija sobre todo en los núcleos de la base, originando la encefalopatía bilirrubínica

transitoria, la cual en casos graves puede evolucionar a "ictericia nuclear" o "kernicterus" (véase cap. 2.19).

Órganos de los sentidos. El más afectado es el ojo. El iris está poco pigmentado, la cámara anterior es poco profunda, la córnea es de espesor aumentado, los movimientos oculares son muy incoordinados y a veces existen restos de la membrana pupilar.

Tiene gran interés la *retinopatía del prematuro*, cuya expresión de máxima gravedad es la fibroplasia retrolental, causa de amaurosis. Es debida a alteraciones vasculares primitivas de la retina motivadas por el aumento excesivo de la PaO₂ que incide sobre un órgano inmaduro como es la retina. Clínicamente el niño con fibroplasia retrolental muestra nistagmus, dificultad para fijar la vista, seguir los objetos y, más tarde, el signo dígito-ocular (tapa la cara con las manos, frota y comprime los globos oculares) y el reflejo blanco en la pupila. El *diagnóstico precoz* de las formas menos graves de la retinopatía del prematuro se realiza por oftalmoscopia indirecta, obligada a partir del mes de vida en los menores de 1.500 g o que hayan recibido oxigenoterapia. Parece que puede prevenirse en parte administrando vitamina E por su efecto antioxidante, aparte la vigilancia cuidadosa de la oxigenoterapia. En las formas avanzadas se intentará el tratamiento quirúrgico (crioterapia o fotocoagulación por rayos láser de la zona avascular de la retina).

El uso de antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, tobramicina) y diuréticos (furosemida) implica un riesgo de sinergismo tóxico para el oído originando *sordera*. Su existencia puede descartarse cuando el reflejo cocleopalpebral está presente (al dar una palmada a unos 30 cm del oído, cierra los párpados); de ahí la importancia en el seguimiento de estos niños de efectuar potenciales evocados auditivos y otros métodos de *screening* auditivo (véase cap. 2.2).

Aparato circulatorio. En el sistema cardiovascular destaca la existencia de taquicardia variable, que alcanza hasta las 200 pulsaciones por minuto, siendo inversamente proporcional al peso del niño, si bien es posible apreciar bradicardia de hasta 70 latidos por minuto y embriocardia, que no constituye un signo de sufrimiento del músculo cardíaco. Son frecuentes los soplos funcionales y transitorios. El electrocardiograma del prematuro muestra predominio derecho, prolongación del espacio QT, elevación del espacio ST y, a veces, descenso o inversión de la onda T, aunque no se trata de alteraciones constantes ni típicas. La radiografía y ecografía confirman la cardiomegalia fisiológica, con una silueta cardíaca más alta y de diámetro transversal más ancho que en el RN a término. La punta late en el cuarto espacio intercostal izquierdo. En la circulación periférica se comprueba aumento de la permeabilidad y una disminución de la resistencia de los capilares. Estos trastornos circulatorios centrales y periféricos contribuyen a explicar la tendencia del prematuro a la hipotensión, así como la cianosis, la hipotermia y la facilidad para presentar hemorragias y edemas.

La *hipotensión arterial* precoz es paralela a la disminución de peso, siendo la presión arterial sistólica media de los pretérminos, determinada por método oscilométrico, de unos 50 mmHg. El pretérmino extremo tiene tendencia a presentar hipotensión grave en las primeras horas de vida (presión arterial media en mmHg inferior a su edad gestacional en semanas), en especial si existió anoxia, acidosis e hipercapnia, pero suele responder bien a la administración de dopamina, 10 mL/kg de suero fisiológico o hidrocortisona a bajas dosis.

Las *cardiopatías congénitas*, si existen, no siempre son la sintomatología típica. En cambio, un cuadro característico de esta edad es la persistencia del ductus arterioso, principalmente en pretérminos extremos que se recuperan de la enfermedad de la membrana hialina y en los hiperhidratados, debido posiblemente a que, al descender la presión pulmonar, se establece una derivación izquierda-derecha, que da lugar a insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar.

Aparato urinario. Está acentuada la conocida inmadurez en la edad neonatal, interesándose todas sus funciones con manifiesto déficit de concentración y filtración glomerular. Como consecuencia hay albuminuria, glucosuria y hematuria discretas, frecuente acidosis hiperclorémica, somnolencia y anormal excreción de fosfatos, de interés en la patogenia de la osteopatía de los prematuros.

Órganos hematopoyéticos

Serie roja. La poliglobulia fisiológica desaparece rápidamente, por lo que la hiperbilirrubinemia también será mayor. Debe procurarse ligar el cordón entre los 30-60 segundos de vida para permitir una cierta transfusión placentario-fetal que prevenga la anemia posterior. Inicialmente se comprueba mayor número de eritroblastos (20 o más por 100 leucocitos) que en el RN a término, con una cifra inversamente proporcional a la edad gestacional. Pronto se instaura la anemia del prematuro. Durante los primeros 10-15 días es sobre todo yatrogénica, por las repetidas extracciones para análisis. Después es normocrómica e hiporregenerativa, y sólo responde a transfusiones de sangre, cuyo número se reduce discretamente con la administración de eritropoyetina humana recombinante y hierro. Es rara la anemia hemolítica por déficit de vitamina E, que cursa con edemas, aumento de la fragilidad osmótica eritrocitaria y trombocitosis. A partir de los tres meses se inicia espontáneamente una respuesta reticulocitaria (aparición más precoz con el tratamiento de eritropoyetina y hierro), que se hará paulatinamente mayor, hasta alcanzar una clara mejoría analítica y clínica. En este período se transforma generalmente en una anemia hipocrómica ferropénica, si no se ha prevenido este cuadro administrando las dosis profilácticas de hierro.

Leucocitos. Hay tendencia a la leucopenia con disminución de los polinucleares y eosinófilos (esta última signo de mal pronóstico) y elevación proporcional de los mononucleares. En casos extremos con cifras de polimorfonucleares inferiores a 1.000/mm³ puede indicarse el factor estimulante de colonias granulocíticas. A partir de las 2-3 semanas y coincidiendo con la recuperación ponderal suele observarse eosinofilia.

Plaquetas. Muestra un recuento normal, pero existen alteraciones en la agregación. Las raras trombopenias precoces podrán probablemente tratarse en el futuro con trombopoyetina. A partir de los 6 meses de vida puede encontrarse una trombocitosis.

Factores plasmáticos de la coagulación. De forma más acentuada que en el RN a término se constatará hipoprotrombinemia, hipoconvertinemia y disminución de las globulinas antihemofílicas, con aumento del tiempo de coagulación (véase cap. 2.17).

Inmunidad y facilidad para las infecciones

Se encuentran acentuadas todas las condiciones que facilitan la frecuente aparición y gravedad de las infecciones en el período neonatal, en especial la anemia y neutropenia, baja tasa de IgG recibida de la madre y carencia de IgA e IgM, ya que el sistema inmunitario es inmaduro. La fagocitosis y la capacidad bactericida de los leucocitos y la respuesta inflamatoria están disminuidas. La protección de las barreras epidérmicas y mucosas no es satisfactoria. De ahí la necesidad de tratar las infecciones perinatales y nosocomiales lo más precozmente posible, pues incluso las debidas a virus y hongos fácilmente abocan a la sepsis. Además, muchos partos prematuros están precedidos por ruptura precoz de membranas de varios días, factor que también favorece las infecciones del pretérmino (sepsis, meningitis, neumonía, etc.). Un nuevo aspecto a destacar es la posible incubación transfusional de virus, especialmente el citomegalovirus, VIH, hepatitis B y C.

Sistema endocrino. Las alteraciones se refieren fundamentalmente a las suprarrenales que son grandes, en proporción 20 veces mayores que las del adulto, y que funcionalmente presentan una serie de anomalías (discorticismo) que predisponen al prematuro a la deshidratación, edema y acidosis. Histológicamente la corteza suprarrenal se caracteriza por una hipertrofia de la zona reticular, mientras que la fasciculada y glomerular son atróficas. El tiroides muestra generalmente signos de hiperfunción, en cuya etiología interviene el intento del organismo de superar la hipotermia propia de estos niños, aunque los prematuros gravemente enfermos suelen manifestar hipotiroxinemias transitorias. La secreción del lóbulo anterior de la hipófisis se diferencia de la del RN a término fundamentalmente por una disminución en la producción de ACTH. Las paratiroides no presentan alteraciones especiales y las gónadas están privadas del estímulo de las hormonas maternas.

Cuadro 2.4.2. Diagnóstico diferencial entre el prematuro y el recién nacido de bajo peso

Signos	Prematuro	RN de bajo peso	
		Disarmónico	Armónico
Talla	-47 cm	+47 cm	-47 cm
Peso	-2.500 g	-2.500 g	-2.500 g
Perímetro craneal	-33 cm	+33 cm	-33 cm
Perímetro torácico	-29 cm	-29 cm	-29 cm
Aspecto	Proporcionado	Desproporcionado	Proporcionado
Pelo	Lanoso, delgado; lanugo	Sedoso, separado; sin lanugo	
Piel	Escaso pániculo adiposo Transparencia venosa	Pániculo adiposo presente Sonrosada	
Cráneo	Blando (craneotabes)	Normal	
Pabellón auricular	Sin cartílago	Presencia de cartílago	
Mamas	Pezón poco visible Areola plana	Pezón bien definido Areola elevada	
Pliegues plantares	Uno anterior, transversal	Abarcan la planta del pie	
Genitales niño	Testículos no descendidos Escroto sin arrugas	Testículos en bolsa Escroto con arrugas	
Genitales niña	Labios mayores no cubren Clítoris visible	Labios mayores cubren a los menores	
Tono muscular	Predominio de extensión	Predominio de flexión	
Exploración neurológica	Según edad gestacional	Según edad gestacional	
Sensorio	Sueño, deprimido	Alerta, activo	

DIAGNÓSTICO DEL PREMATURO

Es necesario atender a diferentes aspectos diagnósticos: a) diagnóstico clínico de prematuridad, que se fundamenta en el peso, la edad gestacional y los síntomas descritos; se utilizan tablas de desarrollo (Ballard, etc.), así como varios rasgos clínicos para evaluar la edad gestacional; b) diagnóstico del grado de prematuridad en función de su edad gestacional y su peso; c) diagnóstico etiológico, mediante la anamnesis familiar e historia obstétrica; d) diagnóstico de las posibles complicaciones, buscando con especial interés: membrana hialina, sufrimiento cerebral, hiperbilirrubinemia, tendencia hemorrágica (intracraneal, pulmonar), e infección, cuya presencia modificará tanto el pronóstico inmediato como el lejano y el tratamiento; e) diagnóstico diferencial, que se planteará ante todo con los enanismos en la edad neonatal, en especial los llamados intrauterinos y esenciales, los RN de bajo peso (Cuadro 2.4.2) y el RN a término "límite" con edad gestacional de 37-38 semanas y peso al nacer de 2.500 a 3.000 g. Éstos llegan a comprender el 16% de los RN vivos y, aunque se definen como niños a término, presentan algunos desórdenes funcionales: mal control de la temperatura corporal, dificultad de succión, pérdida de peso prolongada, hiperbilirrubinemia y distrés respiratorio: la enfermedad de la membrana hialina aparece en un 8% de los niños con 37-38 semanas de gestación, si nacen por cesárea y en menos de un 1% en partos por vía vaginal.

PRONÓSTICO

Es siempre reservado y no es prudente establecerlo hasta el cuarto día de vida o más tardíamente en los prematuros extremos. La mortalidad sigue siendo elevada: con todos los progresos actuales, hay una media del 6%, con gran variación según el grado de prematuridad. El *pronóstico próximo o vital* se establece teniendo en cuenta los siguientes puntos: a) Etiología. Los prematuros obstétricos puros, sin factores patológicos sobreañadidos, son en general de mejor pronóstico. b) Complicaciones. Siempre lo agravan, en especial los trastornos respiratorios y nerviosos. c) Posibilidades terapéuticas. Si se dispone de medios asistenciales apropiados, el pronóstico es mejor. d) Peso. Los prematuros de menos de 500 g son

difíciles de recuperar, aunque en la literatura figure algún caso de 350 g, usualmente retrasos de crecimiento intrauterinos. Los menores de 750 g tienen una mortalidad del 70%. A medida que aumenta el peso va disminuyendo la mortalidad, que es del 30% en el grupo de prematuros que pesan al nacer menos de 1.000 g; del 20 % en los pesos comprendidos entre 1.000 y 1.250 g; a partir de 1.250 g se sitúa en el 5% para descender a menos del 2% a partir de 1.750 g. En el Hospital Clínic de Barcelona, la mortalidad de los de 25 semanas de gestación o menos es del 65%, entre 26-27 semanas del 32%, entre 28-29 semanas del 12% y entre 30-31 semanas del 7%.

En cuanto al *pronóstico lejano o funcional*, desde el punto de vista somático, un prematuro con más de 2.000 g se recupera dentro del primer año; si tiene un peso superior a 1.500 g e inferior a 2.000 g puede tardar dos o tres años; los prematuros de 1.000 g a veces no se recuperan hasta los 5 años, si bien se considera en general que la época de *catch-up* es hasta los tres años. Sin embargo, gracias a los continuos progresos en el tratamiento, al mismo tiempo que disminuye la mortalidad, se consigue una más rápida normalización del niño prematuro en su desarrollo corporal, valorado en relación con el peso, la talla y la morfología general. Un deficiente tratamiento motiva una talla corta (hasta un 25% en los menores de 1.500 g), así como deformidades óseas de tipo raquíutico. El desarrollo psíquico en muchos casos será normal, pero a veces presenta retraso que puede ser permanente. En nuestro medio presentan secuelas neurológicas mayores el 8% de los prematuros entre 1.000 y 1.500 g y el 20% de los inferiores a 1.000 g (parálisis cerebral, retraso mental, convulsiones, sordera, amaurosis). Si se tiene en cuenta la edad gestacional, en el Hospital Clínic de Barcelona presentan secuelas mayores el 50% de los de 25 semanas o menos, el 7% de entre 26-29 semanas y el 5% de entre 30-31 semanas. El porcentaje de secuelas puede aumentar al mejorar la supervivencia de los prematuros más extremos. Los ex-prematuros tienen también un mayor riesgo de rehospitalización sobre todo por problemas respiratorios y de malos tratos.

PROFILAXIS DE LA PREMATURIDAD

Aparte los importantes aspectos sociales, es labor primordial del obstetra. El pediatra debe conocer y defender que el mejor entorno para el feto es el útero materno. Ocasionalmente estará indicada la finalización del embarazo, en este momento es importante valorar los pros y los contras para la madre y el feto, adoptando la solución que parezca mejor para ambos. En general es posible esperar hasta que el feto muestre indicios de madurez pulmonar valorados por amniocentesis (FLM, relación L/E, niveles de fosfatidil glicerol). La amenaza de parto puede ser combatida con reposo y relajantes uterinos. Las indicaciones de inducción del parto por ruptura precoz de membranas dependen del relativo riesgo de infección en comparación con el riesgo de la prematuridad. Sólo si hay signos de amnionitis franca con fiebre materna o líquido amniótico maloliente estará indicado el parto prematuro antes de las 35 semanas. La detención del parto prematuro permite también el tratamiento de la gestante con corticoides prenatales (betametasona), los cuales maduran, no sólo el pulmón fetal, sino también todo su organismo (cerebro, etc.). Los pediatras pueden prevenir futuros partos prematuros promoviendo un buen estado nutricional y educando sobre todo a las adolescentes para que eviten el tabaquismo, el consumo de drogas, el embarazo y las relaciones sexuales desprotegidas y mejoren en autoestima y comunicación social.

TRATAMIENTO

Debe comenzar en el momento del parto, seguir durante su traslado y continuar, siempre que sea posible, en un centro especializado.

Asistencia durante el parto

Siempre que se espere el nacimiento de un niño prematuro deberá estar presente en la sala de partos un equipo especializado, al menos un pediatra y una enfermera bien adiestrada, una incubadora portátil ya preparada y dispositivos de reanimación. Respecto a la viabilidad del neonato, unos párpados fusionados y un pie menor de 40 mm suelen indicar una edad gestacional de 22-23 semanas, y la reanimación no estaría indi-

cada. Se evitará siempre el "trauma químico" por dosis elevadas de vitamina K, occitócicos, analgésicos, anestesia general y cualquier fármaco con algún peligro para el RN. Se disminuirá al máximo posible el "trauma físico" del parto (cesárea electiva en las presentaciones podálicas o de nalgas, evitar partos instrumentados) y se recibirá al niño con suavidad, envuelto en una talla seca, caliente y estéril, para disminuir el "trauma térmico". No debe ligarse precozmente el cordón, sino esperar hasta 30-60 segundos de vida. Después de la aspiración de mucosidades bucofaríngeas se practicará reanimación respiratoria si es preciso (véase tratamiento de la anoxia). La valoración de la puntuación de Apgar tiene una utilidad limitada para determinar el grado de depresión en un prematuro. No se olvidará la administración de 1 mg de vitamina K₁ y la profilaxis ocular. Finalmente, el niño será introducido en una incubadora caliente para su traslado.

Traslado al centro de prematuros

Una vez superadas las dificultades del parto, la asistencia del niño prematuro, dada su complejidad, difícilmente se podrá realizar con toda la perfección que permiten los conocimientos actuales en el domicilio, ni siquiera en una clínica, hospital o maternidad rurales. El ideal es que anexo a cada maternidad importante exista un centro especializado para la asistencia de prematuros. En su defecto se enviarán estos niños al centro más próximo, con todas las precauciones antes señaladas (asepsia, calor, oxígeno). Se adjuntará siempre una hoja de traslado completa y una muestra de 10 mL de sangre materna coagulada. Sin embargo, debe recordarse que el mejor medio de transporte del prematuro es el útero materno, y por ello debería trasladarse la gestante al hospital de referencia cuando se reconociera que el parto prematuro es imparable.

Alimentación

Requiere una serie de características específicas dependiendo, no sólo de las necesidades, sino de las peculiaridades digestivas y anatómicas relacionadas lógicamente con el grado de prematuridad (véase el cap. 2.3 de Alimentación del recién nacido). Los prematuros más extremos se benefician de una fase inicial de nutrición trófica entre 3-5 días. Posteriormente se puede realizar lactancia materna, que se beneficiará de una suplementación adecuada con preparados comerciales (fortificantes) que contienen proteínas, hidratos de carbono, calcio, fósforo, sodio, magnesio y algunas vitaminas. La lactancia artificial se realiza como alternativa cuando la madre no puede o no quiere lactar a su hijo. En los menores de 1.800 g se preferirá una fórmula específica para prematuros. Cuando el prematuro se alimenta por sonda gástrica, la orogastrica es preferible sobre la nasogástrica y se mantendrá hasta un peso aproximado de 1.800 gramos y una edad corregida igual o superior a 32 semanas; mientras se utilice, es conveniente estimular la succión mediante tetina o chupete durante la toma (succión no nutritiva) y comprobar si hay residuos gástricos antes de las tomas.

Control de la termorregulación y medidas generales

Dada la tendencia a la hipotermia del prematuro y también la facilidad para la hipertermia, es importante colocar a estos niños en las condiciones ambientales adecuadas con cuna térmica o incubadora, cuya temperatura será variable entre 31 y 36 °C, según el grado de prematuridad, permaneciendo en ella el niño desprovisto de ropa. La temperatura ideal parece ser una temperatura neutra en relación con el peso. En la actualidad son útiles las incubadoras con servocontrol de temperatura por medio de un electrodo cutáneo, regulado alrededor de 36,5 °C y en los RN de muy bajo peso las incubadoras de doble pared que alcanzan un mejor aislamiento térmico. Para el manejo correcto de la incubadora, debe tenerse en cuenta la conveniencia de mantener una atmósfera húmeda proporcional al grado de inmadurez. Asimismo, es de gran importancia su limpieza muy cuidadosa, que debe efectuarse cada 3 días con solución antiséptica y cada vez que haya un nuevo ingreso. Además de mantener caliente al niño y posibilitar la oxigenoterapia ambiental, la incubadora permite aislarlo de los demás niños (profilaxis de infecciones) y visualizarlo completamente desnudo (observación precoz de distrés, cianosis, convulsiones).

Los prematuros, en especial los más extremos y en las primeras horas de vida, deben ser manejados con mucho cuidado y molestados lo menos posible. Aparte de pesar, colocar una perfusión endovenosa y monito-

res de frecuencia cardíaca, respiratoria y temperatura cutánea, los restantes procedimientos (cultivos, radiología) deben ser pospuestos varias horas hasta la estabilización de la temperatura y respiración. Las gasometrías y análisis pueden obtenerse a los 30 minutos de vida. La *posición ideal* es en ligero anti-Trendelenburg y decúbito prono en prematuros con distrés respiratorio o alimentación por sonda gástrica. Al superar estas condiciones y una vez alcanzados los 1.800 gramos, se acostumbrará a la posición de decúbito supino, que será la recomendada al alta. Son vulnerables a la *sobrecarga sensorial*, por lo que deberán recibir un número limitado de estímulos adecuados, los cuales serán secuenciales. Ello significa que durante la alimentación puede ser mejor no hablarle, mirarle o acunarlo, dejando estos estímulos para otros momentos. Tratarán de evitarse ruidos intensos superiores a 45 dB (para el prematuro puede serlo el simple hecho de cerrar las ventanas de la incubadora sin delicadeza), manipulaciones bruscas o exceso de luz en la habitación. De noche es recomendable disminuir la luz de la misma. Cuando el niño demuestra intranquilidad tras alguno de estos estímulos indeseables, puede ser de utilidad el calmarlos con un balanceo suave o tomándolos en brazos meciéndolos de forma circular, en especial por parte de los padres. A ser posible, la mayoría de manipulaciones (vestirlo, desnudarlo, etc.) se agruparán a la misma hora, respetando el sueño del niño. Conviene que la realice la misma persona y se facilitará, tan pronto como sea posible, que la madre colabore en el cuidado de su hijo para desarrollar imprescindibles estímulos y lazos afectivos. Los cambios posturales se realizarán cada 3 horas, coincidiendo con la toma de constantes, cuando el prematuro no se mueva espontáneamente o se le mantenga fijada la posición (férulas, sondas) por algún motivo. En estos casos, si es preciso, se valorará la colocación de un colchón de agua para reducir las deformaciones posturales de la cabeza, así como la realización de masajes para evitar escaras. Conviene efectuar *un baño rápido diario* en agua tibia o la limpieza por partes en la misma incubadora. Cuando el prematuro se encuentre estable y monitorizado *puede vestirse en la incubadora*, abriendo los manguitos. Con ello se encontrará más abrigado y perderá menos calor con las manipulaciones. Los *objetos que se encuentren en el interior de la incubadora* serán los mínimos imprescindibles (se contaminan con la flora autóctona y vehiculan gérmenes) y serán sustituidos con regularidad (chupetes, juguetes, bolsas de sujeción, ropa de ajuar, ropita del niño). Evitar el chupete durante los primeros 15 días de vida y, sobre todo, en caso de niños que toman lactancia materna. Posteriormente, si el niño está más calmado con él, se permitirá su utilización.

Prevención de las infecciones

Los prematuros tienen una gran susceptibilidad frente a las infecciones por los motivos ya citados, generalizándose rápidamente, sin dar signos clínicos evidentes. A menudo vienen señaladas en su comienzo sólo por desmejoramiento del estado general, hipotermia, aparición de apneas y pérdida de peso. Para el diagnóstico precoz de la sepsis en el prematuro se seguirán las mismas normas señaladas en los capítulos de Infecciones neonatales (véanse caps. 2.24 y 2.25) pero, ante la mínima sospecha de infección, se practicarán cultivos y se administrarán antibióticos. La asociación más recomendada es ampicilina + gentamicina cuando la infección es perinatal; cefotaxima o ceftazidima + amikacina ante la sospecha de infección nosocomial, y vancomicina + amikacina cuando hay antecedentes de catéteres endovenosos. Es útil el control sérico de niveles de antibióticos, sobre todo en caso de utilizar la gentamicina por su posible afectación ótica. En general se debe evitar la profilaxis de infecciones con administración sistemática de antibióticos, limitándolos a los casos en que la infección sea muy probable o ya declarada. Tampoco se debe actuar en este sentido con la administración sistemática de gammaglobulina endovenosa. Un aspecto importante en la lucha antiinfecciosa es rodear al prematuro de un ambiente aséptico, lo que comprende confinamiento a la incubadora, uso de batas, limpieza adecuada de manos y antebrazos con el manejo de cada niño, utilización de guantes y esterilización del material principal.

Control de los trastornos respiratorios y cardíacos

La anoxia inicial y las posibles neumopatías se combatirán según el esquema señalado en los capítulos correspondientes (véanse caps. 2.13 y 2.15). La tendencia a presentar alteraciones respiratorias requiere la

vigilancia periódica de los parámetros gasométricos durante los primeros días de vida. Pueden efectuarse gasometrías obteniendo muestras por punción del talón tras arterializar la sangre capilar (calentamiento del talón durante 5 minutos con agua a 42-43 °C). El oxígeno se administrará solamente si las gasometrías o el pulsioxímetro lo indican ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg, saturación de $\text{O}_2 < 90\%$); en caso contrario, es suficiente aplicar aire puro. Las modernas incubadoras están bien preparadas para estos cambios. Se aplicará en atmósfera húmeda (humedad del 60% en los prematuros de mayor peso, elevándola a medida que es menor el peso, hasta 90-100%) y se vigilará la concentración de O_2 para que no se eleve excesivamente la PaO_2 (peligro de fibroplasia retrolental), lo cual se realiza utilizando un oxímetro. Es conveniente, sobre todo en los prematuros, extremos la intubación precoz por el fácil agotamiento respiratorio.

Crisis de apnea primaria. Suelen ser apneas centrales, y deben ser tratadas con estimulación cutánea difusa, lo que es suficiente en el 80-90% de los episodios apnéicos. Todo prematuro que haya presentado una crisis apnéica o que pese menos de 1.800 g debe ser monitorizado. Si con la estimulación no se inicia la respiración, se utilizará, previa aspiración de mucosidades, la ventilación con bolsa y mascarilla. La concentración de oxígeno será igual a la respirada por el niño con anterioridad, debiéndose vigilar en las apneas prolongadas la presencia de acidosis para su correcto tratamiento. Si estas crisis son importantes (duración superior a 20 segundos, bradicardia inferior a 100 latidos por minuto, cianosis, acidosis) y repiten dos o más veces al día, estarán indicadas otras medidas: administrar la mínima FiO_2 que mantenga la PaO_2 en valores normales; mantener la hemoglobina alrededor de 12 g/dL, administrando si es preciso transfusiones de sangre; ambiente térmico en el límite inferior del rango de temperatura neutra; uso de camas oscilantes; y dar teofilina o, mejor, cafeína citrato endovenosa por sus menores efectos secundarios a una dosis inicial de 20 mg/kg y, posteriormente, a 5 mg/kg cada 24 horas, conservando unos niveles séricos de 10-20 µg/mL. También es útil en casos rebeldes el doxapram, administrado conjuntamente con las xantinas, a una dosis de 0,2 mg/kg/hora. Si con todas estas medidas las crisis apnéicas primarias persisten, deberá establecerse una PPC nasal de 5-7 cm H_2O , usando aire ambiental, o incluso sIMV nasal o PPI. Cuando no hay respuesta a esta terapéutica debe pensarse en la posibilidad de apneas obstructivas o periféricas, en las que existe esfuerzo inspiratorio pero no se acompaña de flujo gaseoso efectivo. Pueden ser secundarias a convulsiones (equivalente convulsivo), reflujo gastroesofágico con o sin aspiración y malformaciones neurológicas o hemorragia intracraneal. Cuando estas apneas condicionan por la hipoxia un daño central se denominan apneas mixtas.

Persistencia del ductus arterioso. En formas benignas suele ser suficiente el tratamiento médico, pues cerrarán espontáneamente cuando el neonato alcance la edad de 40 semanas postconcepcionales. Las medidas médicas comprenden restricción de líquidos, diuréticos, control de la acidosis, oxigenoterapia, ventiloterapia adecuada y mantener la hemoglobina superior a 12 g/dL. La digitalización es poco útil y peligrosa, por la fácil presentación de intoxicación. Se utiliza la indometacina (inhibidor de la prostaglandina E) por vía oral o parenteral a 0,2 mg/kg/dosis cada 12 horas hasta tres aplicaciones. Está contraindicada si existen hemorragias, alteración renal o hiperbilirrubinemia. En ductus arteriosos graves, que no responden al tratamiento médico al cabo de 48 horas y con imposibilidad de retirar la ventilación asistida o recidivan, se recomienda la ligadura quirúrgica precoz.

Otros tratamientos

Hipocalcemia. Es una situación metabólica prácticamente presente en todos los prematuros. Se administrarán 40-70 mg/kg/día de calcio elemental endovenoso durante los cuatro primeros días, lógicamente adecuándolo a los controles de calcemia. Equivale a 5-8 mL/kg/día de gluconato cálcico al 10%. Posteriormente, para prevenir la osteopenia del prematuro, aparte de dar vitamina D₃ (400-800 U/día), se indicarán fórmulas adaptadas para el prematuro (que ya contienen altas cantidades de calcio y fósforo) o la leche materna convenientemente fortificada. La administración excesiva de calcio favorece la aparición de lacto bezoar y esteatorrea, y quizás de nefrocalcinosis.

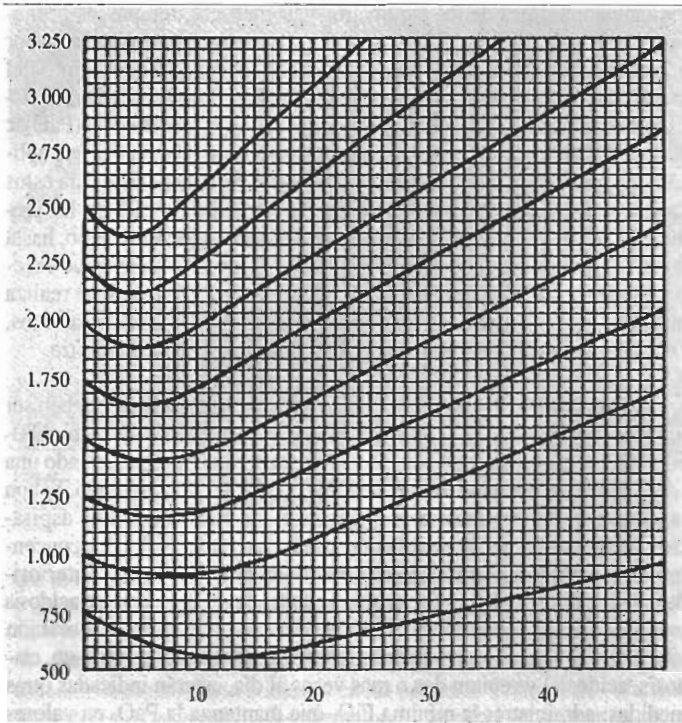


Figura 2.4.1. Curva ponderal evolutiva de los prematuros (peso en gramos).

Anemia. Las transfusiones de sangre son útiles en su tratamiento pero, al deprimir la respuesta hematopoyética, solamente deben ser empleadas si aparece clínica grave (letargia, crisis de apnea, insuficiencia cardíaca). En general son necesarias cuando la Hb es inferior a 7-8 g/dL con unos reticulocitos por debajo del 4% en un niño sano o Hb inferior a 12 g/dL si coinciden crisis apnéicas, ductus arterioso persistente, sepsis o displasia broncopulmonar. Es preciso utilizar *concentrado de hematíes* (7-15 mL/kg), a ser posible procedente de una sola donación guardada en tres o cuatro bolsas pequeñas, que serán útiles para sendas transfusiones en un mismo prematuro antes de su caducidad. La administración de *eritropoyetina* humana recombinante (250 UI/kg, subcutánea, 3 veces por semana, durante 4-6 semanas) asociada a hierro (hasta 12 mg/kg/día, oral) aumenta la cifra de reticulocitos y disminuye discretamente las necesidades transfusionales. Para rellenar los depósitos y prevenir la anemia ferropénica, a partir de las 6 semanas de vida es conveniente la administración de 2-4 mg/kg/día de *hierro* por vía oral, de preferencia asociado con *ácido fólico*.

Hiperbilirrubinemia. Se han señalado buenos efectos, sobre todo cuando la ictericia no es debida a enfermedad hemolítica, con la acción de la luz (fototerapia) y la inducción enzimática con fenobarbital, según se verá con más extensión al tratar las ictericias del RN. La exsanguinotransfusión es la principal medida eficaz en caso de intensa hiperbilirrubinemia indirecta (15-18 mg/dL) y peligro de encefalopatía. Se puede asociar albúmina sérica (véase cap. 2.21).

ASPECTOS A CONTROLAR EN EL PREMATURO EN RECUPERACIÓN

Desarrollo somatométrico. La pesada debe ser diaria, en la misma báscula, con el niño desnudo y, a ser posible, realizada por la misma persona. El estacionamiento ponderal (3 días sin ganar peso o ganancia inferior a 100 g semanales) en un prematuro estabilizado y sano obligará a descartar un déficit de aporte calórico, temperatura de la incubadora inferior a la neutra, anemia del prematuro (transfundir si la hay) y acidosis metabólica tardía. La recuperación del peso puede compararse con las curvas expuestas por Dancis y cols. (Fig. 2.4.1), si bien en la actualidad es preferible hacer el control con curvas de crecimiento intrauterino. El

perímetro craneal debe ser medido semanalmente, excepto en aquellos prematuros con antecedente de hemorragia intracraneal en los que, por el mayor riesgo de presentación de una hidrocefalia, la medición se realizará cada 2-3 días. Si existe hidrocefalia activa, el perímetro craneal debe medirse diariamente. La longitud del prematuro se controlará semanalmente.

Ecografía cerebral. Se indicará en todos los prematuros de 32 semanas o menos, peso de nacimiento inferior a 1.500 gramos o retraso de crecimiento intrauterino importante. También en los que hayan presentado alguna patología grave o bien una ecografía cerebral alterada en las primeras exploraciones. Es importante descartar la leucomalacia periventricular pasadas las 2-3 primeras semanas.

Cribado de la retinopatía del prematuro (fondo de ojo). Se practicará a los RN de peso < 1.500 g o edad gestacional < 28 semanas y a los que presentan factores de riesgo como hemorragia intraventricular, sepsis, oxigenoterapia prolongada, síndromes polimalformativos, sospecha de infección intrauterina, mal reflejo de fondo, anomalías de los párpados o del iris y patologías con probables alteraciones asociadas del fondo de ojo. La exploración por el oftalmólogo se iniciará entre las 4-6 semanas de vida, con controles posteriores cada 1, 2 ó 4 semanas, según los hallazgos.

Cribado auditivo. Mediante potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, se solicitará a todos los neonatos con peso de nacimiento < 1.500 g. Para más datos, véase el capítulo 2.2.

ALTA DEL PREMATURO Y CUIDADOS POSTERIORES

Alta. Se dará cuando el prematuro se alimente correctamente cada 3 horas y gane el peso adecuado. Generalmente supone una edad gestacional de 35-36 semanas y un peso corporal de 2.000-2.100 g. También es posible el alta precoz del prematuro hacia los 1.800-1.900 g, siempre que vaya acompañada de una estrecha vigilancia domiciliaria (médica y de enfermería) y la situación familiar lo permita. En estos casos se constata un mejor aumento de peso y una relación madre-hijo más estrecha.

Normas de conducta. Deben ser facilitadas a los padres, sobre todo para prevenir la sobreprotección, así como para informar sobre la conveniencia de valorar al niño según su "edad corregida" (al menos durante los primeros 18-24 meses de vida) y alertar de la posible patología, en especial las frecuentes hernias inguinales e infecciones respiratorias en los que han sido ventilados o presentan una displasia broncopulmonar. Existe también un mayor riesgo de muerte súbita por apnea, pudiendo estar indicada la monitorización domiciliaria durante el sueño (en especial de la frecuencia cardíaca), en los seis primeros meses o hasta un mínimo de 3 meses sin apneas ni bradicardias, si algún hermano ha fallecido de muerte súbita o el niño presenta una displasia broncopulmonar o antecedentes de intubación prolongada o apneas recurrentes rebeldes al tratamiento. Dormirá en decúbito supino.

Alimentación. La leche se administrará como lactancia materna o una fórmula adaptada normal, no superando la cantidad de 200 mL/kg/d o 130-150 mL/kg/d cuando se padezca una displasia broncopulmonar. Si coexiste un síndrome de intestino corto podrá ser necesario indicar una leche sin lactosa e incluso una dieta elemental. Cuando al alta el peso sea inferior al percentil 10 para la edad corregida será mejor indicar una fórmula para prematuros, como mínimo hasta que doble el peso de alta. La alimentación complementaria se introducirá según tolerancia y orientándose por la edad corregida.

Suplementos farmacológicos. Se mantendrá la vitaminoterapia D a 1.000 UI/día, como mínimo durante los 3-4 primeros meses de crecimiento rápido, la A a 2.000 UI/día si existe displasia broncopulmonar y la ferroterapia a 2-4 mg/kg/día, bajo control clínico y de la hemoglobina, sobre todo cuando ésta no alcance los valores normales al alta. Aumentan las necesidades de vitamina D la administración de anticomiciales,

el raquitismo del prematuro (hasta 10.000 UI/día), las infecciones crónicas, la hepatopatía colestásica (mejor administrar 1 µg/día de calcitriol) y la insuficiencia renal (es preferible indicar 0,5-1 µg/día de calcitriol).

Seguimiento neuropsicológico y somatométrico. En los prematuros extremos y siempre que haya existido una patología grave sobreañadida, se practicará un programa de seguimiento, el cual permite detectar prontamente alteraciones habitualmente transitorias que pueden beneficiarse de programas de estimulación precoz y rehabilitación. También es útil como "control de calidad" del hospital de referencia. Al año de edad corregida ya es posible conocer si existen secuelas neurológicas mayores (sobre todo una diplejía espástica) y a los 2-3 años suele haber finalizado el fenómeno de recuperación del crecimiento. Esta recuperación del crecimiento depende de la inexistencia de retraso de crecimiento intrauterino, de una correcta nutrición en las primeras 4-6 semanas de vida, de una estimulación ambiental satisfactoria y del control adecuado de las afecciones frenadoras del desarrollo (sobre todo displasia broncopulmonar, síndrome de intestino corto y anemia). Durante el seguimiento se vigilará especialmente la posible aparición de alteraciones visuales como estrabismo, defectos de refracción (sobre todo miopía) y retinopatía del prematuro (controles después del alta hasta la finalización de la vascularización retiniana, en especial si ha habido alteraciones durante el ingreso). También se descartarán alteraciones auditivas como hipoacusia de conducción en los que estuvieron intubados largo tiempo e hipoacusia neurosensorial global o sólo a frecuencias altas en los que padecieron anoxia grave, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia y tratamiento con fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, furosemida). La audición se valorará con potenciales evocados auditivos (véase cap. 2.2).

Prevención de infecciones respiratorias. Se indicará a la familia que conviene lavarse las manos frecuentemente, cualquiera que toque al niño; usar pañuelos de un solo uso y tirarlos una vez usados; limpiar los juguetes del niño; preparar si es posible habitaciones separadas para el niño y sus hermanos; evitar las guarderías y fiestas infantiles; evitar que se le acerquen personas resfriadas; evitar ambientes con humo lo mismo que espacios llenos de gente durante la temporada invernal; administrar anticuerpos monoclonales antiviral respiratorio sincitial (palivizumab) en prematuros con enfermedad pulmonar crónica, edad gestacional de 32 semanas o menos, o de entre 33 y 35 semanas con factores de riesgo sobreañadidos, durante el período epidémico del VRS (habitualmente aquí entre el 1 de octubre y el 31 de marzo), indicando la primera dosis 3-5 días antes del alta, a 15 mg/kg IM, y repetir mensualmente hasta un máximo de 5 dosis. En caso de enfermedad pulmonar crónica, además de las vacunas sistemáticas, son convenientes la vacunación anti-neumocócica y antigripal (administrar también a los adultos que contacten con el exprematuro menor de 6 meses).

Vacunaciones para los prematuros. Durante su ingreso se vacunará de la hepatitis B a los neonatos cuyas madres sean HBsAg positivas, al nacimiento o en los 7 primeros días; además se les administrará una dosis de 0,5 mL de IgHB antes de las 12 horas de vida, independientemente del peso y la edad gestacional. También se vacunará de la hepatitis B (sin IgHB) a los hijos de madre VIH positiva. El calendario vacunal siguiente es el habitual, incluyendo la vacuna antipoliomielítica tipo Salk, la vacuna

antitosferina acelular, la antimeningocócica y la vacuna frente al *Haemophilus b*. Se administrará según la edad cronológica. Las vacunaciones en el prematuro no provocan reacciones adversas especiales, si bien pueden aumentar las apneas. Los títulos vacunales alcanzados son más bajos pero suficientes, si bien algunos autores recomiendan dar una dosis adicional de la vacuna de la hepatitis B. La vacunación contra la gripe está contraindicada en menores de 6 meses pero, a partir de esta edad, se recomienda en niños con enfermedades respiratorias crónicas, cardíacas, displasia broncopulmonar, defectos inmunitarios, enfermedades renales y metabólicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arora NK, Ganguly S, Agadi SN et al. Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose? *Acta Paediatr* 2002; 91: 995-1001.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959-67.
- Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O et al. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed* 2005; 90: F53-9.
- Chien YH, Tsao PN, Chou HC et al. Rehospitalization of extremely low birth weight infants in first 2 years of life. *Early Human Develop* 2002; 66: 33-40.
- Clark RH. For the pediatric-obstetric center for research and education. Home apnea monitor use in preterm infants discharged from newborn intensive care units. *J Pediatr* 2001; 139: 245-8.
- Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit: How do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *J Perinatol* 2003; 23: 337-44.
- González-Luis G, Jordan I, Rodríguez-Miguélez JM et al. Patología neonatal en los menores de 1500 g con relación al antecedente de corioamnionitis. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 551-5.
- Griffin JJ. Postdischarge nutrition for high risk neonates. *Clin Perinatol* 2002; 29: 327-44.
- Huddleston JF. Preterm Labor. *Clin Perinatol* 2003; 30: 651-874.
- Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Hearing impairment in preterm very low birth-weight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1411-5.
- Jiménez R, Figueras J. Prematuridad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 81 (con bibliografía de años anteriores).
- Kimani KI, Lofthus G, Pichichero ME et al. Seven-year follow-up of vaccines response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002; 109: 498-504.
- Mercer JS, McGrath MM, Hensman A et al. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 2003; 23: 466-72.
- Mirmiran M, Barnes PD, Keller K et al. Neonatal Brain Magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004; 114: 992-8.
- Peerzada JM, Richardson DK, Burns JP. Delivery room decision-making at the threshold of viability. *J Pediatr* 2004; 145: 492-8.
- Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V et al. Safety of DtaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004; 145: 58-66.
- Tommiska V, Ostberg LM, Fellman V. Parental stress in families of 2 year old extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed* 2002; 0: F161-4.

2.5 Enterocolitis necrotizante

M.C. López-Herrera, L. Román-Etxebarria

La enterocolitis necrotizante o necrosante (ECN) es una lesión intestinal, más o menos extensa y devastadora, que constituye la enfermedad quirúrgica más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Su incidencia oscila entre el 2 y el 5% de los niños ingresados en estos centros, siendo el 90% de los afectados RN pretérmino. La mortalidad se estima en alrededor del 25% y es mayor cuanto menor edad gestacional tiene el paciente.

Etiología

Aunque la ECN es conocida desde hace décadas, su etiología no ha sido completamente definida. A lo largo de los años, se han postulado varios agentes etiológicos, pero hoy está ampliamente aceptado que son cuatro los factores fundamentales de riesgo que predisponen a la ECN: prematuridad, alimentación enteral, isquemia/hipoxia y colonización bacteriana.

El nacimiento prematuro y el aporte alimenticio tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que el 90% de los afectados nacen antes de la semana 37 de gestación y han recibido alimentación. Estos niños presentan inmadurez de la función intestinal con alteración de la barrera mucosa, que puede producir una malabsorción de los carbohidratos con aumento del gas y la presión intraluminal, disminuyendo el flujo vascular a la pared del intestino. La lactancia materna disminuye la incidencia de ECN. El mecanismo protector puede atribuirse a la presencia en la leche materna de la enzima antagonista del FAP y eritropoyetina, reguladores ambos del estrés inflamatorio y ausentes en las fórmulas lácteas.

Existen numerosos estudios epidemiológicos que relacionan la *isquemia intestinal primaria* con la ECN. Hay varios trastornos que pueden provocarla, como la hipotensión, asfixia perinatal, poliglobulia, persistencia del conducto arterioso, consumo materno de cocaína en el embarazo, catecterización de los vasos umbilicales y la restricción mantenida del flujo sanguíneo que ocurre en niños con bajo peso para la edad gestacional.

Se han descrito brotes de ECN con características epidemiológicas, pero no se ha demostrado un único microorganismo responsable. Sólo un 30% de los que desarrollan la enfermedad tienen el hemocultivo positivo y generalmente son gérmenes pertenecientes a la flora entérica. En resumen, diferentes mecanismos pueden activar la cadena fisiopatológica con el mismo resultado final: *isquemia y necrosis intestinal*, lo que sugiere la posibilidad de una etiología multifactorial.

Fisiopatología

El paso final y fundamental de la ECN es la isquemia intestinal, a la cual se llega a través de complejos mecanismos que comportan la intervención de factores desencadenantes que, por acción de unos mediadores endógenos, activan la cadena inflamatoria. El factor de activación plaquetaria (FAP) parece jugar un papel fundamental en el inicio del proceso, produciendo la migración de polimorfonucleares hacia las vénulas de la mucosa intestinal, estimulando una serie de agentes proinflamatorios y citocinas (prostaglandinas, C_4 , factor de necrosis tumoral y leucotrienos). Todos estos mediadores aumentan la noradrenalina endógena, con la consiguiente vasoconstricción isquémica, que es el principal sustrato de la lesión anatomopatológica. La isquemia provoca la migración bacteriana con producción de endotoxinas que favorecen el aumento del FAP manteniendo un círculo constante que agrava la enfermedad. En niños con ECN, el FAP está aumentado mientras que su enzima antagonista, el FAP acetil-hidrolasa, está disminuido o ausente. Existen factores bloqueantes endógenos, como el óxido nítrico, la eritropoyetina y la arginina, o exógenos, como los probióticos. El desbalance entre los factores activadores y los bloqueantes es lo que explicaría la aparición y gravedad de la enfermedad (Fig. 2.5.1).

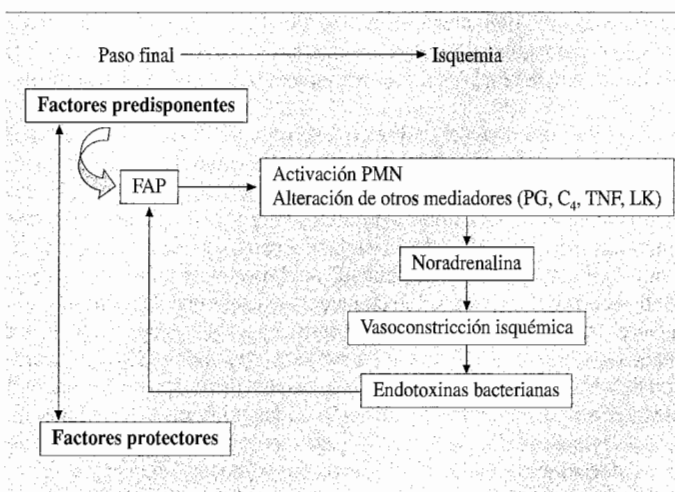


Figura 2.5.1. Fisiopatología de la ECN.

CLÍNICA

La edad de comienzo de la enfermedad guarda una relación inversa con la edad gestacional. Suele debutar en la primera o segunda semana de vida, aunque no es excepcional la presentación más tardía en RNP de muy bajo peso. Se han descrito casos de inicio precoz en RN a término. La presentación clínica puede ser lentamente progresiva o súbita con deterioro fulminante. En la enfermedad larvada la sintomatología inicial suele ser inespecífica (intolerancia digestiva, irritabilidad, apneas) asociando posteriormente distensión abdominal, palpación dolorosa y cambios en el patrón de las heces.

El cuadro de inicio agudo presenta un deterioro clínico grave y rápidamente progresivo. Se produce afectación del estado general, inestabilidad hemodinámica, térmica y respiratoria, distensión abdominal y, frecuentemente, heces sanguinolentas. Asocia una respuesta inflamatoria sistémica que puede confundirse con un choque séptico, al presentar graves alteraciones circulatorias, acidosis mixta y coagulación intravascular diseminada. La exploración abdominal puede mostrar una distensión o una zona de eritrosis localizada. Por palpación, puede demostrarse la reacción peritoneal, por la presencia de dolor y, a veces, de una masa en la zona lesionada.

Diagnóstico

La sospecha clínica de ECN se confirma mediante estudios radiológicos seriados. La dilatación intestinal generalizada es el signo radiológico más precoz. Puede presentar otros signos inespecíficos iniciales como el engrosamiento de la pared de las asas intestinales o la presencia de líquido libre en el peritoneo. De modo más tardío, pueden observarse signos más específicos de ECN como la *neumatosis intestinal* (aire intramural) (Fig. 2.5.2). Es importante comprobar la presencia de otros signos radiológicos que pueden indicar una evolución tórpida con presencia de un asa intestinal fija, extensión de la neumatosis a la circulación venosa portal o la presencia de neumoperitoneo. Es de utilidad la radiografía abdominal en decúbito lateral con rayo horizontal, que permite detectar pequeñas colecciones de aire libre, que podrían pasar desapercibidas en la proyección antero-posterior. La *ecografía abdominal* puede tener valor en casos dudosos al visualizar, de modo más precoz que la radiografía simple, los datos sugestivos de ECN.

Bell y cols. presentaron un sistema de clasificación por estadios, según la evolución clínica y radiológica de la enfermedad. Posteriormente fue modificado por Walsh y Kliegman, quienes propusieron una base para la toma de decisiones terapéuticas según la etapa clínica de la enfermedad:

1. Estadio I, signos y síntomas clínicos de sospecha con radiología inespecífica.
2. Estadio II, signos y síntomas definidos con neumatosis intestinal en la radiografía.
 - a. Enfermedad leve.
 - b. Enfermedad moderada con toxicidad sistémica.

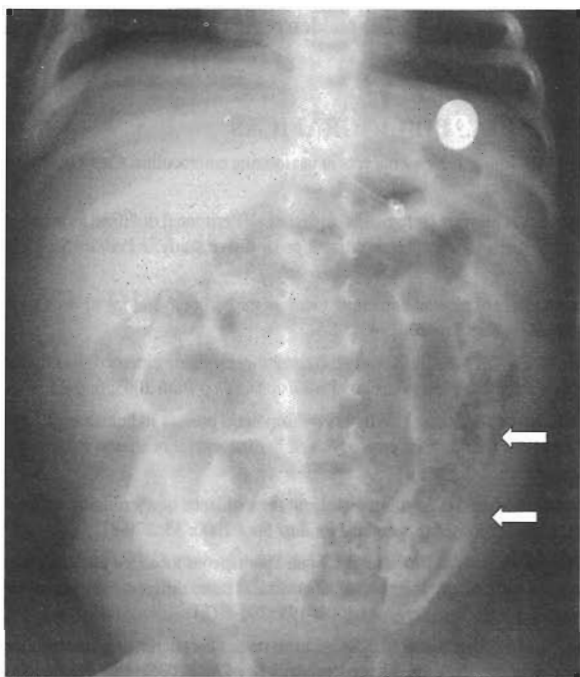


Figura 2.5.2. Neumatosis intestinal.

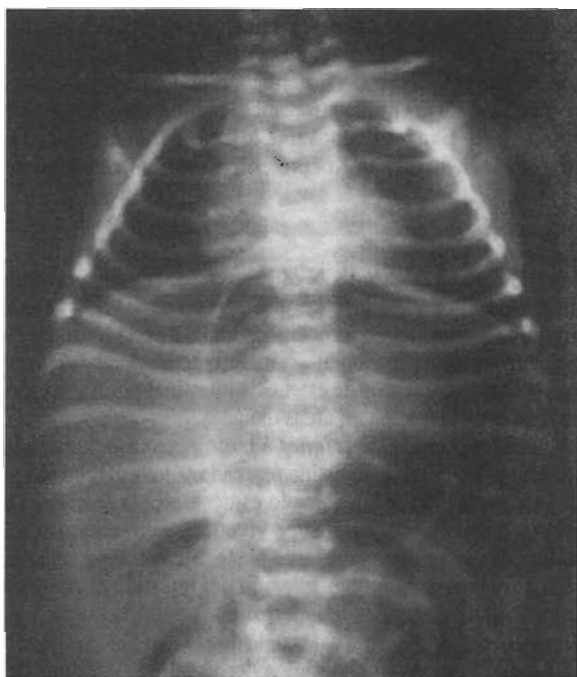


Figura 2.5.3. Neumoperitoneo.

3. Estadio III, enfermedad avanzada y con estado grave.

- a. Perforación intestinal inminente.
- b. Perforación intestinal demostrada.

Las zonas más frecuentemente afectadas por la ECN son el íleon y el colon ascendente, aunque puede existir una afectación de todo el intestino en los casos más graves. El examen anatomopatológico de la porción de intestino extirpada, en las primeras fases, muestra edema de la mucosa, hemorragia y necrosis intestinal. Cuando la enfermedad progresa, la hemorragia, la inflamación y la necrosis se extienden a todo el espesor de la pared intestinal. Los cambios reparadores observados (regeneración epitelial, formación de tejido de granulación y fibrosis) indican que la enfermedad evolucionó durante varios días antes de la intervención.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con infecciones sistémicas o intestinales, íleo paralítico u otros cuadros obstructivos abdominales, trombosis vascular y, sobre todo con la *perforación intestinal aislada* del RNP de muy bajo peso, que durante mucho tiempo no se diferenciaba de la ECN, y que recientemente ha quedado definida como una entidad separada. Los defectos congénitos de la muscular intestinal, la isquemia intestinal, los agentes infecciosos y medicaciones, como la indometacina y la dexametasona, parecen relacionarse con este proceso. La presencia de neumoperitoneo sin imagen de neumatosis, ni otras alteraciones aparentes, apoya el diagnóstico (Fig. 2.5.3). La lesión suele ser única a nivel del íleon terminal, siendo normal el resto de intestino.

Prevención

La mejor profilaxis de la ECN es evitar el parto prematuro pero, si éste es inminente, la administración de corticoides prenatales, que es obligada para inducir la madurez pulmonar, hace disminuir también las tasas de ECN. Debe recomendarse y facilitar siempre la lactancia materna. Los resultados obtenidos con otros tratamientos preventivos, como la administración de antibióticos y probióticos orales, EPO e inmunoglobulinas, han sido dispares, siendo precisos más estudios antes de poder recomendarlos.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico. Debe instaurarse pronto ante la sospecha de ECN. El objetivo es evitar la progresión de las lesiones y corregir la

respuesta sistémica asociada a la enfermedad. Se debe suspender la alimentación enteral y descomprimir el estómago con una sonda orogástrica de doble luz, conectada a un dispositivo de aspiración intermitente. Deberá reponerse el aspirado con suero 2/3 salino, para reponer el agua y cloro perdidos en el líquido aspirado. Tras toma de cultivos, debe iniciarse antibioterapia sistémica que cubra los microorganismos predominantes en cada UCIN. La mayoría de los autores consideran que la ampicilina y un aminoglucósido pueden ser una alternativa inicialmente adecuada. Se añadirá una cobertura para gérmenes anaerobios si el cuadro es grave o existe sospecha de perforación intestinal. Es preciso un estricto control de la función renal, por la frecuente asociación de choque hipovolémico por pérdidas de líquidos y proteínas al tercer espacio abdominal. Se deben administrar líquidos suficientes para mantener la diuresis y aportar solutos para mantener el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico. Puede ser necesario usar fármacos vasoactivos y respiración asistida, para mejorar el gasto cardíaco y la oxigenación tisular y, más específicamente, la mesentérica. Se mantendrá un valor de hematocrito adecuado, para mejorar la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, así como corregir la posible coagulopatía de consumo con plasma fresco, y la trombocitopenia con plaquetas.

Tratamiento quirúrgico. A pesar del inicio precoz del tratamiento médico, un 25-50% de casos puede requerir tratamiento quirúrgico. Se considera que el neumoperitoneo es una indicación absoluta de cirugía, pero no hay que olvidar que, en algunos casos de perforación intestinal, puede faltar el aire libre peritoneal. El deterioro clínico progresivo, a pesar del tratamiento médico intensivo, constituye otra indicación de realizar una laparotomía. El objetivo es la resección del intestino necrótico y la exteriorización de los extremos viables mediante ostomías de descarga. En algunos pacientes seleccionados puede realizarse resección intestinal y anastomosis primaria. Se intentará preservar la mayor longitud de intestino posible, para prevenir el síndrome de intestino corto, lo que en ocasiones obliga a una segunda laparotomía a las 24-48 horas después de la inicial, para determinar qué áreas de intestino que parecían necróticas son realmente viables.

En RN con importante inestabilidad hemodinámica y que posiblemente no pudiera tolerar una intervención quirúrgica, se recomienda la realización de drenaje peritoneal como medida de estabilización preoperatoria. El drenaje disminuye la distensión abdominal, elimina toxinas y detritus que favorecen la inflamación peritoneal, y puede propiciar

una mejoría en la circulación mesentérica y en el estado hemodinámico del paciente. Si no se produce mejoría a las 24 horas del drenaje, habrá que valorar la necesidad de laparotomía tardía. En muchos casos el drenaje peritoneal evita la cirugía posterior al facilitar una recuperación del intestino dañado. Existen grupos que lo consideran un procedimiento definitivo, especialmente en RN pretérmino extremadamente inmaduros.

Pronóstico y complicaciones

El pronóstico vital de la ECN es peor en los RN de muy bajo peso, en las formas fulminantes y en las que existe una afectación intestinal extensa. Pueden producirse infecciones locales de la herida o sistémicas en el transcurso de la alimentación parenteral. A medio plazo, pueden desarrollarse segmentos de estenosis intestinal por retracción de las cicatrices de la inflamación en áreas dañadas.

Las principales complicaciones a largo plazo asociadas a la ECN dependen de la longitud de intestino resecado y de la afectación y resección de la válvula íleo-cecal. Cuando es necesaria la resección masiva disminuyen las posibilidades de supervivencia, y en todo caso será precisa la alimentación parenteral a largo plazo. Sin embargo, existe un alto potencial para crecimiento y adaptación del intestino corto resultante. Las vellosidades intestinales se hipertrofian, de modo que la superficie total de absorción es la misma a pesar de que el intestino sea mucho más corto. La malabsorción y malnutrición derivadas del síndrome de intes-

tino corto (véase cap. 15.27) pueden requerir la alimentación parenteral a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Op Pediatr* 2001; 13: 111-5.
- Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J et al. Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: A prospective study. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1534-9.
- Ewer AK. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2002; 437: 2-5.
- Hsueh W, Caplan MS, Qu XW et al. Neonatal necrotizing enterocolitis clinical considerations and pathogenic concepts. *Pediatr Develop Path* 2003; 6: 6-23.
- Juul SE, Joyce AE, Zhao Y. Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr Res* 1999; 46: 263-8.
- Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infant with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 178-81.
- Pumberger W, Mayr M, Kohhauser C et al. Spontaneous localized intestinal perforation in very low birth weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am College Surgeons* 2002; 195: 796-803.
- Rees CM, Hall NJ, Eaton S et al. Surgical strategies for necrotizing enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2005; 90: F152-5.

2.6 Recién nacido de bajo peso

R. Jiménez, I. Villa-Elizaga

El desarrollo fetal está determinado por una serie de hechos secuenciales influenciados por el medio ambiente materno, el funcionamiento placentario y el potencial genético fetal. Cuando uno de estos factores es adverso no se producirá un crecimiento normal del feto. No obstante el claro concepto que existe sobre el crecimiento y desarrollo del feto conceptualmente se equipara muchas veces al recién nacido de bajo peso (RNBP) con el crecimiento intrauterino retardado (CIR) o también conocido como recién nacido de bajo peso para su edad gestacional (RNBPEG). En el primero se incluye a todo recién nacido con un peso inferior a 2.500 gramos y en el segundo, aquel cuyo peso en el momento del nacimiento es inferior al percentil 10 o dos desviaciones estándar de la media (OMS) para la semana de gestación que corresponda a las curvas de crecimiento fetal disponibles, debiéndose comparar siempre con curvas locales ya que varían con diferencias étnicas y de situación geográfica y otras características. Su frecuencia está alrededor del 10% de neonatos para los bajos pesos y el 30% de éstos son retraso de crecimiento intrauterino. La mayoría de los CIR tienen complicaciones perinatales, las cuales aparecen con carácter de gravedad en el 5% y las cifras de fallecimiento oscilan en un 7%.

Clasificación

La Figura 2.6.1 resume un algoritmo para la distinción de los principales tipos clínicos y etiológicos.

1. CIR simétrico o armónico. Da lugar a recién nacidos pequeños para la edad gestacional con un retraso global de peso, talla y perímetro craneal y un índice ponderal normal, por lo cual no son malnutridos. Es debido, comúnmente, a factores genéticos, incluyendo la talla familiar,

así como variaciones en talla de la zona, población, etc. Entre el 5-15% de los fetos con crecimiento intrauterino retardado tienen malformaciones, incluyendo síndromes dismórficos; anomalías cromosómicas o genéticas se encuentran en el 5-15%; infecciones congénitas en el 10%. Suele también catalogarse como CIR *intrínseco*.

2. CIR asimétrico o disarmónico. Son recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino que presentan una escasa cantidad de grasa subcutánea, una cabeza alargada y un índice ponderal inferior a la media, por lo tanto, con signos de malnutrición. En ellos se constata el antecedente de un retraso más intenso durante el tercer trimestre del embarazo. Suele ser un CIR *extrínseco* por insuficiencia uteroplacentaria, desnutrición materna o afecciones que actuaron en la última etapa del desarrollo. Los trastornos maternos asociados con aumento de riesgo de tener fetos con CIR incluyen: preeclampsia, hemorragia intraparto, hipertensión antes del embarazo, enfermedades renales, diabetes grados C-D, enfermedades cardíacas cianóticas, malnutrición, alcoholismo, tabaquismo y el uso de otras drogas (heroína, cocaína) por parte de la madre.

Desarrollo fetal. El feto inicia su verdadero desarrollo antropométrico a partir de la 20 semana de gestación y progresa linealmente hasta la 38 semana a partir de la cual esta curva progresiva se aplatina. El interés de tener curvas de crecimiento local es debido a las diferencias que existen entre una y otra población y, por otro lado, para conocer cómo debe seguir el aumento de peso después del nacimiento, recordando la estrecha relación entre peso y edad gestacional. Esta diferencia de ganancia ponderal es debida a que durante el período embrionario y fetal precoz existe principalmente aumento del número de células (fase hiperplásica) mientras que posteriormente predominará el aumento de tamaño celular, si bien continúa también, aunque con menos intensidad, el aumento del número (fases hipertrófica e hiperplásica), fases que pueden prolongarse después del nacimiento siendo el ejemplo más característico los músculos y el cerebelo. Por otro lado, debe conocerse la diferente composición de los tejidos de las distintas edades gestacionales, que reflejará el aporte nutritivo que necesita (Fig. 2.6.2); hay aumento progresivo de proteínas y lípidos hasta la 36 semana con disminución progresiva del componente agua.

El feto es descrito por algunos como el "perfecto parásito", ya que depende del consumo de nutrientes maternos, el aporte de sustratos para

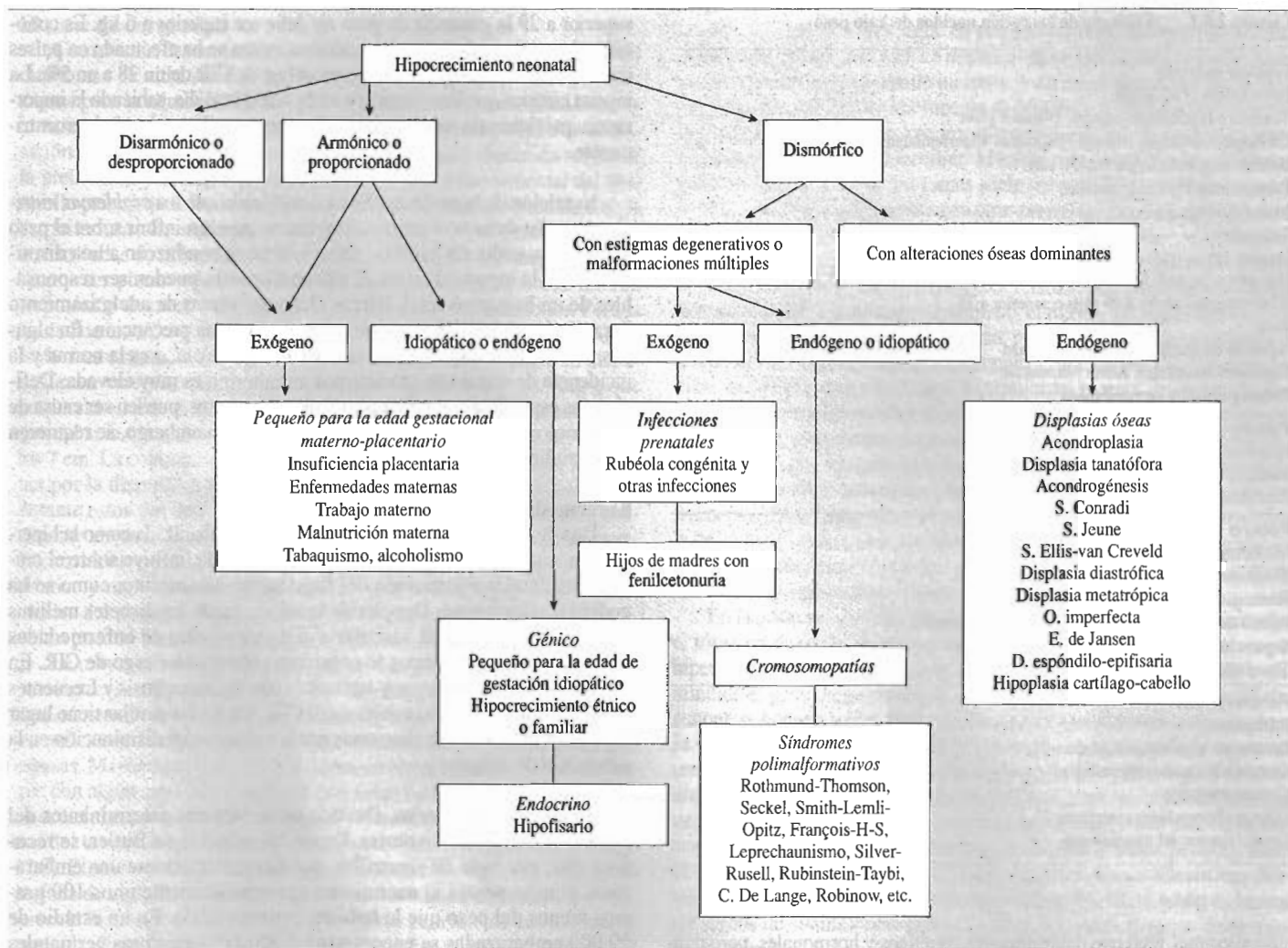


Figura 2.6.1. Algoritmo para la distinción de los diversos tipos de hipoprecimiento neonatal.

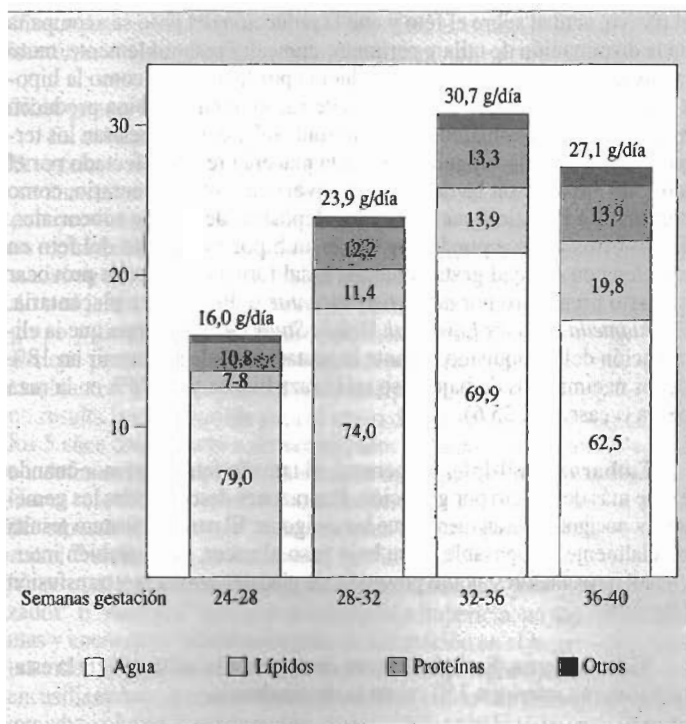


Figura 2.6.2. Porcentajes de la composición corporal y aumento de peso según semanas de gestación.

la síntesis de nuevos tejidos y la energía necesaria para el metabolismo oxidativo fetal. Debe pensarse que cada gramo de proteínas sintetizada ha requerido 7,5 calorías y que por cada 4,8 calorías utilizadas se necesita 1 L de oxígeno. En el último trimestre la resistencia materna a la insulina produce una gran movilización de tejido adiposo materno que está facilitado tanto por los niveles bajos de insulina como por el estímulo de la secreción de somatomatotropina placentaria; todo ello motivará una disminución de la oxidación de glucosa por la gran actividad lipolítica y, por tanto, una posibilidad asegurada del mantenimiento de glucosa al feto. El aporte de sustratos para el consumo de oxígeno fetal y, por tanto, el crecimiento tisular dependerán también de la actividad endocrina fetal. La insulina es considerada como la "hormona de crecimiento fetal" en su mayoría de producción fetal ya que atraviesa con dificultad la placenta; sus acciones son promover los depósitos de tejido adiposo y glucógeno, estimulando la síntesis proteica. Esto explica cómo los estados hipoinsulinémicos o en los casos en que disminuye su acción periférica por disminución de receptores, como el caso del leprechaunismo, haya un importante retraso del crecimiento fetal. Por el contrario, en casos de hiperinsulinismo existirá una masa adiposa aumentada sobre todo a nivel muscular.

FACTORES MATERNOS

La máxima velocidad en desarrollo lineal del feto ocurre alrededor de las 20 semanas de gestación y en aumento de peso hacia las 34 semanas. Al final del embarazo, la constricción uterina probablemente influye en el lento desarrollo del feto. El crecimiento intrauterino está some-

Cuadro 2.6.1. Etiología de los recién nacidos de bajo peso

Factores maternos

Infecciones (TORCHES)
Toxemia o hipertensión crónica. Diabetes grave
Cardiopatía cianótica. Hemoglobinopatías. Hiperfenilalaninemia
Estatura baja (talla inferior a 150 cm)
Primiparidad. Gran multiparidad
Malnutrición grave
Tabaquismo
Empleo de narcóticos y drogas (cocaína)
Hijo previo de peso igual o inferior a 2,5 kg
Edad materna inferior a 16 años o superior a 35
Raza
Ingestión de alcohol durante el embarazo
Bajo nivel económico. Estrés psicosocial
Rotura prematura de membranas

Factores ambientales

Residencia en altitud elevada
Radiación
Exposición a teratógenos

Factores placentarios

Insuficiencia placentaria por postmadurez
Trombosis de vasos umbilicales
Hemangioma
Arteria umbilical única. Inserción anómala del cordón
Separación parcial prematura
Transfusión feto-fetal

Factores fetales

Infecciones
Enanismo hormonal o genéticos
Gemelaridad (embarazo múltiple)
Cromosomopatías
Otras malformaciones congénitas
Errores innatos del metabolismo

tido al control fetal con determinantes genéticos y hormonales, pero también depende del ofrecimiento y transferencia de energía y nutrientes a través de la placenta. Los recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional forman un grupo heterogéneo con respecto a la naturaleza, comienzo y duración del mecanismo por el cual se produce un retraso en el crecimiento y desarrollo fetal. En ello interviene una serie de factores de riesgo de forma aislada o asociada (Cuadro 2.6.1).

Factores ambientales

De todos es conocido que existe una predisposición en algunas madres a tener neonatos de bajo peso lo cual en general es debido a la persistencia de factores de riesgo. Aparte los enumerados, existen factores genéticos maternos los cuales, al parecer, actúan alterando la función utero-placentaria, calculándose esta influencia en menos del 25%. Los factores paternos tienen menos expresión en el período fetal, pero su función se pone de manifiesto más en el período postnatal.

Factores nutricionales

Se ha demostrado cómo las proteínas nutricionales durante el primer trimestre de embarazo tienen una influencia mínima sobre el crecimiento fetal a diferencia de lo que sucede en el último trimestre. Hay dos variables de gran importancia, una es el peso materno preembarazo y otra es la ganancia de peso durante el mismo. Es conocido cómo una madre obesa raramente tendrá un RNBP. Quizá actualmente se le da más valor a la ganancia ponderal durante el embarazo, que puede conocerse mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso pregravidéz (kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m)}} \times 100$$

De esta forma, una mujer con un IMC < 19,9 requiere un aumento de peso de 12,5 a 18 kg; con un IMC normal, es decir, entre 19,8 y 26 requiere un aumento de 11,5 a 16 kg y en aquellas con un índice elevado

superior a 29 la ganancia de peso no debe ser superior a 6 kg. Es conocido cómo una suplementación calórica, como se ha efectuado en países como Gambia, ha disminuido el porcentaje de CIR de un 28 a un 5%. La ingesta calórica que se recomienda es de 1.500 kcal/día, sabiendo la importancia que tiene una correcta nutrición materna sobre todo en el tercer trimestre.

Nutrición de la gestante. Se ha demostrado que los *problemas nutritivos agudos* durante el primer trimestre no parecen influir sobre el peso del recién nacido. En cambio, situaciones que conduzcan a una disminución de la ingesta durante el último trimestre pueden ser responsables de un bajo peso fetal. Parece claro que dietas de adelgazamiento durante el embarazo deben realizarse con extrema precaución. En algunos países no industrializados la *malnutrición crónica* es la norma y la incidencia de retraso de crecimiento intrauterino es muy elevada. Deficiencias específicas, por ejemplo de oligoelementos, pueden ser causa de trastornos en el desarrollo intraútero del feto; sin embargo, se requieren más estudios en este campo.

Enfermedades crónicas maternas

Una de las afecciones más frecuentes en la embarazada como la hipertensión, cuando no está correctamente controlada, influye sobre el crecimiento fetal por reducción del flujo sanguíneo uterino, como se ha podido comprobar por Doppler de la arteria renal. La diabetes mellitus materna con afectación vascular o el padecimiento de enfermedades autoinmunes como el lupus se consideran como alto riesgo de CIR. En enfermedades hipoxémicas y en madres con drepanocitosis y frecuentes crisis hemolíticas es casi constante el CIR. Un hecho similar tiene lugar en madres que viven en altas cotas por la consecuente disminución en la saturación de oxígeno.

Tabaquismo materno. Destaca entre factores determinantes del tamaño fetal y de su bienestar. Desde los estudios de Butler, se reconoce que, por cada 10 cigarrillos que fume diariamente una embarazada, el niño pesará al nacimiento aproximadamente unos 100 gramos menos del peso que le hubiera correspondido. En un estudio de 50.000 embarazadas se encontraron 1.300 fallecimientos perinatales (Meyer), lo que demuestra que el riesgo relativo de un RN con peso inferior a 2.500 g casi se duplica en madres fumadoras, siendo el riesgo más elevado a medida que aumenta el número de cigarrillos. Asimismo, se ha podido demostrar (Roquer) que, tanto el tabaquismo activo como el pasivo, actúan sobre el feto y que la reducción del peso se acompaña de la disminución de talla y perímetro craneal. Presumiblemente, tanto la vasoconstricción placentaria inducida por la nicotina como la hipoxia crónica por niveles aumentados de carboxihemoglobina producen un equivalente fisiológico al de la altitud. Tal y como muestran los termogramas, el flujo sanguíneo hacia la placenta resulta afectado por el tabaco. Christianson ha descrito un envejecimiento placentario, como demuestran las calcificaciones y los depósitos de fibrina subcoriales. Todos estos hechos pueden producir un hipocrecimiento del feto en relación con su edad gestacional, de igual forma que pueden provocar un parto prematuro por *abruptio placentae* o dismadurez placentaria. El "Alameda Country Low Birth Weight Study Group" afirma que la eliminación del tabaquismo durante la gestación podría prevenir un 18% de los nacimientos de bajo peso en la raza blanca y un 35% en la raza negra (véase cap. 25.6).

Embarazo múltiple. En general, el tamaño fetal es menor cuando existe más de un feto por gestación. Por razones desconocidas los gemelos monocigotos pesan menos que los dicigotos. El parto prematuro resulta parcialmente responsable de su bajo peso al nacer, pero también intervienen otros factores, como presencia de placenta anómala y transfusión feto-fetal.

Talla materna. Está plenamente demostrada la influencia de la estatura materna inferior a 150 cm en la descendencia.

Edad. Existe una tendencia de tener hijos más pequeños entre madres mayores de 35 años y en las muy jóvenes.

Drogas y alcohol. El alcohol ingerido en grandes cantidades durante el embarazo, sobre todo durante los 4 primeros meses, produce frecuentemente niños con bajo peso para la edad gestacional y malformaciones. Algunas drogas, en especial la heroína y cocaína, son también posibles causantes de retraso del crecimiento intrauterino, al disminuir el potencial de replicación celular. La cocaína origina malformaciones entre otras causas por vasoespasmio de la arteria uterina.

Factores placentarios

El desarrollo placentario es esencial para el crecimiento fetal. Las placentas normales muestran un incremento lineal de su tamaño hasta cerca de la semana 36. Resultan necesarios, tanto el lactógeno placentario humano (LPH) como la gonadotropina coriónica humana (GCH) para un desarrollo normal. El primero es secretado por el sincitio-trofoblasto de la placenta ya a la quinta semana de gestación, mientras que la GCH proviene del cuerpo lúteo y se piensa que favorece la tolerancia inmunológica natural del feto. Se pueden observar deficiencias placentarias por simple inspección en el momento del nacimiento: el cordón umbilical muestra un calibre reducido y la misma placenta puede estar disminuida de tamaño. Estudios más detallados demuestran una escasez del número de células, proteínas y glucógeno en estas placentas. La ultrasonografía placentaria puede indicar el nivel de maduración placentaria y, de forma indirecta, el grado de madurez fetal, así como un flujo placentario disminuido.

Factores fetales

Hormonas. La hormona de crecimiento en el feto puede detectarse a partir de la quinta semana de gestación y va en aumento hasta la 24 semana. Aunque el efecto de esta hormona no es decisivo sobre el crecimiento fetal, su ausencia está asociada a una disminución del número de células, con una leve reducción en la talla. De igual forma, la hormona tiroidea posee un papel limitado, pero importante, en el crecimiento fetal. Los recién nacidos atireóticos muestran una talla disminuida, con una deficiencia esquelética y una maduración neurológica reducida. En ausencia de tiroxina existe un retraso de crecimiento de los riñones, corazón, hígado, bazo y sistema muscular. La insulina constituye el factor de crecimiento esencial para el feto. La deficiencia de células beta en los islotes conduce a un retraso de crecimiento importante, tal y como sucede en la ausencia congénita de páncreas. Se encuentran niveles superiores de insulina en la sangre de cordón de recién nacidos grandes y niveles inferiores en los recién nacidos de bajo peso. El sexo no parece que influya en estos niveles.

Otros factores. Existen diferentes factores, como el sexo, anomalías cromosómicas o genéticas y malformaciones congénitas, que pueden ocasionar un retraso en el crecimiento intrauterino, al igual que las infecciones intrauterinas, como rubéola, citomegalovirus, sífilis y toxoplasmosis. Tendrá que pasar más tiempo para comprobar los efectos del SIDA materno en el desarrollo fetal, aunque las primeras aportaciones indican predominio del retraso de crecimiento, si bien en este caso pueden incidir otros factores etiopatogénicos. La diabetes neonatal transitoria, galactosemia y fenilcetonuria, pueden acompañarse de CIR.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El correcto diagnóstico prenatal es necesario, tanto a obstetras como a pediatras, para plantear una correcta atención del parto y de la actuación neonatológica. Para ello interesa investigar cuidadosamente los siguientes factores: 1) *anamnesis*: la protocolización de la anamnesis en una "hoja de riesgo" en toda gestante sospechosa de ser portadora de un CIR tiene indudables ventajas. Existe una multitud de variedades de estos protocolos, siendo uno de los más utilizados el de Carreras Maciá; 2) *biometría uterina*: deberá ser llevada a una curva construida con los valores medios de la altura uterina; 3) *biometría fetal ecográfica*: actualmente se ha desarrollado esta técnica de una forma importante. Se manejan diversos parámetros. Las determinaciones del diámetro biparietal y abdominal fetal como medidas aisladas han demostrado una cierta falta de especificidad, mientras que la relación área cefálica/área abdominal permite la tipificación del CIR de una forma más segura a partir de la

semana 35 (Robertson). Otros índices ecográficos como son la relación longitud fémur fetal/circunferencia abdominal fetal, relación fémur fetal/perímetro craneal, etc., son cada día parámetros más utilizados en el diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino. La resonancia magnética es otra técnica de imagen de interés futuro para el control de estos embarazos; 4) *determinaciones hormonales*: niveles de estrógeno en plasma y orina maternos y de lactógeno placentario disminuidos, son técnicas hoy en día de menos actualidad; 5) *monitorización*: tanto de movimientos fetales como de respiración fetal; 6) *estudio eco-Doppler de la placenta, vasos umbilicales y vasos fetales*: se muestra útil para el diagnóstico de alteraciones placentarias que a veces pueden ser causa de retraso del crecimiento intrauterino. En el RNBPEG, la hipoxemia crónica condiciona redistribución del flujo sanguíneo, con disminución del flujo diastólico en la arteria umbilical y la aorta descendente (vasoconstricción), aumento del flujo diastólico en la arteria cerebral media (vasodilatación para irrigar el cerebro), reducción de la velocidad de flujo, tanto atrioventricular como venoso (estasis derecha) y disminución del flujo diastólico en el ductus venoso y la vena cava inferior (defecto de llegada al corazón derecho). Son indicadores de alta mortalidad intrauterina: ausencia o inversión de flujo diastólico en arteria umbilical, flujo revertido en vena cava inferior durante la contracción auricular, pulsaciones en vena umbilical y vasodilatación coronaria; 7) *otras pruebas*: "test del estrés" con occitocina, patológico si muestra DIPS tipo II; "test no estresante", patológico si no muestra aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal superiores a 15 latidos/minuto tras los movimientos, presentes en al menos 4 ocasiones durante 20 minutos; cuantificación del líquido amniótico por ultrasonidos en caso de sospecha de malformaciones.

CLÍNICA

El recién nacido de bajo peso suele presentar un aspecto delgado, magro, con escaso panículo adiposo; piel seca y apergamizada con intensa descamación; vérnix caseoso normal o algo escaso para su peso; uñas en general normales o ligeramente quebradizas; cabello escaso; sensorio alerta. El cordón umbilical es amarillento y delgado por la depleción de la gelatina de Wharton que condiciona la hipoxemia, y se seca precozmente. Es frecuente la ausencia de micción durante las primeras horas de vida. Aunque esta clínica a veces no es muy expresiva, interesa destacar los procesos de especial relieve en estos niños:

Asfixia neonatal. Debe ser evitada, particularmente si el parto no ha sido monitorizado cuidadosamente. La reanimación precoz es de uso común hoy en día. Si se sospecha o comprueba que ha existido aspiración de meconio, éste debe ser minuciosamente extraído de la tráquea bajo visión directa antes de iniciar ventilación con presión positiva. Se deben aplicar, de una forma estricta, las medidas de reanimación, expuestas en el capítulo 27.9, sabiendo que algunos de estos niños presentarán posiblemente signos de encefalopatía hipóxico-isquémica en las primeras 12 horas de vida.

Hipotermia. Dada la gran superficie corporal con disminución de la grasa subcutánea, estos neonatos se enfrían con mayor facilidad, especialmente si no se ha tenido en cuenta esta posibilidad durante la reanimación. La respuesta metabólica al frío es la misma que en los recién nacidos de peso adecuado para su edad gestacional. Una alimentación precoz, además de otras medidas clásicas, puede ayudar a paliar la pérdida de calor.

Hipoglucemia. Es el problema más común debido a la reserva reducida de glucógeno hepático y a la alterada gluconeogénesis, secundaria a una lenta activación de enzimas hepáticas, relativa hiperinsulinemia y deficiente secreción de catecolaminas. Las crisis hipoglucémicas acompañadas de sintomatología, como convulsiones y temblor, pueden dañar el cerebro, dando lugar a largo plazo a un retraso mental y parálisis cerebral. En consecuencia, también por este motivo, la alimentación será precoz (en las dos horas siguientes al parto), realizando determinación sistemática de posibles hipoglucemias asintomáticas antes de la primera

hora de vida y después cada 6-8 horas durante las siguientes 72 horas. La hipoglucemia será tratada, como es habitual, en el recién nacido.

Dificultad respiratoria. Puede tratarse de: a) síndrome de aspiración de meconio; b) síndrome de distrés respiratorio idiopático; se creía erróneamente que en los niños distróficos pretérmino el ambiente estrechante *in utero* facilitaba la maduración pulmonar pero se ha visto que, a igualdad de edad gestacional, los CIR tienen más incidencia de enfermedad de las membranas hialinas y mortalidad; c) neumonía: más frecuente en niños dismaturados al estar reducida su resistencia a la infección; d) hipertensión pulmonar persistente, que comporta persistencia de la circulación fetal; e) hemorragia pulmonar: puede presentarse en forma de colapso súbito; existe fallo circulatorio y se puede comprobar la existencia de sangre roja en la tráquea; normalmente existe el antecedente de una grave asfixia, asociada a intensas crisis cianóticas e hipotermia, pudiendo ser un signo de fallo ventricular izquierdo.

Alteración de la inmunidad. Tanto de la humoral como de la celular específica, es demostrable en varios parámetros: niveles de inmunoglobulinas, linfocitos T, reacción de la fitohemaglutinina. La capacidad de la quimiotaxis de los polimorfonucleares está disminuida. Estas alteraciones de la inmunidad tienden a ser rápidamente corregidas, aunque a veces pueden durar hasta 5 años después del nacimiento, con sus consecuencias.

Politemia. La hipoxia relativa en la vida fetal produce un aumento del número de hematíes para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, pudiendo llegar a producir un síndrome de hiperviscosidad sanguínea, con el peligro de hipoxia localizada e infartos de tejidos, particularmente en cerebro e hígado.

Hipocalcemia. Se ha descrito con más frecuencia en los niños de bajo peso para la edad gestacional, quizá relacionada con el mayor estrés fetal y descarga de calcitonina o corticoides.

Hipermatabolismo. Demostrado por un mayor consumo de oxígeno por kilo de peso corporal, puede deberse al porcentaje de peso corporal aportado por los órganos, con un consumo de oxígeno relativamente grande por unidad de volumen. Los órganos con mayor porcentaje de reducción de tamaño son el cerebro, corazón e hígado. La consecuencia práctica es que las necesidades de líquidos y calorías se encuentran aumentadas en estos recién nacidos, cuando se calculan por kilogramo de peso. Se debe intentar individualizar las necesidades para cada niño: algunos que parecen hambrientos alcanzan tomas orales completas al tercer día de vida; otros sólo toleran las cantidades que aceptaría el pretérmino verdadero. Cuando se les ofrece un aporte precoz muestran una menor pérdida de peso postnatal que los adecuados para la edad gestacional y su ganancia ponderal será más rápida.

Cambios de conducta. Existen diferencias de comportamiento entre los recién nacidos de bajo peso y los de peso adecuado para la edad gestacional. Los primeros, frecuentemente, tienen alterada la actividad refleja, la musculatura es pobre y son irritables. La conducción nerviosa es normal, pero su electroencefalograma muestra patrones de cerebro inmaduro. En el estudio de la conducta de estos recién nacidos mediante la escala de Brazelton (NBAS) es posible demostrar algunos rasgos temperamentales caracterizados por una menor actividad, tendencia a la hipotonía y menor capacidad de respuesta a la demanda del entorno. Estos niños tienden a una organización de la conducta diferente que les hace poco gratificantes para los adultos que los cuidan y hace más difícil la interacción, lo que probablemente modifica las conductas del niño y del adulto.

PRONÓSTICO

No están claros los efectos a largo plazo del desarrollo intrauterino retardado. Algunos estudios en animales sugieren que dependen del comienzo del retraso, de la duración e intensidad del trastorno en rela-

Cuadro 2.6.2. Porcentaje de secuelas en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional

	Peso al nacimiento < percentil 10	Peso al nacimiento > percentil 10	p
Defectos físicos y otros	2,5	1,4	< 0,01
Defectos educacionales	3,3	1,5	< 0,001
Inadaptación	4,4	2,8	< 0,01
Mala copia de dibujos	15,1	10,3	< 0,001
Motricidad alterada	15,6	12,3	< 0,01
Mal control manual	26,3	19,0	< 0,01
Lenguaje ininteligible	13,9	9,8	< 0,001
Lectura inadecuada	33,4	24,1	< 0,001
Enuresis	13,2	10,7	< 0,05
Mala audición	4,6	4,6	NS
Defecto de visión	16,6	13,5	< 0,01

ción con el momento de máximo desarrollo cerebral, etc. En cuanto al *crecimiento*, como ocurre en la vida postnatal, un lento desarrollo prenatal muestra un posterior estirón o "*catch-up*". En períodos cortos de desarrollo lento antenatal los fetos tendrán su recuperación intrauterina, mientras que los afectados de largos períodos de desnutrición intrauterina permanecerán pequeños en la vida extrauterina. La recuperación del peso se produce entre los 9-12 meses de vida, de forma que al año el 56% tienen un peso en los límites normales para la edad. Se ha podido comprobar que los casos con enlentecimiento del desarrollo del cráneo antes de las 34 semanas de gestación permanecen pequeños para diferentes parámetros antropométricos a los cuatro años de edad, mientras que el grupo con un retraso del desarrollo craneal menor o posterior a las 34 semanas presentan a los 4 años una distribución somatométrica normal. En el 22% de adultos con talla baja existe el antecedente de CIR. Uno de los factores que influyen en la talla definitiva es la precocidad con que se presenta la pubertad ya que ha podido comprobarse cómo la menarquia se presenta un año antes. Igualmente, una detención durante un año del desarrollo puberal aumenta las posibilidades de crecimiento. Ello obliga a efectuar el tratamiento adecuado cuando aparecen precozmente los signos de pubarquia. Los CIR simétricos, con una cierta disminución del potencial de crecimiento, presentan un *pronóstico neurológico* reservado, mientras que los CIR asimétricos, en que está preservado el crecimiento cerebral, suelen tener buen pronóstico. Estos niños, en general, son menos activos y responden peor a los estímulos sociales, pudiendo tener alteraciones en los patrones del sueño y alimentación y menor rendimiento escolar con dificultades de aprendizaje a los 9-11 años. Estas diferencias parecen correlacionarse estrechamente con la gravedad del retraso del desarrollo intrauterino, más que con la asfixia perinatal. En estos trastornos y en el pronóstico, en general, siempre existe un factor de corrección ambiental, de forma que los padres de mayor nivel socioeconómico tienen hijos con mejores resultados en el desarrollo. El Cuadro 2.6.2 resume los hallazgos a largo plazo en los RN de bajo peso. François ha descrito una menor fertilidad en los varones de bajo peso acusado. Además, los adultos con antecedente de CIR tienen 3-4 veces más riesgo de presentar hipertensión arterial en la adolescencia y edad adulta, y 10 veces más de desarrollar un *síndrome X* (diabetes no insulino dependiente, hipertensión arterial e hiperlipemia) a los 65 años, con posible muerte por enfermedad cardiovascular.

Síndrome metabólico. Hoy se ha demostrado que este tipo de recién nacidos tiene una resistencia periférica a la insulina por lo que la acción periférica de ésta se encuentra disminuida; teniendo en cuenta que la insulina sustituye en el período fetal a la GH, es lógico pensar que existe repercusión sobre el crecimiento. Esta resistencia a la insulina intraútero continúa después del nacimiento y se ha relacionado con riesgo ya en la adolescencia y en el adulto de hipertensión, diabetes tipo 2, obesidad, embolias y coronariopatías; suele acompañarse también de LDL elevado. La hipótesis etiológica en el desencadenamiento de este síndrome no está bien definida, si bien parece que la resistencia a la insulina está deter-

minada genéticamente, aparte de la influencia que puede tener una inadecuada nutrición. Este hecho, que se demuestra también en los recién nacidos de peso elevado, sobre todo en los hijos de madre diabética u obesas mórbidas, obliga a una vigilancia continua de estos niños.

TRATAMIENTO

Debe ser, en lo posible, *etiológico*, intentando basar en el correcto diagnóstico prenatal la terapéutica idónea. En los CIR de tipo extrínseco es posible una actuación en el período intrauterino que incluye, aparte del tratamiento de la afección materna, el reposo absoluto a escasa altitud, dieta hipercalórica con suplementos vitamínicos, evitar el tabaquismo y administrar betamiméticos. También se ensaya la administración a la gestante de bajas dosis de aspirina (100 mg/día), si bien no siempre se encuentra mejoría del peso fetal. La indicación del *tipo de parto* es cometido del obstetra, con una correcta información al pediatra que ha de atender a este recién nacido. El método y momento del parto serán decididos en cada paciente. El parto debe ser lo menos traumático posible; en muchos casos estará indicada la cesárea, sobre todo si el parto se presenta muy prematuramente (menos de 32 semanas de gestación), si existe presentación de nalgas o evidencia de sufrimiento fetal. Aun cuando el desarrollo fetal parezca haberse frenado, es recomendable esperar hasta una correcta maduración pulmonar, con una relación lecitina/esfingomielina superior a dos. La monitorización de estos partos es esencial, ya que los niños diagnosticados de retraso del crecimiento presentan una mayor frecuencia de sufrimiento fetal que los recién nacidos normales. La *reanimación neonatal* no debe presentar problemas especiales, si se ha evitado el sufrimiento fetal. La patología neonatal anteriormente detallada requerirá, en primer lugar, el adecuado enfoque profiláctico (alimentación precoz; uso preferente de leche materna, que se acompaña de una mejor recuperación del crecimiento; vigilancia de la posible hipotermia o hipoglucemia) y, en segundo término, el tratamiento idóneo según los trastornos patoló-

gicos que presente el recién nacido (infección, desnutrición, etc.). Se debe completar la asistencia con una *correcta vigilancia postnatal* en la consulta madurativa, e instaurar técnicas de "estimulación precoz" en caso necesario. Con el objeto de que lo antes posible los niños con retraso de crecimiento intrauterino adopten una curva lineal de crecimiento apropiada para su edad cronológica se utiliza la administración de hormona del crecimiento. Los requisitos son que al nacer la longitud o peso sea inferior a 2 DS y que a los cuatro años de vida no haya recuperación del crecimiento, continuando en talla inferior a 2,5 DS. La dosis es de 0,06 mg/kg/día y deberá valorarse cada año la curva de crecimiento para obtener el permiso de continuación. Esta pauta lógicamente está indicada cuando no hay déficit de GH lo cual ocurre aproximadamente en el 15% de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ibáñez L, Jiménez R, Zegher F. Early puberty menarche alter precocious pubarchia: Relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117-21.
- Boney CH, Verma A, Tucker R et al. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 290-6.
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-92.
- Figueras J, Villa Elizaga I. Recién nacido de bajo peso. Postmadurez. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001 (autores en la edición anterior).
- Edhen M. Fetal and childhood outset of adult cardiovascular diseases. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 1697-719.
- Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth: a intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 639-54.
- Kliegman RM, Das U. Intrauterine growth retardation. En: Farnaroff AA. Neonatal perinatal medicina. 7ª ed. San Luis: Ed. Mosby, 2002. p. 228.

2.7 Postmadurez

J. Figueras-Aloy

Recién nacido postmaduro o posttérmino es todo neonato cuyo embarazo ha durado 42 o más semanas (294 días o más). Estos niños pueden tener un peso adecuado, bajo o elevado para su edad gestacional y, de igual forma, podrán presentar síntomas de dismadurez. En tanto no se comprendan claramente los mecanismos que inician el parto normal, parece poco probable que la etiología de la gestación prolongada resulte evidente. Los trabajos de Liggins en ovejas gestantes sugieren que el eje hipofisario adrenal fetal juega un papel central en la iniciación del parto. Falta por establecer que sea así también en el ser humano, aunque así lo sugiere el retraso del parto en caso de anencefalia.

En cuanto a la *frecuencia*, varía entre un 3 y un 12%. Kunstadter y Schmitz encontraron que el 4,59% de todos los partos correspondían a embarazos posttérmino frente a un 9,50% de Sjustedt. En la actualidad esta frecuencia tiende a disminuir debido al mayor desarrollo de las técnicas para el cálculo de la edad fetal.

Cuando la gestación se prolonga pueden existir diversos problemas como aumento de la frecuencia de sufrimiento fetal, oligohidramnios, macrosomía fetal o bajo peso y aumento de la mortalidad perinatal. Hay que tener en cuenta que como el desarrollo del SNC continúa, el posttérmino tiene más períodos de movimientos y taquicardia, que pueden interpretarse como pérdida de bienestar fetal.

Etiología. Las causas más importantes se resumen en el Cuadro 2.7.1, aunque en la mayoría de ocasiones no se puede determinar considerándose como idiopática.

Clínica

Las características clínicas más frecuentes del RN postmaduro son: aparente pérdida de peso y tejido graso subcutáneo, aspecto inusual de alerta, mirada viva, ausencia de vémix caseoso, piel seca y apergamizada con descamación precoz e intensa, manos tumefactas "de lavandera", uñas alargadas y quebradizas y lanugo ausente (primer estadio de Cliford). El cráneo está bien calcificado y al tacto aparece más duro de lo habitual. Puede coexistir paso de meconio al líquido amniótico que tinte de un color amarillo-verdoso la piel, uñas, cordón umbilical y membra-

Cuadro 2.7.1. Factores que intervienen en la postmadurez

Maternos	Malformaciones uterinas Malnutrición Primiparidad Infantilismo genital Estrechez pélvica Disminución de la producción de progesterona Reposo prolongado en cama Nivel de vida acomodado
Fetales	Macrosomía Malformaciones SNC (anencefalia, espina bífida) Nanismo tipo Seckel Trisomías 13 y 18
Idiopática	Parto postmaduro habitual

Cuadro 2.7.2. Análisis de laboratorio en el postmaduro

Sangre	Hipoglucemia
	Hipocalcemia
	Hiponatremia
	Acidosis
	Hiperazotemia
	Poliglobulia verdadera o relativa (hemoconcentración)
	Eritroblastosis (más de 8 eritroblastos por 100 leucocitos)
	Hiperbilirrubinemia
	Disproteíemia (disminución de albúmina, aumento de alfa y beta globulinas)
	Hiperlipemia
Orina	Albuminuria
	Glucosuria

nas placentarias, así como depresión neonatal (segundo estadio de Cliford, por hipoxia fetal). Si estos datos son muy intensos, e incluso aparece síndrome de aspiración de líquido amniótico o de meconio, en ocasiones con hipertensión pulmonar persistente o hemorragia pulmonar (tercer estadio de Clifford), la mortalidad es elevada y los supervivientes pueden manifestar secuelas neurológicas.

Exámenes complementarios

Tienen utilidad los encaminados a la valoración de la edad gestacional y del funcionalismo placentario (ecografía, test no estresante, test de oxitocina). En el líquido amniótico se constata un descenso de la actividad de la tromboplastina. Los parámetros analíticos en sangre y orina (Cuadro 2.7.2) deberán determinarse con especial interés, ya que sus alteraciones son, en cierto modo, definitorias de la postmadurez. Cabe destacar la hiponatremia, hipoglucemia, acidosis y poliglobulia. La radiografía de tórax es siempre recomendada para descartar el frecuente síndrome de aspiración de meconio.

Diagnóstico diferencial

Se efectuará en especial con el recién nacido de bajo peso por disfunción placentaria (CIR extrínseco), cuyos datos principales se resumen en el Cuadro 2.7.3.

Tratamiento

En la sala de partos se estará preparado para asistir a un recién nacido deprimido o con distrés respiratorio por posible aspiración meconial. El postérmino se considerará siempre como un recién nacido de riesgo elevado. Es aconsejable su observación cuidadosa e incluso su ingreso, con los cuidados habituales. La alimentación se efectuará como en un recién nacido normal, insistiendo en su inicio precoz (antes de las 2 horas de vida) para prevenir la hipoglucemia y vigilando especialmente la hidratación del RN.

Tratamiento postnatal. Se fundamenta en la rehidratación precoz con solución glucosalina (glucosado al 10% y salino fisiológico), especialmente indicada en los postmaduros con disfunción placentaria, debido a la frecuente asociación con hiponatremia. Se corregirá la hipoxemia y acidosis. Si existe sospecha de infección se practicarán cultivos y se

Cuadro 2.7.3. Diagnóstico diferencial entre postmadurez y recién nacido de bajo peso

	Postmadurez	Recién nacido de bajo peso por disfunción placentaria
Peso	Normal o disminuido	Disminuido
Longitud	Aumentada	Normal
Perímetro craneal	Normal o alto	Normal
Piel	Seca y apergaminada	Seca o normal
Manos	Tumefactas "de lavandera"	Normales
Descamación cutánea	Precoz e intensa	Menos intensa
Uñas	Alargadas, quebradizas	Normales
Lanugo	Ausente	Normal
Vérnix caseoso	Ausente	Normal
Actitud	Vivacidad, facies despierta	Normal, tendencia a somnolencia
Signos comunes con prematuro	Ausentes	Posibles

iniciará la asociación antibiótica habitual. La encefalopatía hipóxico-isquémica y la aspiración de meconio asociada a hipertensión pulmonar serán tratados adecuadamente. La hiperbilirrubinemia puede ser prevenida mediante una correcta hidratación y tratamiento precoz de una posible poliglobulia, en ocasiones relativa o hipovolémica, por hemoconcentración.

Profilaxis

Para prevenir la postmadurez, en todo embarazo el obstetra debe evaluar la duración del embarazo, pérdida de peso por la madre, regresión del tamaño uterino con disminución del perímetro abdominal, placenta pequeña en la ecografía y aparición de signos de pérdida del bienestar fetal. Cuando se alcance con seguridad la semana 42 o bien si aparecen signos de pérdida del bienestar fetal, el obstetra puede inducir el parto con prostaglandina E₂ o practicar una cesárea (21-25% de los casos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Figueras J, Villa Elizaga I. Recién nacido de bajo peso. Postmadurez. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más bibliografía de años anteriores).
- Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J et al. Canadian multicenter post-term pregnancy trial group. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy: a randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1587-92.
- McNellis D. National Inst child health and human development network of maternal-fetal medicine units. A clinical trial of induction of labor versus expectant management in post term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 716-23.
- Van de Pas M, Nijhuis JG, Jongsma HW. Fetal behavior in uncomplicated pregnancies after 41 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 1994; 40: 29-38.

Recién nacido de riesgo elevado

R. Jiménez, J. Figueras-Aloy

Se estima que el 10% de embarazos pueden considerarse de riesgo elevado, y que el 3-5% de partos originarán neonatos que precisen vigilancia especial. Las principales causas maternas que conllevan riesgo ele-

vado para el RN se resumen en el Cuadro 2.8.1, insistiendo en las enfermedades que pueden ser esperadas y, por lo tanto, prevenidas. Entre las causas neonatales o postnatales se incluyen las derivadas de claras situaciones clínicas (RN deprimido o con cualquier otra patología) o bien de datos anormales aportados de una u otra forma por los exámenes complementarios: hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis, deshidratación, trombocitopenia, hematuria, anomalías del LCR o de imágenes diversas.

TRASTORNOS DE LA TEMPERATURA

La pérdida de calor puede tener lugar en el neonato por distintos medios, siendo los más importantes la irradiación, la convección y, en menor grado, la evaporación y la conducción. La pérdida por radiación

Cuadro 2.8.1. Causas maternas de recién nacido de riesgo elevado

Causas		Patología esperada
Preconcepcionales		
Sociales	Bajo nivel social	Prematuridad, malnutrición fetal
	Sin control (enfermedad materna)	Según enfermedad materna
	Malnutrición materna	Prematuridad, malnutrición, encefalopatía
	Madre sola	Síndrome de carencia afectiva
Médicas	Enfermedad hereditaria	Íleo meconial, hipoglucemia, convulsiones, etc.
	Anemia	Prematuridad, malnutrición, anemia
	Enfermedad renal o cardíaca	Prematuridad, RN de bajo peso
	Diabetes mellitus	Hijo de diabética, malformaciones
	Fenilcetonuria	Microcefalia, retraso mental, malformaciones
Obstétricas	Edad inferior a 16 años	Prematuridad, RN de bajo peso
	Edad superior a 40 años (35 si es primípara)	Aborto, sufrimiento fetal agudo, malformaciones
	Gran multiparidad (más de 5 hijos)	Pérdida de bienestar fetal
	Cesárea anterior, parto prolongado, prematuridad o RN de bajo peso, aborto, feto muerto, malformación congénita, embarazos muy próximos o distanciados	Aborto, prematuridad, RN de bajo peso, malformaciones congénitas, elevada incidencia de cesárea, prematuridad, feto muerto
	Malformaciones uterinas	Prematuridad
Gestacionales		
Sociales	Abuso de drogas	Síndrome de abstinencia
	Necesidad de medicación	Véase Cuadro 2.8.9
	Tabaquismo	RN de bajo peso. Cuadro 2.8.2
Médicas	Infección viral o bacteriana	Aborto, malformaciones, infección
	Hipertensión o enfermedad cardiovascular	Prematuro, RN de bajo peso
	Hipertiroidismo	Tirotoxicosis neonatal, bocio
	Miastenia grave	Miastenia neonatal
	Nefropatías	Edema, prematuro, RN de bajo peso
	Conectivopatías adquiridas	Plaquetopenia
	Irradiaciones	RN de bajo peso, microcefalia
	Hipotensión materna	Pérdida de bienestar fetal
Obstétricas	Amenaza de aborto en el primer trimestre	Malformaciones congénitas
	Hemorragias en el tercer trimestre	Anemia, sufrimiento cerebral
	Incompatibilidad sanguínea	Eritroblastosis fetal
	Caída del estriol urinario	RN de bajo peso
	Preeclampsia, eclampsia	Hijo de toxémica, prematuro, RNBP
	Duración anormal del embarazo	Pretérmino, postérmino
	Cesárea, gran extracción, fórceps	Traumatismo obstétrico neonatal
	Parto prolongado o precipitado	Sufrimiento cerebral
	Ruptura precoz de membranas (+ de 24 horas)	Riesgo de infección
	Desprendimiento placentario	Asfixia, anemia aguda, hiperfibrinólisis, CID
	Embarazo múltiple	Prematuridad, RNBP, transfusión feto-fetal
	Placenta previa	Cesárea, anemia neonatal
	Ruptura uterina	Asfixia, muerte fetal
	Prolapso o circulares cordón	Pérdida de bienestar fetal
	Fiebre intraparto	Prematuro, infección neonatal
	Bradicardia fetal, líquido amniótico teñido de meconio, acidosis fetal	Pérdida de bienestar fetal
	Abuso de medicación sedante	RN deprimido, hiperbilirrubinemia, retraso eliminación de meconio, enfriamiento
		Malformaciones renales, síndrome bridas amnióticas
		Malformaciones digestivas o del SNC
Otras	Altitud elevada	Poliglobulia, RN de bajo peso
	Talla materna baja	Prematuridad, RN de bajo peso
	Consanguinidad	Malformaciones

Cuadro 2.8.2. Alteraciones o complicaciones descritas en relación con el tabaquismo de la mujer gestante

Sobre la mujer gestante	Más probable ingesta de alcohol Más probable uso de drogas ilícitas Embarazos no planificados Trastornos emocionales Posibles malos tratos antes y durante el embarazo
Sobre el curso del embarazo	Aborto espontáneo Rotura prematura de membranas Hemorragias Placenta previa Desprendimiento de placenta Parto prematuro Mayor mortalidad fetal
Sobre el RN	Reducción de peso, longitud, perímetro torácico y craneal Mayor mortalidad neonatal Pérdida de bienestar fetal Menor puntuación de Apgar Poliglobulia Hipertensión arterial Anomalías cromosómicas Malformaciones, sobre todo de extremidades Aumento de eritroblastos Hiperfunción tiroidea Aumento de IgE, IgD e IgG3 Reducción de la función pulmonar
Sobre el lactante y el escolar	Menor peso, talla y perímetro craneal Mayor incidencia de dificultad para despertar y de muerte súbita Dificultad en la lectura y el cálculo Mayor riesgo de asma e hiperreactividad bronquial Mayor incidencia de infecciones respiratorias Aumento del cólico abdominal Aumento de la otitis media recurrente Mayor riesgo de cáncer infantil Obesidad en la adolescencia Mayor adicción al tabaquismo

es independiente de la temperatura del aire. El RN irradia calor hacia superficies que tengan una temperatura más baja que su piel (incubadora, ventanas, puertas). Representa posiblemente el método más importante de pérdidas, dada la relación especial en el RN entre volumen y superficie corporal. Las pérdidas por convección se producen cuando existe una apreciable diferencia de temperatura entre la piel del niño y el aire que le rodea. Es todavía mayor la pérdida cuando el aire circula, lo que es el caso frecuente de las incubadoras o de la utilización de ventiladores en la habitación donde se encuentre el niño. El papel de la evaporación adquiere su máxima expresión en la sala de partos y en los momentos que siguen inmediatamente; de ahí la necesidad de secar bien al niño, arropándolo convenientemente sin pérdidas inútiles de tiempo. Las pérdidas por conducción se producen por contacto directo con superficies frías.

Ambiente térmico neutro es el rango de temperatura ambiental en el cual un niño con temperatura corporal normal tiene un metabolismo mínimo y puede mantener su temperatura mediante cambios vasomotores, sudorales y posturales. Se consigue colocando a un RN en una incubadora, cuando la diferencia de temperatura entre la piel del niño y la pared de la incubadora es menor de 1,5 °C. En el Cuadro 2.8.3 puede observarse la *temperatura ambiental* recomendada según las horas de vida y peso. En el RN la temperatura rectal indica con bastante exactitud la “temperatura central”, pero cuanto más se introduzca el termómetro los valores obtenidos serán más altos. La temperatura de la piel indica más precozmente los trastornos por frío o sobrecalentamiento. La temperatura axilar arroja valores algo menores que la “temperatura central”.

Síndrome de enfriamiento

Hipotermia es una situación a la que se llega tras la puesta en marcha de una serie de mecanismos complejos que tienden a descender la temperatura de forma muy apreciable (a menudo por debajo de los 25 °C) con finalidades concretas (cirugía cardiovascular la más frecuente,

Cuadro 2.8.3. Temperatura ambiental según edad y peso

<i>Edad y peso</i>	<i>Temperatura inicial (°C)</i>
0-6 horas	
Menos de 1.200 g	35,0
1.200-1.500 g	34,1
1.501-2.500 g	33,4
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	32,9
6-12 horas	
Menos de 1.200 g	35,0
1.200-1.500 g	34,0
1.501-2.500 g	33,1
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	32,8
12-24 horas	
Menos de 1.200 g	34,0
1.200-1.500 g	33,8
1.501-2.500 g	32,8
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	32,4
24-36 horas	
Menos de 1.200 g	34,0
1.200-1.500 g	33,6
1.501-2.500 g	32,5
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	32,1
36-48 horas	
Menos de 1.200 g	34,0
1.200-1.500 g	33,5
1.501-2.500 g	32,5
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	31,9
48-72 horas	
Menos de 1.200 g	34,0
1.200-1.500 g	33,5
1.501-2.500 g	32,2
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	31,7
72-96 horas	
Menos de 1.200 g	34,0
1.200-1.500 g	33,5
1.501-2.500 g	32,2
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	31,3
4-12 días	
Menos de 1.500 g	33,5
1.501-2.500 g	32,1
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	
4-5 días	31,0
5-6 días	30,9
6-8 días	30,6
8-10 días	30,3
12-14 días	
Menos de 1.500 g	33,5
1.501-2.500 g	32,1
Más de 2.500 g (y > 36 semanas)	29,8
2-3 semanas	
Menos de 1.500 g	33,1
1.501-2.500 g	31,7
3-4 semanas	
Menos de 1.500 g	32,6
1.501-2.500 g	31,4
Temperatura en sala con incubadoras: 24 °C.	
Temperatura en sala con niños en cuna:	
Abrigados y con mantas: 25 °C.	
Vestidos: 27 °C.	
Desnudos: 32 °C.	

posible tratamiento de la encefalopatía hipóxico-ischémica neonatal). La hipotermia ofrece las ventajas derivadas de la importante disminución de la actividad metabólica, en especial a nivel cerebral. Enfriamiento es un accidente del que no se obtienen más que inconvenientes. Ocurre cuando la temperatura axilar es inferior a 36 °C, lo que da lugar de forma inmediata a un aumento del consumo de oxígeno y de la actividad meta-

Cuadro 2.8.4. Causas de hipertermia (fiebre) en el recién nacido

Ambiental	Exceso de temperatura	Desajuste incubadora, radiador, luz solar, fototerapia, bolsa de agua caliente, esterilla
Metabólica	Deficiente pérdida de calor	Exceso de ropa, displasia ectodérmica anhidrótica
	Falta de ingreso de agua	Leche hiperconcentrada, hipogalactia
	Pérdidas de agua aumentadas	Diabetes insípida, gastroenteritis, vómitos, llanto, hiperventilación, poliuria
	Aumento del metabolismo	Hipertiroidismo, síndrome de abstinencia, hemorragia retenida
Infecciosa	Infecciones	Meningitis, infección del tracto urinario, sepsis (estafilococo plasmacoagulasa -)
Central	Trastornos SNC	Traumatismo craneal, hemorragia intracraneal, asfixia neonatal
	Trastornos neurovegetativos	Disautonomía familiar
Yatrógena	Pirógenos	Administración en perfusión
	Medicamentosa	Antibióticos diversos (penicilina, etc.). Otros fármacos (atropínicos, etc.)

bólica, así como a una vasoconstricción potenciadora de la acidosis, con la subsiguiente hipoperfusión tisular e hipoxia de los tejidos. También motiva una elevación de la tasa de ácidos grasos y una disminución de la glucemia. Ambas cosas repercuten de forma desfavorable, pues la hipoglucemia puede dañar la neurona y el aumento de los ácidos grasos libres predispone a la ictericia nuclear con menores niveles de bilirrubinemia, ya que entre los ácidos grasos y la bilirrubina existe un mecanismo competitivo por la molécula de albúmina.

El síndrome de enfriamiento del RN es muy frecuente y de forma especial en los RN de bajo peso para su edad gestacional, en los pretérmino y en los a término patológicos. Aunque en un número importante de casos es debido a negligencias evitables (transporte inadecuado, ambiente frío, insuficiente abrigo), la reanimación de un RN anóxico es la situación que con mayor frecuencia conduce al enfriamiento, ya que a veces se efectúa el procedimiento con el niño desnudo, lejos de una fuente de calor radiante, con la piel húmeda y aplicando a menudo oxígeno no calentado previamente. Otras veces, el enfriamiento no es más que el reflejo de otro tipo de patología asociada, como ocurre, por ejemplo, en las infecciones neonatales en las que, por la deficiente regulación térmica por parte del niño, tanto la fiebre como el enfriamiento deben constituir un signo de alarma, o bien en la patología intracraneal, como la hemorragia o la infección meníngea.

Desde el punto de vista clínico, el RN toma mal el alimento, aparece letárgico y con escasa actividad. La piel puede presentar una coloración roja brillante, que puede ser motivo de error, haciendo creer que el niño va muy bien, cuando en realidad es la expresión del fallo en la disociación de la oxihemoglobina que ocurre a baja temperatura (desviación de la curva a la izquierda). Otras veces el niño puede aparecer cianótico (vasoconstricción pulmonar con hipertensión pulmonar transitoria) o pálido por vasoconstricción periférica. Suele apreciarse bradipnea con movimientos respiratorios superficiales e irregulares, a veces quejido espiratorio, bradicardia, generalmente proporcional al grado de enfriamiento, edemas y, ocasionalmente, escleredema. Bioquímicamente se encuentra acidosis mixta, hipoglucemia, hiperkaliemia e hiperazotemia. Con cierta frecuencia ha sido un hallazgo de autopsia en RN con síndrome de enfriamiento la hemorragia intrapulmonar masiva y otras hemorragias generalizadas. Cuando el RN está de forma continuada en un ambiente con temperatura inferior a la neutra, parte de la energía recibida se consume en producir calor, lo que motivará un deficiente aumento ponderal; esto ocurre especialmente en prematuros en fase de convalecencia. El *problema diagnóstico principal* es la dificultad en la determinación exacta de la temperatura a que se halla el niño enfriado, ya que los termómetros clínicos habituales no están graduados más que a partir de los 35 grados centígrados. Sería deseable la utilización de termómetros de uso clínico que permitieran lecturas de temperaturas desde los 33,5 o los 34 °C. La obtención de una temperatura axilar inferior a los 36 °C permite hacer el diagnóstico de síndrome de enfriamiento, tanto más grave cuanto menor sea la temperatura encontrada.

Para la *profilaxis* es muy útil el uso de incubadoras equipadas con servocontrol, que evita las variaciones de temperatura dentro de límites previamente programados. Si no se dispone de ellas, los controles de enfermería serán frecuentes, llevando estas medidas de vigilancia con especial interés en los niños más expuestos, como los pretérmino y los de bajo peso para su edad gestacional, así como para los que presenten patología grave. La reanimación del neonato es conveniente efectuarla

en una cuna térmica, siguiendo las normas que se exponen en el capítulo 27.9.

Tratamiento. Cumplirá en lo posible las siguientes normas: a) Calentamiento lento y gradual, preferentemente en incubadora, cuidando de mantener la temperatura ambiente 1-1,5 °C más elevada que la obtenida a nivel de la piel del niño; así el consumo de oxígeno es mínimo y se evita un calentamiento rápido que puede originar apneas. b) Controlar la temperatura cada 15 ó 30 minutos hasta la normalización (temperatura axilar entre 36-36,5 °C). c) Vigilar la glucemia cada 2 horas (si se presenta hipoglucemia, se procederá a su corrección). d) Vigilancia y corrección, si procede, de la acidosis metabólica. e) Tratamiento del posible choque. f) Alimentación por vía oral cuando exista una normalización de la temperatura. Una hipotermia persistente hará pensar en una infección. Si se trata de un neonato bajo servocontrol, deberá controlarse la temperatura cada 8-12 horas, por la posibilidad de desajuste del sistema.

Síndrome de hipertermia

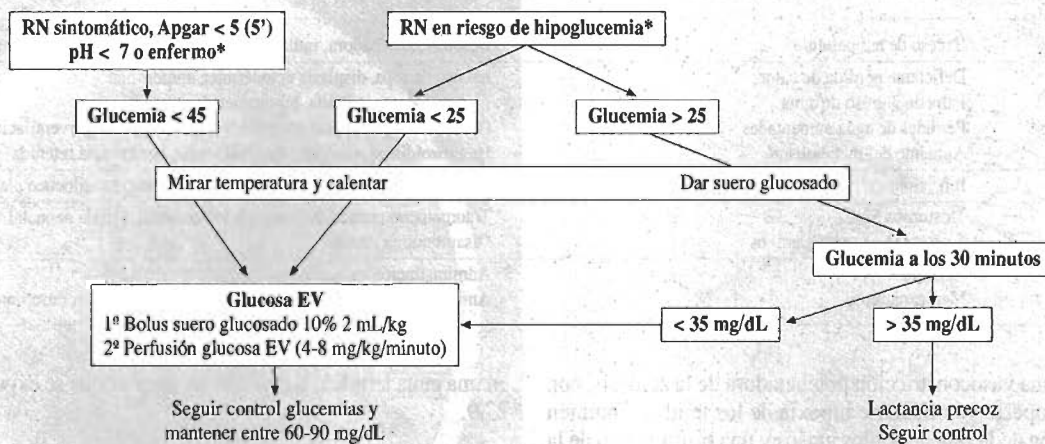
Es el aumento de la temperatura central por encima de 38 °C. Sus causas son muy numerosas y se revisan en el Cuadro 2.8.4. Desde el punto de vista clínico el RN muestra a veces piel sudorosa y, más a menudo, enrojecida y caliente. Pueden observarse movimientos de succión (gran apetencia hídrica), hipertermia de 38 °C o más, taquicardia, agitación psicomotora y posibles convulsiones y colapso en las formas más avanzadas, similares al clásico "golpe de calor". Si no se soluciona puede llegar a producir una deshidratación hipertónica grave y la muerte. La profilaxis consiste ante todo en controlar frecuentemente la temperatura de la incubadora y otras fuentes de calor, así como hidratar convenientemente.

Tratamiento. Consistirá en reducir la temperatura ambiental. En casos importantes o rebeldes es conveniente destapar al niño, hidratarlo, mojarlo con agua tibia y volverlo a controlar cada 15-30 minutos. Si la normalización no es rápida (en 1-2 horas), también se debe sospechar una infección. Si el niño está en incubadora con servocontrol y la temperatura de la incubadora es inferior a la que necesitaría, significa que el RN está en hipertermia, ya que nunca podrá ser por una temperatura ambiental inadecuada. En estas circunstancias se buscarán con atención las causas endógenas.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Hipoglucemia

La glucosa atraviesa la barrera placentaria. En el niño acabado de nacer la glucemia equivale al 60-70% de la materna. Durante las primeras dos horas existe un rápido descenso que posteriormente se compensa al iniciarse la neoglucogénesis y glucogenólisis en el RN. La glucosa se almacena en forma de glucógeno en el hígado y corazón, siendo este último el que más se consume en la anoxia neonatal. Es difícil indicar las cifras por debajo de las cuales se admite hipoglucemia en un neonato. La Figura 2.8.1 resume un *algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hipoglucemia neonatal*. Ésta existiría con toda seguridad cuando el neonato necesitara aporte endovenoso. Se consideran RN con riesgo de hipoglucemia los prematuros, RN de bajo peso, RN de peso elevado, hijos de



*Valores de glucemia obtenidos con tira reactiva. Calcular aproximadamente un 15% para glucemia de laboratorio.

Figura 2.8.1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hipoglucemia neonatal.

Cuadro 2.8.5. Hipoglucemia en el recién nacido

Estado neonatal anormal*	Prematuros RN de bajo peso RN de peso elevado Postmaduro
Metabolopatías congénitas*	Galactosemia Glucogenosis tipos I, III y IV Aglucogenosis Intolerancia congénita a la fructosa Leucinosi Acidemias propiónica y metilmalónica Tirosinosis
Endocrinopatías*	Hiperplasia lipoidea suprarrenal (déficit 20-22 desmolasa) Hemorragia suprarrenal bilateral Hipopituitarismo Déficit de glucagón
Otras causas*	Hijos de toxémica Policitemia Estrés perinatal (catecolaminas)
Aumento de consumo	Insulina elevada: Hijo de diabética Enfermedad hemolítica Asfixia neonatal Síndrome de Beckwith-Wiedeman Insulinoma Hiperinsulinismos congénitos Insulina normal: Distrés respiratorio, infecciones Enfriamiento
Yatrógena	Ayuno muy prolongado Postexanguinotransfusión con sangre citratada (rebote) Indometacina endovenosa Catéter arterial umbilical próximo al páncreas Administración a la madre de grandes cantidades de glucosa Terapia materna con antidiabéticos orales (sulfonilureas) Beta-2 adrenérgicos (ritodrina, terbutalina) Betabloqueantes (propranolol, labetalol)

*Defecto de síntesis, de movilización o de los depósitos.

toxémica, hijos de madre diabética o hipotiroidea y RN asfícticos (Apgar < 7 a los 5 minutos y/o pH arteria umbilical < 7,10). Las principales causas de hipoglucemia neonatal se resumen en el Cuadro 2.8.5.

No hay síntomas específicos de hipoglucemia neonatal, aunque puede dar temblor grueso, cianosis, convulsiones, apnea, apatía, llanto agudo o débil, atonía, anorexia e inestabilidad térmica. En casos intensos y prolongados puede aparecer una insuficiencia cardíaca funcional. Los hijos

de madres diabéticas pueden ser asintomáticos, aunque las cifras de glucemia desciendan por debajo de 20 mg/dL en las primeras 4 horas de vida. Los RNBP presentan frecuentemente hipoglucemia transitoria asintomática, apareciendo clínica cuando ésta persiste. La gravedad de la hipoglucemia viene condicionada por la afectación del SNC y por la posibilidad de muerte neonatal. El pronóstico está basado en cuatro puntos: etiología, intensidad de la hipoglucemia, duración de la misma y efectividad del tratamiento. Se consideran de peor pronóstico las hipoglucemias secundarias a causas metabólicas, cuando no se detecta glucosa en sangre y cuando no es suficiente la administración de glucosa para normalizar las cifras. Las secuelas neurológicas se presentan en un 30-50% de los casos.

Tratamiento. Debe realizarse siempre, aunque sea asintomática. Se iniciará con glucosa al 10% a la dosis de 2-5 mL/kg, EV. Posteriormente se continúa con una perfusión de suero glucosado a ritmo constante y a la dosis de 4-8 mg/kg/minuto o más, descendiendo la concentración de glucosa a partir de las 48 horas. La fructosa está contraindicada en la hipoglucemia neonatal, ya que debe metabolizarse a nivel hepático para convertirse en glucosa. La alimentación deberá ser lo más precoz posible. Si se sospecha un defecto de síntesis de la glucosa (hipoglucemia no hiperinsulínica) se asocia hidrocortisona a dosis de 5-10 mg/kg/día. El glucagón (300 µg/kg) moviliza las reservas de glucógeno y activa las enzimas en la neoglucogénesis. En situaciones de hiperinsulinismo debe administrarse diazóxido (6-15 mg/kg/día, oralmente), teniendo precaución por los posibles efectos tóxicos. Una alternativa es el octreótido a dosis de 5 µg/kg/día en 3-4 dosis vía oral y la pancreatectomía total o parcial en los tumores secretores de insulina.

El control de la glucemia deberá ser efectuado a las 1, 2, 3, 6 y 12 horas. Cuando se obtienen valores normales, se repetirá cada 12 horas, al mismo tiempo que se disminuyen lentamente las concentraciones de glucosa para evitar el efecto rebote. El tratamiento se suspenderá cuando se obtengan más de 3 resultados normales.

Hiperglucemia

Las cifras de glucemia son superiores a 125 mg/dL tras 4 horas de ayuno. Esta situación es especialmente frecuente en los prematuros. Las principales causas son: diabetes verdadera de aparición precoz, hiperglucemia transitoria y la sintomática (alimentaria, administración parenteral, corticoterapia, enfermedades del SNC, deshidratación hipernatémica e infecciones).

Diabetes mellitus verdadera. Es excepcional en la época neonatal. La sintomatología corresponde a un cuadro de deshidratación grave con intensa acidosis e hiperosmolaridad, que conducirán irremediablemente al coma si no se administra insulina. Junto con la hiperglucemia

aparece glucosuria y acetonuria, siendo este último signo diferencial con la hiperglucemia idiopática transitoria. Es frecuente la encefalopatía residual.

Diabetes mellitus congénita transitoria. Denominada también hiperglucemia idiopática transitoria o síndrome diabético del RN; aparece en el RN sin ningún otro proceso patológico, no va acompañada de acetonuria, responde bien a la insulina y cura en un período variable de tiempo (4-7 semanas). Es más probable que sea permanente en los neonatos HLA-DR3+DR4. Sería producida por varios factores etiopatogénicos que actuarían fundamentalmente por afectación del páncreas fetoneonatal (menor respuesta de las células β) y la placenta. Generalmente es un RNBP con aspecto senil y vivaz, que presenta poliuria, deshidratación, fiebre y pérdida de peso progresiva a pesar de una dieta correcta.

Hiperglucemia sintomática o secundaria. Predomina la sintomatología de la enfermedad causal, desapareciendo los síntomas bioquímicos al curar la enfermedad.

Tratamiento del síndrome hiperglucémico. Comprende en primer lugar la eliminación de posibles factores etiológicos. La insulina estará indicada si las cifras de glucemia son superiores a 200 mg/dL. La dosis orientativa inicial es de 0,05 unidades por kg y hora endovenosa (bomba de insulina) mientras exista deshidratación, y subcutánea en fases posteriores. La rehidratación se realizará con soluciones salinas hipotónicas, a no ser que se administre insulina, en cuyo caso debe adicionarse glucosa.

Hipocalcemia

Durante la época prenatal, el calcio llega al feto a través de la placenta, sobre todo a partir de la 28 semana de gestación (75%). A su vez, como el transporte es activo, las concentraciones plasmáticas serán superiores a las maternas, por lo que la calcificación fetal estará asegurada incluso en la malnutrición materna. En el período postnatal, al suprimirse el aporte de calcio, el RN sólo dispone del calcio acumulado en los huesos y sus paratiroides son poco funcionantes. Además, la relativa inmadurez renal origina una escasa excreción de fósforo y mala respuesta a la hormona paratiroidea. Todo ello hace frecuente la presencia de hipocalcemia, sobre todo en los RN con pocas reservas cálcicas (prematuros) o cuando se añade alguna causa hipocalcemizante: hiperparatiroidismo materno; asfixia neonatal que aumenta los corticoides y la calcitonina (ambos bajan la calcemia); uso de bicarbonato, que disminuye la fracción ionizada; empleo de glucagón para tratar la hipoglucemia, pues aumenta la calciuria y, secundariamente, descende la calcemia; administración de furosemda que realiza el mismo efecto; alimentación con leches escasas en calcio y relativamente ricas en fósforo. En la *hipocalcemia precoz* (primeras 72 horas) actúan también como factores favorecedores el trauma obstétrico, el distrés respiratorio y la fetopatía diabética. En la *hipocalcemia tardía* intervienen otros factores etiopatogénicos como el síndrome de Di-George, la exanguinotransfusión con sangre citratada y no recalificada, la terapéutica de la acidosis con bicarbonato y otros estudiados en el capítulo 2.8. Los valores normales de calcemia en el RN oscilan entre 8 y 9 mg/dL, considerándose patológicos los inferiores a 7 mg/dL. La mitad aproximadamente corresponden al calcio iónico activo. La fosfatemia oscila entre 4 y 7 mg/dL y todo valor superior a 7,5 mg será anormal.

Los síntomas más frecuentes son: fasciculaciones, temblor grueso, convulsiones e irritabilidad como expresión de una mayor excitabilidad neuromuscular. En ocasiones se añaden vómitos, llanto, letargia y rechazo del alimento. En el electrocardiograma destacará un espacio Q-T superior a 0,2 segundos, y que es inversamente proporcional a la concentración de calcio iónico. Por su escasa repercusión orgánica, el pronóstico es excelente, si bien se ha descrito como causa posible de muerte súbita neonatal, ya que en muchas ocasiones cursa asintomáticamente.

Tratamiento. Es obligado en los RN sintomáticos. Comprende ante todo la administración de gluconato cálcico al 10% a dosis de 1-2 mL/kg por vía EV lenta (a la velocidad máxima de 1 mL/kg/5 minutos). Requiere especial precaución por su acción bradicardizante (si la frecuencia car-

Cuadro 2.8.6. Hipomagnesemia en el recién nacido

Déficit de aporte	Perfusión prolongada Exanguinotransfusión con sangre citratada
Deficiente absorción	Mucoviscidosis Diarrea en general Estenosis hipertrófica de píloro Hipomagnesemia congénita crónica Resección intestinal
Déficit de movilización	Hipoproteinemias Nefrosis congénita <i>Hydrops fetalis</i> Metabopatías Raquitismo prematuro Acidosis Hepatopatía
Depósitos insuficientes	Hipomagnesemia neonatal transitoria (insuficiencia placentaria en RNBP) Madres tratadas con clorotiazida o difenilhidantoína (gran pérdida urinaria)
Aumento de pérdidas urinarias	Hipomagnesemia neonatal Tratamiento con mineralcorticoides Hiperaldosteronismo Síndrome polidipsia-poliuria (tubulopatía renal) Diuresis osmótica

díaca es inferior a 100 latidos/minuto se suspenderá el tratamiento para reemprenderlo a la media hora) e irritativa local (extravasación). Posteriormente, si el niño lleva perfusión endovenosa, se adicionarán a ella 4-8 mL/kg/día durante 3 ó 4 días, reduciendo lentamente. La administración oral es especialmente útil en RN asintomáticos (4-8 mL/kg/día) durante la primera semana de vida. Otras precauciones durante la terapéutica cálcica se refieren a su acción sinérgica con la digital y precipitación con el bicarbonato sódico. En la alimentación se evitarán las leches ricas en fósforo. Otras medidas incluyen la vitamina D₃ o 25-OH-colecalciferol o 1-25-OH₂-colecalciferol especialmente indicada en el prematuro. Cuando el paciente no responde con estas medidas se descartará la hipomagnesemia.

Hipercalcemia

Definida por una concentración de calcio sérico superior a 11 mg/dL, es excepcional en el neonato. Las causas principales son: hipercalcemia yatrogénica al administrar una dosis endovenosa excesiva, resinas intercambiadoras de calcio o tras una exanguinotransfusión (aunque el valor sea alto, el calcio iónico será bajo), hiperparatiroidismo e hipercalcemia idiopática.

Tratamiento. Aparte del etiológico, la crisis hipercalcémica requiere exanguinotransfusión (sangre citratada no recalificada), leche sin calcio y administración de corticoides (prednisona, 2 mg/kg/día), que evitan la absorción intestinal, y furosemda para aumentar su eliminación, con precaución por la pérdida simultánea de sodio. Ha sido ensayada la calcitonina con objeto de aumentar el depósito cálcico en el hueso, al igual que el bifosfonato endovenoso.

Hipomagnesemia

Un calcio sérico normal casi excluye el diagnóstico de hipomagnesemia; sin embargo, un nivel bajo de calcemia puede ser secundario a hipomagnesemia y en esta circunstancia la administración de calcio no mejorará el defecto, mientras que la terapia con magnesio corregirá ambos desórdenes. Los valores normales de magnesemia en el RN oscilan entre 1,6 y 2,2 mg/dL. Las causas de hipomagnesemia en el RN se resumen en el Cuadro 2.8.6. No ofrece síntomas específicos, siendo similar al déficit de calcio.

Tratamiento. Consistirá en la administración de magnesio. De forma profiláctica, cuando se instaure una perfusión que sea prolongada, deben añadirse 10 mg/kg/día de SO₄Mg y, como terapéutica, se administrará SO₄Mg 30-50 mg/kg/día, en 3 dosis, IM. Si se prefiere la vía endovenosa,

inyectar 1/3 de entrada, no sobrepasando la dosis de 20 mEq/minuto y el resto en las siguientes 24 horas. Se tendrá especial vigilancia de las cifras del calcio. Posteriormente se administrará lactato o citrato magnésico por vía oral.

Hipermagnesemia

Sus causas dominantes son yatrógenas: hijos de toxémica cuyas madres recibieron más de 2 g/hora de SO_4Mg por vía endovenosa, exceso de administración endovenosa de magnesio y absorción masiva de enemas de SO_4Mg , actualmente poco utilizados. Raramente se debe a hiperparatiroidismo, síndrome adrenogenital con pérdida salina o insuficiencia renal grave. Sus efectos principales son: depresión del sistema nervioso central, bloqueo neuromuscular periférico y defecto de contracción de la musculatura lisa. Dada la inhibición de la secreción de hormona paratiroidea, origina hipercalcemia e hipocalcemia. La sintomatología es grave cuando las cifras de magnesemia son superiores a 4 mg/dL, manifestándose por síntomas neurológicos (somnia, abolición de los reflejos tendinosos, coma), respiratorios (insuficiencia respiratoria) y cardiocirculatorios (hipotensión, bradicardia, conducción auriculoventricular prolongada, paro cardíaco).

Tratamiento. Pretende la eliminación de magnesio (buena hidratación, diuresis osmótica y, en casos más graves, exanguinotransfusión), medidas sintomáticas frente a la hipocalcemia y posible respiración asistida.

Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base

Deshidratación. Las formas iso o hipotónicas se tratarán igual que en el lactante. Si es debida a un síndrome de pérdida salina debe añadirse Doca (1 mg/kg/día) e hidrocortisona (2 mg/kg/día) endovenosa y usar preferentemente suero salino isotónico (véase cap. 12.2). La deshidratación hipertónica (hipernatremia) se diagnostica ante una concentración sérica de sodio superior a 150 mEq/L, siendo graves las cifras superiores a 160 mEq/L. Con frecuencia se asocia con un aumento en el nivel de cloro, aproximadamente 110 mEq/L. Las causas más frecuentes en el RN son la intoxicación salina (alimentación hiperconcentrada o rica en sal, perfusión con exceso de electrolitos) y las pérdidas excesivas de agua (temperatura ambiental elevada, taquipnea, fototerapia, diarrea, diabetes insípida, poliurias en general). La clínica es semejante a la del lactante, destacando en esta época las convulsiones, insuficiencia cardíaca y hemorragia cerebral. En el LCR es frecuente el aumento de proteínas y la presencia de hematíes. En sangre puede encontrarse acidosis e hipocalcemia.

Tratamiento. Se basa en una rehidratación en 48-72 horas, administrando en general suero glucosado y suero salino fisiológico a una dosis total de 150 mL/kg/día, en una proporción que depende de la natremia y a un ritmo constante. Para evitar el edema cerebral es conveniente que la concentración de sodio en la perfusión sea, como máximo, de 70 mEq/L inferior a la natremia del RN. Si existe choque se administrará inicialmente la solución rehidratante a 10-20 mL/kg a pasar en 1 hora. A las 2 horas se añadirá a la perfusión gluconato cálcico al 10%, 1 mL por cada 100 mL de perfusión. Cuando el RN inicie la diuresis se efectuará la corrección de la hipopotasemia. Si la hipernatremia es poco intensa o fácilmente reversible, para tratar la acidosis metabólica se utilizará CO_2HNa 1/6 molar (isoosmolar con la sangre) según la fórmula de Astrup, a una velocidad de infusión inferior a 0,5 mEq/kg/minuto (profilaxis de la hemorragia intracraneal). Si hay convulsiones se administrará fenobarbital (20 mg/kg EV). Estos pacientes pueden cursar también con síndrome de coagulación intravascular diseminada (véase cap. 18.12), insuficiencia cardíaca (furosemida, inotrópicos) e insuficiencia renal (eventual diálisis peritoneal).

Hiperhidratación (hiponatremia). La concentración sérica de sodio es inferior a 135 mEq/L, siendo graves cifras inferiores a 120 mEq/L. En ocasiones va asociada con un nivel de cloro por debajo de 95 mEq/L. Las causas principales a esta edad son: intoxicación hídrica (biberones muy diluidos, perfusiones incorrectas, administración a las madres de suero glucosado en gran cantidad) y pérdidas excesivas, absolutas o relativas, de sodio y solutos (diarrea, vómitos, hiperplasia suprarrenal, fibrosis quística, saluréticos, síndrome de secreción excesiva de hormona antidiurética).

Cuadro 2.8.7. Edemas en el recién nacido

Fisiológicos	Postural (párpados). Difuso Zona de presentación
Cardiopatías	Corazón izquierdo hipoplásico Atresia pulmonar Insuficiencia tricuspídea Transposición de las grandes arterias Coartación de aorta Ductus persistente Insuficiencia cardíaca
Alteraciones circulatorias periféricas	Prematuro Disminución retorno venoso (ascitis) Compresión
Nefropatías	Síndrome nefrótico congénito Enfermedad microquística renal Trombosis venosa renal
Metabolopatías	Carencia de vitamina E Hijo de madre diabética Hipoparatiroidismo Hipomagnesemia e hipocalcemia Hipoproteínemia (premature, infecciones)
Distrés respiratorio	Enfermedad de la membrana hialina
Enfermedades neurológicas	Encefalopatías Hipoxia fetal Secreción excesiva de hormona antidiurética
Hemopatías	Anemias graves Enfermedad hemolítica
Enfermedades abdominales	Ascitis quillosa Cirrosis congénita Peritonitis fetal
Miopatías	Enfermedad de Werdnig-Hoffmann Distrofia miotónica congénita Miastenia neonatal
Yatrogénicos y otros	Esclerema. Esclerodema Linfedema congénito Síndrome de Turner Intoxicación hídrica Enfriamiento Corticoides, DOCA, fenobarbital

tica). Cursa con aumento de peso, irritabilidad, letargia y convulsiones. Como datos de laboratorio destacan los correspondientes a la hemodilución (disminución del hematocrito y hemoglobina), disminución de la osmolaridad plasmática y urinaria, hiponatremia y posible hipocloremia.

Tratamiento. A menudo se limitará a la restricción de líquidos. La administración de sodio estará indicada cuando la natremia sea inferior a 120 mEq/L. La cantidad de sodio a administrar en mEq viene dada por la fórmula: (sodio normal-sodio obtenido) x kg x volumen extracelular, considerándose al sodio normal de 140 y al volumen extracelular de 0,6. Un tercio de esta cantidad se administrará de entrada y el resto en 24 horas, ya que el aumento rápido de la natremia puede originar lesión cerebral. Normalmente se utiliza ClNa al 3% (1 mL contiene 0,5 mEq de sodio). En algunos casos se aumentará la diuresis, mediante la administración de furosemida (1-2 mg/kg/día), o se pondrán en marcha recursos especiales según la etiopatogenia. Así ocurre en la hiperplasia suprarrenal o en el síndrome de secreción excesiva de hormona antidiurética (véanse los capítulos correspondientes).

Edema. Es frecuente en el RN. Sus principales causas se resumen en el Cuadro 2.8.7. Hay que distinguir dos cuadros peculiares:

Esclerema neonatorum. Produce una induración de la grasa subcutánea y de la piel, casi exclusivamente en prematuros. La enfermedad va asociada con trastornos respiratorios, infecciones, diarrea o deshidratación, y es obligada la existencia de choque. Éste sería el responsable de producir una reducción de la temperatura periférica, para llegar a una solidificación de la grasa junto al engrosamiento de las fibras colágenas. La insu-

ficiencia circulatoria parece no ser la única responsable del proceso desde que se ha demostrado también la existencia de esclerema en los tejidos adiposos internos. El aspecto del niño es característico: la induración de los tejidos aparece primero en la cara y en las piernas, y en poco tiempo afecta a la superficie total del cuerpo, con excepción de las palmas de las manos y de las plantas de los pies. La piel está fría, sin poder separarse de las estructuras subyacentes; los tejidos están indurados y no aparece fovea a la presión. Las articulaciones no pueden flexionarse y el niño asemeja un cadáver congelado, mostrando la facies una expresión de máscara o de pseudotrismus. Puede intentarse el tratamiento con corticoides.

Escleredema. Acontece más frecuentemente en los prematuros. Existe fovea y participación inflamatoria de los pies y piernas. Si la enfermedad progresa, el proceso aparece también en la porción abdominal baja, la temperatura está descendida y la apatía es notable. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el edema hereditario de las piernas o enfermedad de Milroy. En este trastorno hay un linfedema no depresible, que aparece inmediatamente después del nacimiento y permanece inalterable. Se trata de una anomalía de tipo familiar sin síntomas constitucionales e, histológicamente, el edema va asociado con un aumento del tejido dérmico y del tejido fibroso subcutáneo. Otras formas de linfedema son revisadas en el capítulo 17.13. Otros edemas son de fácil distinción. El *tratamiento* será etiológico, siendo útil en alguna ocasión la administración de diuréticos.

Hipopotasemia

La cifra de K desciende por debajo de 3,8 mEq/L, estando los valores normales entre 3,8 y 5,8 mEq/L. Sus causas fundamentales son: pérdidas excesivas (digestivas, renales o intracelulares en los estados de alcalosis) o defectos de ingreso (perfusiones endovenosas sin potasio). Cursa con debilidad muscular, que puede afectar tanto a la musculatura esquelética como a la lisa (íleo), disminución de reflejos, trastornos cardiológicos caracterizados por alteraciones del ritmo y del ECG.

Tratamiento. Administración de potasio, de preferencia en forma de CIK a la dosis de 2-4 mEq/kg/24 horas (para aumentar 1 mEq/L deberá administrarse 2 mEq/kg) por vía endovenosa; una vez establecida la diuresis, la velocidad de infusión será inferior a 20 mEq/hora y la concentración, menor de 40 mEq/L. En casos leves se dará oralmente.

Hiperpotasemia

La cifra de potasio es superior a 5,8 mEq/L o a 7 mEq/L en el prematuro extremo. Las causas estribarán en sobrecarga exógena (transfusión de sangre vieja, aporte excesivo en perfusión), exceso de producción (hemólisis, quemaduras, acidosis, traumatismos) o retención renal (oligoanuria, distrés respiratorio grave, insuficiencia suprarrenal o cardíaca, infecciones graves, administración de espironolactona). Su peligro fundamental es la posibilidad de desencadenar muerte súbita por paro cardíaco, si bien en general se manifiesta por hipotonía muscular, parálisis flácida de extremidades y alteraciones del ECG.

Tratamiento. Es necesario si la cifra es superior a 7 mEq/L mediante protección cardíaca (gluconato cálcico al 10%, 0,5 mL/kg en 5 minutos), facilitar la entrada intracelular del potasio (bicarbonato sódico, 2-3 mEq/kg, glucosa hipertónica para conseguir hiperglucemia, y después insulina) y la eliminación mediante la administración de saluréticos (furosemina, 1-2 mg/kg/dosis), enemas de resinas cambiadoras de iones (1 g/kg, pero peligrosas al poder producir perforación intestinal) y, finalmente, diálisis peritoneal. También es útil el salbutamol EV (4 µg/kg en 20 minutos) o inclusive inhalado.

Hipocloremia e hipercloremia

Van acompañadas constantemente de alteraciones inversas en la concentración de bicarbonato con objeto de mantener la electroneutralidad (alcalosis metabólica con hipocloremia, acidosis metabólica con hipercloremia).

Hipocloremia. Las cifras de cloro plasmático son inferiores a 90 mEq/L. Clínicamente, aparte de los signos de deshidratación extracelular, se acompaña de hipotonía, rechazo del alimento y estacionamiento

ponderal. Desde un punto de vista etiológico es útil constatar los niveles de cloruria: si está conservada (superior a 10 mEq/L) deberá pensarse en un trastorno renal (síndrome de Bartter, acidosis tubular renal con alcalosis metabólica, diuréticos) o endocrino-metabólico (hipercalcemia, depleción potásica severa, administración de mineralcorticoides o fluorocorticoides); cuando esté disminuida las causas fundamentales son carenciales (dietética o por vómitos maternos intensos), gastrointestinales (vómitos, diarrea tipo clorurorrea congénita, drenaje gástrico) y también en la fibrosis quística. El tratamiento será el de la alcalosis metabólica acompañante, con especial aporte de cloro.

Hipercloremia. La cifra es superior a 110 mEq/L, siendo una situación poco frecuente. Se puede encontrar en las deshidrataciones o en las acidosis hipercloremicas por administración excesiva de cloruro amónico, colestiramina o fallo renal.

Acidosis y alcalosis

Las principales alteraciones acidóticas a considerar son: *acidosis respiratoria*. Siempre es debida a una retención de carbónico. No debe ser nunca corregida con bicarbonato, sino mediante respiración controlada. *Acidosis metabólica*. Se deberá a una hiperproducción de iones ácidos (infección, deshidratación, hipoxia, metabolopatías, diabetes y cualquier otra enfermedad grave), defecto de su eliminación (anuria) o aumento de las pérdidas de bicarbonato (acidosis tubular proximal, diarreas).

Tratamiento. Es preciso cuando el pH sea inferior a 7,25. Si además es inferior a 7,15, se efectuará una corrección parcial rápida inyectando bicarbonato sódico al 8,4% (1 molar) con jeringa por vía endovenosa, aproximadamente 1/3 de la dosis total calculada mediante la fórmula de Astrup ($EB \times kg \times 0,3$). Como es una solución hiperosmolar (6 veces la osmolaridad de la sangre), no se sobrepasará nunca la velocidad de 0,5 mEq/kg/minuto, para evitar la hemorragia intracraneal; el resto se perfundirá gota a gota como bicarbonato 1/6 molar, en 6-12 horas. Si es superior a 7,15 se procederá a la perfusión gota a gota de bicarbonato sódico 1/6 molar (isoosmolar con la sangre) según el exceso de bases, en 8-12 horas, de forma continua o fraccionada (intercalándolo cada 30 minutos con la perfusión base), sin superar el ritmo indicado. La dosis se calculará a partir del EB, según la fórmula de Astrup, multiplicando el resultado por 6 al tratarse de bicarbonato sódico 1/6 molar.

Acidosis mixta. Es un conjunto de las dos anteriores. En su tratamiento deberá corregirse inicialmente el componente respiratorio y después el metabólico, siendo importante que se efectúe lentamente excepto en casos graves.

Alcalosis metabólica. Puede ser debida a pérdida excesiva de iones ácidos (vómitos, diarrea, aspiración endodigestiva, diuréticos, hiperaldosteronismo, hipopotasemia), o a una entrada excesiva de bases (perfusión de alcalinos). La causa principal es la alcalosis hipoclorémica debida a los vómitos en la estenosis hipertrófica de píloro. Previamente a la intervención quirúrgica, el niño debe ser hidratado correctamente durante 24-48 horas, corrigiendo su déficit en Cl⁻. Para su *tratamiento* se administrará cloro según la fórmula: $(90 - Cl^-) \times kg \times 0,3 = mEq Cl^-$. Se indicará la mitad como ClNa y el resto, cuando el niño orine, como CIK. No suele ser necesario utilizar el ClNH₄.

Alcalosis respiratoria. Es debida a la hiperventilación, sea yatrógena (respirador), por fiebre o disregulación central (lesiones SNC). Suelen aparecer signos clínicos de tetania. El *tratamiento* consiste en: regular el respirador, aumentar el espacio muerto, reinhalair el aire espirado (rico en CO₂), bajar la fiebre y, en las lesiones del SNC, puede intentarse una sedación del centro respiratorio con fenobarbital. Si se presenta tetania se administrará calcio endovenoso.

PROBLEMAS ESPECÍFICOS

Algunos son expuestos en otros capítulos, por lo que ahora se hace solamente una enumeración de los mismos:

Hijo de madre con historia de infección, ruptura precoz de membranas o fiebre intraparto; hijo de madre diabética; hijo de madre con miastenia gravis; hijo de madre con lupus eritematoso sistémico; hijo de madre Rh negativa; RN prematuro o postmaduro; RN de bajo peso o de peso elevado; RN con malformaciones. A continuación se tratan otros aspectos:

Embarazo múltiple

Los RN de embarazo múltiple tienen una mortalidad hasta 10 veces más elevada que los niños procedentes de un embarazo único. La mortalidad es más alta en los monocigotos monocoriónicos. La morbi-mortalidad va ligada a la mayor incidencia de prematuridad y bajo peso, a lo que se añade la patología específica del embarazo múltiple. Son complicaciones corrientes un menor Apgar en el segundo gemelo, debido a su extracción más dificultosa o a depresión anestésica. Son frecuentes las deformaciones sobre todo craneales y de extremidades, y las malformaciones nerviosas, cardiovasculares y digestivas. La fecundación de dos óvulos simultáneamente da lugar a *gemelos dicigotos*. Ésta es la forma más frecuente de embarazo múltiple y constituye el 70% de los gemelares. Si la implantación de las placentas es próxima pueden aparecer fusionadas macroscópicamente, como si se tratara aparentemente de una sola, pero microscópicamente puede establecerse la separación entre ambas y no hay paso de sangre de una a otra placenta. Los gemelos monocigotos proceden de un solo huevo fecundado. Si el momento de la división es precoz serán dicoriónicos; la división más tardía dará lugar a gemelos monocoriónicos diamnióticos, que es la forma más frecuente entre los monocigotos. Si es aún más tardía serán monocoriónicos monoamnióticos. La división más allá del 13º día daría lugar a siameses con diferentes grados de unión entre ambos fetos. Se especula también sobre la posibilidad de que los teratomas, tanto sacrococcígeos como en forma de epignatus, fueran formas fallidas de gemelarización.

Etiología del embarazo múltiple. Es desconocida. Los gemelos monocigotos son un azar y su frecuencia no se modifica por factores maternos o externos. Probablemente existen factores familiares o constitucionales y ambientales que pueden aumentar la incidencia de gemelos dicigotos (aumento de gonadotropinas séricas, más de tres embarazos, madres altas).

Patología específica del embarazo múltiple. En el monocorionia va ligada a la presencia de anastomosis vasculares intraplacentarias que permiten el paso de sangre de un feto a otro. En general las anastomosis arterio-arteriales y las veno-venosas ven equilibradas sus presiones y el grado de transfusión es mínimo o inexistente. En el síndrome de transfusión feto-fetal el paso de sangre de un gemelo a otro puede tener mayor o menor repercusión según la intensidad y el momento en que se produzca. La transfusión precoz puede dar lugar a diferencias de peso considerables entre ambos fetos. En esta situación el órgano más afectado será el corazón, que deberá adaptarse en ambos fetos a situaciones de volemia diferentes. El donante estará anémico e hipovolémico, y fácilmente puede desarrollar un *hydrops fetalis*. Por el contrario el receptor, poliglobulico e hipervolémico, presentará edemas y polihidramnios. En el momento del nacimiento la transfusión feto-fetal da lugar a un feto pletórico con un hermano pálido y anémico. Entre ambos la diferencia en la determinación de la hemoglobina será superior a 5 g/dL. Una forma especial de transfusión feto-fetal es la formación de un feto acardio, acardio-acéfalo o amorfo. En esta situación se producen anastomosis arterio-arteriales y veno-venosas, con inversión de la circulación en el feto receptor y graves defectos estructurales (falta de desarrollo del corazón y de la cabeza) incompatibles con la vida. El feto normal puede desarrollar polihidramnios con miocardiopatía hipertrofica con insuficiencia cardíaca congestiva por sobrecarga, si el feto acárdico supera el 25% del peso del feto normal. Cuando sobrepasa el 50% estaría indicada la coagulación o ligadura quirúrgica prenatal del cordón umbilical del feto acárdico. Otro problema es la *muerte de un solo feto*. Cuando ésta es muy precoz puede producirse su reabsorción, quedando algunos restos identificables adheridos a la placenta o membranas. La pérdida de un feto en la mitad del embarazo, si son dicoriales, dará lugar a un feto papiráceo, por reabsorción de toda el agua del feto fallecido, mientras que en los gemelos mono-

coriales en los que existen frecuentemente fístulas vasculares la hipotensión aguda en el feto vivo (por exanguinación en el muerto) da lugar a una forma especial de aplasia cutis congénita y a trastornos vasculares con malformaciones estructurales por disrupción vascular.

Tratamiento. El tipo de parto parece que modifica poco el pronóstico a largo plazo e incluso en los prematuros en presentación de nalgas no estaría indicada la cesárea electiva de no concurrir otros motivos. La prematuridad y el bajo peso presentarán las mismas complicaciones que en los fetos únicos y deberán tratarse de igual modo. Asimismo se atenderán las malformaciones congénitas que pueden requerir tratamiento ortopédico u otras medidas específicas. El tratamiento de la transfusión feto-fetal debe realizarse intraútero mediante ablación con láser de las anastomosis. En el neonato se basará, en el feto donante, en remontar el estado de choque mediante transfusión de sangre; en el receptor se tratará la poliglobulia mediante exanguinotransfusión parcial. En este caso puede aparecer posteriormente ictericia secundaria a la poliglobulia, aspecto que debe controlarse. En situación de extrema gravedad, la extracción de sangre del feto poliglobulico y su administración al feto anémico puede ser una medida salvadora.

Cuidar a un niño pequeño es una tarea que lleva tiempo y esfuerzo. Doblar este esfuerzo para atender a dos pequeños de la misma edad parece que puede sobrepasar la capacidad de algunos padres y llevarles a abandonar necesidades físicas y emocionales de sus hijos. A menudo se presentan dificultades en la alimentación y cuidados. Las madres ven con frustración el hecho de no poder alimentar a sus hijos al pecho. Los malos tratos son hasta ocho veces más frecuentes en gemelos, en algunos casos cebándose siempre en el mismo niño. Los sentimientos de ambivalencia entre las madres son también frecuentes, atribuyendo cualidades a uno de los hermanos y defectos al otro. Constituye una situación emocional difícil la muerte de un hermano (posible por la mayor mortalidad) y la supervivencia de otro que recibe una sobreprotección. También la muerte súbita del lactante es más frecuente en los niños procedentes de un embarazo múltiple. El apoyo emocional a los padres no debe terminar en el momento del alta del RN y deberá prolongarse durante mucho tiempo después.

Hijo de madre adolescente

El embarazo en adolescentes no es un hecho excepcional, dado que las tasas de fertilidad en chicas de 15 a 19 años son iguales a las de mujeres adultas. El RN de madre adolescente es con mayor frecuencia un prematuro moderado, siendo doble la incidencia de niños de bajo peso para la edad gestacional. En la etiología de este bajo peso se sugiere el papel de la inmadurez biológica de la madre, aunque también pueden implicarse factores como malnutrición, consumo de alcohol y tabaco y otras circunstancias desfavorables de tipo social, que muchas veces se asocian. Las adolescentes tienen en general un menor control de la gestación. Además de los exámenes complementarios necesarios en función de la prematuridad o del bajo peso, deberán practicarse, si no se han hecho ya en la madre, las pruebas para descartar infecciones de transmisión vertical que pueden afectar al feto, en especial las de tipo sexual. Desde un punto de vista médico no existe una patología específica de la gestación en adolescentes y en sus hijos. No obstante, hay que considerar los aspectos citados anteriormente de un menor control y, por tanto, un mayor riesgo, por lo menos teórico, de patología obstétrica y las infecciones mencionadas. Las complicaciones más importantes son de tipo social. En general estas jóvenes no tienen la independencia económica suficiente, ni la madurez social para hacerse cargo de la situación. Además, cuando se trate de menores, deben considerarse las limitaciones jurídicas y legales derivadas de este hecho. A la adolescente se le pueden plantear diferentes alternativas: si la madre desea quedarse con el niño puede hacerlo junto al padre, formando una unidad familiar; sola como madre soltera; o bien con ayuda de otros familiares. También puede optar la madre por dejar en adopción al niño, para lo cual deben conocerse los mecanismos disponibles para ello. En la discusión de estos aspectos deberían participar los padres de la adolescente (abuelos), el padre de la criatura y quizá otros familiares, aunque siempre preservando el derecho a la intimidad de la adolescente. Evidentemente, cuando el embarazo es deseado, incluso buscado, y bien aceptado por la madre y la familia, como

ocurre en algunos grupos étnicos, todos estos problemas sociales no existirán.

Hijo de madre toxémica o con hipertensión inducida por el embarazo

La hipertensión se encuentra en un 5-7% de los embarazos, aunque la incidencia varía de una población a otra. Cabe diferenciar la hipertensión inducida por el embarazo de los estados hipertensivos previos, a veces difíciles de distinguir cuando se trata de una paciente que acude más allá de la semana 20 de gestación. La hipertensión inducida por el embarazo, *toxemia o preeclampsia*, se caracteriza por la triada hipertensión arterial, proteinuria y edemas, y parece inducida por una reacción inmunológica de la madre frente a la unidad feto-placentaria. La proteinuria es superior a 500 mg/dL en una muestra tomada al azar, aunque en general es muy variable a lo largo de 24 horas y su presencia aislada no permite afirmar el diagnóstico o su ausencia, excluirlo. Asimismo, los edemas son tan frecuentes en la embarazada que no constituyen un signo excluyente. Habitualmente se clasifica la preeclampsia como leve cuando la tensión arterial es inferior a 160/110 mmHg o los incrementos sobre las cifras basales no superan los 30 mmHg en la sistólica o 15 mmHg en la diastólica y la proteinuria es inferior a 5 g/24 horas. Cuando se sobrepasan estos límites o se añaden manifestaciones generales (trastornos renales con oliguria, cianosis, edema pulmonar) se habla de preeclampsia grave. Si inciden manifestaciones neurológicas (cefaleas, convulsiones o coma) se trata de un cuadro de eclampsia. La hipertensión materna reduce el flujo sanguíneo útero-placentario hasta un 60-65% en las últimas semanas de la gestación. Consecuentemente se produce hipoxia, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas. La hipoxia crónica predispone a la hipoxia aguda en el momento del parto que origina una pérdida de bienestar fetal. El RN puede presentar retraso de crecimiento intrauterino, hiponatremia e intoxicación hídrica por administración de soluciones hipotónicas a la madre, hipotermia, hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, acidosis, edemas, síndrome de aspiración de líquido amniótico, depresión respiratoria por fármacos administrados a la madre eclámpsica (SO_4Mg o diazepam) o por la anestesia. Con frecuencia son prematuros, debido a la necesidad de parto pretérmino. A su ingreso se determinará glucemia, calcemia, hematocrito, ionograma, gasometría, radiografía de tórax y control del balance hídrico; se solicitará magnesemia cuando se ha administrado a la madre sulfato de magnesio. El RN puede manifestar trombopenia y neutropenia cuando la madre presenta una preeclampsia grave con síndrome HELLP (hemólisis, *elevated liver enzymes*, *low platelet count*), manifestado por ictericia hemolítica, elevación de transaminasas, trombopenia, hepatomegalia, elevación de creatinina e hipoglucemia.

Tratamiento. Se basará en una correcta atención en el momento del parto, ya que con frecuencia son RN deprimidos que requerirán maniobras de reanimación; deberá controlarse la frecuente hiponatremia e intoxicación hídrica por la administración de diuréticos, ocitocina y líquidos hipotónicos durante el parto. Por su frecuencia, se prestará especial atención a las infecciones y síndromes aspirativos.

Hijo de madre nefrótica

Si la insuficiencia renal es grave (creatinina > 2,0 mg/dL), la posibilidad de quedar gestante es muy reducida. Los embarazos en las mujeres con insuficiencia renal moderada o grave suelen complicarse con hipertensión crónica, preeclampsia y anemia. La incidencia de abortos, parto prematuro y bajo peso es elevada. Probablemente el factor pronóstico más importante sea la presencia de hipertensión arterial, la cual debe ser correctamente controlada. El embarazo no tiene un efecto negativo en la evolución de las glomerulonefritis crónicas primarias en pacientes con función renal normal, pero ésta puede empeorar si previamente a la gestación ya estaba alterada.

Una situación especial es el *hijo de madre en tratamiento con diálisis*, ya que el embarazo puede ocurrir si la mujer en diálisis no realiza contracepción. Las menstruaciones son irregulares o ausentes, y ello conlleva un diagnóstico tardío del embarazo. Si se decide proseguir con la gestación, durante las sesiones de hemodiálisis el feto corre un alto riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico e hipotensión, con una supervivencia

del 20-40%. En caso de embarazo, las sesiones de hemodiálisis se iniciarán antes, serán de menor duración y más frecuentes, con el objetivo de mantener el nitrógeno ureico (BUN) entre 50-60 mg/dL. La anemia acompañante responde a transfusiones de hemáties y a la administración de eritropoyetina. La diálisis peritoneal reduce los riesgos de cambios de volumen vascular y no requiere anticoagulación materna, recomendándose cuando conviene iniciar un programa de diálisis en una gestante. En el curso de las sesiones pueden aparecer contracciones uterinas que desaparecen al añadir sulfato de magnesio a la solución dializante.

En la actualidad son frecuentes los *hijos de trasplantada renal*. Alrededor de un 7% de las mujeres trasplantadas quedarán embarazadas e intentarán llevar a término su gestación. Si superan el primer trimestre, un 90% finalizarán su embarazo con éxito. Estos embarazos se verán complicados especialmente por la hipertensión arterial, y es de una importancia crucial conseguir su control farmacológico. Suelen utilizarse betabloqueantes (labetalol) e inhibidores de los canales del calcio (nifedipina). Los diuréticos no son recomendables ya que pueden provocar depleción del volumen intravascular con disminución de la perfusión placentaria y compromiso fetal. La preeclampsia aparece en el 30% de las trasplantadas y puede ser causa de rechazo renal. Éste se sospechará si aparece fiebre, oliguria, nefromegalia o dolor o empastamiento lumbar, confirmándose mediante biopsia renal. También pueden ser más frecuentes las infecciones, tanto bacterianas como virales (herpes virus, citomegalovirus, hepatitis B, etc.), al recibir tratamiento inmunosupresor y con corticosteroides. El retraso del crecimiento intrauterino es mucho más frecuente en estas gestaciones (20-35%), relacionado con la hipertensión, la insuficiencia renal y los tratamientos con ciclosporina o similares (tacrolimus), aunque no debido directamente al trasplante. El parto pretérmino espontáneo es también más frecuente (45-60%). Algunas de estas mujeres tienen un hiperparatiroidismo terciario que puede alterar el metabolismo cálcico del RN y producir en él hipoparatiroidismo.

Los neonatos serán a menudo prematuros o afectados de un retraso de crecimiento intrauterino. En la exploración clínica hay que buscar malformaciones congénitas que teóricamente pueden ser más frecuentes al estar sometidas estas pacientes a tratamiento con inmunosupresores y corticosteroides. Es obligada la determinación de iones en sangre, calcemia y glucemia. No se olvidará que las cifras iniciales son similares a las maternas, por lo que si la madre tiene una creatinina elevada el RN también la manifestará, tardando 2-3 días en normalizar la cifra.

Tratamiento. El parto en presentación podálica es más frecuente, y la cesárea se realizará con mucha mayor frecuencia por causas fetales o maternas. El tratamiento comprenderá toda la patología que pueden presentar estos niños, según se describe en los capítulos correspondientes.

Hijo de madre hipertiroides

La posible aparición de un "hipertiroidismo neonatal transitorio" viene condicionado por la presencia en la madre hipertiroides, haya sido tratada o no, del LATS (estimulante tiroideo de acción prolongada) o LATS-P (inmunoglobulina "protectora" del LATS), ya que atraviesan la placenta y tienen una vida media que sobrepasa las 2 semanas. De ahí el interés de la administración profiláctica de corticoides en la última fase del embarazo. Se puede manifestar ya en el momento del nacimiento, aunque a veces tarda un mes. Cursa con pérdida de peso, bocio, exoftalmía bilateral, signos neurológicos (irritabilidad, llanto continuo, hiperactividad, temblores distales en extremidades), cardíacos (taquicardia, insuficiencia cardíaca) y otros como apetito voraz, diarrea, taquipnea, ictericia, hipertermia y plaquetopenia. En raros casos puede observarse craneosinostosis. El diagnóstico viene dado por la elevación de T4 y de LATS-P, con ausencia de TSH.

Tratamiento. En los casos leves es suficiente la administración de lugol (1 gota 4-6 veces al día) y en aquellos más graves puede ser preciso recurrir al tratamiento con propiltiouracilo a la dosis de 10 mg/kg/día, carbimazol a 2,5 mg/kg/día o metimazol a 0,5-1 mg/kg/día, repartidos en 3 dosis. En casos de extrema gravedad es útil la práctica de exanguinotransfusión o la administración de corticoides. Se deberá efectuar también tratamiento sintomático: sedación con fenobarbital o diazepam, oxigenoterapia y digitalización. También es útil el propranolol, betabloqueante

que se administra inicialmente a la dosis de 0,5 mg/6 horas, mezclado con el alimento, aumentándolo hasta alcanzar a las dos semanas la dosis total de 8 mg/6 horas. Los fármacos se mantendrán durante unas 4 semanas, descendiendo lentamente.

Hijo de madre con anticuerpos antifosfolípido

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se define por la presencia en sangre de anticuerpos anticardiolipina o de anticoagulante lúpico. Esta entidad se halla frecuentemente al estudiar a mujeres con infertilidad por abortos o partos muy prematuros, a causa de la insuficiencia placentaria secundaria a fenómenos de trombosis o infarto. Habitualmente estas mujeres están asintomáticas hasta el momento del embarazo. Además de las pérdidas fetales pueden desarrollar trombosis, accidentes vasculares cerebrales, amaurosis fugaz, fenómenos de isquemia transitoria, lupus eritematoso sistémico y plaquetopenia autoinmune. El pronóstico gestacional mejora con la administración de bajas dosis de aspirina, prednisona o heparina. En cuanto al RN, su patología es similar a la que presentan los prematuros de su misma edad gestacional. Es excepcional que manifiesten trombosis múltiples.

Hijo de madre drogadicta

Se define como toxicomanía el consumo periódico o crónico de todas aquellas sustancias con un efecto nocivo sobre el individuo o la sociedad, con una característica esencial en cualquier drogodependencia como es la necesidad irresistible de procurarse la droga por cualquier medio y seguir su consumo con tendencia a aumentar las dosis. Es interesante diferenciar entre drogas legales que se obtienen fácilmente, a precios asequibles y con beneplácito social (tabaco, alcohol, fármacos, colas), de las ilegales (cocaína, cannabis, heroína, alucinógenos), dado que en general estas últimas van a comportar un estilo de vida peculiar y una mayor inadaptación social. El uso de drogas ilegales ha experimentado un notable aumento en los últimos años. Este hábito tiene mayor incidencia entre jóvenes y por tanto afectará a mujeres en edad fértil. En especial las heroínómanas suelen ser amenorreicas, pero no todos los ciclos son anovulatorios y el embarazo no es excepcional. Estas drogas cruzan fácilmente la placenta dado su bajo peso molecular. La acción tóxica directa de la droga o de sustancias adulterantes de la misma puede ocasionar alteraciones de la morfogénesis, depresión neonatal precoz y síndrome de abstinencia. El uso de *heroína* y *alucinógenos* se ha relacionado con fragilidad y roturas cromosómicas, cuya expresión clínica no es bien conocida. La utilización de *cocaína* en la gestación condiciona disfunción placentaria por su actividad vasoconstrictora (causa del bajo peso al nacer y de la prematuridad), disrupciones fetales por compromiso vascular agudo (causa de anomalías neurológicas, cardíacas, digestivas y renales) y neurotoxicidad por las alteraciones postsinápticas (causa de trastornos de conducta). Por tanto, los hijos de mujeres adictas a cocaína tienen un menor peso de nacimiento, microcefalia y mayor incidencia de desprendimiento de placenta y anomalías disruptivas. No presentan un claro síndrome de abstinencia sino un cuadro de irritabilidad, hiperreflexia, temblor, etc., que corresponde a una intoxicación por la droga parecida a la que presentan los adultos con una dosis excesiva. La depresión del sistema nervioso central suele estar en relación con el empleo de mórnicos por la madre, en los días u horas previos al parto. Esta circunstancia puede simular una situación de anoxia, rebelde a las medidas habituales de reanimación, que será reversible con la administración de naloxona.

Síndrome de abstinencia. Se debe fundamentalmente a los opiáceos (heroína, metadona, morfina), pero también puede producirlo la fenciclidina, barbitúricos, benzodiazepinas, clordiazepóxidos, metilfenidato, alcohol, etc. El inicio de la clínica es variable, dependiendo de la drogadicción materna. Así, en la heroína se presentará en la primera semana, en la metadona hasta la segunda semana, e incluso se ha descrito cómo la abstinencia por fenobarbital puede aparecer incluso en el segundo mes de vida. Suele presentarse como un RN de bajo peso con signos de hiperexcitabilidad nerviosa (gran irritabilidad, hipertonia, llanto estridente, temblor o incluso convulsiones, continuos movimientos sobre la cuna), lo cual motiva que se puedan apreciar erosiones cutáneas, movimientos de succión ininterrumpidos y mordisqueo de las manos. Aparte pueden

Cuadro 2.8.8. Manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia de drogas en el recién nacido (Departamento de Pediatría. Hospital Clínico. Barcelona)

Temblores	95,0%
Llanto intenso y continuo	92,0%
Reflejo de Moro asimétrico	79,3%
Irritabilidad	64,0%
Succión ávida	55,2%
Hipertonía	55,1%
Fiebre	29,3%
Congestión nasal	27,5%
Escoriaciones en piel (cara, tronco, nalgas)	24,1%
Bostezos	18,9%
Sudoración	17,2%
Regurgitaciones	17,2%
Estornudos	13,7%
Diarrea	12,0%
Enrojecimiento nasal	10,2%
Miclonías	8,6%
Vómitos a chorro	6,8%
Convulsiones	5,1%

presentarse otros síntomas como hipertermia, sudoración, taquipnea o disnea, estornudos, congestión nasal, vómitos, bostezos, apetito voraz o dificultades de la alimentación y diarrea (Cuadro 2.8.8). Con frecuencia, en los antecedentes se sumarán embarazo no vigilado, partos distócicos e historia materna de sífilis y hepatitis.

Diagnóstico. Se sospechará ante el conocimiento de la drogadicción o bien por los efectos secundarios que aparecen en la madre (ansiedad, marcas de punciones venosas, gran resistencia a los analgésicos, señales de úlceras curadas, insistencia en ser dada de alta). Se confirmará por el estudio cromatográfico en orina o meconio de los productos de desdoblamiento de la droga que se considere. Su presencia en el cabello será un indicador del consumo prolongado a lo largo de la gestación. No suele existir repercusión metabólica y la presentación de ictericia es rara, ya que muchos actúan como inductores enzimáticos.

Tratamiento. Deberá mantenerse el RN en ambiente tranquilo sin ruidos, a ser posible aislado e inmovilizado con tallas. Es útil la administración abundante de líquidos, por vía oral o parenteral, cuando existan síntomas digestivos. La alimentación se indicará con tomas más reducidas y frecuentes. En el hijo de madre toxicómana activa se contraindicará la lactancia materna (excepto en tratamientos bien controlados de deshabituación con metadona) y cuando se trate de una ex-toxicómana entrará en consideración la posible infección por VIH, en cuyo caso también estará contraindicada. Es fundamental la administración de fenobarbital (6-8 mg/kg/día repartido en varias tomas); si aparecen vómitos o diarrea se tratarán con clorpromazina (1-2 mg/kg/día, repartido cada 8 horas). En el síndrome de abstinencia por mórnicos grave puede ser más útil la tintura de opio o la morfina. La intensidad del tratamiento dependerá del grado de abstinencia, el cual puede evaluarse mediante el test de Finnegan (más de 8, iniciar tratamiento).

Aceptando la definición de *malos tratos antenatales* como la falta de atención y cuidados hacia el propio cuerpo y la autoadministración de sustancias o drogas en la mujer gestante, puede considerarse al RN hijo de drogadicta como sujeto a esta forma especial de maltrato. Además, en un considerable número de estos niños cuyos padres consumen drogas ilegales, los malos tratos van a continuar en el período postnatal, en forma de negligencia o abandono, cuando no verdaderas agresiones físicas. Serán niños también expuestos a recibir drogas que disminuyan o anulen su capacidad de resistencia y control, y que les inicien en el camino de posteriores adicciones. Los RN de madres drogadictas suelen tener peor respuesta a las pruebas de conducta neonatal que los niños normales, así como un mayor número de alteraciones en el registro EEG, que no suelen acompañarse de convulsiones. Estas alteraciones son transitorias y suelen normalizarse a lo largo del primer año de vida. Se ha des-

Cuadro 2.8.9. Fármacos y drogas que pueden afectar al feto y recién nacido

<i>Fármaco administrado a la madre</i>	<i>Efecto en el hijo</i>	<i>Fármaco administrado a la madre</i>	<i>Efecto en el hijo</i>
Ácido etacrínico	Hiponatremia	Mercurio	Enfermedad de Minamata
Alcohol	Síndrome de abstinencia, defectos congénitos	Metadona	Síndrome de abstinencia; bajo peso de nacimiento
Ametopterina (metotrexato)	Abortos, malformaciones congénitas	Metimazol	Bocio, hipotiroidismo
Aminopterina	Ídem	Morfina	Síndrome de abstinencia
Andrógenos	Masculinización, edad ósea avanzada	Naftaleno	Hemólisis en deficientes en G-6-PD
Barbitúricos (fenobarbital)	Hemorragia (déficit factores vitamino-K-dependientes), síndrome de abstinencia	Nitrofurantoina	Hemólisis en deficientes en G-6-PD
Bifenoles organoclorados	Niños de color "cola"	Novobiocina	Hiperbilirrubinemia
Ciclofosfamida	Abortos, malformaciones	Pentazocina	Síndrome abstinencia
Clorambucil	Abortos, malformaciones	Perfusión de glucosa y agua	Hipotonía, letargia, convulsión (hiponatremia)
Cloranfenicol	Síndrome gris, frenación inedular	Plomo	Aborto, retraso del crecimiento, malformaciones
Clorotiazidas	Depleción de potasio, trombocitopenia	Primaquina	Hemorragias
Clorpromacina	Muerte fetal, malformaciones, daño retiniano, ictericia, hipoglucemia	Progesterona	Masculinización, edad ósea avanzada, malformaciones
Cloruro amónico	Acidosis	Prometacina	Síndrome abstinencia
Codeína	Síndrome de abstinencia	Propranolol	Asfixia perinatal, hipoglucemia, bradicardia
Cortisona	Malformaciones, posible crisis suprarrenal	Propiltiouracilo	Bocio, hipotiroidismo
Diazóxido	Retraso del crecimiento, hiperglucemia	Quinina, quinidina	Púrpura trombocitopénica, sordera, malformaciones
Dicumarol (dihidroximarina)	Hemorragia, muerte fetal, condrodistrofia calcificante	Radiación (más de 10 rads)	Muerte fetal, malformaciones
Difenilhidantoína	Malformaciones, hemorragias	Reserpina	Congestión nasal, obstrucción de vías respiratorias altas, depresión respiratoria
Diuréticos tiazídicos	Trombocitopenia	Salicilatos	Hemorragia, combinación con albúmina sérica
Edrofonio, cloruro de	Debilidad muscular transitoria	Sulfamidas	Desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina, kernicterus, hemólisis (déficit G-6-PD)
Estilbestrol	Masculinización, adenocarcinoma vaginal	Sulfonilurea	Hipoglucemia, anomalías congénitas
Estreptomina	Sordera por lesión del octavo par	Tabaco	Peso de nacimiento bajo
Fenotiacina	Hiperbilirrubinemia, hipoxia fetal, mala regulación térmica, disfunción extrapiramidal, temblor, aumento del tono muscular	Talidomida	Focomelia, otras malformaciones
Fosfato de cloroquina	Sordera, retraso mental, trombocitopenia	Testosterona	Masculinización
Furosemida	Hiponatremia	Tetraciclina	Coloración de los dientes, inhibición del crecimiento óseo en lactantes
Heroína	Síndrome de abstinencia, bajo peso al nacimiento	Tobramicina	Neurotoxicidad octavo par
Hexametonio, bromuro de	Íleo paralítico, hipotensión	Tolbutamida	Anomalías congénitas
I ¹³¹	Hipotiroidismo	Triyodotironina	Hipotiroidismo
Imipramina	Malformaciones	Vacunación (virus vivos)	Enfermedad fetal
Kanamicina	Neurotoxicidad del octavo par	Valproato	Malformaciones
Labetalol	Hipoglucemia, bradicardia	Vancomicina	Neurotoxicidad a nivel del octavo par
Litio, carbonato de	Depresión respiratoria, hipotonía	Vincristina	Malformaciones
LSD	Rotura cromosómica	Vitamina B ₆	Síndrome de dependencia
Magnesio, sulfato de	Depresión (bloqueo neuromuscular central), hipermagnesemia	Vitamina D (grandes dosis)	Hipercalcemia, estenosis supraauricular de la aorta
Meperidina	Depresión, abstinencia	Vitamina K, análogos de la	Hemólisis, hiperbilirrubinemia
Mercaptopurina	Retraso, malformaciones de nacimiento	Warfarina	Condrodisplasia punctata
		Yoduros	Hipotiroidismo, bocio

crito una mayor incidencia de muerte súbita del lactante en hijos de madres adictas a drogas, en especial a la cocaína, morfínicos y tabaco.

Hijo de madre fumadora

El tabaquismo de la mujer gestante es la *causa más frecuente de retraso del crecimiento intrauterino*. Se manifiesta por una reducción de peso, longitud y perímetro craneal del RN, que es directamente proporcional al grado de tabaquismo activo. Este menor desarrollo fetal justifica una peor tolerancia al trabajo de parto, con una mayor predisposición a la pérdida de bienestar fetal y una mayor mortalidad neonatal. Estas alteraciones se producen también, en menor grado, cuando la mujer gestante no fumadora se desenvuelve en un ambiente de tabaquismo (situación laboral, hábitos sociales) o cuando el padre es fumador (tabaquismo pasivo). Entre un 16-35% de gestantes declaran fumar más de 10 cigarrillos al día o bien presentan cifras de cotinina elevadas. Se ha comprobado que "dejar de fumar" en el primer trimestre elimina los efectos nocivos del tabaco y disminuye el 26% de partos prematuros y el 18% de RN de bajo peso. Los cigarrillos contienen varios compuestos potencialmente tóxicos: monóxido de carbono, cianuro, nicotina y compuestos carcinogénicos. La mayoría de teorías aceptan la inducción de hipoxia fetal secundaria a la producción de monóxido de carbono, el cual aumenta la carboxihemoglobina fetal, o a la reducción del flujo placentario por vasoconstricción inducida por la nicotina. Sin embargo, no se ha descartado un efecto citotóxico directo de metabolitos del tabaco. Se

han descrito alteraciones en las extremidades que podrían ser debidas a vasoconstricción o vasoespasmo de las arterias que las irrigan.

Diagnóstico. Se efectúa habitualmente con una correcta anamnesis, aunque es posible que la madre refiera un menor grado de tabaquismo que el real. Debe indagarse también sobre la exposición pasiva al tabaco en el propio domicilio o en el lugar de trabajo. El término *síndrome tabáquico-fetal* no es aceptado por todos los autores y se limita a los RN que cumplen las siguientes condiciones: 1) antecedente materno de haber fumado 5 o más cigarrillos/día durante todo el embarazo; 2) ausencia comprobada de hipertensión materna durante la gestación; 3) RN a término, con peso inferior a 2.500 gramos y retraso simétrico del crecimiento; 4) ausencia de enfermedades maternas o del RN que justifiquen el retraso del crecimiento. Las alteraciones clínicas y complicaciones atribuibles al tabaco se exponen en el capítulo 25.6. Se ha comprobado una mayor tasa de IgE en sangre de cordón en hijos de fumadoras, lo que explicaría en parte la mayor incidencia de asma en estos niños.

Tratamiento. Será el propio del RN de bajo peso (véase cap. 2.6), insistiendo en las complicaciones que pueden presentarse en el RN y, posteriormente, en el lactante y el escolar.

Profilaxis. Es necesaria una mayor educación sanitaria dirigida a las embarazadas y a la población general para conseguir la supresión o reduc-

ción del tabaquismo en la gestante y una mayor protección de la misma ante la exposición pasiva. En este sentido, la legislación vigente debe reforzarse y el personal sanitario, de manera prioritaria, exigir su cumplimiento. Es también obligación del pediatra recordar a la madre que los derivados del tabaco (nicotina especialmente) llegan al niño a través de la lactancia materna, habiéndose descrito, por esta vía, intoxicaciones nicotínicas en el RN.

Hijo de madre alcohólica o intensamente medicada

Son numerosos los fármacos (Cuadro 2.8.9) que, administrados a la madre, pueden afectar al feto produciendo diversos trastornos. En los capítulos de patología prenatal se describen los principales cuadros clínicos (véanse caps. 3.4 y 3.5).

Hijo de madre con hemorragias

Cuando se han presentado en el tercer trimestre del embarazo o se trata de desprendimiento placentario son complicaciones corrientes la anemia, choque (aunque parezcan RN rosados) y distrés respiratorio. Como exámenes complementarios deben practicarse hematocritos repetidos, preferentemente centrales. También es conveniente su monitorización, con especial atención sobre la tensión arterial. La actitud terapéutica consistirá en reanimar precozmente y corregir el choque con sangre completa.

Niño nacido por cesárea

La mortalidad fetal e infantil consecutiva a cesárea es 2 ó 3 veces mayor que en el parto por vía vaginal, siendo inferior en aquellos casos de cesáreas electivas (profilácticas y terapéuticas) y superior cuando la cesárea se practica de urgencia. Las complicaciones más corrientes son: a) respiratorias: cuadros derivados de alteración en la reabsorción del líquido pulmonar (pulmón húmedo); b) nerviosas: hemorragia o edema cerebral por el trauma perinatal, prematuridad, hipoxia, pérdida de bienestar fetal, etc., y c) otras: traumas fetales, anemia, etc. Durante la cesárea es conveniente la administración de oxígeno a la madre, así como el control más estricto de la anestesia, siendo preferible la epidural, si las condiciones lo permiten. En el período en que se liga el cordón es útil situar al niño a la misma altura de la placenta y demorar la ligadura durante unos 30 segundos. En caso necesario se procederá a la reanimación inmediata, estando siempre indicada la aspiración orofaríngea y lavado gástrico. Se controlará el estado respiratorio, así como la frecuente presencia de acidosis y síndrome de enfriamiento.

Niño nacido en presentación de nalgas

Las complicaciones propias del parto de nalgas pueden ser musculares, bien localizadas (piernas, genitales, esternocleidomastoideo) o difusas, creando un verdadero síndrome de aplastamiento, con frecuencia acompañado de coagulación intravascular diseminada. Asimismo, hay que considerar la displasia congénita de cadera en el sexo femenino y la mayor frecuencia de traumatismos neonatales (lesiones epifisarias, parálisis braquial, síndrome de sección medular). Es posible la asfixia por prolapso y compresión del cordón o desprendimiento placentario antes de finalizar el expulsivo y los síndromes aspirativos. La actitud terapéutica se basará en la reanimación precoz y correcta, medidas generales habituales y el tratamiento específico de las posibles lesiones.

Recién nacido con depresión moderada o grave

Puede ser debida a pérdida de bienestar fetal, anestesia, medicación materna, intoxicación alcohólica aguda antes del parto, traumatismo obstétrico, cesárea o fórceps que originen un síndrome de sufrimiento cerebral. Suele cursar con un Apgar bajo y precisa maniobras de reanimación más o menos energéticas. Se estudia detalladamente en el capítulo de sufrimiento cerebral (véase cap. 2.14).

PRONÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO DE ALTO RIESGO

Dependerá de la causa productora, de las posibles complicaciones, de la corrección del tratamiento y del control efectuado. El Cuadro 2.8.10 indica los porcentajes de morbilidad y mortalidad establecidos en el Centro Médico de la Universidad de Colorado (L. Lubchenco).

Cuadro 2.8.10. Mortalidad y morbilidad neonatales

Variables	Puntuación mortalidad	Puntuación morbilidad
Peso al nacer		
500 g o menos	68,6	61,7
501 a 1.000	61,1	61,7
1.001 a 1.250	36,4	61,7
1.251 a 1.500	14,4	61,7
1.501 a 2.000	7,5	55,0
2.001 a 2.500	1,4	15,8
2.501 a 3.500	0,7	4,3
3.501 a 4.000	0	5,0
4.001 o más	1,4	5,0
Edad gestacional		
27 semanas o menos	21,7	21,6
28 a 29	8,0	18,4
30 a 31	4,4	18,4
32 a 33	2,2	15,0
34 a 35	0,7	9,0
36 a 37	0,2	3,8
38 a 39	0,2	1,1
40 a 41	0	1,1
42 a 43	0,5	1,1
44 semanas o más	0,7	1,1
Desconocida	0,7	2,7
Edad de la madre		
Menos de 15 años	0	7,4
15 a 19	0	1,9
20 a 34	0	0
35 a 39	0	3,9
Más de 40 años	2,3	3,9
Estado al nacer		
Bueno (Apgar 8-10)	0	0
Regular (Apgar 5-7)	0,6	3,1
Malo (Apgar 0-4)	9,5	11,0
Toxemia	2,2	4,5
Diabetes	0	34,7
Sufrimiento fetal	0,9	4,2
Anestesia perineal, peridural o caudal	0	2,4
Complicaciones del parto*	0	4,1
Rotura prematura de bolsa	0	6,3
Parto anormal	0	5,3
Reanimación con presión positiva	1,4	6,4
Estimulantes en sala de partos	0	11,8
Aborto habitual (3 ó más)	0	10,4
Muerte neonatal previa	0	4,1
Neonato varón	17,5	0
Muertes fetales (más de 2)	1,3	0
Embarazo múltiple	4,9	0

Para conocer el porcentaje de riesgo de un determinado paciente hay que sumar la puntuación de las diversas variables encontradas.

*Inducción, rotura manual de membranas, inercia uterina, prolapso del cordón, pelvis estrecha, situación transversa, hemorragia preparto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barr S, Poggi S, Keszler M. Triplet morbidity and mortality in a large case series. *J Perinatol* 2003; 23: 368-71.
- Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004; 31: 807-34.
- Blickstein I. Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? *Clin Perinatol* 2004; 31: 395-408.
- Bush MC, Eddleman KA. Multifetal pregnancy reduction and selective termination. *Clin Perinatol* 2003; 30: 623-41.
- Closa R, Carretero J. Hiperglucemia en el recién nacido prematuro. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 431-4.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141-5.

- Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L et al. Diluted tincture of opium and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *J Pediatr* 2002; 140: 561-4.
- Dahlstrom A, Ebersjo C, Lundell B. Nicotine exposure in breastfed infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 810-6.
- Echeverría J. Drogas en el embarazo y morbilidad neonatal. *An Pediatr* 2003; 58: 519-22.
- Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1-22.
- Flanagan P, Kokotailo P. Adolescent pregnancy and substance use. *Clin Perinatol* 1999; 26: 185-200.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 429-46.
- Grammatikopoulos T, Greenough A, Pallidis C et al. Benefits and risks of calcium resonium therapy in hyperkalaemic preterm infants. *Acta Paediatr* 2003; 92: 118-20.
- Hannah ME. For the term breech trial 3-month follow-up. Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: The international randomized term breech trial. *JAMA* 2002; 287: 1822-31.
- Helfrich E, De Vries TW, Van Roon EN. Salbutamol for hyperkalemia in children. *Acta Paediatr* 2002; 90: 1213-6.
- Jackson L, Ting A, Mc Kay S et al. A randomized controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Childh Fet Neonat Ed* 2004; 89: F300-4.
- Johansson S, Lindow S, Kapadia H et al. Perinatal water intoxication due to excessive oral intake during labour. *Acta Paediatr* 2002; 91: 811-4.
- Koch R, Hanley W, Levy H et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112: 1523-9.
- Law KL, Stroud LR, LA Gasse LL et al. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003; 111: 1318-23.
- Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. *Arch Dis Childh Fet Neonat Ed* 2003; 88: F312-4.
- Maayan-Metzger A, Naor N, Sirota L. Comparative outcomes study between triplet and singleton preterm newborns. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1208-11.
- Mur A, García-Algar O, López Segura N. Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 241-6.
- O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and physical outcomes up to 5 years of age: A longitudinal study. *Early Human Development* 2003; 71: 137-48.
- Paidas MJ, Ku DHW, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2004; 31: 783-806.
- Peñalver O, Gisbert J, Casero JM et al. Deshidratación hipernatémica asociada a lactancia materna. *An Pediatr* 2004; 61: 340-3.
- Philipp BL, Merewood A, O'Brien S. Methadone and breastfeeding: new horizons. *Pediatrics* 2003; 111: 1429-30.
- Power C, Jefferis BJMH. Fetal environment and subsequent obesity: A study of maternal smoking. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 413-9.
- Quintero RA. Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol* 2003; 30: 591-600.
- Sawhani H, Jackson T, Murphy T et al. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 733-8.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *NEJM* 2004; 351: 136-44.
- Shillingford AJ, Weiner S. Maternal issues affecting the fetus. *Clin Perinatol* 2001; 28: 31-70.
- Singh BS, Sadiq HF, Noguchi A et al. Efficacy of albuterol inhalation in treatment of hyperkalemia in premature neonates. *J Pediatr* 2002; 141: 16-20.
- Sondergaard C, Henriksen TB, Obel C et al. Smoking during pregnancy and infantile colic. *Pediatrics* 2001; 108: 342-6.
- Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 174-6.
- Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: Influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr* 2004; 93: 643-7.
- Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368-75.

2.9 Recién nacido de peso elevado

J. Figueras-Aloy

El neonato cuyo peso es superior a 4.000 g se considera macrosómico o hipertrófico. Esta situación suele ocurrir en el 7% de los partos, si bien va en aumento (en Dinamarca se ha descrito en el 20% de los partos). Si sobrepasa el percentil 90 (o + 2 desviaciones estándar según otros autores) correspondiente a su edad gestacional se denomina grande o de peso elevado para su edad de gestación (RNPE). Estos niños, aparentemente hermosos, deben ser reconocidos precozmente, ya que constituyen una especial categoría de alto riesgo, con elevada incidencia de patología y una mortalidad perinatal dos veces superior, en especial secundaria al traumatismo obstétrico. El límite superior del peso neonatal no está bien determinado. Son muy raros pesos superiores a 5.500 g. Para Schaffer el peso máximo conocido y sincero es de 7.700 g. Estos niños almacenan mayor proporción de grasa que de tejido magro.

Etiología

Incluye factores maternos como en los hijos de madres grandes (macrosomas constitucionales) u obesas y los hijos de madre diabética;

también pueden intervenir factores ambientales (niños postérmino grandes) y factores fetales como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome parabiótico (embarazo múltiple con feto parásito), los niños con *hydrops fetalis*, las tumoraciones fetales (neuroblastoma) y la transposición de las grandes arterias. El cuadro 2.9.1 resume las causas principales.

Clínica

Durante el parto, por el gran tamaño fetal, es frecuente la distocia de hombros (11%). Por ello también aumentan los partos por cesárea. Los principales trastornos neonatales que pueden presentar son los traumatismos obstétricos (7,7%), en especial la parálisis braquial y la fractura de clavícula; problemas metabólicos, como hipoglucemia, en ocasiones debida a hiperinsulinismo e hipocalcemia; disturbios hematológicos, en especial policitemia (transfusión feto-fetal, hipoxia intraútero), anemia crónica prenatal e hiperbilirrubinemia; cuadros respiratorios, destacando el distrés respiratorio (insuficiencia cardíaca congestiva, anemia, hipoglucemia, policitemia, trastorno neurológico central o pulmón húmedo) y la asfixia fetal (dificultad del parto); y gran pérdida de peso, debida en ocasiones a la desaparición de un edema previo. También se ha comprobado que presentan más nevus, angiomatosis cutánea, displasia de cadera y pie calcáneo-valgo, lo cual sugiere que puede existir un componente de deformidad postural.

Exámenes complementarios

Es obligada la determinación de glucemia, calcemia, hematocrito, bilirrubina, gasometría y la práctica de una radiografía de tórax.

Cuadro 2.9.1. Causas de recién nacido de peso elevado

Factores maternos	Hijos de madres o padres grandes y altos (macrosoma constitucional) Hijos de madres obesas Hijos de madre diabética Multiparidad (+4 embarazos) Hijos de madres añosas Ganancia de peso exagerada durante el embarazo Antecedente de macrosomía
Factores ambientales	Postmaduros grandes
Factores fetales	Transposición de las grandes arterias Síndrome de Beckwith-Wiedemann Síndrome parabiótico (embarazo múltiple con feto parásito) Eritroblastosis fetal <i>Hydrops fetalis</i> Hipotiroidismo Tumores (neuroblastomatosis) Síndrome de Weaver Síndrome de Marshall-Smith Síndrome de Carpenter Síndrome de Nevo Síndrome de Ruvalcaba-Myhre Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral)
Idiopático	

Tratamiento

Medidas generales. Es conveniente el ingreso en la unidad neonatal, aplicando los cuidados propios del RN de riesgo elevado. Se recomienda alimentación precoz (antes de las 2 horas tras el parto) y controles seriados de glucemia.

Tratamiento etiopatogénico. En el síndrome de Beckwith-Wiedemann se basará en combatir la hipoglucemia. El hijo de diabética y los *hydrops fetalis* se tratarán con las medidas específicas adecuadas.

Tratamiento de las complicaciones. La hipoglucemia, traumatismos obstétricos, síndrome de sufrimiento cerebral, hipocalcemia, ane-

mia o poliglobulia y distrés respiratorio, como principales complicaciones, se tratarán convenientemente.

Pronóstico

En los macrosomas hijos de padres obesos puede encontrarse mayor obesidad en la edad adulta, si bien se desconoce si es debido a factores genéticos o ambientales. Un mayor peso al nacimiento también se ha relacionado con el cáncer de mama.

Profilaxis

Es posible el diagnóstico prenatal por ultrasonografía, pero la predicción de peso que realiza tiene un error de $\pm 15\%$. Se considera que el parto vaginal es posible en el 89% de los casos y no está indicada la cesárea profiláctica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J et al. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *NEJM* 2004; 351: 1619-26.
- Berard J, Dufour P, Vinatier D et al. Fetal macrosomia: Risk factors and outcome: A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 51-9.
- Gonen O, Rosen DJD, Dolfin Z et al. Induction of labor versus expectant management in macrosomia: A randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 913-7.
- Hammami M, Walters JC, Hockman EM et al. Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *J Pediatr* 2001; 138: 817-21.
- Lapunzina P, López Camelo JS, Rittler M et al. Risks of congenital anomalies in large for gestational age infants. *J Pediatr* 2002; 140: 200-4.
- Nassar AH, Usta IM, Khalil AM et al. Fetal macrosomia (≥ 4500 g): Perinatal outcome of 231 cases according to the mode of delivery. *J Perinatol* 2003; 23: 136-41.
- Orskou J, Kesmodel U, Henriksen TB et al. An increasing proportion of infants weigh more than 4000 grams at birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 931-6.
- Pietiläinen KH, Kaprio J, Rasanen M et al. Tracking of body size from birth to late adolescence: Contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parents' body size, and twinning. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 21-9.
- Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography: A Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 332-8.

2.10 Transición neonatal normal y complicada

J.M. Rodríguez-Miguel

Se define la transición neonatal como el período de estabilización del RN desde la vida intrauterina a la extrauterina, que ocurre durante las primeras seis horas de vida (aunque algunos autores lo prolongan hasta las 12 horas), en el que se producen las estabilizaciones respiratoria, cardiovascular y de la temperatura del neonato (homeostasis fisiológica). Se considera que el período de transición ha finalizado cuando los signos vitales se han estabilizado y el niño ha tolerado las primeras tomas de alimento. Aunque la gran mayoría de los neonatos (85 al 90%) alcanzan esta homeostasis sin dificultad, entre un 10 y un 15% presentarán una transición anómala, que predispone al RN a potenciales complicaciones. Se considera el período de transición neonatal como uno de los momentos más complejos y dinámicos de todos los que se producen en el ciclo de la vida humana.

TRANSICIÓN NORMAL

Antes del nacimiento. El intercambio gaseoso del feto depende totalmente del flujo placentario. A pesar de su relativa hipoxemia (PaO_2 , 20-24 mmHg), el feto posee mecanismos que lo protegen de la hipoxia tisular: mayor resistencia a la acidosis, posibilidad de redistribuir el gasto cardíaco manteniendo un flujo preferencial al encéfalo, miocardio y glándulas suprarrenales (reflejo de inmersión o buceo), capacidad de movilizar el glucógeno hepático (siempre que los depósitos sean suficientes) y de disminuir el consumo de oxígeno mediante glucólisis anaeróbica con producción de piruvato y lactato. Desde el punto de vista respiratorio, el feto tiene movimientos torácicos intermitentes, pero los pulmones están llenos de líquido y reciben muy poca sangre. La resistencia pulmonar es alta y casi un 90% del volumen del ventrículo derecho se desvía por el conducto arterioso hacia la aorta, que durante la vida fetal tiene una resistencia baja porque el 40% del gasto cardíaco fluye hacia la placenta. Desde el punto de vista madurativo, en los últimos meses de la gestación se producen importantes cambios en el pulmón fetal que lo preparan para poder respirar aire tras el nacimiento. Se ha identificado un gen clave, denominado *Foxa2* que, a su vez regula la expresión de un grupo de genes que serían imprescindibles para una correcta maduración pulmonar.

Parto. Supone un importante estrés mecánico, metabólico y hemodinámico. En cualquier parto vaginal normal, a medida que progresa el

parto aumenta la acidosis y la hipoxia. En respuesta al estrés, el feto libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Las catecolaminas intervienen en muchos de los procesos de adaptación al nacimiento: reabsorción del líquido pulmonar, liberación de surfactante en los alvéolos, defensa frente a la hipotermia, modulación del gasto cardíaco, liberación de opiáceos endógenos (encefalinas y endorfinas) y también mantienen al RN en un estado de alerta que favorece la relación con el entorno y, especialmente, con su madre.

Nacimiento. Con el inicio de la respiración, se establece la interfase aire-líquido, se libera el surfactante y se producen cambios hemodinámicos importantes. La reabsorción del líquido pulmonar se produce a través de la reabsorción transepitelial de sodio, que arrastra agua, a través de los canales de sodio y hacia los neumocitos tipo II. Desde éstos pasa al intersticio por la bomba sodio/potasio. Los factores endógenos que estimulan el aclaramiento de agua son: catecolaminas y betaadrenérgicos, arginina-vasopresina, PGE_2 , prolactina, surfactante, oxígeno, TNF α y factor de crecimiento epidérmico. Cuando la resistencia vascular pulmonar cae, aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, se incrementa la oxigenación y se reduce hasta desaparecer el flujo derecha-izquierda a través del conducto arterioso. La distensión pulmonar y el incremento en la PaO_2 parecen ser los responsables iniciales de la caída de la resistencia vascular pulmonar tras el nacimiento, bien directamente o a través de mediadores endógenos. Los cambios en los mediadores vasoactivos endógenos, con aumento de los vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina) y disminución de los vasoconstrictores (leucotrienos y endotelinas), parecen estar también implicados en la posterior disminución de la resistencia vascular periférica durante los primeros días después del nacimiento. En la circulación sistémica la ligadura del cordón umbilical y la interrupción del flujo placentario provocan un importante aumento de las resistencias vasculares. La caída de la presión en las cavidades derechas y el incremento de la resistencia en las cavidades izquierdas condicionan el cierre funcional del foramen oval. En pocos minutos estos cambios permiten a los pulmones asumir la función de intercambio gaseoso que antes de nacer residía en la placenta. Puede ser normal la auscultación de crepitantes de despliegue en ambos pulmones, soplos cardíacos suaves en el área precordial y acrocianosis.

En cuanto a la *adaptación térmica*, su capacidad de mantener la temperatura es limitada por factores ambientales externos y por motivos fisiológicos. El neonato está predispuesto a perder temperatura por su gran superficie corporal en relación con su masa corporal, su relativamente escasa grasa subcutánea y la capacidad limitada que tiene para temblar como mecanismo generador de calor. El neonato intenta mantener la temperatura mediante otros mecanismos termogénicos, aumentando su metabolismo basal y la actividad muscular. La vasoconstricción periférica también disminuye las pérdidas de calor en la superficie cutánea. Durante el período neonatal inmediato se producen, pues, numerosos cambios que tienen como objeto la subsistencia y adaptación de la vida intrauterina a la extrauterina. Son la base de las características anatomofisiológicas revisadas en el capítulo 2.1. Las modificaciones se producen en tres fases consecutivas.

Primer período de reactividad. Dura en general de 15 a 30 minutos. Se inicia con cambios de predominio simpático, destacando la taquicardia, labilidad de la frecuencia cardíaca, respiraciones irregulares, quejido espiratorio, aleteo nasal, retracción torácica, oscilaciones de la temperatura corporal, aumento del tono e hipermotilidad. La actividad del parasimpático se inicia a los 15 minutos de vida con ruidos intestinales y presencia de secreciones en la boca. En este período se aconseja iniciar el proceso de lactancia, colocando al RN en el pecho de su madre para aprovechar esta fase de "alerta". El RN tiene ya en estos minutos la facultad de sentirse atraído por las formas redondeadas y contrastadas, lo que explicaría su tendencia a aproximarse a la areola hiperpigmentada del pecho de su madre, y la capacidad olfativa de captar estímulos olores emitidos por el pezón.

Intervalo de reposo. Abarca hasta la primera hora de vida, caracterizándose por una desaparición de la reactividad anteriormente descrita. La frecuencia cardíaca disminuye, manteniéndose relativamente cons-

tante, y la frecuencia respiratoria desciende, si bien en ocasiones permanece acelerada pero sin distrés. El peristaltismo intestinal es a veces marcado. Se puede describir como período de sueño.

Segundo período de reactividad. Continúa hasta las 6 horas de vida, caracterizándose por la presencia de los fenómenos descritos durante el primer período, pero quizás más llamativos. Así aparecerán taquicardia, cambios de coloración de la piel, tendencia a arcadas y vómitos, ruidos intestinales, expulsión de meconio y aparición de respuestas a estímulos exógenos y endógenos. A medida que este período va concluyendo, el RN aparenta una mayor estabilidad, está con mejor disposición para ser alimentado y finaliza el período de transición.

TRANSICIÓN COMPLICADA

Hay perturbación en la secuencia de los períodos descritos en la transición normal. Esta alteración vendrá motivada por una anomalía de los factores imprescindibles para conseguir una transición normal, como son el ambiente fetal (enfermedades, infecciones, medicación materna), la madurez fetal (reacción más lenta a mayor inmadurez) y las alteraciones que presente el RN secundarias al parto (pérdida de bienestar fetal) o por patología propia (malformaciones, infecciones, metabopatías, anemia). Como se comprende, esta transición complicada o retardada será esperada siempre que se asista a un parto de riesgo elevado. Existen con frecuencia "situaciones intermedias" en las que algunos RN pueden presentar síntomas no muy alarmantes, como distrés respiratorio moderado, inestabilidad térmica o cifras de glucemia discretamente bajas. Estos niños deben ser observados para determinar si son síntomas transitorios, que pueden considerarse variaciones de una transición normal, o pueden indicar el comienzo de una enfermedad. Los neonatos con enfermedades infecciosas, respiratorias, cardíacas o neurológicas, pueden inicialmente mostrar una sintomatología similar a los que presentan alteraciones moderadas del período transicional. Una buena historia clínica, anteparto, intraparto y también que analice la secuencia de la sintomatología en el postparto, una exploración clínica minuciosa y la progresión de los síntomas, alertarán sobre la posibilidad de que exista una enfermedad subyacente.

Dificultad respiratoria. Es uno de los síntomas más frecuentes de enfermedad neonatal, especialmente en el período de transición. La taquipnea y el distrés respiratorio pueden expresar una incapacidad del pulmón neonatal para adaptarse a la vida extrauterina o ser signo de obstrucción o malformación de la vía aérea. Si no recibe tratamiento, la dificultad respiratoria compromete la oxigenación de los tejidos, el intercambio de dióxido de carbono y provoca hipertensión pulmonar. La diferencia entre una transición discretamente complicada y una enfermedad respiratoria más grave vendrá determinada por la importancia y duración de los síntomas. No es infrecuente que RN incluso a término de 37-38 semanas o nacidos por cesárea presenten en las primeras horas de vida signos de dificultad respiratoria moderada, con taquipnea superior a 100 respiraciones por minuto, en ocasiones acompañadas por quejido espiratorio y otros signos de dificultad respiratoria, que incluso pueden requerir oxigenoterapia durante unas horas y presenten una acidosis respiratoria moderada, con $PaCO_2$ superiores a 60 mmHg. Habitualmente la causa de este distrés es la *taquipnea transitoria o pulmón húmedo*. Otros, con una enfermedad de base grave, como sepsis, aspiración de meconio, neumotórax, enfermedad de las membranas hialinas, hipertensión pulmonar persistente o anomalías congénitas, van a presentar síntomas más alarmantes y durante un período de tiempo más largo (véase cap. 2.8).

Sintomatología cardiovascular. Puede aparecer en estas primeras horas de vida. La clínica de un neonato afecto de cardiopatía congénita y el momento en que se presenta depende del tipo de malformación (véase cap. 17.1). Muchas cardiopatías se mantienen asintomáticas durante días o incluso semanas, pero algunas pueden debutar ya clínicamente en las primeras horas de vida. Otros problemas pueden iniciar su sintomatología inmediatamente tras el nacimiento, como los casos de *hydrops fetalis*, anemia grave, miocardiopatía, disfunción miocárdica secundaria a

formas graves de pérdida de bienestar fetal o arritmias cardíacas como el bloqueo cardíaco congénito. El neonato con una enfermedad cardíaca de base o con algún compromiso en la transición de la circulación fetal a la circulación "tipo adulto" puede presentar una sintomatología parecida a la que se observa en una neumopatía, aunque hay algunos síntomas que pueden hacer sospechar un problema cardíaco, como cianosis central, palidez o color grisáceo, soplo cardíaco o arritmia cardíaca. La *cianosis central*, que habitualmente indica hipoxemia, puede ser tanto de origen respiratorio como cardíaco, aunque también se describe en otras entidades como la poliglobulia, depresión del sistema nervioso central, enfermedad neuromuscular o metahemoglobinemia. Es un signo de gravedad y el RN debe ser inmediatamente evaluado. Una *palidez persistente* en la fase de transición es otro hallazgo que requiere una valoración inmediata. Con frecuencia puede ser el signo de una anemia aguda, en ocasiones con un hematocrito inicial "falsamente normal" hasta que se produce la hemodilución, o de una anemia crónica, pero también puede observarse por vasoconstricción periférica en acidosis fetales graves, sepsis y en otras situaciones de bajo gasto cardíaco, en ocasiones con un tinte blanco-grisáceo de piel y mucosas. Obviamente, el tratamiento será distinto en las diferentes situaciones. La efectividad de la circulación sistémica puede ser evaluada en este período mediante la *prueba del relleno capilar y la medición de la presión arterial*. Un relleno capilar lento, superior a tres segundos, o la comprobación de hipotensión arterial, puede indicar una enfermedad grave como sepsis, hipoxia de diferentes causas, enfermedad cardiovascular o alteración grave del SNC. El hallazgo de un *soplo cardíaco* en la auscultación de las primeras horas de vida frecuentemente esta provocado por las turbulencias de la adaptación circulatoria del neonato (cierre del ductus y del foramen oval), pero cualquier soplo que se acompañe de cianosis, dificultad respiratoria, mal color o signos de insuficiencia cardíaca es indicación de una aproximación diagnóstica urgente. Las *alteraciones del ritmo cardíaco* deben ser evaluadas. Las extrasistolas supraventriculares aisladas o en pequeñas salvas se auscultan con cierta frecuencia tras el parto. La mayoría de veces son transitorias y se suponen asociadas a una cierta inmadurez del tejido de conducción cardíaco, favorecidas por la liberación de catecolaminas en el momento del parto, aunque deben ser estudiadas para descartar enfermedades del tipo del síndrome de Wolf-Parkinson-White y otros síndromes de preexcitación. Una bradicardia persistente por debajo de 80 latidos por minuto puede ser un signo de bloqueo cardíaco congénito. Formas menos graves de bradicardia se observan en casos de pérdida de bienestar fetal con hipoxia intrauterina.

La *hipertensión pulmonar persistente* neonatal es una alteración cardiopulmonar típica de este período de la vida. Ocurre cuando la vascularización pulmonar genera una presión alta que repercute en el ventrículo derecho y provoca un cortocircuito a través del foramen oval y el ductus arterioso. Al llegar menos sangre al pulmón se genera mayor hipoxemia, que a su vez perpetúa la vasoconstricción pulmonar y la entrada en un círculo vicioso. Esta situación puede ser desencadenada por cualquier entidad clínica que provoque hipoxia, hipotensión o hipercarbia, como es el caso de aspiración de meconio, enfermedad de las membranas hialinas y otras neumopatías, cardiopatías congénitas, malformaciones como la hernia diafragmática congénita, sepsis, pérdida de bienestar fetal y otras. También se describe en madres que han recibido tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, con efecto antiprostaglandínico, del tipo del diclofenaco, que desencadenan restricción del ductus arterioso fetal y consecuente hipertensión pulmonar de inicio prenatal (véase cap. 17.15).

Sintomatología neurológica. Requiere una valoración cuidadosa ya que, en el período de transición, el RN puede presentar síntomas neurológicos que habitualmente acompañan a alteraciones graves. En los casos de pérdida de bienestar fetal, con hipoxemia intraútero, pueden aparecer anomalías del tono (hipotonía o hipertonía), de la conciencia, en forma de coma, y convulsiones. Las malformaciones congénitas del sistema nervioso en ocasiones ya son muy llamativas en el momento del parto, pero pueden debutar en las primeras horas de vida con alteraciones del

tono, de los reflejos o del sensorio. También en partos distócicos, con extracciones fetales difíciles por macrosomía, se describe sintomatología neurológica que puede comenzar en el período de transición, asociada a hemorragias intracraneales, fracturas de cráneo o lesión de los plexos nerviosos, como la parálisis braquial.

Hipoglucemia. Debe ser conocida y tratada de forma inmediata para evitar sus consecuencias. La mayoría de neonatos que la presentan pertenecen a grupos de riesgo (véase cap. 2.8) y esto permite muchas veces hacer un diagnóstico precoz de ella.

Actitud diagnóstico-terapéutica en la transición complicada

Se necesitan una serie de cuidados desde el momento del nacimiento, o cuando se detecte alguna alteración. Es obligado el ingreso en una unidad de observación, que puede estar ubicada en el mismo nido junto a la madre de aquellos RN que, por su gravedad, no requieran ser trasladados inmediatamente a la Unidad de Patología Neonatal o directamente a la sección de Cuidados Intensivos Neonatales. Se colocará el RN en un ambiente térmico neutro y se controlarán los parámetros más importantes que puedan indicar una transición complicada: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura axilar, gasometría y equilibrio ácido-base, ionograma, glucemia, calcemia y hematocrito. Se procurará una correcta hidratación, oral o parenteral, y una alimentación precoz si no existe una contraindicación formal y siempre que el niño haya estabilizado sus funciones.

La duración de la observación dependerá de la evolución. Si es normal, se considera suficiente 24 horas. En caso de presentarse datos patológicos, es necesario su traslado a la Unidad de Patología Neonatal.

Interrelación padres-recién nacido. El nacimiento de un hijo es un motivo de alegría pero, a su vez, es un momento que genera ansiedad y el deseo inmediato por parte de la familia de saber que su hijo está sano. En caso de que surjan dificultades en el período de transición, especialmente si éstas no eran previsibles anteparto, o si aparecen signos que hacen sospechar una enfermedad grave, se genera una situación de crisis, angustia, culpabilidad, sensación de fracaso y, en no pocas ocasiones, reproches al equipo médico. Como se indicó en el capítulo 2.2, tiene gran importancia el proceso de *vinculación entre el padre, la madre y su hijo*. Este proceso se inicia en el momento en que la pareja decide tener un hijo y planifica el embarazo. Etapas posteriores de la vinculación serán la confirmación de la gestación y aceptación de la misma, la experimentación de los movimientos fetales y el comienzo de la aceptación del feto como un nuevo ser. Después del nacimiento, la vinculación tendrá lugar al ver al niño, tocarlo, cuidarlo y, finalmente, aceptarlo como una persona separada. La vinculación puede alterarse si el RN debe ser separado de sus padres, habitualmente por requerir ingreso. En esta circunstancia es conveniente que el padre y la madre visiten frecuentemente a su hijo, y siempre que lo deseen. Se considerarán *progenitores con alto riesgo de fallo de la vinculación* aquellos que efectúen visitas infrecuentes y por períodos breves, estén atemorizados, hagan pocas preguntas al personal sanitario o sean hostiles o irritables. En estos casos se describe un mayor riesgo posterior de maltrato infantil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Briton JR. The transition to extrauterine life and disorders of transition. *Clin Perinatol* 1998; 25: 271-94.
- Friedman MA, Spitzer AR. Discharge criteria for the term newborn. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 599-618.
- Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999; 26: 585-601.
- Krauel X. Adaptación al nacimiento. En: Natal A, Prats J. Manual de Neonatología. Madrid: Mosby, 1996. p. 31.
- Wan H, Xu Y, Ikegami M et al. Foxa2 is required for transition to air breathing at birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14449-54.

2.11 Embarazo de riesgo elevado

J.M. Lailla-Vicens

Como en todos los capítulos, también en este tema aparecen nuevos conceptos. Por ejemplo, hay abundante bibliografía acerca de un nuevo factor de riesgo en el embarazo: la fertilización asistida. Asimismo, la difundida y generalmente bien tolerada anestesia epidural puede producir en la madre una situación de hipotensión arterial o hipoxemia, con posible repercusión en el feto y neonato, con signos de hipoxia. Para más datos, consultar bibliografía.

Las demás consideraciones etiológicas son en buena parte comparadas, como tantas otras actividades asistenciales, docentes y científicas, por el neonatólogo y el obstetra, como se pudo comprobar en el capítulo 2.8 de RN de riesgo. Parece de especial interés conocer, además del enfoque del neonatólogo, la opinión de primera mano del obstetra, lo que es una nueva aportación en este Tratado.

Definición

Se define el embarazo de riesgo elevado como aquella gestación en la que está significativamente elevada la posibilidad de lesión, daño o muerte, tanto del feto y del neonato como de la madre. A esta situación se puede llegar a través de diversos factores etiológicos, que acortan la duración del embarazo, alteran la nutrición fetal, producen enfermedad del embrión o feto o bien malformaciones. Las consecuencias pueden ser, asimismo, de una tasa más alta de discapacidad física, sensorial o psíquica, en el futuro nuevo ser.

Para hacer esta clasificación de una gestación es necesario realizar un estudio cuidadoso de todos aquellos factores, tanto desde el punto de vista médico, como social o ambiental, que inciden en la mujer gestante desde antes del embarazo hasta el momento del parto. De forma habitual se considera que *no hay gestación sin riesgo*. Por ello cuando no se encuentra ningún factor de los conocidos como de riesgo, se habla de "gestación de bajo riesgo". Sin embargo, aproximadamente el 25% de complicaciones del embarazo aparecen en este grupo de gestantes, lo que debe ser un estímulo para un seguimiento más cuidadoso de todo embarazo, a pesar de su condición de período totalmente fisiológico.

Embarazo de riesgo medio

Desde el punto de vista asistencial se introduce actualmente el concepto de *embarazo de riesgo medio*, con la única finalidad de indicar que existen pacientes que, sin llegar a ser de alto riesgo, tienen una mayor probabilidad que la población normal de sufrir alguna complicación durante el embarazo y parto y, por consiguiente, merecen una atención asistencial más especializada.

Los *indicadores de riesgo medio* son:

- Gestación en mujeres con edad inferior a los 17 años o superiores a 38 años.
- Estatura baja, por debajo de 1,45 m.
- Obesidad al inicio de la gestación. Índice de masa corporal, por encima de 30 kg/m² y sin llegar a 40.
- Defectos pélvicos evidentes o conocidos.
- Condiciones socioeconómicas desfavorables.
- Fumadora habitual, sin considerar el número de cigarrillos/día.
- Multiparidad, es decir, mujer que ha dado a luz con anterioridad cuatro o más fetos viables.
- Esterilidad previa.

- Período intergenésico inferior a los 12 meses.
- Embarazo no deseado.
- Control insuficiente del embarazo, con menos de cinco visitas.
- Paciente con riesgo laboral, entendiéndose como tal, cuando la paciente trabaje en un ambiente susceptible de perjudicar la buena evolución de la gestación.
- Patología del embarazo: hemorragias en la primera mitad del embarazo, cardiopatías leves, situaciones anémicas persistentes, diabetes gestacional, incremento excesivo o insuficiente de peso materno, infecciones urinarias de repetición, bacteriuria asintomática, infecciones de transmisión genital.

En algunos protocolos se considera también a una gestante como de riesgo medio cuando, por sus antecedentes obstétricos o por la presencia de una situación o posición fetal determinada, se prevé la probabilidad de tener que realizar una cesárea. Son los casos de pacientes con dos cesáreas anteriores, o bien portadoras de fetos en situaciones oblicuas o transversas persistentes o en posición de nalgas.

Embarazo de alto riesgo

El *embarazo de alto riesgo* conlleva una mayor probabilidad de complicaciones durante el embarazo y el parto y también una necesidad de que esta gestante deba ser atendida en un centro con mayores recursos sanitarios, tanto para la madre como para el RN.

Los *indicadores de un embarazo de alto riesgo* son:

- Historia obstétrica desfavorable, en especial antecedentes de procesos graves en embarazos anteriores que han podido ocasionar un severo riesgo para la madre o la pérdida de fetos viables o secuelas importantes en RN. Muertes perinatales recurrentes.
- Malformaciones uterinas, indiferentemente si han sido o no reparadas quirúrgicamente.
- Embarazos múltiples.
- Embarazo con sospecha de malformación fetal.
- Obesidad mórbida al inicio de la gestación con IMC > 40 kg/m².
- Patología asociada: gestante diabética, estados hipertensivos del embarazo, cardiopatías moderadas y graves, situaciones anémicas evidentes, enfermedades respiratorias de tipo obstructivo o restrictivo, infecciones graves, drogadicción, trastornos de la placentación, amenaza de aborto y parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal, rotura prematura de membranas, isoimmunización (véase cap. 2.13).

En alguna gestante pueden coincidir dos o más factores de riesgo; en estos casos se considerará siempre el de mayor nivel. Cuando la coincidencia sea con factores del mismo grupo se considerará a la gestante como de un riesgo superior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cararach Ramoneda V. Factores psicosociales y embarazo. En: Fabre E. Grupo de trabajo sobre asistencia al embarazo normal. Manual de asistencia al embarazo normal. Sección española de Medicina Perinatal, 1993. p. 207-22.
- Fabre E, González de Agüero R, Agustín JL. Embarazo de alto riesgo. Mortalidad perinatal. En: González Merlo J, de Sol R. Obstetricia. 4ª ed. 1992. p. 619-59.
- Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BH et al. The preterm prediction study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 643-6.
- Hansen LM, Kurinczuk JJ, Bower C et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 250-5.
- Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. 2ª ed. 2004.
- Sibai BM. Management of high-risk pregnancy. *Clinic Perinatol* 2004; 31: 677-868.
- Smith GCS, Pell JP, Cameron AD et al. Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *JAMA* 2002; 287: 2684-90.
- U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.

2.12 Traumatismos fetales y neonatales

E. Narbona, I. Claret

En el feto y RN el parto puede producir lesiones incluso con una asistencia correcta. Si aparecen hay que explicar bien a los padres su significación y causas, para que las comprendan y eviten reclamaciones. Todavía los traumatismos del RN aparecen con una frecuencia del dos al siete por mil. Su significación clínica es muy diversa: desde los traumas considerados fisiológicos o para fisiológicos, hasta las más grandes catástrofes traumáticas consecuencia, en la mayoría de ocasiones, de graves distocias, que pueden conducir a la muerte del RN o dejar secuelas de mayor o menor relieve clínico, unas veces de manifestación precoz, otras en períodos más avanzados de la infancia. La evolución conceptual y, sobre todo, los progresos en la obstetricia, han aconsejado evitar el término clásico de traumatismos obstétricos y sustituirlo por el de traumas del feto y RN, ya que hay una patología traumática neonatal que no se limita al alumbramiento, sino que a veces se inicia en la época intrauterina y en parte ligada a la nueva yatrogenia por la actual sofisticación de la obstetricia y perinatología. Asimismo, existen algunas posibilidades de traumatismo postnatal, en un amplio sentido (físico, térmico, químico, acústico).

TRAUMATISMO PARAFISIOLÓGICO

En todo parto existe un cierto trauma fisiológico motivado por las presiones y la hipoxia que fisiológicamente soporta el feto a la salida del canal del parto que tiende a ser compensada, entre otros mecanismos, por la existencia de hemoglobina fetal, con gran apetencia por el oxígeno. Los ejemplos más frecuentes son: 1) *caput succedaneum* o tumor de parto. Consiste en una bolsa serosanguinolenta subaponeurótica en la parte de procedencia que sale primero al exterior, generalmente la cabeza, donde, además, aparecerá un acabalgamiento de los parietales, que reduce las dimensiones de la fontanela anterior e incluso llega a cerrarla. Se produce por un efecto de ventosa, ocasionado por la desproporción existente entre la presión intrauterina y la atmosférica (la presión de vacío durante el parto normalmente oscila entre 250 y 330 mmHg; cuando llega a 500 motiva hemorragias capilares). Aparece, en consecuencia, una salida de exudado de los vasos, cuando el efecto aspiratorio es mayor se rompen y se produce un cefalohematoma, por ello, se tiende a considerar al *caput* como una forma mínima o previa del cefalohematoma. El tumor de parto cede en 12-24 horas y no deja ninguna secuela; 2) *hiperostosis "fisiológica"*. Producida por una contusión mínima sobre hueso, se manifiesta por un engrosamiento limitado del periostio, localizándose principalmente en los huesos largos; 3) *tumefacción de las zonas de presentación*. El edema de genitales o de nalgas es propio de los partos podálicos. En los partos de cara se aprecia tumefacción edematosa de la misma, a veces muy intensa; 4) *hemorragias subconjuntivales*. Se observan con bastante frecuencia en forma de anillo rojo pericorneal; 5) *petequias*. Son posibles en las partes de presentación o de procedencia, sin mala significación pronóstica; se acompañan siempre de una exploración física normal y sin historia perinatal valorable.

TRAUMATISMO PATOLÓGICO

Como causas generales se distinguen:

Primitivas. En primer lugar *dependientes del feto*, ya que existe una serie de anomalías congénitas que predisponen al traumatismo (osteogénesis imperfecta, hidrocefalia, craneostenosis congénita, tumora-

ciones como los teratomas, etc.); asimismo, la prematuridad, los postmaduros y los macrosomas, por sus características especiales, dan una mayor incidencia de traumatismos. En segundo lugar, *dependientes de la madre*, en cuanto la forma de la pelvis es factor esencial en la provocación de traumatismos, así como las alteraciones placentarias; todas las causas de distocia (primíparas añosas), junto con la duración del parto (menos de 5 horas) influyen notablemente en la aparición de traumas obstétricos, sobre todo de tipo funcional. En la patología actual no hay que olvidar los frecuentes accidentes automovilísticos de las gestantes, causantes de fractura craneal fetal y otras lesiones. La mayoría de estas causas primitivas producen traumatismos fetales, mientras las que siguen ocasionan, ante todo, traumas en el RN.

Secundarias o yatrógenas. Entre ellas y actuando de forma directa estarían las *instrumentales*, como las lesiones en la biopsia corial, amniocentesis, por las cucharas del fórceps, por la aplicación del "vacuum extractor", lesiones incisivas por el bisturí en la cesárea, o la excepcional aparición de un absceso en cuero cabelludo secundario a la microtoma de sangre fetal en el curso del parto o a la aplicación de electrodos. Las *maniobras manuales* en partos distócicos pueden provocar lesiones de parálisis por elongación de plexos o fracturas óseas. Numerosos medicamentos recibidos por la madre conllevan un *trauma farmacológico* en el feto y RN, con efectos desfavorables muy diversos: los occitócicos provocan contracciones uterinas violentas y partos rápidos, los anticoagulantes acentúan la tendencia hemorrágica, los barbitúricos y anestésicos, a través de la depresión nerviosa, conducen a la hipoxia y sus consecuencias. A todo ello cabe añadir algunas circunstancias *fisicoquímicas*, como el mal control de la temperatura ambiental (frío, calor) o la conjuntivitis química por el método clásico de Credé.

ESTUDIO CLÍNICO

Aparte la distinción cronológica (preparto, intraparto o postparto) y etiológica (primarios, secundarios), ya citada antes, los traumatismos se clasifican en: a) *funcionales*: suelen incluir algunas formas del síndrome de daño cerebral, la enfermedad hemorrágica, las ictericias patológicas y ciertos trastornos respiratorios y metabólicos (todos ellos se estudian en otros capítulos), y b) *orgánicos*: que se reflejan por una alteración orgánica, predominando las lesiones de la piel, tejido muscular, tejido óseo, sistema nervioso, órganos internos y órganos de los sentidos:

Traumatismos fetales preparto

Destacan las complicaciones que puedan presentar en el curso de procedimientos instrumentales practicados y los traumatismos accidentales.

Biopsia corial. Además de aborto, puede producir malformaciones en extremidades y otros puntos del organismo.

Amniocentesis. Son posibles la hemorragia placentaria y el traumatismo fetal, que aumentan con la progresión del embarazo. La punción de la placenta o, incluso en ocasiones, del feto, origina una *transfusión placentaria*, según diferentes estadísticas en el 4 a 11% de las amniocentesis lo suficientemente intensas como para producir la muerte por la anemia intensa que origina. Se ha demostrado en algunos estudios que el sangrado está presente en hasta un 38% de los casos en menor intensidad, pero siendo suficiente para producir desprendimientos mínimos de placenta, aunque no se ha podido demostrar una mayor frecuencia de desprendimientos de placenta completos en las embarazadas sometidas a amniocentesis. En ocasiones la amniocentesis origina diversos tipos de punciones o erosiones cutáneas. La *punción del feto* constituye un raro hallazgo e incluso, en la mayoría de ocasiones, tiene poca o ninguna significación, ya que el rápido crecimiento y cicatrización fetal no permite evidenciar lesión al nacimiento. En raras ocasiones se pueden producir lesiones, como perforación de la vena umbilical con pérdida de sangre y feto muerto al nacer, o perforaciones de bazo e hígado, con la subsiguiente pérdida hemática. Aportaciones más recientes incluyen la posibilidad de neumotórax, neumopericardio, trauma ocular, gangrena de brazo y fís-

tula arteriovenosa. La experiencia y la ecografía han disminuido la incidencia de traumatismo, pero permanece el riesgo potencial, por lo que el diagnóstico prenatal utiliza cada vez más las técnicas menos agresivas, como la ecografía de alta definición y los análisis en sangre materna, incluidas las células fetales existentes en ella mediante el test de Kleihauer-Betke.

Lesiones intrauterinas. Pleura, pericardio, vejiga, hígado, intestino y canal espinal fetales, pueden ser puncionados sin consecuencias, pero también han sido reportados casos de fetos muertos, lesiones del cordón umbilical, infección del feto (a destacar) y del útero, perforación intestinal con gangrena y peritonitis meconial, laceraciones de bazo, hemotórax y neumotórax a tensión con fístula broncopleuraleal.

Traumas accidentales. Todo tipo de contusión, puñalada o disparo efectuado sobre la madre, puede repercutir sobre el feto. Han sido descritos casos de proyectil en cavidad oral fetal e incluso deglutido y defecado o situado junto a la espina dorsal fetal o cualquier otra zona. Todo tipo de herida en el abdomen materno por arma blanca puede lesionar el feto. El 7% de los accidentes de tráfico afectan a mujeres embarazadas con una tasa de mortalidad materna del 8-16% y una mortalidad fetal del 57%. El parto puede, además, verse alterado en los casos en que se produce una fractura del anillo pelviano.

TRAUMATISMOS FETALES INTRAPARTO

Su causa se supone localizada en el momento del parto.

Traumatismos cutáneos

Por circunstancias fortuitas, muy rara vez en una cesárea, el bisturí llega a la piel del feto y le motiva una herida. Más frecuentemente se observan marcas del fórceps, señales características en las zonas donde hace presa, a veces verdaderas heridas contusas de cierta importancia con peligro de necrosis e infección. En ocasiones pueden apreciarse quemaduras accidentales, en especial inmediatamente después del parto (calentamiento durante la reanimación, baño incorrecto). Las petequias en cara y cuello son benignas.

Adiponecrosis subcutánea del recién nacido. Es la necrosis del tejido celular subcutáneo. Se observa a nivel de mejillas (Fig. 2.12.1), nalgas, espalda y, a veces, en muslos. Consiste en placas redondeadas, como monedas grandes, en las cuales se comprueba por palpación una zona dura, infiltrada, recubierta por una piel algo enrojecida y adherida a ellas; en casos más excepcionales pueden ser unas placas de mayor tamaño, que ocupan gran parte de las nalgas o de la espalda. Es debida a la isquemia producida por compresión prolongada del tejido graso con los relieves óseos de la madre, por la acción del fórceps o por la presión de las manos del tocólogo y también por la acción del enfriamiento, como ocurre en algunos lactantes ya mayorcitos que, por la acción del frío, a veces presentan placas de endurecimiento parecidas a las del RN, pero siempre más leves y sin tendencia a la necrosis. En algún caso estas placas se abren al exterior con eliminación de un material semejante a grasa necrosada, aunque su pronóstico es bueno, regresando sin tratamiento específico. Muy raramente puede observarse la calcificación. Hay que distinguir estas lesiones del escleredema y esclerema, en prematuros, y de las adiponecrosis por inyección medicamentosa (gluconato cálcico, perfusiones hipertónicas).

Necrosis cutánea. Se observa sobre todo en nalgas y extremidades de los dedos. En ambos casos el mecanismo principal es la alteración vascular y gangrena. El cuadro suele ser muy grave. Entre sus causas, no siempre bien conocidas, deben recordarse la inyección de analépticos y otras sustancias en los vasos umbilicales, cabellos o guantes de lana, que pueden comprimir y, con más frecuencia, los síndromes de coagulación intravascular, localizada o difusa. También se observan trombosis y embolias en RN afectos de deficiencias congénitas (véase cap. 2.17), poliglobulia, cardiopatía congénita y deshidratación, siendo más frecuentes en los hijos de madre diabética. El tratamiento se limita, casi siempre, al



Figura 2.12.1. Placa de adiponecrosis en la mejilla.

cuidado de las secuelas. Puede ensayarse la embolectomía y la trombec-tomía, cuando se afectan grandes arterias y siempre que puedan practi-carse precozmente.

Traumatismos musculares

Todo tipo de lesión muscular, como desgarro fibrilar, ruptura, elon-gación, arrancamiento o hematoma, puede apreciarse en cualquier zona del organismo pero, evidentemente, existe un punto de elección para su presentación: el cuello, por su especial situación entre la cabeza y el cin-turón escapular, las dos máximas dificultades al paso por el canal del parto.

Hematoma del esternocleidomastoideo. Es la lesión más conocida con características propias bien definidas (0,14% de todos los nacimien-tos). Si bien se ha invocado un factor traumático intraparto, éste no parece cierto, ya que se presenta también en RN de cesárea, por lo que actual-mente se atribuye a factores mecánicos intrauterinos en posiciones feta-les difíciles. Se presenta esta anomalía como una tumoración (*nódulo de Stroemayer*) unilateral, localizada en la parte media del músculo, gene-ralmente de forma y tamaño de una aceituna, de consistencia dura y con movilidad en sentido transversal, pero no vertical. Esta movilidad permite el diagnóstico diferencial con las tumoraciones congénitas del cuello, adenopatías y quistes. El *pronóstico* es bueno, pues la reabsorción espontánea del hematoma es la regla general en el espacio de unos seis meses. Raramente da lugar a fibrosis muscular y tortícolis secundaria (en algunas estadísticas en el 9% de los casos); cuando ésta aparece pre-cozmente, en general, es debido a la existencia previa de fibromatosis muscular (*tortícolis congénita*).

Tratamiento. Inicialmente deberá hacerse fisioterapia con movili-zaciones de la cabeza en sentido de rotación, y considerar el tratamiento quirúrgico, si al cabo de 6-9 meses de fisioterapia persiste el engrosa-miento a tensión del músculo.

Síndrome de aplastamiento. Ocurre si el parto ha sido muy trau-mático, apareciendo mioglobinuria, insuficiencia renal aguda, coagu-lación intravascular difusa y muerte. La frecuente lesión muscular sub-clínica, por afectación miofibrilar, se refleja en el aumento de la creatinfosfoquinasa en el suero del RN, especialmente tras el parto de nalgas y cesárea de urgencia por imposibilidad de expulsión fetal.

Lesiones osteocartilaginosas

Cefalohematoma. Es el cuadro más frecuente. Se trata de una tumo-ración de consistencia blanda y gran volumen, que se aprecia al segundo o tercer día del nacimiento, siguiendo, generalmente, al *caput suceda-neum* propio del primer día. La tumefacción será casi siempre única (Fig.



Figura 2.12.2. Cefalohematoma neonatal en su localización parietal unilateral típica.

2.12.2), a veces bilateral y excepcionalmente múltiple, y se produce por una colección sanguínea subperióstica circunscrita siempre a la superficie de un hueso craneal, generalmente al parietal de un lado, a diferencia del hematoma difuso del cuero cabelludo (Fig. 2.12.3), que es subaponeurótico, y del higroma subgaleal, consistente en la acumulación de LCR en el espacio subaponeurótico, debido a ruptura meníngea por fractura craneal. El diagnóstico del último puede confirmarse por cisternografía isotópica. Con frecuencia tiene resolución espontánea, debiéndose suturar la dura cuando esto no ocurre, ya que puede desarrollar un quiste leptomeníngeo. La patogenia del cefalohematoma radica en una ruptura vascular originada por causas múltiples, semejantes a las aludidas a propósito del tumor de parto. A veces se demuestran fracturas lineales subyacentes, más frecuentes en el cefalohematoma bilateral, pero de evolución benigna. En ocasiones, de forma residual, quedan lesiones pseudoquisticas, que se prestan a confusión, incluso en la edad adulta, con lesiones productivo-destructivas del cráneo. Al reducirse la tumefacción gradualmente en el plazo de 2-8 semanas, disminuye su consistencia central, al mismo tiempo que se percibe un anillo duro en toda su periferia. Esto puede llevar a la confusión con dehiscencias óseas, fracturas craneales y, en especial, con el encefalocele (es pulsátil, aumenta con el llanto). Es frecuente una hiperostosis residual en el lugar del hematoma, que persiste durante meses. Se han demostrado casos en que el cefalohematoma está presente previo al parto, indicando que existen otras causas distintas al propio traumatismo del nacimiento.

Debe vigilarse la aparición de una hiperbilirrubinemia en la fase de reabsorción del hematoma, que si éste es de gran tamaño, puede alcanzar cifras importantes que pueden requerir un tratamiento más agresivo.

Tratamiento. Generalmente no es necesario. Cuando hay fracturas deberán vigilarse por la posibilidad de evolucionar hacia una fractura progresiva. No está indicada la punción ni la aspiración, por el peligro de sobreinfección con formación de un absceso. En los casos con fenómenos evidentes de infección o en las formas más graves, que motivan con frecuencia ictericia por su reabsorción, sería dudosa la punción y evacuación del hematoma, siempre en condiciones de asepsia rigurosa. Han existido intentos de tratarlo con vendaje compresivo. Si es muy grande incluso puede dar anemia aguda que precise transfusión. Para calcular la sangre acumulada se tendrá presente que aproximadamente es de 35 mL por cada centímetro de aumento en el perímetro craneal. Para evitar la infección de las posibles lesiones cutáneas, se tratarán con antibióticos. La posible ictericia se tratará según la hiperbilirrubinemia que presente.

Traumatismos del esqueleto

Fracturas craneales y faciales. Pueden aparecer ya intrauterinamente por la compresión sobre el promontorio del sacro, y a veces por un trauma materno abdominal o pelviano. Las más graves son las occipitales. En la mayoría de ocasiones son lineales, pero cuando el trauma es intenso se acompañan de hundimiento. Esta complicación obliga a una intervención lo más precoz posible. **Fracturas de la cara:** son raras, afectando principalmente al maxilar inferior y, sobre todo, nasales. Es conveniente su diagnóstico precoz para evitar asimetrías faciales o dificul-

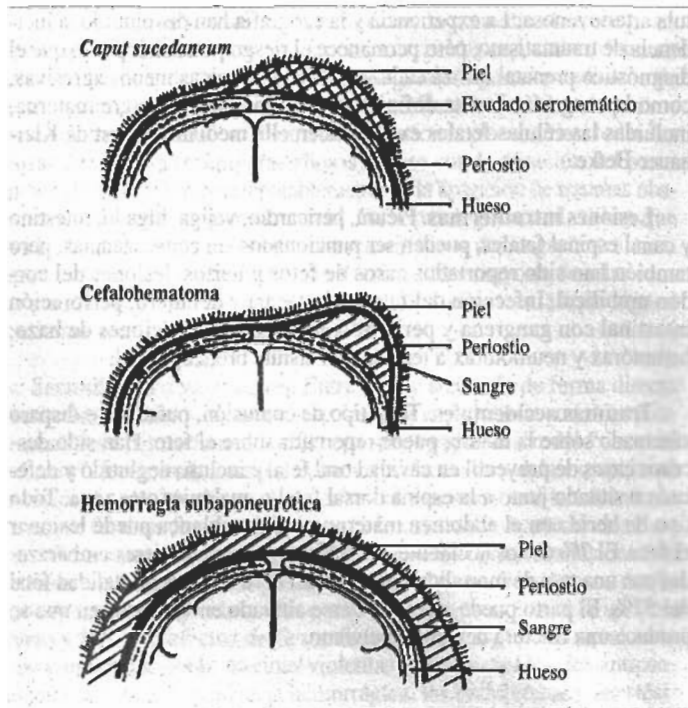


Figura 2.12.3. Diferencias anatómicas entre la hemorragia subaponeurótica difusa del cuero cabelludo (abajo) y el caput succedaneum (arriba) y cefalohematoma.

tad para la respiración. **Luxación del cartílago triangular del septo nasal:** es frecuente por depresión durante el parto, siendo fácil el diagnóstico por inspección y, si hay dudas por rinoscopia. El tratamiento consistirá en su reposición en el surco del vómer antes del tercer día de vida mediante un espéculo nasal y aplicador; si no se hace así, pueden aparecer fibrosis, hemorragia, anomalías de los centros de osificación, alteración estética y dificultad respiratoria.

Fracturas costales. Habitualmente son secundarias a una reanimación, si bien hay que pensar en la osteogénesis imperfecta o en otro síndrome de fragilidad ósea, sin olvidar el maltrato infantil.

Fractura de clavícula. Es la más frecuente. Aparece, según algunos trabajos, en un 1,5-2% de los partos, no siendo raro que pase desapercibida, porque apenas da síntomas funcionales. Al explorar el reflejo de Moro podrá verse asimetría en el abrazo y, por palpación, se suelen notar tumefacción y crepitación. En las fracturas completas con desplazamiento destaca, junto a la posible irritabilidad del RN, la disminución de la movilidad en la extremidad superior del lado correspondiente. A veces, al pasar varias semanas, se aprecia una pequeña tumoración hasta del tamaño de una castaña, que indica la existencia de un callo óseo hipertrófico (común a todas las fracturas neonatales), estadio de reparación de una fractura que había pasado desapercibida. La curación se produce sin tratamiento, pero habitualmente se procede a una inmovilización del brazo y del hombro durante 3 semanas.

Fracturas de húmero. Las diafisarias siguen un curso similar a las de la clavícula, con fácil tendencia a la curación en unos 14-21 días. La fractura epifisaria, con desprendimiento de la epífisis y derrame articular, cursa con sintomatología parecida a la parálisis braquial obstétrica, es decir, el niño tendrá el brazo extendido en aproximación y rotación interna, con actitud característica de "aleta de pescado". La sensibilidad no se afecta y la radiografía suele poner de manifiesto el desprendimiento epifisario, aunque es de valoración difícil, pues el núcleo de osificación puede no ser visible al nacimiento. El tratamiento es el mismo de la parálisis braquial.

Fractura de fémur. Relativamente frecuente y benigna, ya que no produce acortamiento, no deja secuelas y se consolida con un gran callo.



Figura 2.12.4. Fractura diáfisaria del fémur derecho en el recién nacido.

Puede ser también diáfisaria (Fig. 2.12.4) o epifisaria. El desprendimiento epifisario superior es confundido a menudo con la luxación congénita de cadera o artritis aguda; una punción articular mostrará la presencia de sangre, o bien será blanca. Debe colocarse un yeso pelvipédico, incluyendo ambas extremidades, para evitar la movilización dolorosa y acelerar el proceso de consolidación en buena posición. También se puede recurrir a la inmovilización de la pierna afecta, en posición vertical, según el *método de Schede* (suspensión continua). En general, los *desprendimientos epifisarios o epifisiólisis* son menos frecuentes que las fracturas, pero llegan a producir mayores secuelas si no se hace una reducción e inmovilización precoces. Suelen presentarse durante partos de nalgas que requieren extracción manual o versión con extracción. Clínicamente se aprecia gran irritabilidad con tumefacción, eritema e hinchazón en la zona afecta, así como impotencia funcional y deformidad de la articulación, típicas de cada localización. Se inicia al segundo día de vida, durando hasta pasada la segunda semana. Radiológicamente sólo se apreciarán los signos de tumefacción de partes blandas, junto a ligeros defectos en la alineación del hueso o espacio articular, ya que inicialmente no existe núcleo de osificación. Su tratamiento requiere reducción precoz e inmovilización, antes que la formación del callo impida la corrección de la epifisis.

Traumatismos del sistema nervioso

Síndrome de sufrimiento cerebral. El sustrato de este proceso no va a ser en todos los casos la hemorragia pues, en algunas ocasiones, afortunadamente rarísimas, el encéfalo del RN experimentará verdaderos traumas, compresiones, contusiones y necrosis secundaria de la sustancia nerviosa, si bien el trauma obstétrico importante actuaría mediante la compresión del cráneo, el desgarramiento de la tienda del cerebelo, la rotura de los vasos, etc., produciendo una hemorragia. La clínica será expuesta en el capítulo 2.14. La rotura de la duramadre a veces motiva quistes aracnoideos, de evolución progresiva, es decir, las denominadas *fracturas craneales progresivas*. En cuanto a las hemorragias intracraniales previas al parto, se ha descrito una serie de factores predisponentes, tanto fetales (deficiencia congénita de factores V y X con secuestro hemorrágico, tumores congénitos, transfusión fetofetal entre gemelos o hemorragia fetomaterna), como maternos (la trombocitopenia idiopática y aloimmune, la enfermedad de von Willebrand), algunos fármacos (warfarina, cocaína), convulsiones, traumatismos abdominales de la embarazada, amniocentesis, enfermedades febriles y colestasis del embarazo. Su diagnóstico se suele realizar por ecografía.

Traumatismos medulares. Escasas y mal conocidas, las lesiones de la médula espinal en el RN afectan, generalmente, a la región cervical baja o torácica alta, y se acompañan de sufrimiento cerebral, en la mayoría de ocasiones de pronóstico fatal. Si la lesión se produce por tracción del tronco con la cabeza enclavada en la pelvis materna, la afectación medular suele estar a nivel de C4. En el caso de parto de nalgas, ocurre más bien en las últimas cervicales. El mecanismo suele ser la tracción ené-



Figura 2.12.5. Parálisis facial derecha.

gica. Producen cuadros muy graves, entre ellos un trastorno respiratorio por afectación de los centros bulbares. Cuando el RN sobrevive puede quedar un síndrome de *mielopatía transversa*, con una zona a la altura de la lesión, a cuyo nivel es posible comprobar algunos trastornos tróficos, y debajo una zona de paraplejía, primero flácida, luego espástica, con incontinencia de orina y de heces y trastornos de la sensibilidad, difíciles de comprobar en el período del RN. El diagnóstico se debe sospechar por la clínica y confirmar por RM, siendo de poco valor la radiografía, ya que puede existir grave daño medular sin alteración ósea cervical. Inicialmente se puede plantear la *diferenciación* con miopatías congénitas, atrofas musculares neurógenas progresivas, tipo Werdnig-Hoffmann, y la mielodisplasia asociada a espina bífida oculta. Conforme van pasando los meses, la clínica va definiéndose cada vez más. Generalmente el porvenir de estos niños es malo por las consiguientes infecciones urinarias, respiratorias o de otro tipo. Hay casos con síndrome de afectación parcial cordonal de la médula, por ejemplo, con trastornos motores mínimos, y es posible también la presencia de hemorragias epidurales en el canal espinal, comprobadas en algunos estudios hasta en el 10% de las autopsias.

Tratamiento. Quirúrgico si hay compresión. En los demás casos, medidas de soporte, incluida la posible respiración asistida, que puede durar muchos meses y crear un dilema ético.

Parálisis facial. Se produce en la mayoría de los casos por compresión sobre la apófisis mastoideas de las cucharas del fórceps, o cuando la cara del RN se comprime sobre un resalte óseo materno. Hay una asimetría de la boca, desviando la comisura hacia el lado sano, apreciable, fundamentalmente, cuando el niño llora, lo cual se conoce clásicamente como *signo de Pitres*. En casos más intensos existe evidente asimetría en los pliegues y, si afecta al facial en todas sus ramas, dificultad para cerrar el ojo (Fig. 2.12.5). En la mayoría de los casos es benigna y regresa en el curso de 3 a 4 semanas, muchas veces sin tratamiento. Hay casos más graves y duraderos, lo que depende de la intensidad y naturaleza del trastorno traumático del nervio, que va desde la contusión simple hasta la sección total; de ahí que sea útil, sobre todo para el pronóstico, utilizar la EMG. Cuando la lesión afecta selectivamente al nervio aurículo-temporal se produce el *síndrome de Frey*: episodios recurrentes de sudoración y enrojecimiento facial por estímulos gustatorios. La prueba de estimulación selectiva del facial puede distinguir si la denervación es parcial o completa. Lo mismo que en la parálisis braquial, se debería distinguir si se trata de un trastorno grave por *neurotmesis*, o sea, rotura del nervio, que sólo cedería con microcirugía; un trastorno de gravedad media por *axonotmesis*, es decir, lesión de las fibras nerviosas, pero manteniendo intacta la cubierta de mielina, lo que permite la regresión al cabo de pocos meses; o bien, en el caso más leve, una *neuropaxia* por edema, en cuyo caso la curación se produce en pocos días o semanas.

Diagnóstico diferencial. Existe la posibilidad de confusión con una lesión central, ya que a veces coincide con síndromes de hemorragia intracraneal. Más aún interesa la diferenciación con la *distrofia miotónica* y el *síndrome de agenesia nuclear o enfermedad de Moebius*, en que hay una falta de desarrollo de algunos núcleos de origen de los pares craneales, pero en ella, generalmente, existen varios nervios craneales paralizados, suele ser simétrica y más completa. La *hipoplasia o ausencia congénita del músculo depresor de la comisura labial* puede semejar una parálisis unilateral central, al producir una asimetría bucal, pero exclusivamente cuando el niño llora. Con frecuencia es benigna, pero a veces se asocia a otras malformaciones esqueléticas, genitourinarias, respiratorias y, sobre todo, cardiopatías congénitas (*síndrome de Cayler*).

Tratamiento. Es generalmente mínimo. Pensando en los fenómenos hemorrágicos y de inflamación inespecífica perineurítica o edema, se ha aconsejado la prednisona, así como las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, que intervienen en la fisiología del sistema nervioso. Es importante prevenir y tratar la sequedad del ojo abierto. Cabe prescribir alguna medida de fisioterapia (calor local, ligero masaje en la zona de los músculos paréticos). En casos extremos está indicada la cirugía precoz para descomprimir el nervio, o más tardía para intentar la anastomosis con el nervio hipogloso mediante microcirugía, reparar alguna lesión ósea que pueda comprimir el trayecto nervioso o eliminar una cicatriz fibrosa envolvente.

Parálisis diafragmática. Se presenta aislada en la cuarta parte de los casos o bien acompañando a la braquial. Es motivada por afectación del *nervio frénico* que, como es sabido, tiene su origen en las III, IV y V raíces cervicales. Se produce estiramiento en los partos podálicos, pero también puede observarse en el céfalico, con distocia de hombros. Es de preferencia derecha y unilateral, lo que hace que a veces pase desapercibida, cuando no se asocia a parálisis braquial. El diagnóstico se comprueba mediante la exploración radiológica y debe efectuarse a todo niño afecto de parálisis braquial; se observa el diafragma del lado afecto elevado y el *signo de Kiemboek* típico de la parálisis diafragmática. En las parálisis bilaterales el trastorno respiratorio es muy importante, con disnea, cianosis y depresión del hueso epigástrico en los movimientos inspiratorios. Como en otras parálisis obstétricas, existe la posibilidad de regresión sin tratamiento en pocos días. Si persiste durante más de dos meses, planteará problemas de diagnóstico diferencial con la relajación diafragmática, de la que muchas veces es imposible de deslindar, aun con estudios anatomopatológicos.

Tratamiento. En las formas con dificultad respiratoria comprende el empleo de cuna basculante o presión positiva continua o intermitente según la gravedad. La colocación de los brazos por encima de la cabeza mejora la ventilación. En los casos muy graves (distrés respiratorio importante, neumonías de repetición, grave afectación del estado general) o rebeldes (persistencia clínica y radiológica) se considerará la intervención quirúrgica mediante plicatura del diafragma o colocación de marcapasos frénico.

Parálisis braquial. Con frecuencia es unilateral y de predominio derecho. Se produce por edema, estiramiento, aplastamiento o rotura (véase parálisis facial) de las raíces del plexo braquial, alcanzando alta incidencia en los partos de nalgas, en que, al hacer la extracción, el cuello del niño sufre un estiramiento, que también motiva en los primeros días la actitud con tendencia al opistótonos y cuello alargado. Igualmente ocurre cuando, en el parto habitual, la liberación del hombro es dificultosa, o bien en las maniobras tocúrgicas con aplicación del dedo con fuerza en la axila del RN. Cuando se afectan las V y VI raíces cervicales aparece la *parálisis braquial* o de Erb-Duchenne, en la que los músculos afectados son el deltoides y los del brazo, quedando, en cambio, el antebrazo y la mano normales; es la forma más frecuente que suele asociarse a niños macrosómicos. La *parálisis braquial inferior* se debe a una afectación de las VII y VIII raíces (*parálisis de Klumpke*), más rara y más grave, comprobándose la falta de movimiento del antebrazo y dedos de la mano, con aspecto de mano en garra. En algunos casos se trata de una *parálisis braquial total* que afecta a la primera y la segunda partes del

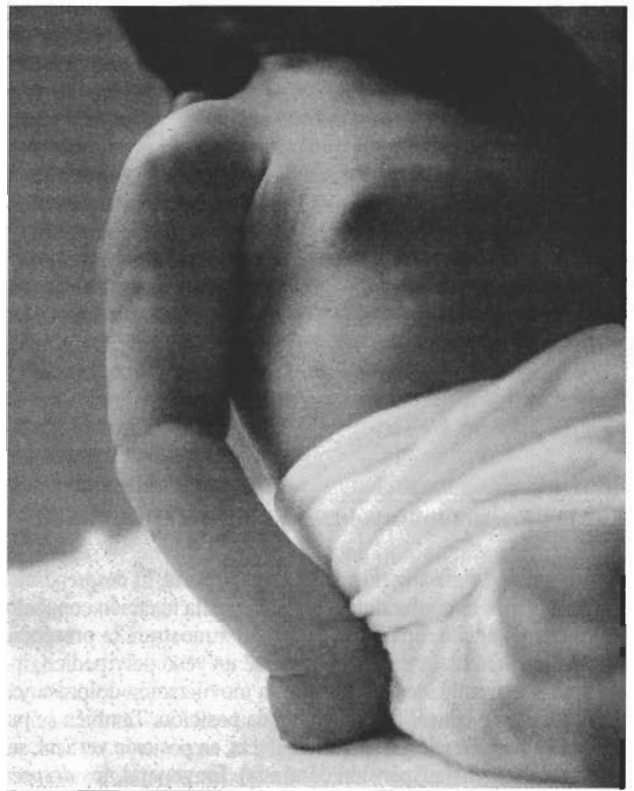


Figura 2.12.6. Parálisis braquial.

plexo braquial. También se puede lesionar el ramo comunicante de la primera dorsal, cuya afectación va a provocar el *síndrome ocular de Claudio Bernard-Horner*, con ojo hundido (enoftalmos), miosis y disminución de la hendidura palpebral. Se asocia, a veces, con la parálisis braquial aislada de tipo inferior.

Diagnóstico. Cuadro clínico muy característico, con actitud similar a la citada antes en las fracturas humerales: brazo caído a lo largo del cuerpo, sin movimiento, en aproximación, rotación interna y pronación ("aleta de pescado"); con asimetría al explorar el reflejo de Moro, la mano permanece vuelta hacia atrás ("mano de camarero" o de "egipcio"). En la exploración se puede comprobar que no se trata de una pseudoparálisis, sino de una *parálisis con trastorno de la sensibilidad* (Fig. 2.12.6). Si es preciso, se practicará electromiograma y la velocidad de conducción motora. Cuando hay signos de denervación (ausencia de unidades motoras, presencia de potenciales de fibrilación y velocidad de conducción nula) y no mejoran en determinaciones semanales o quincenales sucesivas, el pronóstico será malo. Éste dependerá de la lesión del nervio, desde un ligero aplastamiento y reacción inflamatoria secundaria, hasta la sección total, pero con frecuencia las secuelas son debidas a no realizar una terapéutica correcta y precoz.

Diagnóstico diferencial. Se tendrán en consideración todas las lesiones del brazo y del hombro: desprendimiento epifisario humeral, hemartrosis, artritis, osteomielitis diversas, fracturas humerales y claviculares y, más rara vez, las parálisis espásticas centrales y las parálisis medulares. En el caso de la pseudoparálisis de Parrot lúetica hay una inmovilidad del brazo por el dolor originado por la osteocondrosis sifilítica, pero hay signos clínicos (tumefacción del codo, adenopatías epitrocleares, rinitis, esplenomegalia, pénfigo), serología positiva y alteraciones radiológicas, que facilitan su diagnóstico.

Tratamiento. En las formas leves apenas será preciso, puesto que la motilidad se recupera espontáneamente entre 15 y 30 días. Si la parálisis persiste posteriormente, tendrá que considerarse como una forma grave y debe instituirse una terapéutica completa con medidas generales (vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, pequeñas dosis de prednisona, antiinflamatorios) y tratamiento local encaminado a colocar el brazo en posición que evite las

contracturas de los músculos no afectados, lo que condicionaría alteraciones articulares irreversibles. Como la afectación fundamental es de los músculos separadores del brazo y supinadores del antebrazo y mano, debe colocarse una *férula de abducción* en forma continua, excepto dos horas diarias, en las que se extraerá para practicar movilizaciones pasivas. A partir de los dos meses están indicadas la *fisioterapia y estimulaciones galvanofarádicas* de los músculos paralizados. A los 3-6 meses cabe considerar la neurocirugía: neurólisis, neoplastia, injerto, anastomosis. Si al año de edad no se ha conseguido una recuperación completa, es de esperar la presencia de secuelas, cuya corrección deberá iniciarse a partir de los dos años.

Parálisis obstétrica lumbosacra y del nervio obturador. Son raras. Cuando en el período neonatal hay parálisis en una extremidad inferior debe pensarse antes en mielomeningocele con afectación asimétrica, monoparesia flácida, trauma del nervio ciático por inyección intramuscular y, en algunos países, en la poliomiелitis precoz.

Parálisis de las cuerdas vocales. Se suele producir por lesión del nervio vago a su paso por el cuello. Puede ser unilateral o bilateral. En el primer caso el curso es más leve, aunque existe riesgo de trastornos respiratorios cuando el niño grita, o por aspiración; de ahí la conveniencia de una vigilancia frecuente, alimentación cuidadosa y el mayor reposo. La regresión suele ser rápida. En las parálisis bilaterales los trastornos respiratorios son graves e inmediatos, siendo imprescindible la traqueotomía urgente.

Parálisis del ciático. Secundaria al catéter intraarterial, sobre todo en la arteria umbilical, por espasmo de la arteria glútea inferior. No obstante, al igual que en otras edades, las más frecuentes son las motivadas por inyección intramuscular glútea, sobre todo en prematuros, en los que cada vez se utiliza menos esta vía.

Traumatismos de órganos intratorácicos

La parrilla costal supone una excelente barrera defensiva para los órganos subyacentes durante el traumatismo del parto. No obstante, determinadas alteraciones intratorácicas pueden ser atribuidas a lesión intraparto que, generalmente, vendrán condicionadas por una patología primitiva del feto o bien por la importante distocia. La sintomatología clínica, en la mayoría de ellas, se constata por la instauración de distrés respiratorio de mayor o menor intensidad, que obliga a practicar una exploración radiológica que demuestra las posibles lesiones: neumotórax (Fig. 2.12.7), hemotórax y quilotórax (véase el capítulo 2.15 de Neumopatías neonatales).

Perforación esofágica espontánea. Se atribuye a la rotura por aumento de presión intraluminal secundaria a espasmo o incoordinación orofaríngea, o bien por compresión por fórceps o por el mismo parto normal con el esófago repleto de líquido amniótico. Suele producirse en el lado derecho en su tercio distal (el izquierdo estaría protegido por la aorta) y no debe existir historia previa de reanimación. La forma secundaria suele coincidir con intubación o empleo de sonda nasogástrica.

Tratamiento. Drenar el hidroneumotórax secundario mediante toracotomía aspirativa, con paso de sonda nasogástrica bajo control radiológico y gastrostomía para alimentación. Si el paso de la sonda no es posible, es necesario practicar toracotomía abierta y cierre primario de la perforación.

Lesiones de órganos intraabdominales

El hígado y el SNC son los órganos internos más sensibles al trauma obstétrico. El signo clínico, en la patología abdominal de este tipo, más característico es la presencia de *hemoperitoneo* en mayor o menor cantidad cuando el órgano lesionado es intraperitoneal. Se producen con mayor frecuencia en partos de nalgas, distocias, maniobras bruscas de reanimación, fetos macrosómicos o aumento patológico de tales órganos, actuando como factores coadyuvantes la asfixia neonatal y congestión visceral secundaria, coagulopatías, prematuridad, enfermedad hemolítica e hijo de madre diabética.

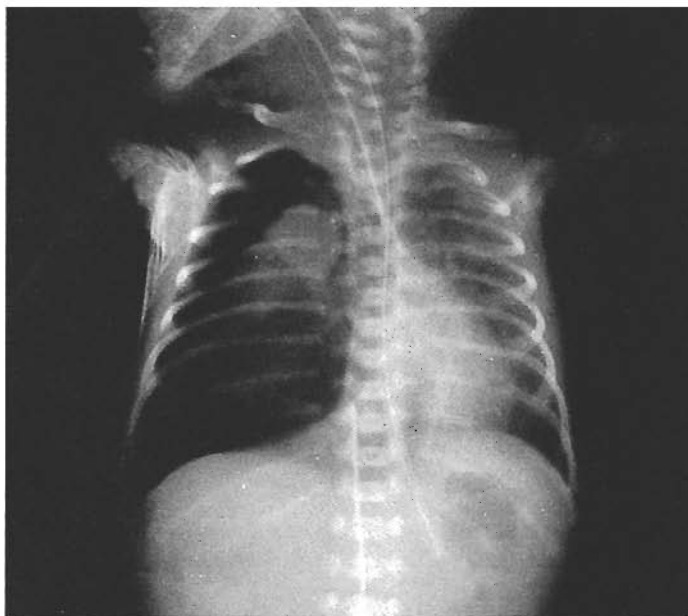


Figura 2.12.7. Neumotórax en el recién nacido (hemitórax derecho).

Rotura del hígado. Es la más frecuente (1,9% de autopsias de RN) y suele estar relacionada con prematuridad, presentación de nalgas, asfixia intrauterina, macrosomía o maniobras obstétricas intempestivas. En la época postnatal se relaciona con la práctica de fisioterapia respiratoria enérgica ("clapping pulmonar") o masaje cardíaco externo, sobre todo en el prematuro extremo. Existe una fase inicial de unas 48 horas, durante la cual se va produciendo un hematoma subcapsular, que aumenta lentamente de tamaño y origina quejido en el RN, en especial al movilizarlo, y dolor a la palpación en la zona; posteriormente, al romperse, surge el hemoperitoneo con signos clínicos evidentes de anemia aguda y choque hipovolémico. El RN presentará, generalmente al cabo de tres días, palidez extrema, frialdad y mala perfusión periférica por la vasoconstricción compensadora, taquicardia inicial y, luego, bradicardia, hipotensión arterial y presión venosa central muy descendida; suele encontrarse también hepatomegalia, abdomen distendido de color azulado y tenso con dolor a la palpación y depresión neurológica. En algunas ocasiones no se comprobará el intervalo libre o no se presentará la ruptura de la cápsula de Glisson (hepatomegalia y anemia crónica).

Diagnóstico. Se basará en los antecedentes, síntomas citados, datos de laboratorio (anemia progresiva con hematocrito y hemoglobina en descenso; acidosis metabólica grave); punción abdominal, que es concluyente si manifiesta hemoperitoneo; sobre todo *ecografía*, en la que se observará la hepatomegalia, hematoma subcapsular y posibles signos de derrame peritoneal.

Tratamiento. De urgencia, consiste en la recuperación del choque con hemoterapia. La intervención quirúrgica está indicada en todos los casos graves con hemorragia evidente. La mortalidad puede ascender al 60-70% de los casos.

Ruptura del bazo. No es habitual en la patología neonatal, siendo su incidencia muy inferior a la lesión hepática, ya que se encuentra bien protegido por el diafragma y parrilla costal. Suele aparecer en *bazos con lesión previa* (eritroblastosis, infecciones prenatales), por traumatismo directo durante el parto o después de una exanguinotransfusión; no suele existir intervalo libre. La lesión traumática del *bazo normal* presenta una clínica similar a la hepática. Ecográficamente podrá apreciarse líquido libre en la cavidad peritoneal y desplazamiento del estómago.

Tratamiento. Corrección de la hipovolemia, y la sutura o esplenectomía (total o parcial) con posible autotrasplante en la pared abdominal, para intentar paliar el síndrome postesplenectomía. La mortalidad es muy elevada.

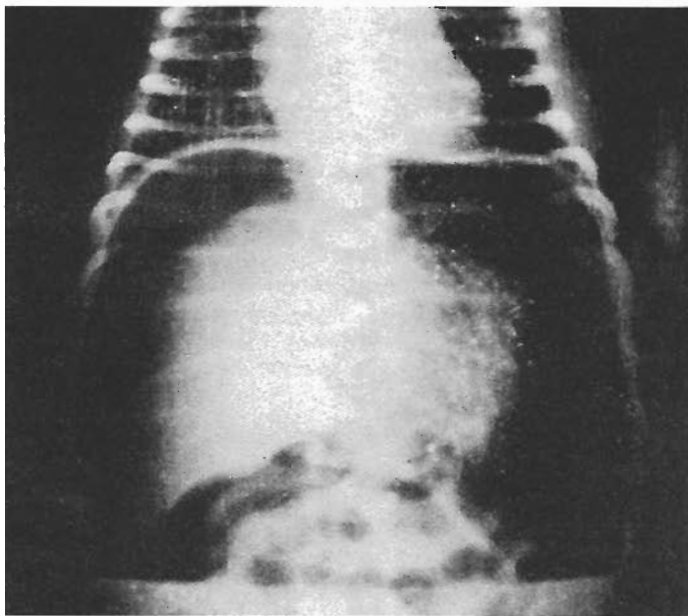


Figura 2.12.8. Neumoperitoneo.

Perforación de estómago. Puede ser espontánea en los RN con anoxia neonatal que requieren reanimación enérgica (isquemia de la pared, dilatación gástrica), especialmente si se trata de prematuros con mayor debilidad de la pared gástrica; en otras ocasiones es debida a sondaje incorrecto o úlcus de estrés.

Diagnóstico. Suele ocurrir en los primeros 5 días de vida, presentando un grave cuadro agudo de distensión abdominal y *shock* con dificultad respiratoria por la elevación del diafragma. La radiografía simple de abdomen en posición de erecto confirma el diagnóstico al demostrar *neumoperitoneo* muy intenso (Fig. 2.12.8); la punción abdominal permite una rápida reducción del mismo, aunque poco duradera. Cuando en el análisis del líquido peritoneal existen enzimas digestivas, la presencia de una perforación gastrointestinal es cierta. En el diagnóstico diferencial debe considerarse el *neumoperitoneo sin perforación gastrointestinal* secundario a la migración de aire por los linfáticos torácico-abdominales, a partir de un neumotórax, neumomediastino o enfisema intersticial pulmonar; en esta circunstancia no existen enzimas digestivas en el líquido peritoneal y la extracción del aire suele ser curativa.

Tratamiento. La intervención quirúrgica urgente puede conseguir la curación en caso de perforación.

Perforación duodenal. Será debida a úlcus de estrés o por acodadura y endurecimiento de una sonda nasoduodenal mantenida durante tiempo. Las perforaciones del resto del intestino son habitualmente secundarias a enfermedades previas como íleo meconial, megacolon o enterocolitis necrotizante.

Hemorragia suprarrenal. Generalmente es postraumática y suele afectar a fetos grandes con distocia de parto o se asocia a hipoxia, choque, coagulación intravascular y otras manifestaciones hemorrágicas. Su relativa frecuencia viene determinada por el gran tamaño de la glándula suprarrenal en el momento del nacimiento (su proceso de involución se inicia poco después del mismo) y la situación entre diafragma y polo renal superior. Esto provoca fácil exposición a fenómenos de compresión y tracción en el momento del parto. La hemorragia suele ser unilateral y en el 75% de ellas, del lado derecho.

Diagnóstico. Se presenta la sintomatología entre el segundo y séptimo días de vida, dependiendo del grado de hemorragia. Aparece inapetencia, fiebre, letargia o irritabilidad, distensión abdominal, vómitos y diarrea. Si la hemorragia es importante, puede haber signos de *shock*. Cuando la afectación es bilateral, la *insuficiencia adrenal* se puede acom-

pañar de hipoglucemia, hiponatremia, convulsiones y coma, si no se aplica tratamiento. Es frecuente palpar una masa en el flanco y pueden existir signos de ascitis, si la rotura del hematoma se produce en el interior de la cavidad peritoneal. El diagnóstico se efectúa por ecografía y debe excluirse siempre la posibilidad de neuroblastoma. Cuando existe duda de una tumoración renal será útil la urografía, en la que se visualizará el desplazamiento renal. Las *calcificaciones* suelen aparecer a los 10-12 días, son de distribución periférica, contrastando con las del neuroblastoma, generalmente más centrales y uniformes.

Tratamiento. Depende de la magnitud de la hemorragia: en casos leves procede el tratamiento médico; en casos graves existen autores que defienden el tratamiento no operatorio, ya que nunca están lesionadas por igual ambas suprarrenales, y siempre quedan pequeños islotes de tejido funcional que permiten la supervivencia del paciente, pero la insuficiencia suprarrenal se puede extender por espacio de varios días, o presentarse en épocas tardías.

Traumatismo renal. Es muy raro en el RN, pero su evolución es grave por la importante hemorragia, de ahí que su clínica sea como una anemia aguda. Puede palparse una masa en el flanco, y la urografía muestra distorsión o desplazamiento del riñón afecto con o sin extravasación de contraste; la ecografía señalará el tamaño renal y la distorsión calicular, siendo muy útil también para el control.

Tratamiento. Depende del grado de lesión renal y pérdida hemática, pero en principio debe adoptarse una actitud conservadora con tratamiento médico expectante.

Lesión de los órganos de los sentidos

Retinopatía de Purtscher. Ocasionada por hemorragias prerretinianas y retinianas, produce exudados retinianos que disminuyen la agudeza visual. Es desencadenada por una compresión repentina de la caja torácica, que aumenta la presión intravascular en la cabeza y ojos, produciendo la hemorragia retiniana. La evolución es buena, curando al desaparecer la hemorragia.

Hemorragia ocular. Cabe destacar el hipema, que se reabsorbe en la primera semana. La lesión corneal con *ruptura de la membrana de Descemet* se puede sobreinfectar y motivar opacidad corneal. La hemorragia subconjuntival es frecuente y benigna, como se dijo.

Hemorragia ótica. Puede producirse como secuela *hipoacusia*, que también ha sido atribuida recientemente al *trauma acústico* derivado de los múltiples sonidos (constantes o intermitentes) y con diversa tonalidad e intensidad, a los que se ven sometidos los RN asistidos en incubadora y, en general, en unidades de cuidados intensivos.

TRAUMATISMOS NEONATALES POSTPARTUM

La perinatología actual ha conseguido reducir espectacularmente la mortalidad neonatal pero, al mismo tiempo, ha condicionado la presencia de un nuevo tipo de yatrogenia, derivada de los métodos empleados en la asistencia.

Complicaciones de la intubación. La intubación nasotraqueal es el método de elección para mantener la vía aérea en los niños y, en su defecto, la intubación orotraqueal. Son conocidas sus complicaciones: obstrucción por secreciones, doblamiento del tubo, extubación, intubación de un bronquio con atelectasia del contralateral, infección, ulceración traqueal, edema subglótico, formación de granulomas y lesión de las cuerdas vocales, lesiones de faringe, hendidura palatina adquirida, encontrándose relación directa entre duración de la intubación y gravedad de la lesión. Otra complicación descrita es la *erosión del vestíbulo nasal* por la intubación nasotraqueal, de ahí que se aconseje siempre una fijación adecuada del tubo cerca de la nariz, siguiendo la dirección de la fosa nasal, y alternancia del orificio en caso de intubaciones repetidas o prolongadas. También se ha observado *estenosis del vestíbulo nasal* tras intubación pro-

longada; inicialmente actuaría la presión, fricción e irritación química del tubo sobre la fosa nasal externa, con desarrollo posterior de estenosis cicatricial. Se han descrito otras complicaciones como alteraciones laríngeas, incluso con estenosis posteriores de difícil tratamiento y la traqueobronquitis necrotizante.

Lesiones de la faringe. La lesión por desgarro suele asentar en la cara posterior de la faringe, y debe diferenciarse de la perforación completa de la faringe o el esófago, con penetración en el mediastino o cavidad pleural. Suele ser secundaria a maniobras de aspiración o intubación y sondaje gástrico. La clínica es inespecífica y prácticamente nula en los casos de simple irritación faríngea, pero puede ocasionar importante distrés respiratorio acompañado de sialorrea en caso de amplio desgarro, síntomas superponibles al cuadro clínico de la atresia de esófago. La dificultad de paso de la sonda nasogástrica puede complicar la situación, si bien la exploración radiológica no muestra el bolsón aéreo con nivel líquido, que se visualiza en algunos casos de atresia. El *tratamiento* debe ser conservador con sonda nasogástrica y antibioterapia en los casos de desgarro submucoso o pequeña perforación. Si existe importante extravasación de contraste o no se puede excluir una perforación mediastínica, debe hacerse drenaje del mediastino posterior y gastrostomía.

Perforación del tubo digestivo. A las ya citadas hay que añadir: perforación del estómago por sonda nasogástrica; sobredistensión y rotura gástrica por ventilación con máscara, perforación del recto por termómetros o de colon y recto por enemas con hiperpresión. Se han descrito también como secundarias a la asfixia perinatal, que provoca isquemia a nivel del área renal y mesentérica para mantener una adecuada perfusión cerebral y cardíaca. El síndrome clínico se caracteriza por distensión abdominal, vómitos y distrés. Radiológicamente se aprecia la presencia de aire libre en el interior del peritoneo. El *tratamiento* se dirige a la rea-

limación del estado general y laparotomía de urgencia, con cierre de la perforación y lavado de la cavidad peritoneal.

Lesiones secundarias a punciones arteriales. La punción arterial periférica o la canulación arterial, usadas para evitar la cateterización de la arteria umbilical, no están exentas de peligros, pues se pueden presentar embolismos por aire, sepsis o inyecciones de soluciones incorrectas. Se han descrito casos de *síndrome del canal carpiano* relacionados con punciones múltiples de la arteria radial, al igual que lesiones del nervio mediano. Con todo, los riesgos de cateterización arterial periférica son menores que los de canulación umbilical.

Necrosis cutáneas. Ya han sido mencionadas las *quemaduras*, debidas a maniobras de recalentamiento inadecuadas o baño incorrecto, siendo muy graves las eléctricas y las sufridas por aire o alta temperatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carpintero N, Sainz C, García Cariñena M et al. Síndrome de Frey: tres observaciones clínicas con dos etiopatogenias diferentes. *An Pediatr* 2006; 64: 588-90.
- Espejo-Ovando JE, Santana JA, Jocelyn-Paradis HG et al. Morbimortalidad en recién nacidos macrosómicos. *Rev Med Dom* 2001; 62: 1 E.
- Gudmundsson S, Henningson AC, Lindqvist P. Correlation of birth injury with maternal height and birthweight. *BJOG* 2005; 112: 764-7.
- O'Mahony F, Setttee R, Platt C et al. Review of singleton fetal and neonatal deaths associated with cranial trauma and cephalic delivery during a national intrapartum-related confidential enquiry. *BJOG* 2005; 112: 619-26.
- Narbona E, Claret I. Traumatismos fetales y neonatales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 111 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Velaph SC, Perelman JM. Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr* 2001; 40: 541-8.

2.13 Anoxia del recién nacido. Reanimación neonatal

J. Pérez-González

El tiempo relativamente corto del parto representa un período muy vulnerable para el feto. De hecho, una elevada proporción de la morbilidad perinatal va adscrita a trastornos hipóxicos, traumáticos, infecciosos y farmacológicos, que inciden sobre el nuevo ser en este momento. De todos ellos, los más frecuentes y más fácilmente mensurables son los asociados con la asfixia fetal. El concepto de anoxia del RN es superponible al de "asfixia perinatal" expresada por una disminución variable de la disponibilidad de oxígeno por parte de la célula, o por un exceso de dióxido de carbono. Clínicamente, hay que destacar: a) elevada incidencia. Entre un 5-10% de los RN necesitan algún tipo de reanimación en la sala de partos. Las asfixias graves son más frecuentes en los RN pretérmino (7%) que en los término (1-1,5%); b) elevada mortalidad y secuelas neurológicas permanentes, en estrecha relación con la intensidad y duración del episodio anóxico (Cuadro 2.13.1); y c) se trata siempre de una urgencia médica. Es la urgencia más frecuente e importante del RN en la sala de partos.

ETIOLOGÍA

El 45-50% de los RN muertos en el momento del parto o en las primeras horas de vida postnatal presentan como causa de mortalidad más

importante un trastorno respiratorio. En una muestra de 49.000 niños se comprobó (Nelson y Ellenberg) que el 55% de los que desarrollaron una parálisis cerebral habían tenido un test de Apgar ≤ 7 al minuto y un 73% a los cinco minutos. Aproximadamente el 10% de las parálisis cerebrales infantiles pueden asociarse con la asfixia perinatal, entendida ésta como un episodio hipóxico prenatal/intranatal. La anoxia del RN es continuación, generalmente, de una análoga situación fetal. Las causas más importantes generadoras de anoxia neonatal se resumen en el Cuadro 2.13.2, distribuyéndose en causas maternas, fetales, funiculoplacentarias y neonatales, entendiéndose que sobre un mismo RN puede incidir más de una causa.

Causas maternas. Incluyen todas las enfermedades graves de la madre, como son anemia grave, cardiopatía, infecciones, estados de choque, insuficiencia renal. Otros factores maternos guardan relación con el embarazo y parto, representados por la toxemia, anomalías anatómicas del canal del parto, analgesia-anestesia administrada durante el trabajo de parto y estado nutritivo de la gestante.

Factores funículo-placentarios. Son numerosos y se corresponden con alteraciones del cordón umbilical (prolapso, brevedad y compresión, circulares). En relación con la placenta destacan las anomalías

Cuadro 2.13.1. Relación entre test de Apgar, mortalidad y parálisis cerebral

Apgar 0-3	% muerte en el primer año	% parálisis cerebral en supervivientes con resultado conocido
1 minuto	3	1
3 minutos	8	1
10 minutos	18	5
15 minutos	48	9
20 minutos	59	57

Cuadro 2.13.2. Causas de asfixia perinatal

Maternas	Hiperactividad uterina: oxitocina, parto precipitado Hipotensión materna: hemorragia, decúbito supino, anestesia regional, medicamentos hipotensores Parto prolongado: desproporción pelvi-fetal, malposición fetal, hipoactividad uterina, embarazo múltiple (segundo gemelo) Enfermedades generales: hipertensión, diabetes, cardiopatía, neumopatía, nefropatía, infecciones, neuropatías, etc.
Placentarias	Insuficiencia aguda: desprendimiento precoz de la placenta Hemorragia: placenta previa, desgarro placentario Envejecimiento: embarazo prolongado
Funiculares	Circular de cordón, prolapso, nudos, inserción velamentosa, roturas, trombosis
Fetales	Anemia crónica: anemia hemolítica, <i>hydrops</i> no inmune, transfusión feto-materna Insuficiencia cardíaca: bloqueo aurículo-ventricular completo, cardiopatía congénita Hipotensión fetal: hemorragia aguda (transfusión feto-materna, feto-fetal, feto-placentaria; hemorragia funiculoplacentaria), choque séptico, hipotensores
Neonatales	Inmadurez pulmonar: prematuridad Alteración SNC: depresión del centro respiratorio (anestésicos, analgésicos, hipnóticos), traumatismo obstétrico Obstrucción de vía aérea: atresia coanas, síndrome de Pierre-Robin, malformaciones laringotraqueales Dificultad expansión pulmonar: hipoplasia pulmonar, derrame pleural, hernia diafragmática, malformaciones, síndromes aspirativos, neumonía intrauterina Alteraciones músculo-esqueléticas: distrofia miotónica, miastenia gravis congénita, miopatías congénitas, displasias óseas

de inserción, desprendimiento precoz, hematoma retroplacentario, infarto y situaciones involutivas, circunstancias todas ellas que imposibilitan un adecuado intercambio gaseoso materno-fetal.

Causas fetales. Incluyen un amplio espectro de lesiones del producto, como son las malformaciones congénitas, intoxicaciones, isoimmunización, infecciones, que alteran a través de diferentes modelos patógenos el aprovechamiento de oxígeno durante la vida intrauterina.

Factores etiológicos neonatales. Actúan postnatalmente. Si bien la anoxia del RN, como se comentó con anterioridad, es, habitualmente, prolongación de una anoxia prenatal, en un número importante de casos el fracaso en el intercambio gaseoso sólo ocurre después del nacimiento (anoxia postnatal). A este grupo pertenecen la hemorragia intracraneal primaria, síndrome de aspiración, neumonía intrauterina, enfermedad de la membrana hialina, neumotórax y neumomediastino, malformaciones graves de vías respiratorias (desde la atresia de coanas hasta la agenesia/hipoplasia pulmonar), cardiopatías congénitas, hernia diafragmática voluminosa o un estado de inmadurez anatomo-funcional universal (RN pretérmino), situaciones analizadas en otros capítulos de esta obra.

En cualquiera de los casos citados el fracaso respiratorio tisular del feto-RN guarda relación con dificultades en el intercambio (anoxia anóxica), por disminución de los hematíes (anoxia anémica), por dificultad circulatoria (estados de *shock*, anoxia de estasis) o por dificultad celular en la captación de oxígeno (anoxia histotóxica). Como resumen, puede establecerse que los cuatro *mecanismos básicos* de la anoxia perinatal incluyen: 1) anoxia fetal por interrupción del flujo sanguíneo umbilical (compresión del cordón); 2) anoxia fetal por falta de intercambio placentario (desprendimiento e insuficiencia placentaria); 3) anoxia fetal por mala perfusión de la cara materna de la placenta (anemias intensas, choque); y 4) anoxia neonatal por falta de insuflación pulmonar, de diversa etiología prenatal o postnatal.

FISIOPATOLOGÍA

La resistencia a la anoxia es significativamente mayor en el feto y RN que en edades posteriores de la vida, debido a ciertas *características biológicas*: 1) mayor masa eritrocitaria (auténtica poliglobulia), que permite una mayor circulación de oxígeno; 2) presencia de una elevada proporción de hemoglobina fetal, de mayor apetencia por el oxígeno y curva de disociación a la izquierda (más rápida liberación del gas); 3) elevada frecuencia cardíaca (ritmo embrionario) y consiguiente aumento de flujo sistémico, con lo que no se requieren presiones parciales de oxígeno arterial tan altas como en otras edades de la vida (PaO₂ de 20-25 mmHg son normales para el feto); 4) baja tasa metabólica de los tejidos y gran disponibilidad o reserva fetal de sustrato-glucógeno que, depositado localmente, como ocurre en el miocardio, o movilizado a partir del hígado, puede nutrir durante un tiempo variable los tejidos vitales, como el miocardio, suprarrenales y SNC; y 5) el feto y RN tienen la posibilidad de

poner en marcha un metabolismo anaeróbico de los hidratos de carbono, que permite liberar energía en casos de hipoxia, en los que existe incluso la posibilidad, por parte del SNC, de utilizar cetoácidos y otros ácidos grasos como generadores de energía. La oxidación de glucosa a piruvato no requiere oxígeno, pero en este caso sólo se generan dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa, mientras que en presencia de oxígeno, el piruvato entra en el ciclo de Krebs, con lo que se ceden 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa oxidada a CO₂ y H₂O. Todos estos mecanismos, dentro de ciertas limitaciones, posibilitan la supervivencia en ambiente hipóxico del feto y RN.

Una comprensión de la fisiopatología de la anoxia es imprescindible a la hora de realizar un tratamiento eficaz del RN asfíctico. Los acontecimientos asociados con la anoxia en RN humanos son, probablemente, muy cercanos a los descritos para el *macacus Rhesus*. En éste, unos jadeos rápidos ocurren poco después de la asfixia experimental, acompañados de movimientos convulsivos de extremidades superiores e inferiores, que cesan aproximadamente al minuto, anunciando el comienzo de la denominada *apnea primaria*, durante la cual pueden inducirse respiraciones espontáneas mediante estímulos sensoriales adecuados. La duración de esta “apnea primaria” se prolonga durante un minuto más. A continuación, si se mantiene la asfixia, aparecen una serie de jadeos profundos durante cuatro o cinco minutos, los cuales cada vez son más débiles, cesando por completo a los 8 minutos de anoxia total. El cese de la actividad respiratoria se acompaña de un trazado isoelectrico en el EEG, situación que señala el comienzo de la denominada *apnea secundaria*, durante la cual no pueden inducirse respiraciones espontáneas mediante estímulos sensoriales, ocurriendo la muerte si no es tratada de forma adecuada en los minutos siguientes. Cuanto más tiempo se tarde en emprender las medidas terapéuticas después del último jadeo, más largo será el tiempo de instauración de la primera respiración espontánea postreanimación. Por cada minuto de retraso, el tiempo de aparición de respiración rítmica se retrasa en unos cuatro minutos. Cuando un RN apneico es asistido en el paritorio resulta muy difícil determinar si existe una apnea primaria o secundaria, por lo que esta última posibilidad debe ser siempre considerada. Retrospectivamente, según la respuesta del niño, será posible estimar la gravedad del episodio asfíctico.

Modificaciones hemodinámicas. Inicialmente la anoxia provoca un aumento de la tensión arterial adrenérgico-inducida con vasoconstricción periférica y redistribución del gasto cardíaco, en un intento de suministrar sangre oxigenada a los órganos vitales (cerebro, corazón, suprarrenales), quedando excluida la circulación en el resto de territorios (riñón, pulmón, bazo, periferia). Paralelamente se produce un incremento de la actividad funcional de las derivaciones circulatorias fetales (foramen oval, ductus arterioso), lo que mantiene temporalmente el volumen absoluto de sangre que perfunde el SNC y miocardio. Durante estas *modificaciones hemodinámicas* la PaO₂ cae rápidamente, y el contenido de oxígeno de la sangre se agota en unos dos minutos. La capacidad del corazón para conservar cierto gasto depende de la producción de energía postglucólisis anaeróbica de sus depósitos de glucógeno. Progresivamente

Cuadro 2.13.3. Manifestaciones multisistémicas de la asfixia perinatal

SNC	Encefalopatía hipóxico-isquémica, edema cerebral, convulsiones neonatales
Pulmonares	Fracaso respiratorio. Hipertensión pulmonar
Cardiovasculares	Alteración funcional, hipotensión/shock y necrosis miocárdica
Renales	Insuficiencia renal aguda
Metabólicas	Acidosis metabólica, hiperglucemia/hipoglucemia, hiperkaliemia, hiponatremia e hipocalcemia
Gastrointestinales	Disfunción hepato-intestinal con fenómenos de isquemia-reperusión
Hematológicas	Coagulación intravascular diseminada

existirá una disminución del gasto cardíaco con subsiguiente descenso de la tensión arterial, disminución de la contractilidad cardíaca, hipoperfusión tisular universal y muerte.

Modificaciones bioquímicas. Durante la anoxia el acontecimiento más importante es la *conversión de la oxidación aeróbica de la glucosa en glicólisis anaeróbica*, lo que genera un acúmulo de lactato y aparición de una *acidosis* inicialmente metabólica. Contribuyen a esta acidosis el aumento del *pool* de ácidos grasos libres, movilizados por la liberación de adrenalina y noradrenalina en relación con la situación de alarma por la que atraviesa el RN anóxico. Además, la interrupción del intercambio gaseoso condiciona un rápido incremento de la PaCO_2 , estableciéndose una *acidosis mixta metabólico-respiratoria* con profundo descenso del pH. La restricción de la llegada de oxígeno a los tejidos altera la permeabilidad de la membrana celular, produciéndose una despolarización de la célula, con pérdida de potasio e incremento de la concentración plasmática de este catión. No se observa elevación importante del sodio sérico, que posiblemente penetra en las células, acompañado de agua, para evitar el aumento de la osmolaridad intracelular a consecuencia del acúmulo de lactato. La *hiperkaliemia* existente puede reducirse si se perfunden bases acompañadas de glucosa. Progresivamente, la energía aportada por la glicólisis anaeróbica va resultando inadecuada, por dos factores limitantes: falta de sustrato (glucosa) y la acidosis metabólica intracelular. Si hay suficientes reservas de glucógeno hepático, la glucemia aumenta durante la anoxia (hiperglucemia inicial), pero la disminución de la presión arterial limitará el aporte real de glucosa al encéfalo, con lo cual la disponibilidad de sustrato energético es ineficaz.

Los cambios de los fluidos celulares y extracelulares generan *edema cerebral* con alteración circulatoria, rompiéndose los gradientes iónicos a ambos lados de las membranas celulares, fundamentalmente, en relación con el acúmulo de lactato intracelular. Ultraestructuralmente se observa en estos momentos un aumento de volumen en las mitocondrias y liberación de proteasas de los lisosomas, seguidos de la destrucción celular. El *sustrato histomorfológico*, inespecífico, incluye de forma habitual congestión visceral generalizada, incremento de la hematopoyesis

extramedular, hemorragias parenquimatosas difusas y extensas áreas de vacuolización celular.

CLÍNICA

La anoxia del RN o asfixia perinatal es una enfermedad sistémica, cuyas manifestaciones clínicas guardan relación con las áreas anatómo-funcionales afectadas por el desorden respiratorio tisular (Cuadro 2.13.3). Como ya ha sido comentado, la anoxia del RN puede tener un comienzo prenatal, cuya identificación en tiempo real permitirá una actuación terapéutica precoz minimizando riesgos posteriores. Postnatalmente, las manifestaciones clínicas se expresan diferencialmente antes y después de la reanimación.

Manifestaciones prenatales. Aunque muchos de los denominados embarazos de alto riesgo, estimados como tales por la existencia de uno o varios criterios objetivables en la asistencia a la gestante (Cuadro 2.13.4), no van a presentar complicaciones, la vigilancia en torno al embarazo y parto de estas madres permitirá una actuación médica rápida y eficaz en los casos en que el riesgo se concrete. Junto a las manifestaciones clínicas clásicas de la anoxia intrauterina (bradicardia o taquicardia extrema, tonos irregulares, movimientos incoordinados y expulsión de meconio), se dispone actualmente de otros índices más precisos para el diagnóstico de estos estados, como es la monitorización biofísica y bioquímica del embarazo y parto (Cuadro 2.13.5). Recientemente, la valoración de radicales libres y aminoácidos excitatorios (glutamato) en sangre de cordón proporciona información sobre el riesgo de daño cerebral.

Sintomatología postnatal prerreanimación. Los síntomas fundamentales de la anoxia se expresan por una inadecuada adaptación cardio-respiratoria, para cuya valoración sigue siendo de gran utilidad diagnóstica y terapéutica el *test de Apgar* (Cuadro 2.13.6): *puntuación inferior a 6 señala la presencia de asfixia*, pero no su etiología ni la intensidad de un daño establecido. La puntuación del test de Apgar al *minuto de vida* es indicativa de las actitudes terapéuticas a desarrollar, y su valoración a los *cinco minutos* justifica un diagnóstico de anoxia establecida, cuando dicha puntuación sea menor de 6. En algunas ocasiones el test de Apgar no debe ser usado como indicador primario para comenzar la resucitación. Asfixias de comienzo prenatal y continuidad postnatal justifican iniciar la reanimación tan pronto como se evidencie que el RN no es capaz de establecer una ventilación suficiente para mantener un adecuado ritmo cardíaco. Ante un episodio anóxico, el RN pierde sus funciones readaptativas por el siguiente orden: a) color; b) respiraciones; c) tono muscular; d) actividad refleja; y e) frecuencia cardíaca. Con reanimación eficaz, estas funciones se recuperan en el siguiente orden: frecuencia cardíaca, actividad refleja, color, respiraciones y tono muscular. La Figura 2.13.1 representa de forma esquemática la *secuencia de cambios cardiorrespiratorios* con la asfixia y reanimación. El tiempo estimado para que se produzca un fracaso global funcional y daño cerebral es aproximadamente de unos *diez*

Cuadro 2.13.4. Criterios para la identificación del embarazo de alto riesgo para anoxia neonatal

<i>Paciente</i>	<i>Historia clínica</i>	<i>Antecedentes obstétricos</i>	<i>Patología en relación con el embarazo (pasado o presente)</i>
Edad inferior a 16 años	Hipertensión	Gran multiparidad	Toxemia (estado hipertensivo del embarazo)
Edad mayor de 35 años	Enfermedad renal	Parto quirúrgico	Hemorragia después 12 semanas embarazo
Bajo peso o sobrepeso	Diabetes	Parto prolongado (más de 24 horas)	Embarazo múltiple (presente)
(2 DE de la media,	Cáncer	Pérdida fetal	Presentación o posición anómala fetal
comparado con el estándar	Enfermedad tiroidea	Prematuridad o pequeño para la edad	Hidramnios
apropiado a su grupo étnico)	Enfermedad cardiovascular	Muerte neonatal	Anestesia general
Estatus socioeconómico bajo	Sensibilización Rh	Hijo "dañado" (trauma al nacer, parálisis cerebral, retraso mental, etc.)	Administración durante el embarazo de ciertos fármacos a la madre (propiltiouracilo)
(véase también cap. 2.11)	Tuberculosis	Hijo con distrés respiratorio	Anemia ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$)
	Lupus eritematoso		Ausencia de controles durante el embarazo
	Retraso mental		No seguimiento de indicaciones médicas
	Adicción alcohol y/o narcóticos		
	Psicosis		
	Enfermedad neurológica		
	Anemia grave		

Cuadro 2.13.5. Posibilidades de diagnóstico precoz del sufrimiento fetal

Anamnesis	
Edad (mayor riesgo en primíparas de edad o madres muy jóvenes)	
Años de matrimonio antes de la concepción	
Tratamiento de esterilidad previa (predispone)	
Tratamiento del ciclo	
Enfermedades de riñón, corazón, vasos o sangre (anemia)	
Signos de toxemia	
Cuidado de la embarazada	
Control de tensión arterial	
Vigilancia de peso y movimientos fetales	
Análisis de orina	
Determinaciones repetidas de estriol urinario o sérico, test oxitocina y diámetro biparietal	
Control de los tonos cardíacos	
Auscultación intermitente (en período de dilatación cada 10 min; en parto peligroso después de cada contracción; igual durante período de expulsión)	
Registro continuo (óptico; acústico o en forma de curva): taquicardia > 160, bradicardia < 100 o invariabilidad entre latidos hasta ritmo silente (sueño) indican sufrimiento fetal. Aceleración (+ 25): si es uniforme indica sufrimiento; si es variable es inocuo, por los movimientos fetales. Desaceleración (- 25): si es uniforme y precoz (- 18 seg) corresponde a DIP I por compresión de la cabeza; si es uniforme pero tardía (+ 18 seg) se trata de DIP II por insuficiencia uteroplacentaria; cuando es variable orienta hacia comprensión del cordón	
Análisis de gases (sangre fetal)	
pH (inferior a 7,20 indica anoxia)	
Presión de O ₂ (descenso proporcional al grado de anoxia)	
Examen del líquido amniótico	
En la rotura espontánea de la bolsa de las aguas	
Mediante rotura artificial de la misma	
Punción amniótica	
Amnioscopia (presencia de meconio en el sufrimiento fetal)	

minutos. De forma general, cuanto más tarde en recuperarse el tono muscular y una respiración rítmica, mayores han sido la intensidad y duración del episodio asfíctico. Las *características de los movimientos respiratorios* contribuyen a precisar si el síndrome anóxico es de causa periférica (son intensos, con participación de la musculatura respiratoria auxiliar), o central, con movimientos respiratorios incoordinados y asíncronos. Como dato indirecto, la presencia del *cordón umbilical teñido de meconio* indica una exposición previa al mismo de 3 a 6 horas.

Clínica postreanimación. Aproximadamente la mitad de los RN recuperados de una anoxia grave (Apgar 5-3) o muy grave (Apgar inferior a 3), en las horas siguientes presentan manifestaciones clínicas variables de daño en uno o diversos órganos. Las alteraciones más frecuentes afectan por este orden al riñón, SNC, cardiovascular y pulmonar. La *oliguria* transitoria (diuresis inferior a 1 mL/kg/hora en las primeras 24 horas de vida), o de oliguria persistente, con diuresis inferior a 1 mL/kg/hora durante las primeras 36 horas de vida, es un hallazgo habitual en aproximadamente el 50% de los RN afectados de anoxia muy grave.

Cuadro 2.13.6. Valoración del estado vital del recién nacido (según Apgar)

Signos	Puntuación		
	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menos de 100	Más de 100
Respiración	Ausente	Lenta, irregular	Buena, llanto
Tono muscular	Flacidez	Alguna flexión de los miembros	Movimientos activos, flexión enérgica de piernas con el llanto
a) Respuesta al pasar una sonda por una ventana nasal (después de limpiar la orofaringe)	Sin respuesta	Mueca	Tos o estornudo
b) Golpear planta del pie	Sin respuesta	Flexión débil de miembros	Llanto y flexión fuerte
Color	Azul pálido	Cuerpo rosado, extremidades azuladas	Completamente rosado

Al minuto de vida: 10-6, bueno; 5-3, grave; 2-0, muy grave

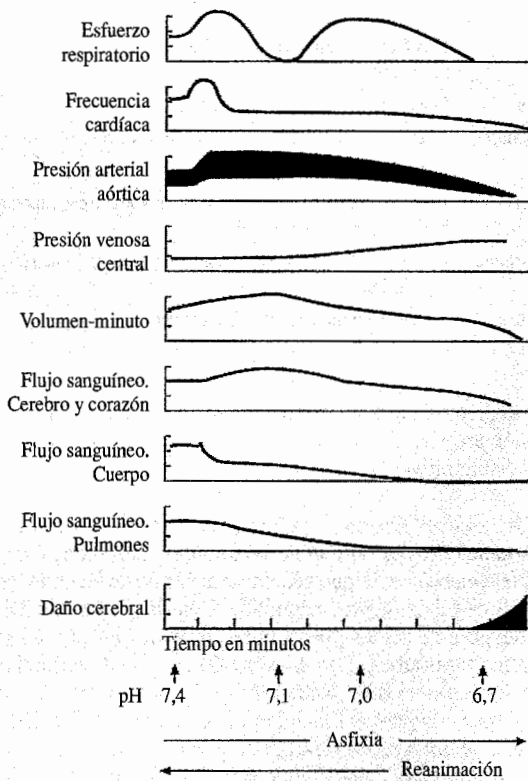


Figura 2.13.1. Modificaciones cardiorrespiratorias durante la asfisia y la reanimación.

La lesión renal por la disminución del flujo sanguíneo renal va referida a un daño tubular proximal expresado bioquímicamente por un incremento en la eliminación urinaria de beta-2-microglobulina. La oliguria persistente se relaciona bien con el daño neurológico coexistente.

Las manifestaciones clínicas del SNC, encuadrables en el concepto de *encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal* (véase cap. 2.14), han de valorarse cuidadosamente, dada la trascendencia pronóstica que de ellas puede derivarse. Existen correlaciones entre la expresión clínica neurológica neonatal y el sustrato neuropatológico. De esta manera, la necrosis neuronal selectiva con lesiones en sitios específicos de la corteza cerebral, diencefalo, tallo cerebral y cerebelo, puede originar trastornos respiratorios, crisis convulsivas, movimientos oculares anormales, trastornos en la succión/deglución y modificaciones del tono muscular. La lesión cerebral parasagital, con daño en la corteza cerebral y sustancia blanca subcortical de las convexidades cerebrales, se expresa por crisis convulsivas hemigeneralizadas y debilidad muscular. Las lesiones cerebrales focal y multifocal, con zonas de necrosis de todos los elementos celula-

res en la distribución de un vaso, se identifican con crisis focales y hemiparesias, acompañadas de un reflejo de Moro asimétrico. La leucomalacia periventricular produce disminución generalizada del tono muscular de máxima intensidad en las extremidades inferiores.

En el *sistema cardiocirculatorio* son hallazgos habituales: inestabilidad de la tensión arterial (tendencia a la hipotensión) y disfunción ventricular derecha, expresada por dilatación del ventrículo derecho con regurgitación tricuspídea de alta velocidad y cortocircuito auricular. Estas alteraciones contribuyen al *sufrimiento respiratorio*, cuyos trastornos están clínicamente representados por las apneas, taquipnea, respiración superficial y las cianosis distal y periorificial. En cuanto a *manifestaciones digestivas*, existen dificultades en la alimentación oral (escasa avidez por el alimento, vómitos y distensión abdominal), lo mismo que *desórdenes metabólicos*: hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia y desajustes del equilibrio ácido-básico.

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal. Los datos más fiables son los obtenidos en el *partograma* (monitorización biofísica del parto). La presencia de taquicardia fetal (más de 160 latidos minuto) o bradicardia (menos de 100 latidos minuto), acompañadas de desaceleraciones (DIP) variables y tardías, expresan hipoxia prenatal. La estimación del pH sanguíneo, obtenido de muestra de sangre capilar del cuero cabelludo del feto, es un parámetro bioquímico de gran utilidad. Un pH igual o inferior a 7,20 en presencia de pH materno normal es indicativo de anoxia intraparto.

Diagnóstico postnatal. Se sustenta en la presencia de una mala readaptación cardiopulmonar, evaluada mediante el test de Apgar (Cuadro 2.13.6). La *clasificación de Cazeaux* de anoxia azul y anoxia blanca señala fisiopatológicamente la historia natural del síndrome. La *anoxia azul* se corresponde con las situaciones de apnea primaria, en la que estímulos sensoriales apropiados son capaces de poner en marcha una respiración eficaz. La *anoxia blanca* indica la presencia de una apnea secundaria, en la cual las medidas reanimatorias anteriores no son efectivas. En esta última, el color del neonato es blanco-grisáceo o pálido-cianótico, faltan los movimientos respiratorios espontáneos, el latido cardíaco es lento y débil, y la reactividad refleja y tono muscular están abolidos. El patrón del *equilibrio ácido-básico del RN anóxico* muestra un descenso del pH, inferior a 7,20, disminución de la PaO_2 , aumento de la $PaCO_2$ y disminución de la reserva alcalina, todo ello expresión de una acidosis metabólica-respiratoria. Otros indicadores óptimos de anoxia perinatal establecida son los niveles de lactacidemia, 2,3 difosfoglicerato y eritropoyetina, todos significativamente incrementados. La *valoración del hematocrito y hemoglobina* precisará el volumen de la masa eritrocitaria, de gran importancia en la anoxia anémica presente en la eritroblastosis fetal, transfusiones feto-maternas y feto-fetales en embarazo múltiple, placenta previa y hemorragias retroplacentarias. Los exámenes para valorar el daño cerebral incluyen, por una parte, las *técnicas de imagen*: ecografía transfontanelar, TC y RM. Por otra parte, la valoración funcional cerebral mediante EEG, potenciales evocados auditivos troncoencefálicos y potenciales evocados visuales. Nuevas técnicas permiten valorar el flujo sanguíneo o metabolismo cerebral anormal, como son: tomografía de emisión de protones, tomografía de emisión de fotones, espectroscopia cerca del infrarrojo y ecografía Doppler. Los exámenes encaminados a la *definición etiológica* del síndrome anóxico se basan en la historia clínica materno-obstétrica, exploración neonatal y exámenes complementarios en una progresión racional de lo simple a lo complejo.

Pronóstico

Establecer un pronóstico inmediato, tanto a corto como a largo plazo es, a menudo, una tarea difícil. En este sentido, Portman et al. han establecido un *sistema de puntuación* (Cuadro 2.13.7), con una sensibilidad del 93,8% y una especificidad del 81,3% en la predicción de morbi-mortalidad postasfíxia perinatal. Las variaciones incluidas, que resultaron estadísticamente significativas, fueron la puntuación de Apgar a los 5 minutos, exceso de base (mEq/L) determinado en sangre arterial en la primera hora que sigue al nacimiento y monitorización biofísica de la actividad cardíaca fetal. Cada variable se puntúa de 0 a 3. Pueden establecerse criterios sobre el *riesgo de secuelas neurológicas* permanentes:

Cuadro 2.13.7. Sistema de calificación para la morbilidad post-asfíxia

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
Apgar al 5º minuto	> 6	5-6	3-4	0-2
Déficit de bases (mEq/L)	< 10	10-14	15-19	≥ 20
Frecuencia cardíaca fetal	Normal	Desaceleraciones variables	Desaceleraciones tardías	Bradicardia prolongada

Puntuación ≥ 6 indica morbilidad grave.

Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS et al. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring system. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 174.

1) presencia de una acidosis metabólica o mixta con $pH < 7$ en sangre de cordón umbilical; 2) persistencia de una puntuación de Apgar de 0-3 a los 5 minutos; 3) manifestaciones neurológicas, incluyendo convulsiones en el período neonatal inmediato, conjuntamente con evidencia de disfunción multisistémica, como se adelantó en el Cuadro 2.13.3.

Complicaciones precoces. Como tales cabe destacar: 1) hemorragias difusas a distintos niveles anatómicos (cerebro-meníngea, pulmonar, digestiva, suprarrenal y renal), bien como expresión de un sufrimiento parenquimatoso determinado o en el contexto de un síndrome de coagulación intravascular diseminada, del cual la anoxia es un factor causal de primera magnitud; 2) encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal; 3) choque; 4) síndrome de secreción excesiva de ADH, cuyo perfil bioquímico está definido por hiponatremia dilucional, disminución de la osmolaridad plasmática, aumento de la natriuria y de la osmolaridad urinaria, con oliguria como expresión clínica; 5) hipertensión pulmonar persistente con ausencia de transición de la circulación fetal a la circulación postnatal, manifestada clínicamente por un síndrome genérico de dificultad respiratoria con cianosis universal.

Complicaciones tardías. La parálisis cerebral relacionada con anoxia perinatal afecta a un 3,38/1.000 RN vivos a término y a un 90/1.000 RN pretérmino. Aunque la frecuencia es menor para los RN a término, ha de tenerse en cuenta que nacen más a término que pretérmino y que la supervivencia a la asfíxia neonatal es mayor en aquéllos, lo cual modifica la incidencia real de la parálisis cerebral en la infancia relacionada con la anoxia perinatal, atendiendo a edad gestacional y peso de nacimiento. Como ya ha sido comentado anteriormente, los RN con riesgo de lesión permanente del SNC, supervivientes de la asfíxia perinatal, muestran signos neurológicos objetivables ya en el período neonatal precoz. Secuelas más sutiles son el síndrome de "disfunción cerebral mínima", trastornos sensoriales y el déficit aislado de hormona humana del crecimiento (hGH).

Profilaxis

La mejor prevención de la anoxia neonatal es la correcta asistencia a la embarazada y al parto. La oxigenación fetal es posible mediante la administración a la madre de concentraciones elevadas de oxígeno. El empleo de fármacos betamiméticos (250 gammas/minuto de ritodrina o 15 de orciprenalina) permite mejorar de forma sustancial el flujo útero-placentario y la oxigenación fetal. Los cambios posturales de la parturienta estarán indicados si se sospecha una compresión del cordón umbilical o de la vena cava inferior. Finalmente, la interrupción quirúrgica del embarazo (cesárea) posibilita la recuperación de fetos para los que un parto vaginal significaría un nuevo riesgo.

TRATAMIENTO. REANIMACIÓN NEONATAL

Está dirigido a la corrección de las alteraciones fisiopatológicas comentadas, respetando un orden de prioridades que incluyen el mantenimiento: a) de la respiración; b) de una función cardiocirculatoria adecuada con corrección paralela de diferentes desórdenes hemodinámicos y bioquímicos subyacentes (Fig. 2.13.2).

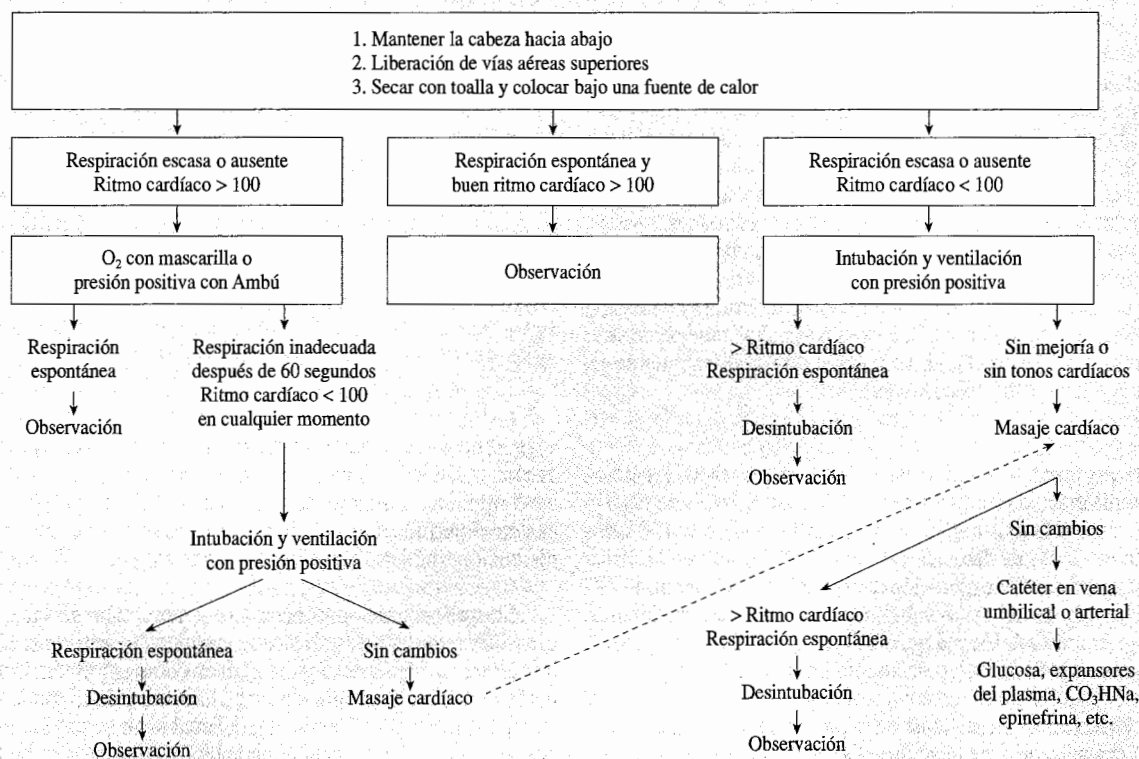


Figura 2.13.2. Plan general de la reanimación del recién nacido.

Medidas generales. Comprenden: colocar al niño con la cabeza hacia abajo, sujeto por las piernas, durante unos segundos a fin de facilitar la salida de las vías aéreas superiores de líquido amniótico y moco. A continuación se le pondrá en *posición de Trendelenburg*, con una inclinación de 15-30 grados y con la cara vuelta hacia un lado. El *pinzamiento del cordón umbilical* se efectuará a los 30-60 segundos del nacimiento a fin de facilitar la transfusión placentaria. Esta ligadura ha de ser precoz (15 segundos) si el RN está afecto de una isoinmunización Rh, si la madre ha sufrido una narcosis profunda o cuando el latido cardíaco del RN es inferior a 100 por minuto. Es imprescindible proporcionar al RN un *ambiente térmico neutral*, mediante una fuente de calor radiante por encima de la cabeza u otras medidas más complejas. La necesidad de conservar una temperatura adecuada es de suma importancia (véase Síndrome de enfriamiento en cap. 2.8 de Recién nacido de alto riesgo). Se recordará que un estímulo frío, aplicado sobre el área trigeminal o sobre la frente del RN, puede dar por resultado una elevación significativa del consumo de oxígeno, además de provocar una vasoconstricción que alterará la perfusión tisular. Asimismo, el frío produce un incremento del *pool* de los ácidos grasos libres, agravando el estado de acidosis metabólica, además de competir con la bilirrubina en su unión a la albúmina (riesgo de encefalopatía bilirrubínica). Sin embargo, se ha preconizado (Battin, 2001) la *hipotermia selectiva precoz* en el tratamiento de la hipoxia.

Reanimación respiratoria. Se basará en la *desobstrucción de las vías respiratorias*, como práctica fundamental y universalmente admitida, al ser la única manera de garantizar el paso de oxígeno a las vías respiratorias inferiores. La aspiración ha de ser breve (9-10 segundos), a fin de evitar la aparición de bradicardia refleja, siendo preferible realizarla bajo visión directa con el laringoscopio, que permitirá, en caso necesario, una aspiración endotraqueal en el mismo acto médico. La *aspiración del contenido gástrico* es conveniente para prevenir el paso de sus secreciones (20-30 mL) a las vías respiratorias.

Oxigenoterapia y respiración controlada. En los casos de anoxia leve o moderada, si persiste la apnea después de la succión de secreciones, suele ser suficiente la *aplicación de oxígeno en máscara facial*, durante uno o dos segundos, repitiendo la maniobra cuatro o cinco veces,

a una presión de 20 cm de agua. Este proceder suele ser suficiente para que se inicie una respiración espontánea, en relación con la estimulación de los receptores traqueales y bronquiales. En caso de falta de respuesta no se perderá más tiempo, actuando como en los casos graves. Cuando el test de Apgar al minuto sea igual o inferior a 2, se procederá directamente a la intubación endotraqueal y conexión de la sonda con un *respirador mecánico de flujo continuo*. El ritmo de respiraciones será de 40-50 por minuto, siendo la fase inspiratoria menos de la mitad del ciclo (1/3), de tal manera que un vaciado pasivo de los pulmones ocurra antes de la siguiente insuflación. La presión de ventilación se mantendrá alrededor de los 20 cm de agua, aunque inicialmente puede requerirse dos o tres veces superior. La oxigenación y ventilación con oxígeno al 100% es recomendada, si bien en ciertas circunstancias la reanimación puede iniciarse con aire. Está comprobado que la asfixia perinatal causa un estrés oxidativo en el RN, el cual es incrementado con la resucitación efectuada con oxígeno al 100%. No obstante, con los resultados actualmente disponibles, a la edad de 18 a 24 meses, no existen diferencias significativas en el neurodesarrollo alcanzado, cuando se comparan RN reanimados con aire o con oxígeno al 100%. La adecuación de la ventilación puede determinarse observando las excursiones de la pared costal y por auscultación con el estetoscopio. Como ya se comentó anteriormente, la práctica de la reanimación respiratoria, a pesar de utilizar una técnica correcta, no está exenta de complicaciones mencionadas en el Cuadro 2.13.8, destacando el neumotórax y neumomediastino. En resumen, las *indicaciones para ventilación con presión positiva (PPV)* son: 1) apnea o respiraciones boqueantes; 2) frecuencia cardíaca inferior a 100 lati-

Cuadro 2.13.8. Complicaciones de la reanimación del recién nacido

<i>Derivadas de la ventilación artificial</i>
Heridas: encías, tráquea, glotis. Fractura costal
Neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo
Infección respiratoria
Hiperoxia
<i>Derivadas de la cateterización de vasos umbilicales</i>
Problemas vasculares: hemorragias, trombosis
Perforación intestinal
Cuadros infecciosos: sepsis, bacteriemia

Cuadro 2.13.9. Fármacos para la reanimación del recién nacido

Desorden	Fármaco	Vía	Dosis
Acidosis metabólica	Bicarbonato de sodio	Endovenosa	2 mEq/kg (inicial)
Paro cardíaco	Adrenalina	Endovenosa o endotraqueal	0,01 mL/kg (sol. 1/1.000)
	Albúmina	Endovenosa	1 g/kg, infusión continua
Choque	Dopamina	Endovenosa	5-10 µg/kg/minuto
Hipoglucemia	Glucosa	Endovenosa	7-10 mg/kg/minuto
Depresión (mórfica)	Naloxona	Endovenosa	0,005-0,01 mg/kg

dos por minuto; y 3) cianosis central persistente a pesar de administrar oxígeno puro en mascarilla.

Reanimación cardiocirculatoria. En ocasiones será necesario el *masaje cardíaco externo* (incruento), medida sistemática en todos los casos con frecuencia cardíaca inferior a 100 latidos por minuto. Técnicamente se realizará presionando con dos dedos sobre el tercio medio del esternón, a un ritmo de 120 movimientos por minuto. La presión sobre el esternón debe ser enérgica, a fin de conseguir un desplazamiento en profundidad de 1 a 2 cm. Si a pesar de estas medidas de reanimación el ritmo cardíaco sigue disminuyendo hasta una tasa igual o inferior a los 50 latidos por minuto, se iniciará *tratamiento farmacológico*, cuyas indicaciones, dosis y vías de administración están reflejadas en el Cuadro 2.13.9. Cuando exista choque posthemorrágico ha de transfundirse concentrado de hematies a razón de 10 mL por kg de peso. Los pacientes que requieren maniobras de reanimación profunda, una vez estabilizada su función respiratoria, han de ser trasladados a una unidad de cuidados inten-

sivos neonatales, donde se continuará la reanimación cardiopulmonar dirigida, con vigilancia clínica, electrónica y bioquímica continua, así como todas aquellas medidas conducentes al diagnóstico etiológico de la asfixia perinatal. Para los aspectos bioéticos de la reanimación neonatal, se puede consultar el capítulo 1.2. En resumen, el ABC de la reanimación neonatal se recuerda con las iniciales inglesas: *Airway* (vías permeables), *Breathing* (iniciar o ayudar a la respiración), *Circulation* (mantener la función cardiovascular).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Battin MR, Dezoete A, Gunn TR et al. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001; 107: 480.
- Bloom RS. Delivery Room Resuscitation of the Newborn. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 7ª ed. Filadelfia: Mosby, 2002. p. 416-39.
- Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guideline S 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Case: International Consensus on Science. Contributors and Reviewers for the neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics* 2000; 106: e29.
- Paneth N. Cerebral palsy in term infants-birth or before birth? *J Pediatr* 2001; 138: 791-2.
- Pérez-González JM. Anoxia del recién nacido. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon 2001. p. 120-7 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Pérez González JM. Anoxia del recién nacido. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Saugstad OD, Ramji S, Irani SF et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *J Pediatr* 2003; 142: 240-6.
- Vento M, Asensi M, Semper J et al. Resuscitation with room air instead 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonate. *Pediatrics* 2001; 107: 642.

2.14 Lesión cerebral neonatal

E. Doménech, J.R. Castro-Conde

Los estudios epidemiológicos y los avances en técnicas de neuroimagen y de laboratorio actuales han puesto de manifiesto que es una visión equivocada creer que la lesión cerebral perinatal es uniforme y primariamente debida a insultos adquiridos como la asfixia perinatal. Las causas más frecuentes son metabólicas, bien consecuencia de eventos como la isquemia-reperusión pasajera o de defectos congénitos en las vías metabólicas, manifiestas inmediatamente tras el nacimiento. En clínica la lesión cerebral perinatal se reconoce sobre la base de una única encefalopatía que puede oscilar desde la letargia a la hiperexcitabilidad y al estupor durante los tres primeros días de vida. A menudo, y fundamentalmente en los grandes prematuros, se escapa el diagnóstico, porque los signos obvios se pierden o porque los signos presentes se atribuyen a la inmadurez del desarrollo. Los signos y síntomas sutiles pueden conducir a un retraso en el diagnóstico de parálisis cerebral, trastornos del aprendizaje y del comportamiento.

PATOGENIA DE LA LESIÓN CEREBRAL PERINATAL

Mecanismos de iniciación

a) *Hipoxia*. Existe controversia sobre si la hipoxia (disminución del O₂ en los tejidos) sin isquemia cerebral concomitante, produce lesión

cerebral, aunque parece que la hipoxia intensa puede deprimir la función miocárdica y reducir la perfusión cerebral.

b) *Isquemia*. La disminución del flujo sanguíneo cerebral reduce el aporte de oxígeno y sustratos energéticos al cerebro. Después de la reanimación tiene lugar la reperusión con los efectos nocivos de la oxigenación.

c) *Insuficiencia energética*. Durante la hipoxia-isquemia, el metabolismo anaeróbico agota rápidamente las reservas de glucosa y fosfatos de alta energía (ATP y fosfocreatina) en el encéfalo del neonato, y da lugar al acúmulo de lactato y fósforo inorgánico. Con la reperusión se produce cierta recuperación de los fosfatos energéticos de alta energía; sin embargo, esta recuperación precede a una insuficiencia energética diferida o "secundaria" que se origina 1-2 días después. El grado de agotamiento de los fosfatos de alta energía y de la acumulación de lactato se correlaciona con la gravedad de la lesión neurológica final.

Patrones de lesión

La lesión cerebral tras insulto isquémico al sistema nervioso central (SNC) inmaduro depende de la gravedad del propio insulto y de la edad en que éste ocurre. Además, la lesión cerebral se desarrolla sobre varios días, si no semanas. Varios tipos de células en el SNC son selectivamente vulnerables a los insultos cerebrales. Si la agresión isquémica sucede precozmente en la gestación, y el bebé nace prematuramente, algunos oligodendrocitos en desarrollo y neuronas subcorticales se pierden. Preoligodendrocitos y células progenitoras de oligodendrocitos son más vulnerables a la lesión que los oligodendrocitos maduros. Sin embargo, en el neonato a término con lesión isquémica, las más susceptibles son ciertas neuronas en los núcleos grises profundos y corteza perirrolándica. Mientras otras células, como las neuronas que expresan óxido nítrico sintetasa, parecen ser más resistentes.

Estrés oxidativo. El cerebro neonatal es particularmente vulnerable al estrés oxidativo. En el cerebro muy inmaduro, los progenitores de oli-

godendrocitos y los preoligodendrocitos son selectivamente sensibles a la depleción de antioxidantes y a la exposición a radicales libres exógenos. Los oligodendrocitos maduros, por el contrario, son altamente resistentes al estrés oxidativo, debido en parte a las diferencias en los niveles de expresión de enzimas antioxidantes. Estas características pueden explicar por qué la sustancia blanca es lesionada selectivamente en el cerebro del RN prematuro.

Exitotoxicidad. Hace referencia a la excesiva activación de la neurotransmisión por glutamato que conduce a la muerte celular. La muerte celular debida a la exitotoxicidad afecta a muchos tipos de células en el cerebro neonatal, y el desencadenante inicial puede ser el deterioro de recaptación del glutamato por la glía, resultando una sobreactivación de los receptores específicos: 1) N-metil-D-aspartato (NMDA); 2) ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxasol propionato (AMPA); y 3) kainato. La producción de óxido nítrico es dependiente del acoplamiento y de la activación del receptor NMDA y, subsecuentemente, el calcio entra dentro de la célula del tálamo y ganglios de la base. La acumulación de calcio intracelular activa enzimas fragmentadoras, como proteasas, endonucleasas y fosfolipasas que, aparte de su acción deletérea, actúan generando radicales libres que sobrepasan los sistemas antioxidantes. Sin embargo, las neuronas que producen óxido nítrico son, por sí mismas, resistentes a la hipoxia-isquemia y a la exitotoxicidad por NMDA en el cerebro inmaduro; estas células se vuelven vulnerables con la maduración cerebral. En regiones donde se encuentra un receptor NMDA inmaduro, tales como los ganglios basales, las neuronas productoras de óxido nítrico sintetasa son abundantes. La eliminación de estas neuronas y la ruptura de la compleja densidad postsináptica que une NMDA a estas neuronas reducen la lesión isquémica.

Inflamación. La infección materna y su asociación con lesión de la sustancia blanca en el cerebro prematuro sugieren otras vías convergentes que contribuyen a la lesión cerebral neonatal. En RN prematuros se ha demostrado una asociación entre corioamnionitis y peores resultados neurológicos. El papel de la respuesta inflamatoria del SNC fetal parece ser importante para la comprensión de la génesis de la lesión cerebral del neonato. Se desconoce si la respuesta inflamatoria es causal o moduladora en la cascada de eventos que ocurren durante un insulto cerebral intrauterino o perinatal.

Apoptosis durante la lesión hipóxico-isquémica. La muerte celular programada, o apoptosis, es el mecanismo de optimización de las conexiones y vías nerviosas durante el desarrollo cerebral. La apoptosis juega un papel predominante en la evolución de la lesión hipóxico-isquémica en el cerebro neonatal, y puede ser más importante que la necrosis tras la injuria. Durante la lesión cerebral, la exitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación conjuntamente contribuyen a la muerte celular por medio tanto de la apoptosis como de la necrosis, dependiendo de la región cerebral afectada y de la gravedad de la agresión.

Efectos genéticos. Insultos similares al SNC se manifestarían por sí mismo de forma diferente en distintos bebés en cuanto al tipo y gravedad de lesión, dando lugar a diferentes evoluciones neurológicas. Esta variabilidad está mediada genéticamente. Ciertos polimorfismos pueden incrementar el riesgo para muchas enfermedades complejas. Sin embargo, los factores de susceptibilidad para la lesión cerebral neona-

Cuadro 2.14.1. Factores de riesgo asociados a la encefalopatía neonatal

Momento	Factores de riesgo
Prenatales	Hipotensión materna Tratamiento de infertilidad Enfermedad tiroidea
Intraparto	Parto por fórceps Parto podálico Prolapso del cordón Desprendimiento de placenta Fiebre materna
Postnatales	Dificultad respiratoria Sepsis y choque

tal no han sido establecidos claramente. Un reciente estudio mostró una asociación de polimorfismos de un único nucleótido, tales como nítrico sintetasa endotelial A(-922)G, factor VII (Arg353Gln), del(-323)10bp-ins y linfotóxina (Thr26Asn), con la aparición de parálisis cerebral espástica.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Encefalopatía neonatal

Su incidencia es de 1-6/1.000 RN a término vivos. Es una afección muy grave, ya que mueren el 15-20% de los afectados, y un 25% adicional sufren déficit neurológico permanente. Si bien hasta ahora se había acuñado el término de *encefalopatía hipóxico-isquémica* y *asfixia perinatal*, en muchos casos etiquetados de encefalopatía no se ha podido documentar ni hipoxia-isquemia, ni asfixia (ausencia de oxígeno). Los factores de riesgo más frecuentes están expuestos en el Cuadro 2.14.1. Aunque si bien muchos factores de riesgo prenatales pueden estar presentes, estudios prospectivos con RM ponen de manifiesto que la mayoría de los niños con encefalopatía neonatal han adquirido la lesión cerebral en torno al momento del parto.

En general, los RN que sufrieron el insulto intraparto lo suficientemente grave para causar lesión neurológica permanente mostrarán anomalías a la exploración neurológica en el período neonatal. Por tanto, si no se encuentra un síndrome neurológico neonatal manifiesto en los antecedentes de un niño con déficit neurológico subsiguiente, con toda seguridad, el origen no está en sucesos ocurridos intraparto. Es más, si el suceso acaeció bastante antes del parto, el RN puede nacer asintomático. Por orden de frecuencia, existen trastornos en los aparatos y sistemas pulmonar, cardiovascular, SNC, gastrointestinal y renal. Alrededor de un tercio de los niños afectados de asfixia perinatal van a tener manifestaciones clínicas de afectación del SNC (véase cap. 2.13). Cuando esto sucede de forma manifiesta, su evolución clínica durante la primera semana de vida es lo suficientemente característica. Su gravedad puede clasificarse en tres categorías, que guardan una buena correlación pronóstica (Cuadro 12.14.2).

Encefalopatía leve. Está caracterizada por un estado de alerta excesiva, irritabilidad y respuesta exaltada a estímulos, con posibles períodos

Cuadro 2.14.2. Clasificación en estadios clínicos de gravedad de la encefalopatía neonatal (EN) (adaptada de Sarnat y Sarnat)

	PIC	Nivel conciencia	Tono muscular	Reflejos tendinosos	Reflejos primitivos	Convulsiones	Sistema autónomo	Tallo cerebral
EN leve	Normal	Hiperalerta Irritabilidad	Normal	Exaltados	Normales o exaltados	No	↑ Actividad simpática	Normal
EN moderada	Normal	Estupor	Hipotonía	Exaltados	Deprimidos	Sí	↑ Actividad parasimpática	Normal
EN grave	Elevada	Coma	Flacidez	Deprimidos	Abolidos	Sí	↑ Actividad parasimpática	Supresión de función

Cuadro 2.14.3 Tipos de convulsiones clínicas (adaptada de Volpe JJ)

Tipo	Frecuencia relativa		Manifestaciones clínicas	Act. EEG asociada
	Término	Pretérmino		
Sutil	54%	48%	Parpadeo, desviación de los ojos, mirada fija con ojos abiertos, succión, masticación, sacar la lengua, boxear, pedaleo de los miembros, taquicardia, inestabilidad de TA	Variable
Clónica	23%	32%	– Focal. Miembros o un lado de la cara o cuerpo (lesión focal subyacente, infartación arterial, a veces trastorno metabólico) – Multifocal. Irregular, fragmentaria, no sigue un patrón jacksoniano	+ +
Mioclónica	18%	13%	Sacudida aislada y rápida. Puede ser generalizada, focal y multifocal	+ -
Tónica	5%	7%	– Generalizada. Extensión de los miembros superiores (más que de los inferiores) con pronación de los brazos y puños cerrados – Focal. Postura sostenida de un miembro (rara)	- +

Cuadro 2.14.4. Diagnóstico diferencial de las convulsiones neonatales por el día de presentación

Día de presentación	Etiología predominante
Día 1	Lesión traumática (hemorragia subaracnoidea, subdural o parenquimatosa) Hipoxia-isquemia Infarto (más arterial que venoso) Infección (bacteriana o vírica) Error innato del metabolismo grave (p. ej., hiperglicemia no cetónica) Hipoglucemia Trastorno electrolítico (hiponatremia o hipocalcemia) Intoxicación (abuso de sustancias maternas)
Día 2	Infarto (especialmente trombosis venosa) Lesión traumática Error innato del metabolismo (defecto del transporte de glucosa)
Día 3	Error del metabolismo (acidemias orgánicas o aminoacidopatías) Convulsiones neonatales benignas Infarto (arterial o venoso) Síndrome de abstinencia neonatal a drogas Lesión traumática

cortos de letargia. Se puede observar temblor amplio de baja frecuencia, alternante en extremidades y cara. El tono muscular es normal. Los reflejos tendinosos y arcaicos son normales o exaltados. Existe además aumento de la actividad simpática (taquicardia, pupilas dilatadas normorreactivas, disminución de las secreciones bronquiales y orofaríngeas), probablemente secundaria a la secreción adrenérgica durante el período asfíctico. La sintomatología es máxima en las primeras 24 horas. Luego desaparece progresivamente a lo largo de la primera semana, si no se producen complicaciones.

Encefalopatía moderada. Existe disminución del nivel de conciencia con estupor e hipotonía durante al menos 12 horas tras el nacimiento. Los cuatro miembros están apoyados en el plano horizontal, semiflexionados y con escasos o ningún movimiento espontáneo. Al sentar al niño hay hipotonía flexora del cuello, conservando el tono flexor de los miembros. Los reflejos tendinosos están en general exaltados y los primitivos, deprimidos. Algunos, como el reflejo de Moro, muestran una respuesta exagerada debido a la hipotonía cervical. En las primeras 12-24 horas de vida existen, en la mitad de los pacientes, *convulsiones*, generalmente clónicas focales o multifocales. Suelen ir precedidas horas antes por crisis sutiles. Habitualmente, existe hiperactividad parasimpática: bradicardia, miosis, aumento de secreciones bronquiales y orofaríngeas e hipermotilidad intestinal. Pasados tres o cuatro días, algunos niños se recuperan progresivamente. Otros se agravan, entrando en grados más profundos de coma.

Encefalopatía grave. Tras un período de estupor inicial en las primeras 12 horas de vida, existe una mejoría transitoria ficticia, si bien otros datos de la exploración neurológica la contradicen. En el segundo día de

vida, surge un nuevo deterioro, evolucionando a coma profundo y a veces a muerte cerebral entre las 24-72 horas. Pueden encontrarse patrones respiratorios anormales como la respiración periódica, observada en las primeras 12 horas de vida (variante de la respiración de Cheyne-Stokes), considerada un indicador de daño bihemisférico cerebral. En horas posteriores se pueden observar otros patrones de anormalidad, como apnea recurrente, respiración atáxica o paro respiratorio, coincidiendo con el deterioro de la conciencia. Si bien las respuestas pupilares y los movimientos extraoculares pueden estar intactos, hacia las 48-72 horas de vida las pupilas están dilatadas, sin respuesta oculoestibular ni a la luz. Los signos de afectación del tronco encefálico son desviación oblicua de los ojos y pérdida de los reflejos oculocefálicos y de la respuesta a la estimulación por calor. Las anomalías pupilares incluyen midriasis con menor respuesta a la luz o miosis con respuesta a la luz conservada (pupilas diencefálicas).

Es frecuente la disfunción bulbar con alteraciones en la succión y deglución, ocasionando aspiración bronquial y trastornos alimentarios. La hipotonía es generalizada, sin movimientos espontáneos. Un examen detallado puede revelar un patrón de debilidad en la cintura escapular y la raíz de los miembros inferiores (lesión isquémica parasagital) o hemiparesia (isquemia focal) en el RN a término, mientras que existiría predominantemente debilidad de los miembros inferiores en el RN prematuro (leucomalacia periventricular). También aparecen convulsiones en las primeras 12-24 horas de vida.

Si el RN supera las 24-72 horas, se puede observar una mejoría pasajera en el nivel de conciencia durante la primera semana de vida; sin embargo, este cambio no se acompaña de otros signos de mejoría de la función neurológica. En este período suelen aparecer convulsiones refractarias, episodios apnéicos, llanto agudo y temblor. Asimismo, hipotonía, debilidad proximal de los miembros y cara con exageración de los reflejos osteotendinosos y de Moro, que pueden persistir por varios meses. Es importante tener en cuenta la edad gestacional a la hora de interpretar estos signos, ya que los RN prematuros por inmadurez neuromuscular presentan un menor tono muscular que los RN a término.

Convulsiones neonatales

La presentación clínica puede ser diversa y variable incluso en un mismo neonato (véase cap. 23.3). En los Cuadros 2.14.3 y 2.14.4 quedan clasificadas en función de sus manifestaciones clínicas, frecuencia de presentación y principales causas en relación con el momento de presentación. En niños de riesgo se aconseja monitorización de la función cortical, como la electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG) y, en caso de sospecha de convulsiones, éstas deberían ser validadas por EEG convencional. Conjuntamente con los tests de laboratorio, la RM funcional ayuda a distinguir las convulsiones de origen metabólico, como el déficit de sulfito oxidasa, de aquellas que son de origen hipóxico-isquémico, y también proporciona información de causas traumáticas o infecciosas. Fracturas de cráneo acaecidas durante el parto o como consecuencia de un traumatismo abdominal cerrado materno, pueden estar asociadas con daño cortical subyacente. La punción lumbar ha vuelto a emerger como una herramienta útil, no sólo en casos de sospecha infecciosa sino también para el diagnóstico de ciertos desordenes genéticos como las enfermedades pediátricas de neurotransmisores y defectos en el transporte de la glucosa.

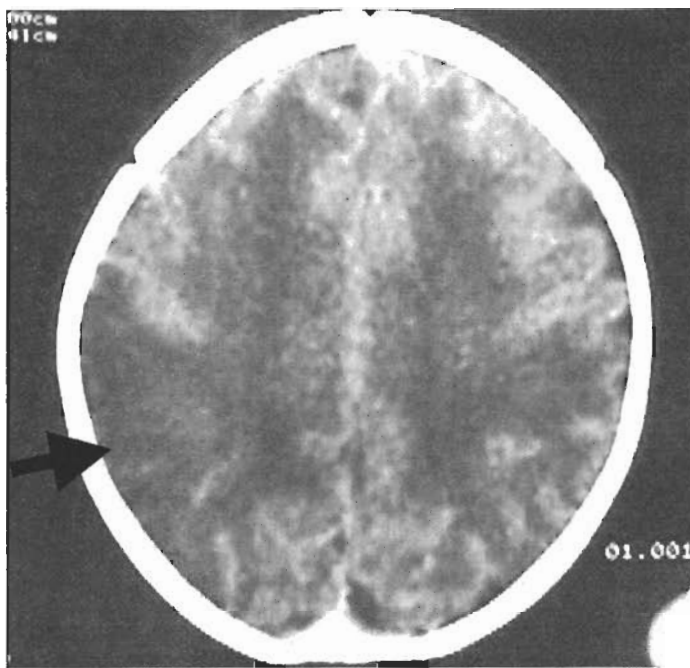


Figura 2.14.1. TC simple de cráneo mostrando un infarto cerebral en el territorio silviano izquierdo (flecha).

Infarto cerebral neonatal

Los infartos cerebrales neonatales son a menudo de origen arterial y de naturaleza isquémica (Fig. 2.14.1), aunque al menos un 30% son debidos a trombosis senovenosa. Se han observado como factores de riesgo preparto la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino. También han sido identificados como factores de riesgo las anomalías de la coagulación (disminución de los niveles de proteína C, proteína S y antitrombina III, y niveles en plasma elevados de lipoproteína "a" y homocisteína) así como ciertos polimorfismos y mutaciones genéticas (factor V Leiden G1691A, factor II G20210A, y metilentetrahidrofolato reductasa C677T), especialmente en neonatos con infarto debido a trombosis venosa cerebral. Generalmente, los neonatos con infarto presentan más de un factor de riesgo y suelen estar presentes complicaciones perinatales como eventos hipóxico-isquémicos.

Aunque la mayoría de los infartos acontecen durante el parto o cerca del mismo, la presentación clínica neonatal es variable. Pueden aparecer como asintomáticos hasta presentar diferentes grados de encefalopatía neonatal, convulsiones clónicas focales refractarias o debilidad focal. Posteriormente pueden desarrollar parálisis cerebral hemipléjica, o bien algunos que son diagnosticados más tardíamente en la infancia presentan trastornos más sutiles como leve distonía o discapacidades cognitivas. En estos casos tardíos la IRM es incapaz de precisar el momento exacto del insulto.

IRM y pruebas para detectar trastornos de la protrombina estarían indicadas en neonatos con encefalopatía e infarto. El riesgo de recurrencia del infarto neonatal es bajo (< 5%) y parece estar asociado con enfermedades intercurrentes o complicaciones de desórdenes sistémicos como una enfermedad cardíaca congénita. Sin embargo, en niños en los que se desarrolla tromboembolismo recurrente pueden existir defectos en los factores de la coagulación.

Hemorragia ventricular

La matriz germinal subependimaria es la localización más frecuente de la hemorragia intraventricular (HIV). En el RN a término, la HIV se suele localizar a nivel del plexo coroideo, si bien esta localización es cada vez más observada en RN prematuros. A este nivel, también se puede encontrar en el pretérmino (10-60% de casos), de forma aislada o en combinación con la hemorragia al nivel de la matriz germinal, sobre todo cuando existe HIV. La delgada pared de los vasos en la matriz es la fuente del sangrado. En la génesis de este proceso intervienen varios factores: intravasculares, vasculares y extravasculares.

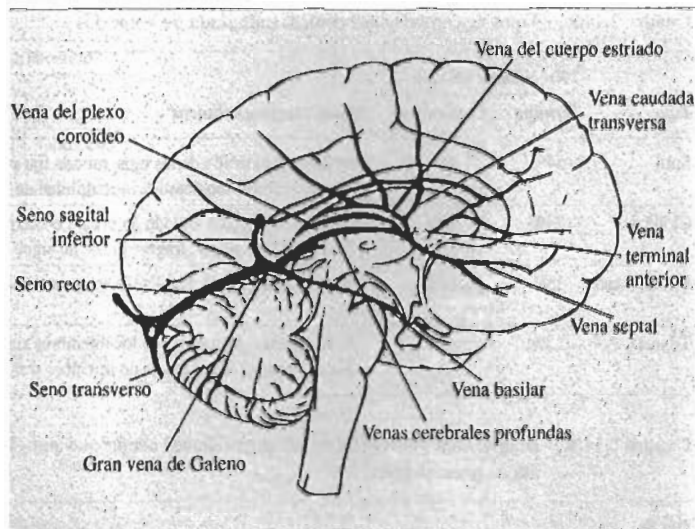


Figura 2.14.2. Sistema venoso profundo de Galeno. Las venas del plexo coroideo, talamoestriadas y del bulbo raquídeo, confluyen y giran 180° para formar la vena cerebral profunda (Volpe JJ).

Factores intravasculares. Son de varios tipos:

a) **Arteriales.** La circulación cerebral del prematuro, en particular del RN enfermo, en las primeras horas o días de vida, es dependiente de la presión. Por tanto, todas aquellas situaciones que conduzcan a elevaciones súbitas de la tensión arterial (manipulación, examen abdominal, aspiración traqueal, neumotórax, administración rápida de coloides, crisis convulsivas, exanguinotransfusión) o del flujo sanguíneo cerebral (disminución del hematocrito o hipercarbia), pueden ocasionar HIV. Por la misma razón, tiene gran importancia el flujo sanguíneo cerebral fluctuante (siempre asociado a fluctuaciones de la tensión arterial) observado en RN sometidos a ventilación mecánica y que respiran asincrónicamente con el ventilador. La eliminación de los esfuerzos respiratorios con parálisis muscular, administrando relajantes musculares, suprime las fluctuaciones en las circulaciones sistémica y cerebral, lo que para algunos autores disminuye el riesgo de hemorragia. Igualmente, el descenso brusco de flujo sanguíneo cerebral (aumento de la PIC después de asfixia o hemorragia intracraneal) podría ocasionar lesión de los vasos sanguíneos de la matriz germinal. Tras la reperfusión postisquémica (perfusión de flujo), se podría originar la hemorragia. También se ha relacionado con cambios rápidos en la mecánica pulmonar, como la administración de surfactante pulmonar, o con la aplicación de ventilación de alta frecuencia.

b) **Venosos.** Los aumentos en la presión venosa cerebral son causa de HIV y ésta se relaciona en parte con la estructura venosa de la matriz germinal (Fig. 2.14.2), pues el flujo venoso profundo cambia de dirección en 180 grados a nivel del agujero de Monro. En este punto también drenan las venas del bulbo raquídeo, talamoestriadas y de los plexos coroides, con cambios de dirección de unos 90 grados. Causas frecuentes de elevación de la presión venosa son: el trabajo de parto y el mismo parto, por compresión uterina de la cabeza del prematuro que, al ser muy deformable, ocasiona obstrucción de los senos venosos. La asfixia perinatal, al producir insuficiencia cardíaca por lesión hipóxico-isquémica de los músculos papilares y tejidos miocárdico y subendocárdico. Alteraciones respiratorias (ventilación mecánica con altas presiones de insuflación, aspiración traqueal, neumotórax) que producen modificaciones de la presión arterial y flujo sanguíneo cerebral, ocasionando cambios de la presión venosa cerebral.

c) **Plaquetarios y de la coagulación.** Aproximadamente el 40% de los RN pretérmino con menos de 1.500 g de peso al nacer tienen recuentos plaquetarios inferiores a 100.000/mm³. En los RN afectados de síndrome de dificultad respiratoria existen, además, elevadas cantidades de prostaciclina. Esto ocasiona alteraciones adicionales en la función plaquetaria. Se pueden añadir las alteraciones de la coagulación, e incluso el uso de heparina en los líquidos de perfusión a través del catéter umbilical o catéteres intravasculares.

Factores vasculares. Los vasos sanguíneos del cerebro inmaduro, al nivel de la matriz germinal, son grandes, irregulares y no se puede saber si son arterias, vénulas o capilares, debido a que su soporte de colágeno es escaso y tienen poca elastina. Es una red microvascular inmadura de vasos grandes y paredes delgadas. Involucionará con la matriz germinal subependimaria, siendo incapaz de soportar cambios bruscos en la tensión arterial, volumen o flujo sanguíneo. Además, en la matriz germinal subependimaria hay una zona fronteriza vascular entre las regiones terminales de las arterias estriada y talámica. En consecuencia, la isquemia podría lesionar fácilmente los vasos de la matriz germinal y al reperfundirse se produciría la HIV. A todo ello, se añade el elevado metabolismo oxidativo de los capilares cerebrales, haciéndose más vulnerables a la hipoxia.

Factores extravasculares. La matriz germinal es una estructura gelatinosa, friable, que carece casi por completo de elementos mesenquimales de sostén, lo que da lugar a un inadecuado soporte de los capilares grandes que la irrigan. En esta región, ha sido descrita una actividad fibrinolítica excesiva, compuesta de cininógeno, plasminógeno y la proteasa activadora del plasminógeno. Esta actividad haría que la hemorragia de los capilares pequeños a nivel de la matriz germinal subependimaria, se convirtiese en las grandes lesiones características de las HIV. Además se piensa que los descensos postnatales en la presión de los tejidos producen un gradiente de presión transmural suficiente para producir la hemorragia.

Neuropatología. La hemorragia se origina en la matriz germinal subependimaria, con destrucción de la misma. El hematoma se licúa, siendo sustituido por un quiste, en cuyas paredes existen macrófagos cargados de hemosiderina y astrocitosis. En aproximadamente el 80% de los casos sucede extensión de la hemorragia por el sistema ventricular.

Consecuencias neuropatológicas de la HIV

1. *Destrucción de la matriz germinal.* El hematoma es reemplazado frecuentemente por un quiste, la pared del cual contiene macrófagos cargados de hemosiderina y astrocitosis reactiva. La destrucción de las células precursoras gliales puede tener importantes consecuencias para el desarrollo del cerebro.

2. *Infarto hemorrágico periventricular.* En un 15% de los casos se produce una necrosis hemorrágica relativamente grande en la sustancia blanca periventricular, dorso-lateral al ángulo externo del ventrículo lateral. Son notablemente asimétricas (un 67% unilaterales). En la mitad de los casos, la lesión se extiende hasta las regiones frontales y parieto-occipitales. Los estudios anatomopatológicos han confirmado que se trata de un infarto venoso secundario a la compresión de la vena terminal que cruza la matriz germinal por el hematoma subependimario.

3. *Hidrocefalia posthemorrágica.* En algunos casos puede haber una dilatación ventricular precoz, que es reversible si los coágulos son lisados rápidamente. Una tercera parte de los niños afectados van a sufrir una dilatación ventricular progresiva. Hasta hace relativamente poco tiempo se pensaba que era debida a aracnoiditis fibrosante, fibrosis meníngea y gliosis subependimaria. Hoy además se sabe que la comprensión aguda del parénquima y el daño isquémico causados por la hemorragia dan lugar a la liberación en el LCR del factor b1 de crecimiento transformante (TGFb1) que, en el plazo de 2 a 6 semanas, estimula la producción y la deposición extravascular y parenquimatosa de proteínas de la matriz que, al depositarse en el tronco cerebral y en el espacio aracnoideo, formarían una reacción cicatricial en el 4º ventrículo, suficiente para causar una hidrocefalia obstructiva.

Manifestaciones clínicas de la hemorragia intraventricular

a) *Asintomática.* En general, en los grados I y II es asintomática (hasta el 70% de los casos). El diagnóstico es ecográfico, presentándose en el 80% los RN con peso < 1.000 g entre los días 3-5 de vida, y después del décimo día en los restantes.

b) *Síndrome saltatorio,* que puede presentar manifestaciones sutiles, una disminución del nivel de conciencia, descenso en la cantidad y calidad de la actividad espontánea y refleja, hipotonía y anomalías sutiles en la posición y postura de los ojos (desviación oblicua, movimiento verti-

cal, usualmente bajos, movimientos horizontales incompletos a la manobra de los ojos de muñeca). En algunos pacientes se pueden observar trastornos en la función respiratoria, y también ha sido referido un ángulo poplíteo disminuido. Estos signos a menudo cesan, para volver a repetir varias horas más tarde.

c) *Síndrome catastrófico.* En la HIV masiva se produce una distensión ventricular rápida, que aumenta la presión intracraneal, ocasionando hipotensión y choque con alteración del riego cerebral y deterioro clínico agudo: convulsiones tónicas generalizadas, postura de descerebración, estupor o coma profundo, anomalías respiratorias (arritmias, hipoventilación y apnea), signos de tronco cerebral (ojos fijos para la estimulación vestibular y cuadraparesia espástica).

d) *Hidrocefalia posthemorrágica.* Más a menudo, en los días que siguen a una HIV mayor (II y/o III) aparece hidrocefalia aguda por alteración de la circulación del LCR por detritus o coágulo. Puede aparecer hidrocefalia subaguda-crónica (en semanas) producto de la reacción cicatricial del 4º ventrículo o de la obstrucción del acueducto por un coágulo o detritus.

Lesión de la sustancia blanca periventricular

La leucomalacia periventricular es la principal lesión isquémica del prematuro y consiste en la necrosis de la sustancia blanca adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Cuando el diagnóstico se basa en el hallazgo de quistes periventriculares, la incidencia es del 3-7%. Actualmente se sabe que la lesión es más de lo que se pueda objetivar por la neurosonografía. En los últimos años, durante la hospitalización prolongada de los grandes prematuros, se ha puesto de manifiesto una forma más sutil que es la evolución a ventriculomegalia no obstructiva.

Patogenia. Es compleja y probablemente multifactorial, pero existen dos factores fundamentales en la génesis de la lesión:

1) *Factores vasculares.* La patogenia de la LPV está ligada íntimamente con la de la HIV. La lesión de la sustancia blanca siempre concurre o es posterior a una hemorragia de la matriz germinal y, cuando existe una afectación bilateral del sistema ventricular, la lesión de la sustancia blanca siempre se produce en el mismo lado que la hemorragia más intensa. Se supone esto así ya que, tanto la matriz germinal como la sustancia blanca, son regiones limítrofes. El riesgo de lesión isquémica aumenta durante los períodos de hipotensión sistémica, sobre todo ante una circulación cerebral de presión pasiva. Así pues, en estas regiones la hemorragia puede ser un fenómeno secundario.

2) *Vulnerabilidad intrínseca del oligodendrocito en fase de diferenciación* (ya comentado).

El desenlace clínico es grave, ya que ocasiona diplejía espástica y, ocasionalmente, afectación de las cuatro extremidades con déficit visuales y cognitivos.

Hemorragia intracerebelosa

Se piensa que realmente es más frecuente de lo que actualmente se diagnostica. En necropsias de prematuros de < 1.500 g, su incidencia oscila del 10 al 25%. Sin embargo, en RN vivos prácticamente no existe. Flodmark y cols. observaron 15 casos de hemorragia intracerebelosa en la autopsia, mientras que sólo en uno de ellos fue identificada la hemorragia con la TC. Por ello estas lesiones fueron consideradas como "probablemente inferiores al poder de resolución de la TC". Desde 1994, época en que se comienza a practicar la ultrasonografía a través de la fontanela posterolateral (transmastoides), evitando con ello los problemas de visualización de la fosa posterior por medio de la sonografía tradicional a través de la fontanela anterior, esta lesión se diagnostica más frecuentemente, sobre todo en grandes prematuros.

Neuropatología. Se han descrito cuatro categorías de lesiones: 1) hemorragia intracerebelosa primaria, 2) infarto venoso, 3) extensión de una hemorragia intraventricular o subaracnoidea dentro del cerebelo, y 4) laceración traumática del cerebelo o ruptura de las venas mayores o del seno occipital (osteodistasis occipital).

La localización de la hemorragia dentro del cerebelo en los grandes prematuros incluye ambos hemisferios y el vermis. Las lesiones más pequeñas pueden tener localizaciones subpiales o subependimarias, que

Cuadro 2.14.5. Factores patógenos de la hemorragia intracerebelosa

Factores intravasculares	Presión venosa incrementada (cráneo moldeable) Circulación cerebelosa presión pasiva Trastornos de la coagulación
Factores vasculares	Débil integridad vascular Involución venosa: matrices germinales subpiales y subependimarias
Factores extravasculares	Efecto externo directo sobre el parénquima cerebeloso y venas (cráneo moldeable) Pobre soporte vascular: matrices germinales subpiales y subependimarias Extensión de una hemorragia intraventricular

es donde se localizan las matrices germinales en las capas de células granulares externas y de las zonas subependimarias, respectivamente. En lesiones grandes, la corteza cerebelosa, así como la sustancia blanca subyacente, están totalmente destruidas. En los niños a término el lugar de inicio de la hemorragia es el vermis.

Patogénesis. Es multifactorial, pero particular importancia tienen el parto traumático (nalgas, fórceps), eventos hipóxicos, especialmente con síndrome de estrés respiratorio, y prematuridad. En los RN prematuros, la patogenia es similar a la hemorragia intraventricular, mientras que en el RN a término, la patogenia está principalmente relacionada con eventos traumáticos (Cuadro 2.14.5).

Signos clínicos. Por regla general, la hemorragia, sobre todo si es de pequeñas dimensiones, es clínicamente silente. En los casos más graves, el inicio ha variado desde el primer día hasta 2-3 semanas de edad posnatal. En los RN a término, el debut suele ser en el primer día. En los RN prematuros con inicio en el primer día, suelen acabar falleciendo. El síndrome neurológico está compuesto fundamentalmente de signos de compresión del tronco cerebral, especialmente apnea y anomalías respiratorias, algunas veces con bradicardia, y de obstrucción del LCR con fontanela llena, suturas separadas y ventrículos moderadamente dilatados (TC o US). Un examen cuidadoso también puede revelar otros signos, como desviación oblicua de los ojos, paresia facial, extensión tónica intermitente de los miembros, opistótonos o tetraparesia espástica. La progresión más rápida de los síntomas ha ocurrido en prematuros que murieron pronto (entre las 36 horas del inicio de la deterioración). Sin embargo, también pueden ocurrir deterioros más lentos, estabilización e incluso mejoría, especialmente en niños de mayor edad gestacional.

Diagnóstico. Es esencial un alto índice de sospecha. Con un cuidadoso examen ultrasónico, que incluya un examen transmastoides, estas

lesiones deberían ser detectadas. La TC es necesaria para definir la extensión y distribución de la lesión, pero puede ser pospuesta si el diagnóstico ecográfico es definitivo y el niño no se encuentra en situación de traslado. La RM debería ser reservada si la TC no aporta un diagnóstico definitivo (Fig. 2.14.3).

Tratamiento. El diagnóstico precoz por US o TC es crucial. En el RN a término, la evacuación quirúrgica a través de craniotomía de fosa posterior estaría indicada en aquellos a los que no se puede estabilizar. La colocación de una derivación ventrículo-peritoneal es necesaria en casi la mitad de los niños a término afectados, con o sin evacuación quirúrgica, e incluso durante el período neonatal podría estar indicada la ventriculostomía temporal para niños con hidrocefalia aguda que se presenta antes de la resolución del hematoma cerebeloso obstructivo. En los RN prematuros, la cirugía no parece mejorar los resultados clínicos, ya que el cuadro es muy grave y otras enfermedades asociadas ensombrecen el pronóstico.

Hemorragia subaracnoidea primaria

Referida a la hemorragia localizada en el espacio subaracnoideo que no es debida a una extensión de una hemorragia cerebelosa, subdural o intraventricular, tampoco si es una extensión de un hematoma intraparenquimatoso, a lesiones vasculares estructurales (aneurisma, malformación arterio-venosa), tumor, coagulopatía o infarto hemorrágico.

Neuropatología. Tiende a situarse preferentemente en la convexidad, en especial a nivel posterior, y en la fosa posterior. La fuente de la hemorragia, presumiblemente, serían pequeños canales vasculares derivados de las anastomosis envolventes entre las arterias leptomeningeas presentes durante el desarrollo cerebral. También es posible el origen desde las venas que cubren el espacio subaracnoideo. Las complicaciones neuropatológicas son muy raras. Incluso en grados mayores de hemorragia, el aumento de la presión intracraneal con compresión del tronco encefálico es muy raro. La hidrocefalia es la única, aunque muy rara, complicación significativa, debida a adherencias alrededor de la salida del 4º ventrículo, muesca tentorial, con obstrucción al flujo del LCR, o en la convexidad cerebral, que darían alteraciones en la circulación o en la reabsorción del LCR.

Patogenia. La causa suele ser traumática o hipóxica. Las más precoces son más comunes en el RN a término, mientras que las tardías son propias de RN prematuros. La relación del trauma con la génesis de la hemorragia sería la misma que para el hematoma subdural, mientras que la hipoxia actuaría de forma similar a la génesis de la hemorragia intraventricular del prematuro. En común con ambos temas patogénicos esta-

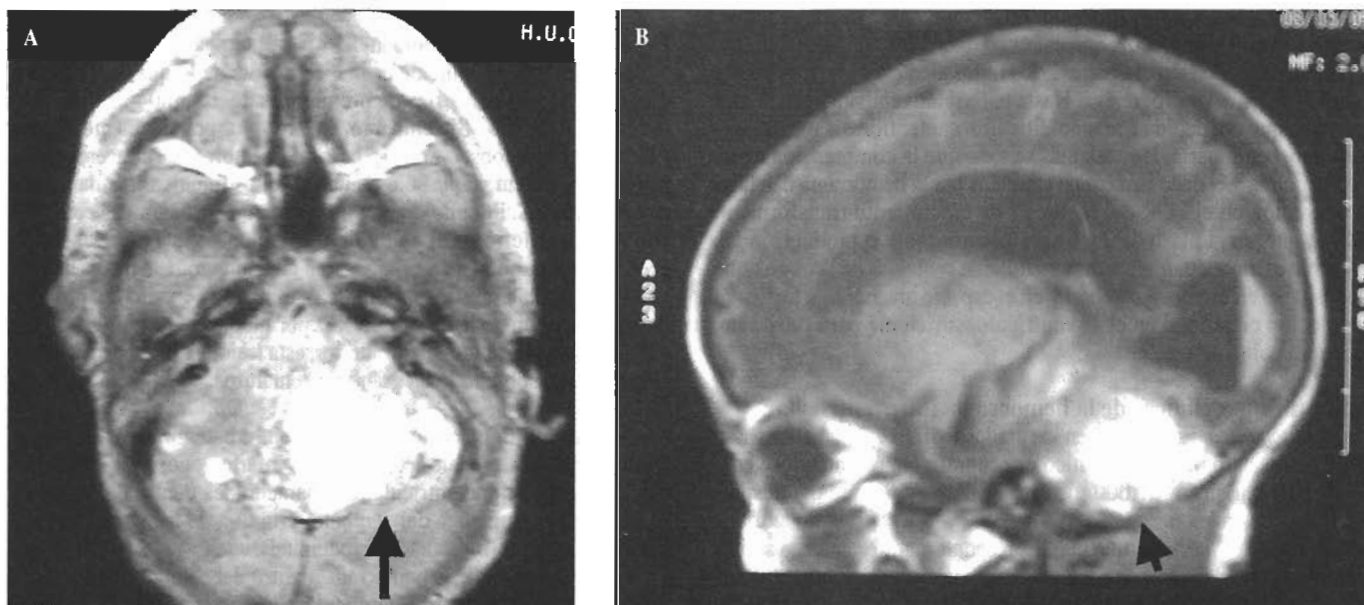


Figura 2.14.3. RM en T1 mostrando hemorragia cerebelosa (flecha). A) Corte axial. B) Corte sagital.

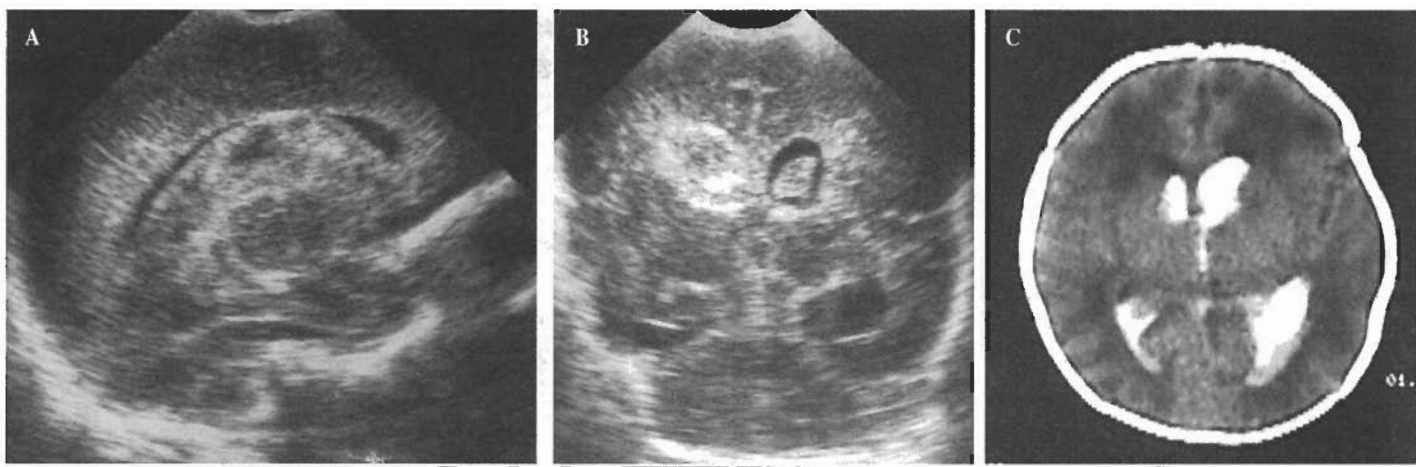


Figura 2.14.4. Hemorragia intraventricular grado III (ocupación > 50% del ventrículo con dilatación ventricular). A) Ultrasonografía: corte sagital. B) Ultrasonografía: corte coronal. C) Imagen de TC.

ría la involución maduración-dependiente de los canales anastomóticos leptomeningeos.

Signos clínicos. Se pueden distinguir tres síndromes clínicos principales:

1. *Escasos signos clínicos o ninguno.* Es, indudablemente, el cuadro más frecuente, existiendo un sangrado mínimo.

2. *Convulsiones.* Especialmente en RN a término, se suelen iniciar al 2º día de vida. En los períodos intercríticos, éstos parecen encontrarse clínicamente muy bien, y la descripción de “niño sano con convulsiones” parece apropiada.

3. *Deterioro catastrófico.* Muy raro, es debido a una hemorragia subaracnoidea masiva y que puede seguir un curso fatal, similar a los niños con hemorragia intraventricular. Estos niños han tenido frecuentemente asfixia perinatal grave con un factor traumático añadido.

Diagnóstico. Fundamentalmente mediante la realización de TC. La punción lumbar, practicada muchas veces por otras sospechas diagnósticas, muestra un aumento del número de hematíes y de las proteínas en el LCR. La ultrasonografía es poco sensible y únicamente sería un signo de sospecha el ensanchamiento de la cisura de Silvio en un RN a término.

Tratamiento. Se refiere a las convulsiones y la hidrocefalia post-hemorrágica.

DIAGNÓSTICO DE LA LESIÓN CEREBRAL

Anamnesis. Son de gran interés los antecedentes gestacionales, obstétricos y postnatales, causantes de asfixia perinatal (véase cap. 2.13). En el pretérmino es necesario, además, valorar los factores clínicos implicados en la patogenia de la HIV.

Examen neurológico. Se examinará el nivel de conciencia, el patrón respiratorio, el tono muscular (activo y pasivo), la actividad espontánea y tras estímulo, el estado de los reflejos tendinosos y primitivos, pupilas, respuesta óculo-vestibular y posibles convulsiones.

Presión intracraneal. Su medición se efectúa mediante monitor transcutáneo colocado al nivel de la fontanela anterior. Cifras superiores a 10 mmHg son indicativas de hipertensión intracraneal y de lesión isquémico-hipóxica grave. Actualmente se le concede escaso valor.

Tomografía computarizada. Es la técnica de elección para detectar las lesiones hemorrágicas que acompañan al daño isquémico-hipóxico en el RN a término, ya que la acompañan en el 10-25%. También adquiere un alto valor diagnóstico en los controles evolutivos posteriores de una disminución difusa en zonas corticales y periventriculares de la densidad

tomodensitométrica. La lesión más frecuente en los primeros días de vida (entre el 2º y el 4º) es la atenuación. Esta imagen se corresponde con edema cerebral y la elevación de la presión intracraneal. Los controles posteriores de vigilancia suelen mostrar atrofia cerebral grave y encefalomalacia difusa.

Ultrasonografía (US). Es la técnica de elección para evaluar al RN pretérmino de < 30 semanas de edad gestacional, y seguimientos de estos RN hasta que alcancen la edad de 36-40 semanas. Es la técnica más idónea para evaluar la HIV. En este caso es capaz de identificar toda la amplitud de la hemorragia, desde su localización en la matriz germinal subependimaria, hasta su máximo grado de invasión intraventricular y delimitar, si existiese, el infarto hemorrágico periventricular (Figs. 2.14.4 y 2.14.5). Basándose en ello, se han establecido múltiples clasificaciones en grados de gravedad. En el Cuadro 2.14.6 se expone la clasificación actualmente más aceptada. La *leucomalacia periventricular* puede tener dos aspectos sonográficos: 1) ecodensidades periventriculares, en general simétricas, que posteriormente se transforman en cavidades libres, representando una formación quística; 2) ecodensidades periventriculares simétricas, que persisten durante más de dos semanas, sin llegar a desarrollar degeneración quística (“destello prolongado”); y 3) ventriculomegalia no obstructiva. En el caso de ser unilateral, se plantean dificultades para distinguirla del infarto hemorrágico.

La medición del flujo sanguíneo cerebral (FSC) con *eco-Doppler* pulsado (a nivel de las arterias cerebrales anterior y media) se ha mostrado de gran valor, ya que elevaciones del índice de resistencia en el primer día de vida se correlacionan con grave daño neurológico. El actual *Doppler de potencia*, además, permite valorar fluctuaciones importantes en la velocidad del FSC propias de pérdida de la capacidad de autorregulación, así como de trastornos regionales del FSC, como hiperemia y perfusión de lujo en zonas isquémicas, y de poder diagnosticar con mayor precisión la trombosis venosa cerebral, hasta ahora poco diagnosticada.

Resonancia magnética. Es el método de elección para delimitar las lesiones de HI en la encefalopatía del RN a término. Además, es un método ideal para la identificación de la trombosis venosa en el período neonatal. Los patrones de RM detectados son: 1. En los casos más graves, lesión del tálamo o putamen posterior con afectación de la sustancia blanca subcortical. 2. Lesión de sustancia gris parasagital y sustancia blanca subcortical, típicamente más posterior que anterior. 3. Lesión focal o multifocal. La lesión talámica y de los ganglios basales es la más frecuente (40%). Las imágenes en T1 muestran hiperintensidades características tan pronto como a los 3 días de vida; las imágenes hipointensas en T2 se demuestran a los 6-7 días de producirse la lesión (Fig. 2.14.6). Las imágenes de RM de difusión ponderada permiten detectar lesiones muy precozmente, si bien antes de 24 horas o después del 8º día pueden ser negativas. Por ello, se recomienda la práctica de RM convencional y de difusión ponderada para delimitar las lesiones entre los días 2º y 8º de vida a todo RN con encefalopatía neonatal.

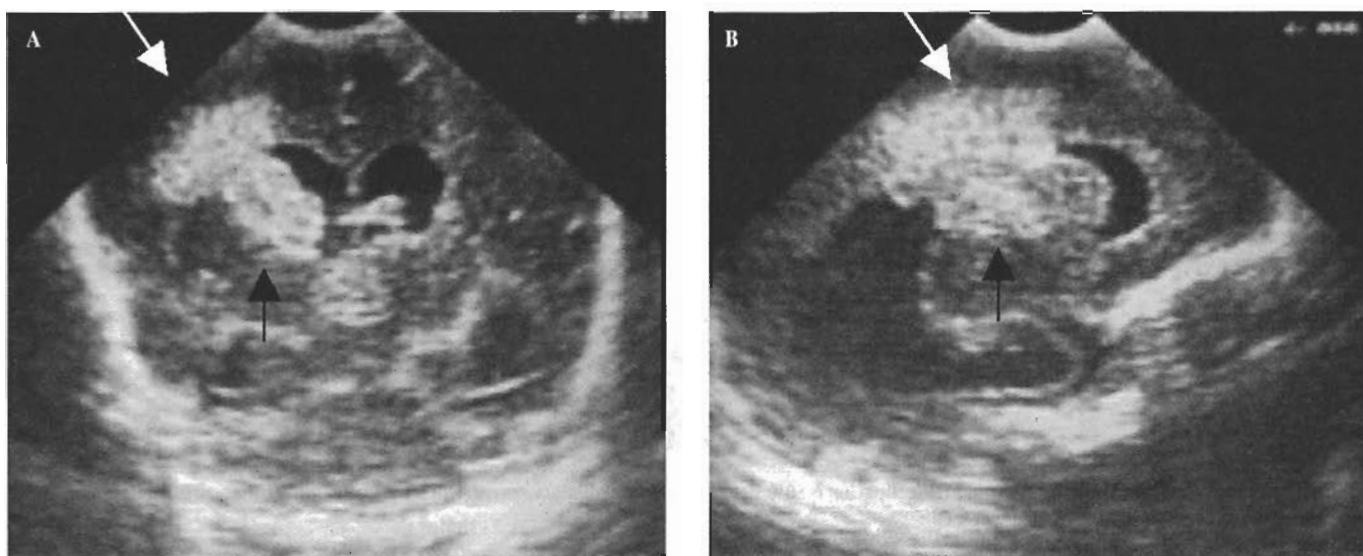


Figura 2.14.5. Infarto hemorrágico periventricular (flechas) con hemorragia intraventricular grado II (flechas negras). A) Corte coronal. B) Corte sagital (VS).

Cuadro 2.14.6. Clasificación de la gravedad de la HIV (Volpe JJ)

Gravedad	Descripción
Grado I	Hemorragia de la matriz germinal con hemorragia intraventricular mínima (< 10%) o sin ella
Grado II	Hemorragia intraventricular (10-50% del área ventricular en la proyección sagital)
Grado III	Hemorragia intraventricular (> 50% del área ventricular en la proyección sagital)
Notación separada	Ecodensidad periventricular (infarto hemorrágico periventricular)

Espectroscopia de resonancia magnética. Es una modalidad de especial importancia en la evaluación del niño con lesión cerebral HI. La secuencia de hallazgos son: 1) inicialmente espectros normales (concentraciones de fosfocreatinina (PCr), fosfato inorgánico (Pi) y adenosín trifosfato (ATP) en las primeras horas tras el nacimiento, 2) seguido

por un descenso de la concentración de PCr, y un aumento en la del Pi (y, además, un descenso en la razón PCr/Pi) sobre las 24-72 horas. En la mayoría de los niños gravemente afectados también descenden las concentraciones de ATP. Posteriormente, el espectro retorna a su situación normal en el curso de algunas semanas, si bien la señal total de ^{31}P puede estar reducida en caso de marcada pérdida de tejido cerebral. Estos hechos sirven para identificar la depleción de energía cerebral en los niños asfícticos, pero además sirven para proporcionar una importante información pronóstica, identificando a niños que podrían ser candidatos a terapias que pudiesen interrumpir la secuencia de eventos que conducen a la muerte celular retardada.

Espectroscopia de RM con protón (MRS). Destaca su interés en la valoración de los niños a término con encefalopatía: ratios lactato/creatina > 1 se relacionan con hallazgos propios de encefalopatía HI. Ratios lactato/N-acetilaspártato, lactato/creatina, y lactato/colina elevados en las dos primeras semanas de vida postnatal son propios de encefalopatía neonatal y se correlacionan con la gravedad de los subsiguientes déficit neurológicos (Fig. 2.14.7).

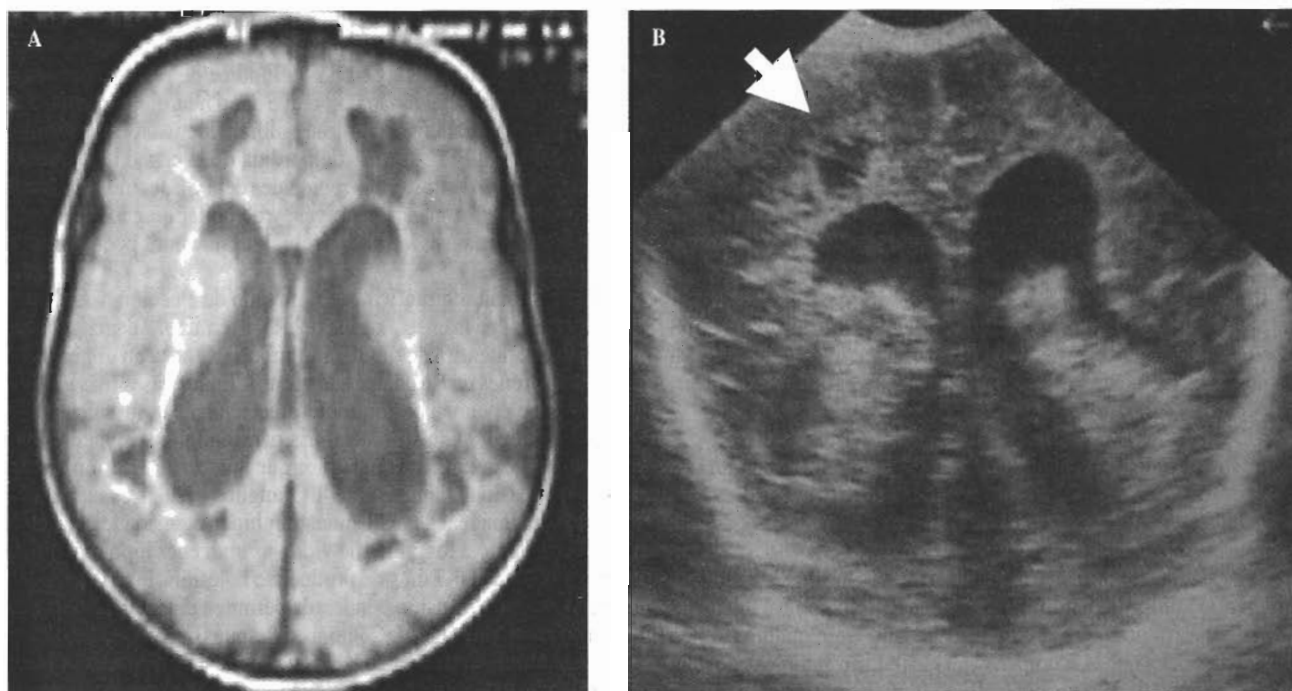


Figura 2.14.6. Leucomalacia periventricular quística. A: RM. B: Imágenes de ultrasonografía.

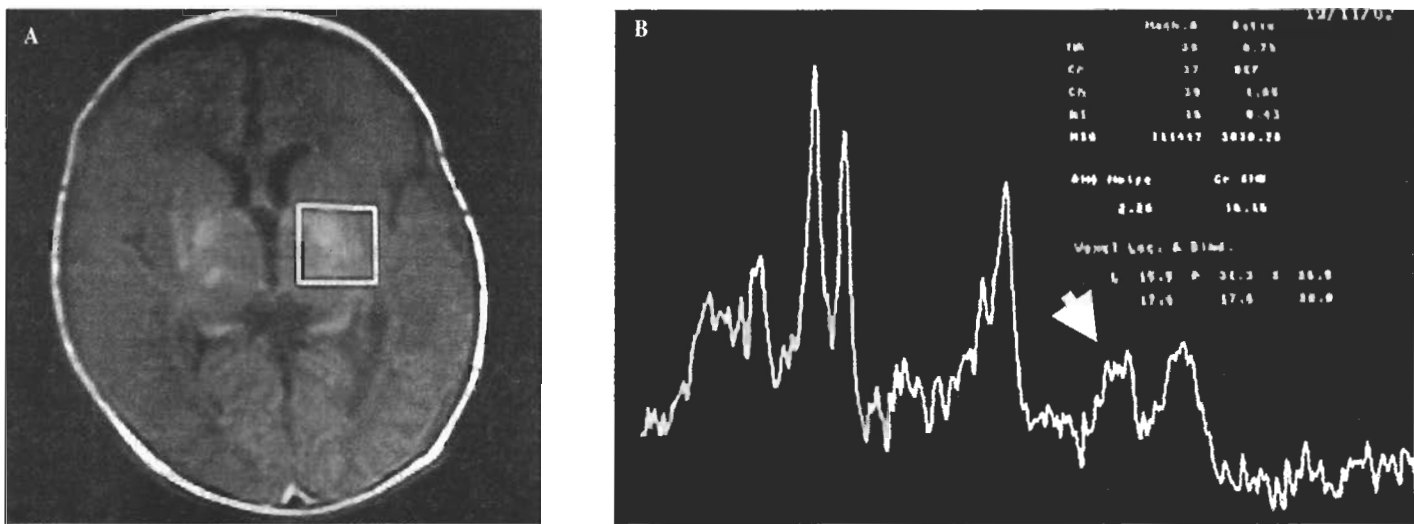


Figura 2.14.7. Resonancia magnética en un RN a término asfíctico. A) RM con hiperintensidad en T1 eco espín en los ganglios de la base, donde se ha seleccionado una ventana para la práctica de espectroscopia de RM con protón. B) Espectroscopia de protón (MRS) mostrando un pico elevado de lactato (flecha).

Tomografía de emisión de positrones (PET). Aunque la PET no es un procedimiento de rutina diagnóstico, ha proporcionado una mayor comprensión en la frecuencia, naturaleza básica y patogenia de las lesiones cerebrales mayores observadas en niños a término asfícticos. Con esta técnica, se suele observar una disminución del FSC regional en las regiones parasagittales, generalmente asimétricas, y más marcada en la región posterior que en la anterior. La extensión del descenso relativo del FSC parasagital se correlaciona directamente con la gravedad clínica de las manifestaciones.

Electroencefalografía. Permite confirmar la existencia de convulsiones eléctricas, lo que tiene importancia para su diagnóstico precoz y tratamiento, sobre todo en las primeras horas en que sus manifestaciones suelen ser sutiles o en aquellas que clínicamente no son objetivables (RN paralizados con relajantes musculares) o son de dudosa interpretación y, además, permite valorar objetivamente la respuesta al tratamiento. Por otro lado, es el mejor método para evaluar el estado funcional del SNC. Los signos EEG pueden ser muy variables: 1) *Manifestaciones precoces*, en las encefalopatías de moderadas a graves pueden existir patrones de muy bajo voltaje o lentificación inicial (primeras 24-48 horas) que, en caso de mantenerse más allá de las 72 horas, o empeorar a patrones de salva-supresión (profunda supresión del voltaje con brotes de actividad de ondas lentas y ondas agudas de alto voltaje) o incluso a trazado isoelectrónico, suelen acarrear mal pronóstico. En cambio, si existe rápida resolución de las anomalías iniciales EEG se relacionan con buen pronóstico. En el RN pretérmino es de más difícil interpretación. En general, muestra trastornos en la continuidad (períodos largos de inactividad), asimetrías y asincronías. 2) *Manifestaciones lejanas*. Suelen acarrear siempre mal pronóstico. Las más frecuentes son patrones EEG de retraso madurativo y desorganizados, que pueden o no acompañarse de ondas agudas pasajeras. Las ondas temporales y rolándicas agudas positivas tienen relación con lesiones en la sustancia blanca periventricular, manifestándose en la LPV y el infarto hemorrágico PV, incluso antes de ser demostrada la lesión por los métodos de imagen y observándose persistentemente en el tiempo.

Respuestas evocadas del tallo cerebral. Pueden ser útiles para valorar el estado funcional del tronco encefálico. A tal efecto, las *respuestas evocadas auditivas* tienen un alto valor (cambios en las respuestas evocadas, como disminución de la amplitud-aumento de las latencias). Los *potenciales evocados visuales* (PEV) se registran también con facilidad en salas de cuidados intensivos neonatales utilizando gafas con diodos que emitan luz como estímulos luminosos. Son parámetros sensibles de la integridad del SNC y se alteran o anulan con la hipoxia. La ausencia de PEV, así como la persistencia anormal de los mismos, después de una semana, predicen un resultado final anormal. También es posible registrar los *potenciales evocados somatosensoriales* (PES) en unidades de

cuidados intensivos neonatales. Cuando se practican en el transcurso de las 24 horas después del parto, la ausencia de respuestas y las anormales de la vía somatosensorial ya tienen un alto valor de predicción de resultado neurológico. En tanto que, si la respuesta es tardía, resulta necesario repetir el estudio a la segunda mitad de la primera semana.

Marcadores bioquímicos. Propios de lesión neuronal son la elevación de la isoenzima BB de la creatinina (CK-BB), xantina, enolasa neuronal específica, vasopresina, betaendorfina, eritropoyetina y prostanoídes en LCR (elevación de PGE₂, 6-keto PGF₁ α, y de la interleucina-6 en la fase postasfíctica). También se han mostrado como marcadores prenatales de lesión neurológica la elevación en líquido amniótico de la interleucina-6 y de la enolasa neuroespecífica, y de la eritropoyetina en sangre del cordón. Para la lesión renal es útil la N acetil-beta-glucosaminidasa y beta-2 microglobulina. También se ha descrito que la relación lactato/creatina en orina elevada sería un marcador muy precoz (< 6 horas tras el nacimiento) para identificar el riesgo de desarrollar secuelas neurológicas, estando aún en el plazo de poder aplicar a estos RN los nuevos tratamientos de la EHI. La elevación del amoníaco se produce en la afectación hepática, mientras que el péptido natriurético atrial es índice de disregulación cardiocirculatoria.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA

La intervención más eficaz contra la lesión cerebral HI es la prevención. Tras esto, lo segundo sería una adecuada reanimación en la sala de partos en los RN con asfixia. Ambas facetas escapan del contenido del presente capítulo. El tratamiento posterior a la reanimación va dirigido fundamentalmente al control de la disfunción multiorgánica ocasionada por la HI. Es necesario controlar la tensión arterial media y, en algunos lactantes, la presión venosa central, así como manejar posibles trastornos en el equilibrio hidroelectrolítico y alteraciones en la coagulación. Si surge coagulopatía de consumo hay que tratarla con plasma fresco, plasma congelado o plaquetas según sea necesario.

En cuanto al tratamiento específico de la lesión encefálica, se detallan a continuación las actuaciones:

Cuidados de sostén

a) *Mantenimiento de una adecuada ventilación*, siendo necesaria una observación cuidadosa con oximetría de pulso o monitorización transcutánea de oxígeno para prevenir la hipoxemia, dado que estos RN presentan frecuentemente por sus complicaciones respiratorias (apnea), cardiovasculares (hipertensión pulmonar), convulsiones e incluso por las diferentes manipulaciones a que son sometidos estos niños (procedimientos dolorosos, excesivo ruido, sobrealimentación y distensión abdominal, aspiración faríngea y traqueal). Asimismo, se recomienda la moni-

Cuadro 2.14.7. Consecuencias deletéreas de los niveles anormales del dióxido de carbono

Hipercarbia

Metabólicas:

– Acidosis cerebral

Vasculares:

– Circulación cerebral presión pasiva

– Vasodilatación cerebral con complicaciones hemorrágicas (infarto hemorrágico, hemorragia intraventricular)

– “Robo” sanguíneo cerebral de las áreas no lesionadas a las afectadas por la HI

Hipocarbia

Vasculares:

– Flujo sanguíneo cerebral disminuido (lesión isquémica)

torización transcutánea de la PaCO_2 , y no por muestras seriadas sanguíneas, dados los efectos deletéreos tanto de la hipercarbia como de la hipocarbia (Cuadro 2.14.7).

b) *Mantenimiento de una perfusión adecuada.* La regulación cuidadosa de la presión sistémica evita mayor daño isquémico por disminución del riego cerebral. La hipotensión postnatal puede ser producto de disfunción cardíaca, como bradicardia o hipocontractilidad. Causas adicionales podrían ser la apnea recurrente, la hipovolemia, la persistencia del conducto arterioso. La prevención de la hipotensión puede requerir el uso juicioso de la fluidoterapia, así como de aminas vasoactivas, como la dopamina y dobutamina. Por el contrario, se evitará la hipertensión para prevenir cambios bruscos e incrementos del riego cerebral, añadiendo complicaciones hemorrágicas, como el infarto hemorrágico en el RN a término por rotura de los capilares necróticos en los márgenes del infarto isquémico.

c) *Evitar la hiperviscosidad.* La policitemia puede presentarse en estos niños y comprometer el flujo sanguíneo cerebral ya que: 1) incrementa la resistencia cerebrovascular y disminuye la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y 2) se ha demostrado una mejoría en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral por exanguinotransfusiones parciales de plasma. Por ello se recomienda exanguinotransfusiones parciales precoces a todo niño sintomático con hematocrito venoso $> 65\%$, y a todo RN asfíctico sintomático o asintomático con hematocrito $> 70\%$.

d) *Mantenimiento adecuado de los niveles de glucemia,* aproximadamente entre 75 y 100 mg/dL, evitando la hipoglucemia, que puede producir lesión cerebral, y la hiperglucemia, la cual podría ocasionar hemorragia (por efecto hiperosmolar) o empeoramiento de la acidosis láctica cerebral. De inicio, se recomienda una infusión continua de glucosa de 4-6 mg/kg/min hasta que se inicie la alimentación enteral.

e) *Identificación precoz de las convulsiones* y valoración de la actividad cerebral por EEG y, una vez detectadas, tratamiento intensivo de las convulsiones, con monitorización EEG. No se recomienda el tratamiento preventivo de las mismas. El fármaco de elección sería el fenobarbital, con una dosis de carga de 20 mg/kg endovenosa. Si las convulsiones persisten, se van aplicando dosis de carga de 5 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/kg, dejando una dosis de sostén de 3-4 mg/kg/día. Si las crisis no ceden, como alternativa se podría utilizar el midazolam con dosis de carga de 0,15 mg/kg, y mantenimiento de 1 a 18 $\mu\text{g/kg/min}$ en función de la respuesta clínica. Si no ceden se puede utilizar la lidocaína.

f) *Control de la inflamación cerebral.* Los datos actuales sugieren que la inflamación cerebral que baste para producir incrementos significativos en la PIC es congruente con necrosis cerebral intensa. Ello indica que el edema cerebral es un epifenómeno en la EN, consecuencia más que causa de lesión parenquimatosa, siendo la lesión parenquimatosa primaria HI la que determina el estado neurológico neonatal y su evolución posterior. Por tanto, es poco probable que el tratamiento intensivo del edema y la disminución de la PIC modifiquen la evolución. Por otra parte, fármacos como fenobarbital, furosemida o manitol, no han resultado efectivos en RN y otros, como glucocorticoides y suero salino hipertónico, no han sido estudiados en RN. *Fenobarbital.* Una dosis única de 40/kg ha dado mejoría en el desarrollo neurológico a los 3 años. Sin embargo, aún no se recomienda su uso profiláctico en niños asfícticos. *Tratamiento con factores neurotróficos.* Tratamiento de rescate con factor de creci-

miento IGF-1. *Hipotermia.* Varios ensayos clínicos han demostrado que el enfriamiento del cerebro en 3-4 °C tras la HI puede reducir la lesión cerebral en las encefalopatías moderadas, mejorando los resultados neurológicos.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VENTRICULAR

Tanto las intervenciones prenatales como las postnatales se muestran bastante prometedoras en la prevención. Las *medidas prenatales* se pueden resumir en: 1) prevención del parto prematuro; 2) transporte del RN pretérmino al hospital terciario *in utero*; 3) administración prenatal de glucocorticoides, y 4) óptimo manejo del trabajo de parto y alumbramiento. Las *intervenciones postnatales* incluyen: 1) adecuada reanimación del RN; 2) corrección de la velocidad de flujo cerebral fluctuante; 3) corrección o prevención de otros trastornos hemodinámicos mayores; y 4) corrección de los trastornos de la coagulación. De ellas, el uso de parálisis muscular para corregir la fluctuación de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral ha demostrado beneficio en la prevención de la HIV, especialmente en el grupo de prematuros de riesgo para lesiones más graves. Hasta el momento actual no se ha demostrado que alguna intervención farmacológica (fenobarbital, etamsilato, vitamina E, indometacina) tengan beneficio significativo como para recomendar su uso rutinario en todos los prematuros.

Los puntos básicos del tratamiento son:

1. *Mantenimiento de la perfusión cerebral.* La tensión arterial media (TAM) debe ser mantenida cuidadosamente en los límites de peso y edad adecuados, dada la presencia de circulación cerebral presión con pasiva, sobrecargas de volumen pueden ocasionar que una lesión moderada pueda convertirse en grave. La presión intracraneal (PIC) debe ser medida, bien por punción lumbar o por sensor a través de la fontanela anterior, para poder actuar sobre la presión de perfusión cerebral (PPC) amenazada ($\text{PPC} = \text{TAM} - \text{PIC}$). Si la presión de perfusión cerebral cae por debajo de 25-30 mmHg, puede ocasionar lesiones isquémicas irreparables. Si la PIC debe ser disminuida, se podría recurrir a la punción lumbar con cautela, dado el riesgo de herniación transtentorial o amigdalina. En las raras circunstancias de fallo en la comunicación de los ventrículos laterales con el espacio subaracnoideo y, además, la necesidad de descompresión ventricular aguda, se recurrirá al drenaje ventricular externo por ventriculostomía. Es necesario tener en cuenta que esta circunstancia es muy rara.

2. *Prevención de los disturbios hemodinámicos cerebrales.* Evitar la elevación y fluctuación de la TA, hipercarbia, hipoxemia, acidosis, soluciones hiperosmolares, rápida expansión de la volemia y neumotórax. Además, como las convulsiones ocasionan hipoperfusión cerebral, éstas deberían ser tratadas vigorosamente.

3. *Práctica de US seriadas.* El intervalo de valoración no debería ser mayor de 5 días, con espacios más cortos en lesiones mayores, ya que los signos clínicos de hidrocefalia (rápido crecimiento cefálico, fontanela anterior tensa y suturas separadas) no aparecen hasta semanas después de que la dilatación ventricular haya comenzado.

4. *Prevención de la hidrocefalia posthemorrágica.* Se ha demostrado que las punciones lumbares repetidas carecen de efectividad en la prevención de la hidrocefalia posthemorrágica. Otro esquema basado en los datos de que hay actividad fibrinolítica endógena aumentada en el LCR de RN prematuros con HIV incluye la administración de tratamiento fibrinolítico intraventricular. Existen algunas series publicadas con estreptocinasa, urocinasa y factor tisular recombinante activador del plasminógeno, con resultados discordantes. Su administración muy precoz puede precipitar más hemorragia y, por otro lado, se ha comprobado que ciertos niños generan niveles muy altos de factor inhibidor del activador del plasminógeno en su líquido cefalorraquídeo posthemorrágico. Actualmente es incierto el papel que tiene la terapia fibrinolítica intraventricular en la prevención de la hidrocefalia posthemorrágica.

5. Hidrocefalia posthemorrágica

a) *Valoración inicial.* Diagnóstico utilizando criterios reconocidos de medida del ancho ventricular. Valorar las lesiones parenquimatosas que pueden afectar al pronóstico del niño. Hacer una valoración clínica del estado neurológico (irritabilidad, reflejos osteotendinosos exaltados, días-

Cuadro 2.14.8. Pronóstico de la encefalopatía neonatal (EN) en relación con la gravedad en el período neonatal

Gravedad de la EN	3-5 años	8 años
Encefalopatía leve	No fallecen Libre de síntomas Resultados normales en test	Medidas escolares cognitivas similares a sus pares
Encefalopatía moderada	5% mortalidad 21% con parálisis cerebral (PC) El resto con puntuaciones más bajas en los tests estandarizados	15% discapacitados 38% requieren educación especial El resto, funcionalmente normales
Encefalopatía grave	75% mueren (2/3 antes del alta) Todos los supervivientes desarrollan PC	2/7 de muertes tardías Todos los supervivientes discapacitados

tasis de suturas > 5 mm, perímetro cefálico incrementado > 7 mm/semana, y tensión de las fontanelas).

b) *Tratamiento médico*. La realización de punciones lumbares o ventriculares repetidas no ha proporcionado resultados beneficiosos y aumenta las infecciones de LCR. La terapia diurética tampoco tiene beneficio e incrementa el riesgo de discapacidad al año de vida. El tratamiento fibrinolítico intraventricular ha mostrado resultados discordantes: 50% de niños tratados con estreptocinas necesitan posteriormente de una derivación ventrículo-peritoneal, al igual que el grupo control, mientras que el factor activador del plasminógeno incrementa la concentración de TGF β 1 en el LCR, acelerando el proceso que conduce a la hidrocefalia.

c) *Tratamiento quirúrgico*. La derivación ventrículo-peritoneal es el tratamiento tradicional de la mayoría de formas de hidrocefalia, sin embargo no es una opción precoz dado el alto riesgo de infección y ulceración de la piel. Cuando la hidrocefalia posthemorrágica cursa sin presión intracraneal aumentada y es asintomática, debemos observar clínicamente al niño y, si el crecimiento cefálico y el ventricular se incrementan lentamente y las proteínas en el LCR caen a menos de 1,5 g/L, la derivación ventrículo-peritoneal puede ser planeada electivamente. Cuando la hidrocefalia posthemorrágica cursa con presión intracraneal aumentada y es sintomática, en el caso de que la presión del LCR es > 12 mmHg, es potencialmente lesiva (cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y en los potenciales evocados, signos clínicos neurológicos reversibles), siendo en estos casos imperativo disminuir la presión, para ello la punción lumbar es, en general, inefectiva para drenar suficiente LCR y hay que recurrir a la punción ventricular, debiéndose evacuar al menos 10 mL/kg, permitiendo que drene espontáneamente y no debe sobrepasarse la cantidad de 20 mL/kg en una única sesión.

PRONÓSTICO

Está determinado por la naturaleza y gravedad del daño y por la etapa de maduración del cerebro en el momento en que acontece la agresión. La *gravedad y duración de la encefalopatía* clínica en el período neonatal tienen estrecha correlación con el resultado final: si la clínica es leve es favorable el desarrollo neurológico. Las encefalopatías clínicas graves desarrollarán secuelas neurológicas importantes (Cuadro 2.14.8). Tienen mal pronóstico los RN que muestran encefalopatía moderada más allá del 7º día de vida y si hay signos neurológicos persistentes (2 o más semanas). También la incidencia de secuelas neurológicas aumenta en 2-5 veces si se presentan convulsiones, que serían aún más significativas si éstas aparecen antes de las 12 horas de vida y/o son de difícil control.

Los *métodos de imagen* aportan datos adicionales: son indicativos de secuelas graves la lesión isquémica multifocal, la lesión parasagital, la LPV, la HIV con infarto hemorrágico y la atrofia cerebral con dilatación ventricular persistente. La HIV, por sí misma, si no se asocia a infarto

hemorrágico, carece de significación pronóstica. Fundamentalmente la RM, tanto en las imágenes como en la espectroscopia, aporta datos importantes de cara al pronóstico, tal como hemos expuesto en el texto. El *EEG* con trazados de fondo muy anormales (isoelectrico, hipoactivo, supresión brusca) o moderadamente anormales (lento, grado moderado de depresión) si son persistentes u otras anomalías crónicas (más allá de la primera semana), indican pronóstico desfavorable. Por contra, trazados de fondo normales, de retraso madurativo o grado leve de depresión, sugieren un desarrollo neurológico normal.

Los *patrones de hipotonía* podrían predecir el tipo de parálisis tardía: la debilidad de los miembros inferiores en el RN pretérmino hará temer la diplegia espástica; la debilidad unilateral, la hemiplegia espástica; la debilidad proximal hombro-cadera, la tetraplegia espástica tardía. Las anomalías persistentes del tronco encefálico indicarían necrosis de sus núcleos, considerándose por lo general incompatibles con la vida a largo plazo.

Es muy importante el control posterior de todos estos RN de alto riesgo. Ello debe incluir un *programa de seguimiento mínimo* de 18-24 meses de vida, para controlar el desarrollo psicomotor y la aparición de secuelas neurológicas o sensoriales (estrabismo, epilepsia, hipoacusia). La actuación sobre ellas y la estimulación precoz pueden mejorar su pronóstico (véanse caps. 22.3, 22.13 y 23.12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castro Conde JR, Doménech Martínez E, González Campo C et al. Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2479-88.
- Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64: 876-9.
- Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M et al. The pathogenesis of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Brain Pathol* 2004; 14: 305-11.
- Doménech Martínez E, Castro Conde JR, Herráiz C et al. Convulsiones neonatales: Influencia del patrón electroencefalográfico en su evolución y en la respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2003; 37: 413-20.
- Doménech Martínez E, Castro Conde JR. Síndrome de sufrimiento cerebral neonatal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 128-140 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ferreiro DM. Neonatal Brain Injury. *N Engl J Med* 2004; 351: 1985-95.
- Ment LR, Bada HS, Barnes P et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate. *Neurology* 2002; 58: 1726-38.
- Miller SP, Latal B, Clark H et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 93-9.
- Perlman JM. Lesión cerebral Perinatal. Clin Perinatol (ed. Esp). Vol 4. Filadelfia: Saunders, 2002.
- Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4ª ed. Filadelfia: Saunders, 2001.

2.15 Patología respiratoria del recién nacido (neumopatías neonatales)

J. Quero, R. Jiménez

La dificultad respiratoria es uno de los síndromes más frecuentes en la época neonatal inmediata. Son variadas las causas que pueden motivarla, por lo que se hace imprescindible conocer correctamente la semiología y valoración de los exámenes complementarios. Es quizás este capítulo el que más se ha beneficiado, no sólo de los adelantos terapéuticos y profilácticos, sino del mayor conocimiento de la función pulmonar neonatal. La ventiloterapia ha motivado una indudable disminución de la morbilidad, sobre todo con las nuevas técnicas de ventilación de alta frecuencia y la revalorización de la presión positiva continua (CPAP) y la introducción de la ECMO. A su vez, la administración de corticoides a la madre para una mejor maduración pulmonar, así como la administración precoz de surfactante, ha disminuido la frecuencia y gravedad de la membrana hialina, mientras que el conocimiento de la función pulmonar permite que las indicaciones de ventiloterapia sean más restrictivas, lo que disminuye la displasia broncopulmonar y la retinopatía, a pesar de haber aumentado el porcentaje de prematuros con peso inferior a 1.500 gramos (1,9% en nuestro medio).

Concepto y clasificación. La gran variación en los aspectos etiológicos y anatomoclinicos se deriva de la especial fisiopatología del aparato respiratorio durante esta edad. Para tener una visión de conjunto previa, es pertinente comenzar con una clasificación clínica de las afecciones causantes de dificultad respiratoria en el RN (Cruz M, 1976): 1) *neumopatías infecciosas*: neumonitis virales, neumonías bacterianas (*Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Pseudomonas*, estafilococis, listeriosis), otras infecciones pulmonares (toxoplasmosis, *Pneumocystis*, candidiasis); 2) *distrés respiratorio en sentido estricto*: enfermedad de la membrana hialina, síndrome del pulmón húmedo, pulmón seco, hemorragia pulmonar; 3) *síndromes de aspiración*: meconial, líquido amniótico (mayor, menor), alimentaria, jugo gástrico; 4) *trastornos de la ventilación*: atelectasia, enfisema, síndrome de escape aéreo (enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino); 5) *malformaciones congénitas*: agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonar, enfisema lobar congénito, secuestación pulmonar, quiste congénito, pulmón poliquístico, malformación adenomatoidea quística, linfangiectasia pulmonar congénita, quilotórax, fistulas arteriovenosas pulmonares; 6) *otras neumopatías de presentación neonatal*: displasia broncopulmonar, fibrosis pulmonar, proteinosis alveolar, hemorragia masiva pulmonar, mucoviscidosis (fibrosis quística); 7) *insuficiencia respiratoria secundaria*: procesos torácicos (hernia diafragmática, quilotórax, cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar persistente), extratorácicos (malformaciones de vías respiratorias altas); 8) *afecciones generales no neumopáticas*: neuropatías periféricas, miopatías, intoxicaciones, afecciones hematológicas, alteraciones del sistema nervioso central, metabolopatías (acidosis metabólica), infecciones generalizadas, síndromes de hipotermia e hipertermia.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL RECIÉN NACIDO CON DIFICULTAD RESPIRATORIA

La valoración del recambio gaseoso (pH, PO₂, pCO₂, bicarbonato, saturación de O₂ de la hemoglobina), la radiografía de tórax y, en ocasiones, otras técnicas de imagen (ecografía, TC, RM), a veces la endoscopia y los estudios más específicos de función pulmonar con la cuantificación de la mecánica del sistema respiratorio, son utilizados para estimar

la gravedad de la dificultad respiratoria, conocer la alteración fisiopatológica causante del cuadro clínico y elegir la monitorización y las medidas terapéuticas presumiblemente más valiosas para la alteración del paciente. Sin embargo, tienen igual interés los aspectos clínicos.

Anamnesis. La historia prenatal de la madre y del feto ofrece, en muchas ocasiones, información útil para predecir potenciales factores de riesgo para el desarrollo de dificultad respiratoria en el RN. Es importante revisar con detalle en la historia materna: su estado de salud previo al embarazo, los cuidados prenatales recibidos (exámenes ecocardiográficos, *screening* de infecciones), enfermedades familiares, trastornos relacionados con el embarazo (diabetes, hipertensión, enfermedades de transmisión sexual, infecciones), abuso del alcohol, tabaco y drogas, tiempo de bolsa rota, cronología del parto, fármacos administrados a la madre durante el parto (dexametasona, antibióticos, tocolíticos, narcóticos), valoración del estado fetal (tiempo de bolsa rota, tipo de líquido amniótico: claro, teñido de meconio, maloliente), sangrado materno, evidencia de sufrimiento fetal, tipo de nacimiento (vaginal, instrumental, cesárea) y edad gestacional.

Interesa indagar la existencia de situaciones que comportan un *riesgo elevado de maduración pulmonar insuficiente*, facilitadora del desarrollo de la enfermedad de membrana hialina (EMH) o, por el contrario, factores asociados a un menor riesgo de EMH presumiblemente porque aceleran la maduración pulmonar (Cuadro 2.15.1). La asfixia perinatal supone un riesgo de meconiorrexis y aspiración meconial y de lesión hipóxico-isquémica cardiopulmonar facilitadora de edema pulmonar, junto a otras potenciales alteraciones hipóxico-isquémicas en diferentes órganos y sistemas. La infección intraamniótica, origen frecuente de parto prematuro, puede causar infección fetal con graves complicaciones, como neumonía y otra morbilidad infecciosa. El nacimiento por cesárea electiva con ausencia de compresión de la pared del tórax en el canal del parto y consiguiente expulsión de líquido pulmonar, supone un riesgo de maladaptación pulmonar (pulmón húmedo o taquipnea transitoria). Oligoamnios, hernia diafragmática u otras compresiones intratorácicas (quilotórax, *hydrops* fetal, quiste intratorácico), la elevación mantenida del diafragma (masas abdominales, ascitis) o la compresión externa de la pared torácica (distrofias torácicas, enfermedades neuromusculares) pueden ser causa de hipoplasia pulmonar.

En la historia del RN es obligado conocer cómo nació (test de Apgar, véase cap. 2.14), si precisó medidas de reanimación, edad de inicio del cuadro de dificultad respiratoria, puntuación del test de Silverman (véase cap. 2.15) y constantes vitales (frecuencias respiratoria y cardíaca, temperatura). Igualmente se debe valorar la evolución (observaciones clínicas, exámenes complementarios realizados y medidas terapéuticas) durante el período de tiempo previo al ingreso, especialmente en los niños trasladados desde otros hospitales.

Exploración clínica. Ninguno de los signos clínicos de dificultad respiratoria son específicos de una enfermedad respiratoria neonatal determinada. Pueden presentarse, por otra parte, en patología cardíaca

Cuadro 2.15.1. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de membrana hialina (EMH)

Riesgo aumentado	Riesgo disminuido
Sexo masculino	Sexo femenino
Hermano previo con EMH	Hipertensión materna (embarazo)
Hipertensión materna	Ruptura prolongada de membranas (en > 28 s)
Diabetes mellitus materna (clases A, B, C)	Diabetes materna (clases D, F, R)
<i>Hydrops fetal</i>	Infarto placentario
Feto más pequeño de gemelos idénticos no parabióticos	Feto gemelo más grande
Segundo gemelo	Abuso materno de drogas
Situaciones con <i>shock</i> (asfixia, sepsis)	Gemelo idéntico más pequeño con transfusión feto-gemelo
Metrorragia en el tercer trimestre	Hipertiroidismo
Cesárea sin trabajo de parto	Crecimiento intrauterino retardado
	Corticoterapia prenatal

Cuadro 2.15.2. Test de Silverman (valoración en decúbito supino)

	0	1	2
Movimiento de la parte superior del tórax	Sincronizado con el movimiento del abdomen	Falta de sincronización en inspiración	Falta de sincronización en inspiración y en espiración (imagen de balancín)
Retracciones intercostales en la parte inferior del tórax	Ausencia	Poco visible	Markadas
Retracción xifoidea	No existe	Poco marcada	Muy marcada
Aleteo nasal	Sin dilatación del ala de la nariz	Dilatación mínima	Dilatación marcada
Quejido espiratorio	Ausente	Audible con fonendo	Audible sin fonendo

y en alteraciones de otros sistemas. Las *constantes vitales* y los signos de dificultad respiratoria deben vigilarse con frecuencia en las primeras 6 horas de vida, período en el cual pueden comenzar la mayoría de las enfermedades graves pulmonares. En los primeros 30 minutos de vida, se acepta como normal la presencia de aleteo nasal, polipnea, quejido y pequeñas retracciones de la pared costal. Cuando estos signos son importantes o persisten pasadas las primeras horas de vida, es obligada la vigilancia muy estrecha y la realización de exploraciones complementarias, ya que puede existir patología cardiopulmonar. El *test de Silverman* se utiliza desde hace más de 40 años para valorar el grado de dificultad respiratoria y estimar la gravedad de la enfermedad que la causa (Cuadro 2.15.2).

Alteraciones de la frecuencia y ritmo respiratorios. La polipnea o frecuencia en reposo mayor de 60 respiraciones/minuto, como signo clínico aislado, es el más sensible de dificultad respiratoria. Muchos prematuros “normales” y algunos nacidos a término tienen un patrón periódico de respiración: salvas de respiración seguidas de períodos de 5-10 segundos en que cesan las respiraciones. En los pacientes con patología muy grave pueden producirse pausas de apnea, en las que cesan los movimientos respiratorios durante más de 20 segundos y se acompañan de bradicardia, como consecuencia de hipoxemia o fatiga muscular. En estos enfermos es urgente un soporte respiratorio inmediato, para evitar la parada respiratoria.

Retracciones de la pared torácica. Como la pared torácica del RN es muy distensible (gran compliancia), en pacientes con disminución de la compliancia pulmonar (enfermedad de membrana hialina, edema pulmonar, bronconeumonía) o aumento de la resistencia de la vía aérea (aspiración meconial, obstrucción de vía aérea por tapón de moco, broncoespasmo, aire extraalveolar) la mayor presión pleural negativa que ha de generarse por diafragma y otros músculos respiratorios para lograr un volumen corriente aceptable, “succiona” las estructuras de la pared ocasionando su retracción (intercostal, supraclavicular, subcostal, xifoidea, supraesternal), que será más intensa cuanto menos distensibles sean los pulmones o más obstruida esté la vía aérea.

Aleteo nasal. La dilatación de los orificios nasales durante la inspiración, por la activación del músculo de las alas de la nariz, conduce a una disminución de la resistencia nasal al flujo aéreo, y, por consiguiente, a una disminución importante del trabajo respiratorio, especialmente en los RN, que respiran preferentemente por vía nasal. El aleteo nasal, “intento” para disminuir la resistencia de la vía aérea, puede ser intermitente, a veces es muy obvio y otras apenas perceptible. En ocasiones, se observa en ausencia de otros signos de dificultad respiratoria, como durante la alimentación.

Quejido espiratorio. Es el sonido producido durante la salida del aire del final de la espiración hacia el exterior a través de unas cuerdas vocales parcialmente cerradas. Con este mecanismo adaptativo, o compensador, se logra mejorar el cociente ventilación-perfusión (V/Q) y, por consiguiente, el recambio gaseoso, debido al aumento de presión en la vía aérea y de la capacidad residual funcional.

Estridor. Es el sonido producido durante la entrada del aire en inspiración a través de una vía aérea de diámetro reducido por malforma-

ción congénita o patología adquirida de la epiglotis, laringe, cuerdas vocales, área subglótica o tráquea. Una causa importante de estridor inspiratorio es la laringomalacia.

Cianosis. La central, observada en lengua, mucosa oral y en la piel del RN en ausencia de llanto, es siempre anormal pasados los primeros minutos de vida. Si es mantenida, constituye un signo característico de las cardiopatías con derivación derecha-izquierda, y de la patología del sistema respiratorio asociada a hipoventilación alveolar intensa (con presión parcial alveolar de CO₂ muy elevada y de O₂ muy disminuida), alteración en el cociente ventilación alveolar/perfusión pulmonar y cortocircuito derecha-izquierda intrapulmonar.

Auscultación pulmonar. Como el tórax es muy pequeño, es prácticamente imposible localizar alteraciones en la auscultación, y, por otra parte, los ruidos respiratorios se transmiten fácilmente de un área torácica a otra. La disminución del sonido de la entrada del aire durante la inspiración en una zona concreta (atelectasia, consolidación) es muy difícil de apreciar, debido a que los sonidos de las próximas no alteradas se transmiten al área afectada. Cuando hay diferencia en la entrada del aire entre un pulmón y el otro, se debe sospechar atelectasia, neumotórax o enfisema lobar, en el pulmón que no ventila. Puede haber una disminución simétrica, bilateral, en la entrada del aire, en la enfermedad de membrana hialina o en la hipoplasia pulmonar. Los estertores crepitantes pueden oírse en la enfermedad de la membrana hialina, edema pulmonar y neumonía. Las sibilancias, sobre todo en espiración, son infrecuentes en las primeras semanas de vida, pero pueden oírse en las etapas iniciales de la enfermedad pulmonar crónica, edema pulmonar o neumonía, indicando una obstrucción de la vía aérea.

Gases sanguíneos. Los valores de gases sanguíneos y cutáneos y de la pulsioximetría son una herramienta muy utilizada en el diagnóstico y, sobre todo, en el tratamiento del RN con dificultad respiratoria. Los valores de pO₂/pulsioximetría y de pCO₂ dependen de la composición y volumen de los dos determinantes del recambio gaseoso pulmonar, esto es, del gas alveolar (ventilación alveolar) y de la sangre venosa mixta (flujo pulmonar efectivo), y, en menor grado, de los mecanismos físicos del intercambio gaseoso alveolocapilar (difusión de gases). La función pulmonar en el RN con intensa dificultad respiratoria experimenta cambios muy frecuentes e importantes como consecuencia de la evolución en la patología existente, del desarrollo de complicaciones como neumotórax, edema pulmonar, obstrucciones repetidas de vía aérea, hipertensión pulmonar, *shunt* ductal derecha-izquierda o sangrado pulmonar. Por otra parte, las innumerables estrategias terapéuticas utilizadas en estos pacientes son igualmente responsables de cambios importantes en la función pulmonar que se reflejan en los valores de pO₂, pCO₂ y pulsioximetría. Así ocurre con motivo de cambios en los parámetros de ventilación mecánica, uso de surfactante, de óxido nítrico inhalado, broncodilatadores, dexametasona, diuréticos, manipulación farmacológica del *ductus arteriosus* (indometacina, PGE). Desde hace muchos años, se monitoriza de modo continuo la pO₂, pCO₂ y pulsioximetría por medio de sensores cutáneos. En la actualidad, se están incorporando a la práctica clínica las mediciones de volúmenes pulmonares (volumen corriente o volumen tidal y volumen minuto) y de los parámetros más importantes de la mecánica del sistema respiratorio (compliancia o distensibilidad, resistencia constante de tiempo) en los RN graves sometidos a ven-

tilación mecánica, por presentar una insuficiencia respiratoria aguda o crónica (EMH, neumonía, aspiración meconial, hipoplasia pulmonar grave, DBP). En el RN con patología respiratoria grave la causa más frecuente, de una importante *desaturación de oxígeno de la hemoglobina*, es la falta de adecuación entre ventilación y perfusión, producida por la existencia de unidades alveolocapilares con escasa ventilación (V/Q menor de 1). Cuando el cociente V/Q está disminuido, como en la EMH, la incorporación de O_2 y lavado de CO_2 en la sangre venosa mixta es insuficiente. El único modo de elevar la pO_2 arterial en estos pacientes es incrementando la pO_2 de sus alvéolos mal ventilados, administrando altas concentraciones de O_2 (FiO_2 elevada). La presencia de unidades alveolocapilares con V/Q aumentada ($V/Q > 1$) por hiperventilación alveolar, también presentes en muchos de los neonatos con patología pulmonar grave, sólo aumenta muy ligeramente su pO_2 arterial, pues se puede incorporar muy poco O_2 a una sangre cuya hemoglobina ya está saturada, aunque se aumente mucho la FiO_2 . La hipoventilación y las limitaciones en la difusión de los gases afectan poco a la oxigenación, y no son en el RN mecanismos frecuentes de hipoxemia que, por otra parte, se corrige fácilmente aumentando la FiO_2 .

En la práctica, como se dijo, se valora la *oxigenación* de los pacientes con la monitorización de la pulsioximetría y de la pO_2 transcutánea agregando las determinaciones periódicas en sangre (preferiblemente arterial o capilar o venosa en su ausencia), de pCO_2 , pH, bicarbonato y déficit de bases (para conocer si existe acidosis metabólica). En los pacientes graves en ventilación mecánica es frecuente el uso de *fórmulas* para valorar de un modo más objetivo la intensidad de la alteración en el intercambio gaseoso, así como para indicarla y comprobar el efecto de determinadas terapéuticas como surfactante, óxido nítrico, oxigenación por membrana en circulación extracorpórea (ECMO). El *cociente arterioalveolar de O_2* ($a/A O_2$) disminuye cuando empeora la oxigenación. La diferencia alveoloarterial de O_2 , expresada en mmHg, aumenta cuando empeora la oxigenación. El cociente PaO_2/FiO_2 disminuye cuando se deteriora la oxigenación, pero se utiliza menos en neonatología que en edades posteriores. Como en los RN en ventilación mecánica el valor de PaO_2 está muy determinado por la presión media en la vía aérea, es práctica habitual el uso del *índice de oxigenación*:

$$IO = \frac{\text{Presión media en vía aérea (cm H}_2\text{O)} \times FiO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ postductal (mmHg)}}$$

En los pacientes más graves, con valores altos de presión media y de FiO_2 y PaO_2 muy baja, los valores de IO son de 30-40 y la mortalidad, muy elevada. Cifras superiores durante 3 horas a 40 en ventilación mecánica convencional o a 60 en ventilación de alta frecuencia son utilizadas como criterio para el uso de ECMO.

La disminución de la *ventilación alveolar* (disminución del volumen corriente o de la frecuencia respiratoria o, más raramente, aumento del volumen del espacio muerto) en relación al consumo de O_2 y a la producción de CO_2 se denomina *hipoventilación* y se refleja en un descenso de la presión parcial alveolar de O_2 y en un aumento de pCO_2 alveolar, arterial y en el gas del final de la espiración. Por el contrario, si la ventilación alveolar aumenta hasta el punto de que la entrada de O_2 y el lavado de CO_2 son superiores a las necesidades, los depósitos alveolares y arteriales de O_2 aumentan y los de CO_2 disminuyen. En suma, los valores descendidos de pCO_2 arterial (hipocapnia) y de final de espiración establecen en clínica el cuadro de *hiperventilación* y su grado. En los RN con patología grave y prolongada del sistema respiratorio, como en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar), es habitual la *hipercapnia crónica* compensada por alcalosis metabólica. En estos enfermos coexisten múltiples causas de hipoventilación alveolar: trabajo respiratorio muy aumentado por la alteración en la ventilación alveolar (aumento de resistencia y disminución de compliancia secundarios a la lesión crónica, edema intersticial, infección añadida), deficiencia de impulsos respiratorios nerviosos (alcalosis metabólica, uso de sedantes, patología cerebral, malnutrición), insuficiente fuerza y entrenamiento muscular (desnutrición, deficiencia de P y Mg, ventilación mecánica prolongada), alteración en la parrilla costal (osteopenia) y excesivos requerimientos de ventilación (producción aumentada de CO_2 por aporte excesivo de glucosa en la nutrición, agitación del paciente y tra-

bajo respiratorio aumentado). El tratamiento de estos pacientes debe, por consiguiente, dirigirse a múltiples dianas.

Para la *valoración de la ventilación alveolar* se utilizan las tendencias de los valores repetidos de pCO_2 en sangre (arterial, venosa o capilar), o su monitorización continua transcutánea. Los valores de pCO_2 en sangre venosa son generalmente 6-10 mmHg más elevados que los de las muestras arteriales simultáneas, pero pueden variar dependiendo del gasto cardíaco y de las demandas metabólicas. Las muestras capilares, no valorables para la oxigenación, no siempre reflejan la pCO_2 arterial. La *monitorización continua transcutánea* no invasiva de pCO_2 y pO_2 , al igual que la pulsioximetría, es muy útil en situaciones en que pueden producirse cambios inesperados en sus valores: desacostumbramiento rápido al soporte respiratorio, paso de ventilación mecánica convencional a ventilación de alta frecuencia, búsqueda de hiperventilación en pacientes con hipertensión pulmonar, tolerancia del paciente con displasia broncopulmonar a las manipulaciones (fisioterapia) o pacientes con riesgo muy alto de neumotórax.

Radiología de tórax. La radiografía anteroposterior de tórax sigue siendo imprescindible en el diagnóstico del RN con dificultad respiratoria (Cuadro 2.15.3).

Función pulmonar. En la actualidad los respiradores neonatales han incorporado la tecnología necesaria para medir la presión en vía aérea proximal y el flujo de gas en vía aérea. En asistencia intensiva es una gran ventaja incorporar una interfase para disponer de inmediato, en pantalla o impresora, de las ondas de presión, flujo y volumen; de los bucles o curvas de presión-volumen y flujo volumen, e información digital y de tendencias de varios parámetros. Las tres señales del ciclo respiratorio (presión, flujo y volumen) pueden de este modo ser utilizadas como *medidas de función pulmonar*: frecuencia respiratoria, volumen tidal, volumen minuto, tiempos inspiratorio y espiratorio, picos de flujo inspiratorio y espiratorio. El respirador (Babylog 8000 plus) calcula, según el método de regresión lineal múltiple, la *compliancia* dinámica del sistema respiratorio (CSR) y las *resistencias* de las vías respiratorias, incluyendo el tubo endotraqueal (RSR). Determina también la *constante de tiempo* del sistema respiratorio en milisegundos (resistencia x compliancia), la compliancia para el 20% final de la excursión de presión inspiratoria (C20) y el cociente C20/C. La información sobre la mecánica respiratoria dinámica obtenida de las *curvas en registro continuo* escalar (presión de vía aérea, flujo, volumen tidal o corriente), *bucles* (presión-volumen y flujo-volumen) y *datos numéricos* de volumen tidal, volumen minuto, y compliancia dinámica y resistencia del sistema respiratorio, constantes de tiempo y C20, tienen mayor utilidad cuando son interpretadas secuencialmente, valorando las tendencias de algunos parámetros y, por supuesto, en unión a la monitorización clínica, gasométrica y radiológica.

Los *objetivos finales* de estas ayudas son: 1) valoración del estado del sistema respiratorio del paciente; 2) diagnóstico de patologías específicas (Cuadro 2.15.4); 3) evaluación del curso de la enfermedad, esencialmente en patologías crónicas, como la enfermedad pulmonar crónica/displasia broncopulmonar; 4) evaluación de intervenciones terapéuticas (surfactante, broncodilatadores, ECMO); 5) utilidad como guía terapéutica en pacientes dependientes de ventilación mecánica: ajustes en la ventilación mecánica, uso de modalidades especiales de soporte respiratorio, como volumen garantizado, soporte de presión, alta frecuencia o empleo de fisioterapia (véase cap. 16.2).

TRATAMIENTO GENERAL DE LAS NEUMOPATÍAS NEONATALES

En general, deberá efectuarse en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Cuidados generales. Se colocará al niño en incubadora provista de servocontrol y con entrada lateral, para obtener radiografías sin moverlo. La *posición en decúbito prono* favorece la oxigenación y el vaciamiento gástrico. Debe manipularse con la máxima asepsia y suspender la alimentación oral, reiniciándola al desaparecer la taquipnea. Es prefe-

Cuadro 2.15.3. Patrones radiográficos anormales en el recién nacido

<i>Patrón radiológico</i>	<i>Posibles causas</i>
<i>Hiperinsuflación pulmonar (bilateral/unilateral)</i>	Atrapamiento aéreo en inspiración
Hiperaireación pulmonar	Presión intrapulmonar aumentada
Costillas horizontalizadas	Hipertensión pulmonar persistente neonatal
Diafragmas aplanados por debajo del reborde costal posterior 8-9	Enfisema intersticial
Corazón elongado y estrecho	Intubación selectiva de bronquio principal
Abombamiento pulmonar intercostal	Oclusión bronquial unilateral
<i>Reticulogranular difuso</i>	Enfermedad de membrana hialina
Gránulo pequeño	Neumonía
	Drenaje venoso anómalo obstructivo
	Pulmones mal ventilados
<i>Reticulonodular</i>	Neumonía
Nódulos de tamaño moderado/grande	Aspiración meconial
	Enfermedad pulmonar crónica (etapa precoz). Síndrome Mikity-Wilson
<i>Borramiento difuso</i>	Edema pulmonar hemorrágico
Aspecto brumoso	Neumonía (generalmente viral)
	Displasia broncopulmonar (DBP, fase II)
	Insuficiencia pulmonar crónica del prematuro
<i>Pulmón opacificado difuso ("pulmón blanco")</i>	EMH al final de la espiración
	Edema hemorrágico pulmonar masivo
	Quilotórax o hidrotórax bilateral
	Atelectasia primaria
	Agnesia pulmonar
<i>Imágenes vasculares aumentadas</i>	Maladaptación pulmonar (taquipnea transitoria)
	Aspiración meconial
	Edema pulmonar
	Linfangiectasia pulmonar
	Insuficiencia cardíaca congestiva
<i>Burbujas aéreas pulmonares</i>	EMH
Pequeñas	Enfisema intersticial
	Fase precoz de DBP
Grandes	Fase tardía de DBP
	Neumatoceles (neumonía)
	Malformación adenomatoide quística
	Enfisema lobar congénito
	Hernia diafragmática congénita
<i>Aire extraalveolar</i>	Enfisema intersticial, neumotórax
	Neumomediastino, neumopericardio

Cuadro 2.15.4. Función pulmonar neonatal

	<i>Compliancia mL/cm H₂O</i>	<i>Resistencia cm H₂O/mL/s</i>	<i>Constante de tiempo/s</i>	<i>CFR mL/kg</i>	<i>Relación V/Q</i>	<i>Trabajo respiratorio</i>
Recién nacido a término	4-6	20-40	0,25	30		
EMH	↓↓	-	↓↓	↓	↓/↓↓	↑
Síndrome de aspiración meconial	-/↓	↑/↑↑	↑	↑/↑↑	↓↓	↑
Aire extraalveolar	↓↓	-/↑	-/↑	↑↑	↓/↓↓	↑↑
Displasia BP	↓/↑	↑↑	↑	↑↑	↓↓/↓	↑↑

↑: aumento; ↓: disminución; -: pequeño o ningún cambio; /: uno u otro (JP Cloherty, AR Stark, 1998); CFR: capacidad funcional residual.

rible la vía endovenosa (alimentación parenteral si el ayuno sobrepasa 5 días) o administración continua de leche mediante sonda nasogástrica (siempre que no se asocie fleo paralítico). Es importante aportar un mínimo de 50-60 kcal/kg/día para la prevención de secuelas neurológicas, e impedir la malnutrición neonatal, especialmente en los bajos pesos. En general se debe intentar conservar, sobre todo en prematuros, el aumento de peso que tendrían intraútero.

Control del equilibrio hidroelectrolítico. Inicialmente se administrará suero glucosado al 10% (65-70 mL/kg/día). A las 48 horas se añadirá sodio (2-3 mEq/kg/día) y potasio (2-3 mEq/kg/día) y se aumentará

el suero glucosado a 100 mL/kg/día. Deberá ser evitada la hiperhidratación, ya que favorece la insuficiencia cardíaca, apertura del *ductus* y evolución hacia displasia broncopulmonar.

Vías aéreas permeables. Requiere aspiración de secreciones en nariz y boca. Cuando el niño está intubado, debe aspirarse frecuentemente la sonda endotraqueal, si es preciso instilando previamente 1-2 mL de suero fisiológico estéril.

Oxigenoterapia. La indicación formal de administrar oxígeno es una pO₂ arterial inferior a 50 mmHg, aunque durante la reanimación podrá

efectuarse con una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) del 100% en fase inicial y durante un breve período de tiempo sin necesidad de controlar la PaO_2 .

Técnica. El oxígeno se administrará siempre *húmedo y caliente* (32-34 °C) para reducir las pérdidas de calor y agua y disminuir la acción irritante sobre las mucosas. La prescripción se hará durante el *menor tiempo posible*, por FiO_2 y nunca por flujo en litros/minuto. La concentración debe vigilarse de forma permanente o cada hora por lo menos. Se puede administrar directamente en la *incubadora*, donde se llega a conseguir una FiO_2 del 40%, pero con el inconveniente de las frecuentes fugas y el descenso brusco al abrir los manguitos. Para concentraciones de oxígeno superiores al 40% es conveniente utilizar una *campana de plástico* que rodee la cabeza del niño, con un flujo mínimo de 3 litros/minuto para evitar retenciones de CO_2 . También puede aplicarse oxigenoterapia con sonda nasal, faríngea o traqueal, con o sin presión positiva continua o intermitente. Se ha descrito la posibilidad de *oxigenoterapia transcutánea* en el prematuro extremo, con ascensos de hasta 9 mmHg en la pO_2 arterial. La *disminución* de la FiO_2 se efectuará siempre lentamente, con reducciones inferiores al 10% cada hora. El descenso brusco en la concentración de oxígeno puede ocasionar el fenómeno de "flip-flop" por vasoconstricción pulmonar reactiva. Treinta minutos después de cada cambio debe hacerse un control de gases sanguíneos, a ser posible mediante las técnicas incruentas (pO_2 y pCO_2 transcutáneos, pulsioximetría). La pO_2 arterial o transcutánea se mantendrá entre 50-80 mmHg. En prematuros extremos parece bastar entre 40-60 mmHg. La obtención de muestras de sangre arterial se hace preferentemente a través de un catéter en arteria umbilical o en las arterias radial o temporal derechas. Las *determinaciones transcutáneas* son fiables siempre que no exista edema importante o estado de choque y el sensor esté suficientemente caliente (43,5 a 44 °C). La sangre capilar arterializada no detecta fielmente la hiperoxemia, por lo que se mantendrá la PaO_2 entre 35-45 mmHg, aunque en la primera semana de vida de los prematuros extremos basta entre 30-40 mmHg. La *saturación de hemoglobina arterial* (pulsioximetría) se considera correcta entre el 93 y el 97%, si bien cifras superiores al 88% pueden ser suficientes. Su aplicación es fácil y el resultado, inmediato, alterándose menos en las situaciones de hipotensión. Se recomienda la determinación de la *saturación de la hemoglobina venosa*, a partir de sangre obtenida a nivel de la aurícula derecha. Dicha saturación está directamente relacionada con el contenido de oxígeno de la sangre que retorna de los tejidos: una disminución brusca puede deberse, tanto a descenso del aporte de oxígeno, como al aumento de las demandas tisulares. Normalmente se consume un 20-25% del oxígeno aportado a los tejidos, por lo que la saturación mínima normal de la hemoglobina venosa será del 65-70%.

Complicaciones de la oxigenoterapia. Debe ser especialmente temida la *fibroplasia retrolental*, última fase de la retinopatía del prematuro. Desencadenada por la toxicidad del oxígeno, es más frecuente en prematuros, de ahí que sea obligado el control oftalmológico de todos los niños de menos de treinta y seis semanas de gestación o de menos de 1.600 gramos de peso que hayan recibido oxigenoterapia. La *displasia broncopulmonar* no es rara en niños sometidos a ventilación, en especial en los prematuros extremos. La *traqueobronquitis necrotizante* es poco frecuente. Tiende a aumentar, sobre todo con el uso de la ventilación con alta frecuencia, en especial si no hay una correcta humidificación. De forma brusca aparece un cuadro de hipoventilación, atrapamiento aéreo o hipercapnia estando incluso en ventiloterapia. La confirmación diagnóstica se basa en el examen endoscópico y estudio anatomopatológico. El tratamiento es difícil y se basa en eliminar el magma necrosado traqueal, combatir el edema, espasmo bronquial y la sobreinfección.

Corrección de la acidosis metabólica. Se efectuará con bicarbonato 1/6 molar, según la fórmula de Astrup. Si el pH es inferior a 7,1 se usará bicarbonato 1 molar diluido a 1/2 con agua bidestilada a una velocidad de infusión inferior a 0,5 mEq/kg/hora. La acidosis metabólica es debida a metabolismo anaeróbico, por lo que es obligada una correcta oxigenación.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Un RN entra en insuficiencia respiratoria cuando presenta una PaCO_2 creciente, una PaO_2 decreciente a pesar de aumentar la concentración del oxígeno inspirado (FiO_2) y una acidosis, en parte respiratoria por la alta PaCO_2 y parcialmente metabólica por la hipoxemia. Presentará bradipnea (¡falsa curación!) o períodos de apnea, cianosis que no se corrige respirando altas concentraciones de oxígeno, descenso de la presión sanguínea y taquicardia, seguidas de palidez, signos de insuficiencia circulatoria periférica y bradicardia. Debe recurrirse a la ventilación asistida, que tiene diversas modalidades:

Respiración con presión positiva intermitente mediante bolsa y mascarilla (Ambú). Es un método de administración periódica de aire y oxígeno y eliminación de dióxido de carbono por aplicación intermitente de una presión positiva. Es útil como medida de urgencia y en la reanimación, procediéndose de la siguiente forma: una vez mantenidas las vías respiratorias libres, se adapta la mascarilla apropiada sobre la nariz y boca del niño. A esta mascarilla se adosa una bolsa de 500 mL equipada de una válvula de seguridad, para no efectuar presiones superiores a 30 cm de agua. Se ventilará al niño, con movimientos suaves y adaptados a su respiración.

Respiración con presión positiva continua (PPC o CPAP). Previene el colapso alveolar en la espiración y a presiones altas disminuye el retorno venoso. Está indicada en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina leve, pulmón húmedo, edema agudo pulmonar leve, apneas, atelectasias, en la recuperación de cirugía cardíaca y torácica y en el tratamiento conservador de la parálisis obstétrica bilateral del nervio frénico y eventración diafragmática, y siempre que la PaO_2 sea inferior a 50 mmHg en oxígeno ambiental al 80-100%, en un niño respirando espontáneamente. Suelen utilizarse presiones comprendidas entre 5 y 10 cm H_2O . **Efectos secundarios:** tiende a producir hipercapnia y, si la PaCO_2 se sitúa entre 50 y 70 mmHg, es conveniente mantener un flujo mínimo 3-4 L/m, no oxigenar excesivamente y se pueden adicionar respiraciones intermitentes con bolsa y mascarilla. Se practica a través de sonda nasal o tubo endotraqueal. La técnica más simple es la diseñada por Gregory mediante bolsa de plástico con tubo de salida bajo agua. **Complicaciones:** la ruptura gástrica (si no se coloca la sonda gástrica abierta) y disminución del gasto cardíaco, si se sobrepasa una presión de 12 cm H_2O .

Respiración con presión positiva intermitente (PPI) o ventilación mandatoria intermitente (IMV). Realiza una expansión pulmonar con frecuencia y duración determinadas. Los respiradores ciclados por volumen administran un flujo de gas preestablecido (Benet) y los ciclados por presión (Bird) actúan hasta alcanzar una presión determinada, independientemente del volumen. Otros ventiladores (Steephan, BP-2001, Loosco o Amsterdam Infant Ventilator) son ciclados en tiempo, con una presión máxima. **Indicaciones:** apneas repetidas superiores a 20 segundos con bradicardia y cianosis tras corrección de la acidosis metabólica, hipoglucemia e hipotermia; convulsiones; agotamiento respiratorio; imposibilidad de la PPC para mantener el nivel de PaO_2 por encima de 50 mmHg en una FiO_2 del 100% y el nivel de PaCO_2 superior a 70 mmHg. **Técnica:** se procede a intubar al niño (radiografía de tórax tras la intubación para controlar la colocación de la cánula) procurando mantener la vía respiratoria libre con frecuentes aspiraciones del tubo. Se controla frecuentemente la concentración de oxígeno administrado y el nivel de PaO_2 del niño (debe ser mantenido a 50-80 mmHg y la PaCO_2 entre 45-50 mmHg), elevando o disminuyendo la concentración porcentual del oxígeno y el volumen periódico. La PaCO_2 , como es sabido, es el indicador más fiable de una buena ventilación alveolar. Se suprimirá el ventilador cuando, con una FiO_2 del 50% y presión inspiratoria inferior a 20 cm H_2O , el niño mantenga gasometrías correctas y durante el "destete progresivo" del aparato sea capaz, por sí solo, de respirar sin trastorno bioquímico durante varias horas. Los respiradores con IMV (ventilación mandatoria intermitente) respetan los movimientos respiratorios del RN a lo largo de la ventiloterapia y facilitan el "destete". Cuando el ventilador es dirigido por la respiración del propio RN se

habla de PPI o IMV asistida (útil pasadas las 28 semanas). Las modalidades aconsejadas son: a) *ventilación convencional*; b) *hiperventilación*; c) *ventilación con alta frecuencia*.

Respiración con presión positiva espiratoria residual (PPER). La presión telespiratoria positiva y continua persiste mientras el niño recibe PPI o IMV. Sus indicaciones comprenden la imposibilidad de mantener la PaO_2 superior a 50 mmHg a una FiO_2 del 80-100% con el niño en ventilación asistida, o presencia de colapso o líquido intraalveolar de manera difusa (enfermedad de la membrana hialina, hemorragia o edema pulmonar). Siempre deberá vigilarse la posibilidad de presentación de alguna complicación, como el enfisema intersticial, neumotórax y neumomediastino.

Ventilación de alta frecuencia. Método alternativo de ventiloterapia procurando disminuir sus complicaciones, como escape aéreo o enfermedad crónica pulmonar, o su empleo en caso de fracasar la ventiloterapia convencional. Hay diversas formas (jet, interrupción de flujo, oscilatoria) siendo la oscilatoria la más utilizada (VAFO). Esta modalidad consigue una ventilación alveolar efectiva con volúmenes bajos, iguales o incluso inferiores a los del espacio muerto ($< 2,5 \text{ mL/kg}$) y con frecuencias muy superiores a las normales, pudiendo llegar incluso a ser superiores a $3 \text{ H}_2/\text{min}$ (1 H_2 equivale a 60 ciclos/min). Con ello se consigue un correcto intercambio de CO_2 y O_2 con menores presiones alveolares y mínima variación de la misma, lo cual hace posible mantener un volumen relativamente constante intraalveolar.

Oxigenación extracorpórea (ECMO). Se reserva para situaciones excepcionales de fallo respiratorio refractario, permitiendo una supervivencia del 70-80% en RN que, con las técnicas clásicas, tendrían un pronóstico de supervivencia inferior al 20%. La *indicación principal* es la hipertensión pulmonar persistente. También puede ser considerada en los síndromes de escape aéreo grave, sobre todo el enfisema intersticial bilateral y en el síndrome de aspiración meconial. Técnicamente se utiliza un *sistema de circulación extracorpórea* con catéteres colocados en la vena yugular interna y arteria carótida común derecha (respectivamente hasta aurícula derecha y entrada del arco aórtico). Se recomienda la administración previa de *óxido nítrico* inhalado por su efecto selectivo sobre la tensión pulmonar.

Ventilación líquida. Consiste en la instilación de líquido perfluorocarbonado hiperoxigenado en los alvéolos en vez de gas. No se tienen todavía resultados satisfactorios que permitan hacer indicaciones generales.

Fisioterapia respiratoria. En el RN inmovilizado o sometido a intubación endotraqueal son frecuentes los trastornos ocasionados por acúmulo de moco bronquial, especialmente en la patología pulmonar que condiciona broncorrea (neumonía, aspiración de meconio, displasia broncopulmonar), lo que puede ser aliviado mediante fisioterapia.

Drenaje postural. En el RN inmovilizado es útil profilácticamente, cambiando sucesivamente la posición cada 1-2 horas, sin adoptar las que motiven compromiso respiratorio. Ante una atelectasia es conveniente mantener la posición especial de drenaje selectivo. En el enfisema intersticial unilateral se situará en decúbito lateral sobre el lado afecto.

Vibración. Es útil para facilitar la eliminación de las secreciones espesas. Se aplicará la vibración durante la espiración comprimiendo el tórax en dirección al drenaje bronquial, durante 2-3 minutos en cada área señalada. Como suele provocar hipoxemia al movilizar las secreciones hacia el árbol bronquial, es obligado terminarla con una aspiración endotraqueal seguida de suspiro, a menos que el RN lllore vigorosamente.

Percusión. Su efectividad es similar a la vibración. Comporta un mayor traumatismo torácico, por lo que es poco recomendable en esta edad.

Suspiro. Establece, mediante ventilación manual con bolsa y manómetro o modificaciones en el respirador, una presión inspiratoria 5-10 cm H_2O superior a la habitual, que se mantiene en meseta durante 1-2 segundos. Es útil para reexpandir áreas de atelectasia y tras la aspiración, compresión o vibración en un niño intubado para recuperar el volumen pulmonar.

PPI intermitente con mascarilla. El mecanismo de acción es similar al del "suspiro". Está indicada en RN no intubados.

Tox simulada. Elimina secreciones de las vías aéreas principales. Antes de una toma de alimento, el RN se colocará en decúbito supino y la cabeza en un plano inferior. Tras un suspiro, durante la espiración se efectúa compresión de la parte baja del tórax con ambas manos, deprimiéndolo 1-2 cm y en dirección hacia la tráquea. Se finalizará la maniobra aplicando un suspiro.

Lavado bronquial. Es practicado, a ser posible, con una sonda radiopaca recordando que, al rotar la cabeza hacia la derecha, la sonda tiende a introducirse en el bronquio izquierdo y viceversa.

Otros cuidados terapéuticos. El empleo de antibióticos, surfactante y diversos fármacos, será referido en sus indicaciones principales (véase más adelante).

NEUMOPATÍAS INFECCIOSAS

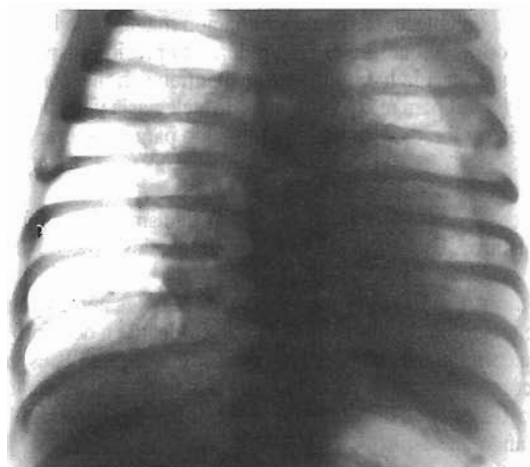
Comprenden las neumonías propiamente dichas y ciertas inflamaciones broncopulmonares específicas. Su frecuencia sigue siendo elevada (0,5 por cien RN vivos), si bien posiblemente sea una de las principales causas de muerte, ya que se encuentra en la mayoría de autopsias. Su *patogenia* en parte es común con la conocida en las infecciones del RN (véase cap. 2.24). En teoría, todos los agentes causantes de infección broncopulmonar en el niño mayor (véase cap. 16.14) podrán motivar la neumonía del RN: bacterias, virus, rickettsias, hongos y protozoos. En términos generales, a través del estudio de los cultivos nasofaríngeos, de placenta, amnios, cordón y jugo gástrico, se ha llegado a la conclusión de que predominan los gérmenes del área intestinal, como el *E. coli* y el *Streptococcus* no hemolítico, seguidos por el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae* y los hongos (sobre todo *Candida*), mientras ocupan un paradójico lugar secundario el *St. pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, que son los causantes de muchas neumopatías en edades posteriores. En relación con los virus han sido descritas epidemias, sobre todo por virus respiratorio sincitial y parainfluenza, aunque su frecuencia etiológica es mayor en el período de lactante.

Los gérmenes más frecuentes en las neumonías intrauterinas o intra parto son: *Streptococcus* del grupo B y *E. coli*; los más frecuentes post parto son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo A, *E. coli* y gérmenes gramnegativos. En las que aparecen más tardíamente, en general a partir de la tercera semana de vida, destacan la neumonía atípica primaria (*Mycoplasma pneumoniae*) y la "neumonía afebril tardía" en cuyo concepto se incluyen la neumonitis por citomegalia adquirida y *Ureaplasma urealyticum*, la neumonía intersticial plasmocelular (*Pneumocystis*) y el síndrome pertusoide por *Chlamydia trachomatis*. La *clínica* suele ser atípica y la *radiografía* el mejor método diagnóstico, como en las demás neumopatías neonatales (Fig. 2.15.1).

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

En el grupo llamado síndrome de dificultad respiratoria o distrés respiratorio en sentido estricto, la que tiene mayor entidad y que realmente es la que ha desarrollado este capítulo y ha motivado el avance de la ventiloterapia es la *enfermedad de la membrana hialina* que, por sus especiales características, se estudia en el capítulo 2.16.

A



B

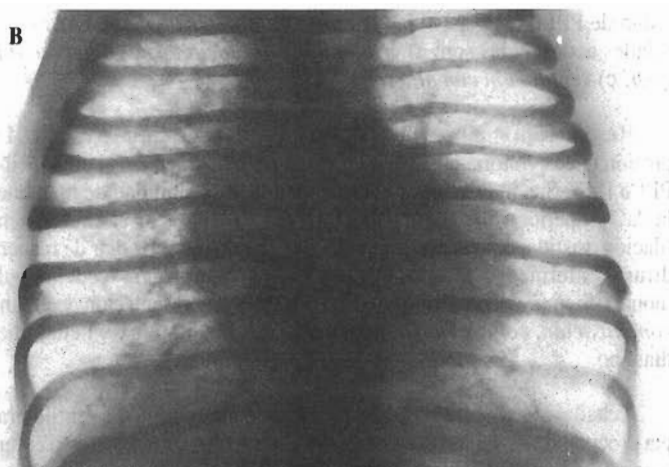


Figura 2.15.1. Neumonías bacterianas en el recién nacido, ahora más raras. A) Estafilocócica con afectación pleural bilateral. B) Por listerias.

SÍNDROME DEL PULMÓN HÚMEDO (TAQUIPNEA TRANSITORIA)

Denominado también “distrés respiratorio tipo II”, predomina en prematuros cerca del término y nacidos por cesárea o cuya madre ha recibido una importante sedación, si bien a veces se presenta en la asfisia neonatal, hemorragia materna, prolapso de cordón y diabetes materna.

Patogenia. Un “pulmón húmedo” (exceso de líquido intrapulmonar) puede ser producido por *defecto de eliminación* del existente (no expulsión a través de vías aéreas durante el parto por la ausencia de compresión torácica o por hipersedación), *lenta reabsorción por linfáticos* (por hipoperfusión pulmonar) o bien *aumento del líquido inspirado*, que constituye el síndrome de aspiración de líquido amniótico claro. Hay que tener en cuenta que el volumen de gas intrapulmonar tras la cesárea es de 19,7 mL/kg y tras un parto vaginal de 32,7 mL/kg por lo que la diferencia es líquido intrapulmonar no expulsado.

Sintomatología. Es similar a la enfermedad de la membrana hialina, pero destaca la depresión neurológica y el curso de tendencia favorable, con una duración de 2-4 días, acidosis respiratoria leve y mejoría con FiO_2 inferiores al 70%. Es fácil la hiperoxigenación, dato diferencial con la enfermedad de la membrana hialina (Fig. 2.15.2). En general, se acompaña de cardiomegalia. En la fase de reabsorción pueden aparecer líneas de cisuritis y discreto derrame pleural. El tipo clínico más benigno de pulmón húmedo neonatal es la *taquipnea transitoria*, propiamente dicha, frecuente en el RN a término. En esta afección el curso clínico es más favorable, apenas existe distrés, no hay acidosis ni cianosis y la radiografía demuestra refuerzo y líquido en cisuras interlobares, indicando una lenta reabsorción del líquido pulmonar (tarda 1-3 días). **Diagnóstico diferencial:** con el síndrome de aspiración de líquido amniótico, la atelectasia pulmonar primaria y la enfermedad de la membrana hialina y otras causas de taquipnea. **Pronóstico:** es bueno, no siendo necesarias grandes medidas terapéuticas; basta la oxigenoterapia y mantener el estado general. La PPC puede acelerar la reabsorción de líquido pulmonar. **Profilaxis:** evitar el abuso de analgésicos en la madre y practicar una reanimación correcta.

Pulmón seco. Esta “pseudohipoplasia pulmonar” es propia del RN que, unido al antecedente de oligoamnios, ha presentado ruptura de membranas superior a 5 días. Su aspecto general es parecido al *síndrome de Potter*. La radiología es semejante a la hipoplasia pulmonar. Es reversible en 24-48 horas, pero necesita altas presiones del ventilador (PI de 30

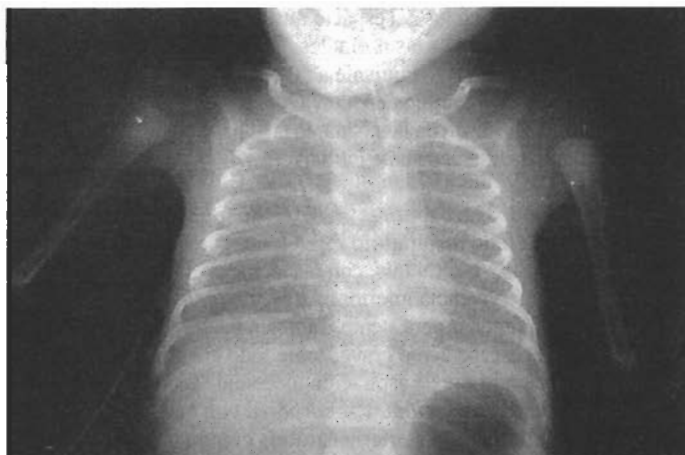


Figura 2.15.2. Síndrome del pulmón húmedo (24 horas de vida).

cm de agua y PPER de 6 cm de agua) y FiO_2 elevada, debiendo vigilarse la posibilidad de escape aéreo. Debe investigarse una probable anomalía renal.

SÍNDROMES DE ASPIRACIÓN

Son frecuentes en la época neonatal y producidos por causas variadas.

Síndrome de aspiración de meconio. El SAM (síndrome de aspiración meconial) corresponde a las alteraciones producidas por la inhalación de meconio antes, durante o inmediatamente después del nacimiento. La emisión de meconio en cantidades muy variables y su paso al líquido amniótico es un hecho frecuente que aparece en el 9-15% de los embarazos, con una frecuencia creciente en relación con la edad gestacional. De estos casos, sólo un 2-4% —especialmente si existe distrés fetal, meconio espeso y Apgar bajo al 1 y 7 minutos— van a presentar el SAM para cuyo diagnóstico es necesaria la existencia de un distrés respiratorio que se acompaña de líquido amniótico impregnado de meconio, comprobación de meconio en tráquea y radiología típica compatible, aunque a menudo no existe paralelismo entre los hallazgos radiológicos y la clínica que presenta el RN. El meconio, por su especial composición, origina un efecto valvular con aumento de la resistencia de vías aéreas y de cierre espiratorio. Tiene también una acción irritante sobre la pared bronquial (aparece a los 2 ó 3 días en forma de exudación e inflamación, terminando como una verdadera neumonitis), favorece las infecciones (especialmente en los casos que cursan con corioamnionitis), e inhibe la función del surfactante (se incrementa cuando concomitantemente

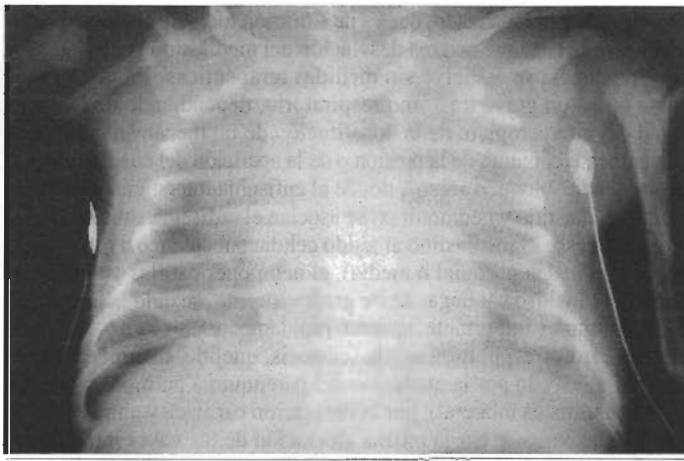


Figura 2.15.3. Síndrome de aspiración meconial.

existe hipoxia o hipercapnia). Hay que añadir la vasoconstricción pulmonar, al parecer secundaria a los ácidos biliares del meconio con insaturación de derivación derecha-izquierda (a través del foramen oval y ductus) y síndrome de persistencia de circulación fetal. La mortalidad asciende hasta el 2-4% y es debida a hipertensión pulmonar secundaria o a síndrome de escape aéreo.

Clínica y radiología. En general, es un RN con características de postmadurez que presenta signos de insuficiencia respiratoria variable pero que puede llegar a comprometer gravemente su oxigenación. La radiología típica es fundamental para el diagnóstico. Inicialmente se caracteriza por zonas infiltrativas, pequeñas efusiones pleurales con imágenes hiliofugales de intenso refuerzo; posteriormente aparecen opacificaciones y edema intersticial con frecuente neumotórax y neumomediastino (Fig. 2.15.3). El resto de exploraciones son comunes a las de la insuficiencia respiratoria, si bien debe insistirse en la posible aparición de hipertensión pulmonar secundaria que, en definitiva, va a condicionar la gravedad del proceso.

Profilaxis. Evitar en lo posible la asfixia prenatal y reducir los embarazos postérmino son medidas eficaces en la prevención del SAM. Ante la existencia de líquido meconial espeso se está ensayando la práctica de amniotomías que parece disminuyen el riesgo de SAM. En el parto y antes de la primera inspiración neonatal, es fundamental la correcta aspiración del meconio de la cavidad orofaríngea evitando, si es posible, la presión positiva o los estímulos cutáneos, que impactarían el meconio en las vías aéreas inferiores, hasta la finalización de la eliminación del mismo. No se recomienda la aspiración sistemática de la tráquea en los niños vigorosos, reservándose este procedimiento sólo en los deprimidos que requieran intubación endotraqueal, en cuyo caso puede ser necesario repetir varias veces la succión endotraqueal.

Tratamiento. Es frecuente la necesidad de ventilación mecánica en los síndromes de aspiración meconiales intensos. El objetivo será mantener una SO_2 entre el 95 y 97% y un pH superior a 7,2, con presiones arteriales medias superiores a 50 mmHg. La labilidad de estos niños es tan grande que a menudo obliga a administrar sedación con midazolam y parálisis muscular con vecuronio. Si el índice de oxigenación es superior a 25 se administrará óxido nítrico inhalado (hipertensión pulmonar) y se considerará la ventilación de alta frecuencia si falla la convencional o existe un escape aéreo. La ECMO tendrá su indicación en los pocos casos en que el índice de oxigenación se eleve por encima de 40. El déficit de surfactante producido por la inactivación por el meconio justifica la terapéutica de reemplazo a dosis altas y precoces (150 mg/kg). Recientemente se está estudiando la utilidad del lavado broncoalveolar precoz con surfactante diluido (1/5 de surfactante y 4/5 de suero fisiológico a una dosis total de 15 mL/kg, repartido en 4 dosis).

Síndrome de aspiración de líquido amniótico claro. A veces la cuantía del líquido aspirado es tal que, sin hallarse infectado, da lugar a distintas alteraciones clínicas, semejantes a la aspiración de meconio. Las causas serían las que provocan movimientos respiratorios intrauterinos intensos, es decir, capaces de provocar sufrimiento fetal. La *clínica* es la de todo síndrome de insuficiencia respiratoria a esta edad. La exploración radiológica muestra zonas de atelectasia con otras de enfisema. El pronóstico, si no existe infección, es bueno, aplicando el tratamiento de las neumonías. Como variante cabe destacar el *síndrome de aspiración amniótica menor*: en caso de sufrimiento fetal, los movimientos respiratorios fetales se producen de forma precoz y motivan el paso de líquido amniótico al árbol bronquial. Este líquido no es expulsado al exterior con la primera respiración, como el líquido pulmonar normal. En el supuesto de que la aspiración no haya sido masiva, los trastornos respiratorios son de tipo medio y están presididos por la polipnea. Las alteraciones radiológicas son discretas con pequeños trastornos de ventilación y pequeños velamientos. Este síndrome, que se confunde prácticamente con la taquipnea transitoria del RN y el distrés respiratorio tipo II, suele regresar pronto en casi todos los casos antes de las primeras 24 horas. Si, por problemas asociados, la evolución es fatal, el estudio necrópsico mostrará escamas córneas en los alvéolos.

Síndrome de aspiración alimentaria. Es bastante frecuente y se ve favorecido por ciertas malformaciones (macroglia, labio leporino, estenosis esofágica, fistulas traqueales, quistes del conducto tireogloso, tiroides lingual, síndrome de Pierre-Robin, atresia de coanas, hernias diafragmáticas) y estados patológicos del RN que dificulten la deglución. Cursa con un cuadro agudo de sofocación, disnea o apnea, cianosis y bradicardia, que puede abocar al *exitus*. Son posibles los antecedentes de atragantamiento. El tratamiento será el general, insistiendo en la necesidad de intubación precoz y aspiración del alimento endotraqueal.

Aspiración de jugo gástrico o síndrome de Mendelson. Se trata de una bronconeumonía aguda tóxica secundaria a la aspiración de jugo gástrico (ácido). Suele producirse por vómito postanestesia, atresia de esófago con fístula traqueoesofágica y en RN vomitadores (reflujo). Se tratará con las medidas generales, insistiendo en la aspiración inmediata, corticoides, digitalización y diuréticos.

ALTERACIONES DE LA VENTILACIÓN

Incluyen la atelectasia, el edema y los síndromes de bloqueo o escape aéreo (enfisema intersticial, neumotórax y neumomediastino).

Atelectasia pulmonar. La *atelectasia primaria* o congénita ("anec-tasia") interesa más como problema de anoxia neonatal, obedeciendo a causas antenatales que lesionan los centros respiratorios o impiden el normal despliegue pulmonar (inmadurez, prematuros extremos, hemorragia o alteraciones vasculares, depresión por analgésicos y anestésicos, parálisis de la musculatura respiratoria). La *atelectasia secundaria* o adquirida en algunos casos es una manifestación más del síndrome de la membrana hialina, o bien surge como una complicación de las neumonías neonatales. Más importancia tiene la obstrucción de la luz bronquial por un tapón de secreciones aspiradas en el canal del parto o en los primeros momentos de la vida (moco, sangre, vómito caseoso, alimentos). Puede presentarse durante la ventilación asistida, si se introduce excesivamente la cánula de intubación, e incluso postextubación, por tapones de moco bronquial. Si la atelectasia es poco intensa, a veces pasa clínicamente desapercibida o cursa con los signos propios de la enfermedad fundamental. La *atelectasia masiva* se sospecha por la aparición rápida de trastornos respiratorios (taquipnea, taquicardia). En niños intubados puede haber empeoramiento gasométrico o imposibilidad de retirar el ventilador. La radiografía muestra zonas de opacidad, disminución del tamaño de los espacios intercostales y demás síntomas radiológicos de atelectasia. En el *tratamiento* destacan: aspiración de las secreciones (gástrica, faríngea, bronquial), oxigenoterapia, humidificación abundante y fisioterapia.

Aumento de la presión microvascular pulmonar

Fallo cardíaco

Hipoxia

Transfusiones: sangre, plasma, cristaloideos

Lípidos intravenosos

Disminución de la presión oncótica intravascular (hipoproteínea)

Prematuridad

Hydrops fetal

Hiperhidratación

Pérdida de proteínas: riñón, tracto intestinal

Malnutrición

Disminución del drenaje linfático

Enfisema intersticial pulmonar

Fibrosis pulmonar

Hipertensión venosa sistémica

Permeabilidad microvascular incrementada para las proteínasBacteriemia: *Pseudomonas*Endotoxemia: *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*

Embolia pulmonar

Oxigenoterapia prolongada

Edema pulmonar. Son múltiples sus causas en el período neonatal (Cuadro 2.15.5). Clínicamente aparecen: dificultad respiratoria, estertores crepitantes y, en ocasiones, signos de insuficiencia cardíaca. Radiológicamente se observará imagen de hilos en mariposa. Es básica su prevención mediante restricción de líquidos, especialmente en el prematuro, administración cuidadosa de transfusiones de sangre, cierre precoz del ductus arterioso, evitar hipoxia (e hiperoxia) y estímulos dolorosos y conseguir una nutrición suficiente. *Tratamiento:* furosemida EV (1 mg/kg cada 8 h) y la aplicación de PPC o PPI con PPER.

Enfisema intersticial pulmonar, neumotórax y neumomediastino. Estos tres trastornos se estudian reunidos bajo la nominación de síndromes de *escape aéreo*, por ser a menudo simultánea su presentación clínica en el RN y por tener, asimismo, una patogenia común en la mayoría de los casos como ocurre en otras edades (véase cap. 16.21). Aparecen en el 1-12% de los partos. El *mecanismo patogénico* más frecuente es idéntico al aceptado actualmente para estos mismos trastornos en edades posteriores (Macklin), según el cual la primera alteración es el enfisema intersticial. Para el neumotórax es posible también un paso directo del aire por ruptura pleural. *Factores predisponentes:* el "trauma respiratorio fisiológico del RN", basado en las condiciones existentes en el momento de iniciar la respiración y, en especial, la *inmadurez anatómica* con número reducido de alvéolos y escaso desarrollo de los tejidos reticular y elástico, que constituyen el tejido de sostén del acini pulmonar, y el *trastorno funcional* que suponen las elevadas presiones (hasta 35 cm de agua en el RN a término y 50 en el prematuro), necesarias para permitir la entrada de aire en los alvéolos en los primeros movimientos respiratorios. *Causas:* maniobras de reanimación, obstrucciones respiratorias diversas (aspiración de moco y meconio), enfermedad de la membrana hialina, atelectasia, neumonía, neumatocele, procesos que aumentan la actividad respiratoria (cardiopatías, encefalopatías) y ventilación asistida (PPC, PPI). En bastantes casos no se demuestra causa evidente. La aparición de enfisema intersticial durante la ventilación aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar.

Clínica. En bastantes casos es muy leve, pasando desapercibido el trastorno y curando espontáneamente; sólo una radiografía permite el diagnóstico. Existen dos formas de enfisema intersticial, el generalizado, en general asociado a una ventilación prolongada y que generalmente evoluciona hacia una displasia broncopulmonar con mortali-

dad elevada y el localizado, que es de situación lobar de evolución habitualmente buena, que origina desviación del mediastino contralateral y con frecuencia se resuelve sin medidas terapéuticas. En otros casos cursa como un grave trastorno respiratorio, dependiendo de la intensidad del aire ectópico, de la constitución de un mecanismo valvular con aumento continuo de la presión o de la aparición del cuadro máximo denominado "bloqueo aéreo", donde al enfisema intersticial pulmonar, neumomediastino y neumotórax, se asocian el enfisema subcutáneo (el aire pasa desde el mediastino al tejido celular subcutáneo a través de la fascia cervical superficial o media), el neumopericardio y el neumoperitoneo. Incluso sin llegar a este grado extremo, cuando la intensidad del trastorno es importante, aparece rápidamente un cuadro de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda (cianosis, quejido, taquipnea, taquicardia), motivado por la anulación del parénquima pulmonar (a veces el neumotórax es bilateral), por la desviación cardíaca y angulación de los grandes vasos y por la misma afectación de los vasos intrapulmonares.

Rasgos característicos en el recién nacido. Aparición súbita en las primeras horas de vida, a menudo después de un parto normal, rapidez de instauración y la tendencia espontánea a la regresión, si bien pueden tener un curso muy variable. El neumotórax (forma más frecuente y mejor conocida) presenta una mortalidad que oscila entre el 9 y el 47% de los casos, según su intensidad.

Radiografía. Muestra imágenes conocidas y características (Fig. 2.15.4).

Diagnóstico diferencial. Debe ser establecido con todas las causas de distrés, aspecto no siempre fácil, ya que a veces se trata de una complicación surgida en el curso de una neumopatía neonatal. Desde el punto de vista radiológico, con las "sombras de partes blandas" (pliegues cutáneos especialmente) y con el "pseudoneumotórax", imagen radiológica típica de la edad neonatal, sobre todo de los prematuros y en la fase de regresión del "pulmón húmedo", en los que se aprecia una parte interna, más densa (hipoventilación), y otra externa, más clara (buena ventilación).

Tratamiento. Será sólo médico y expectante en las formas leves y menos graves. La oxigenoterapia con FiO₂ al 100% (bomba de nitrógeno) acelera la reabsorción del aire, al bajar la concentración de N en sangre, favoreciendo el paso del aire al torrente circulatorio (contraindicada en el prematuro por el riesgo de retinopatía). Hay que disminuir, en lo posible, las presiones inspiratorias y residual, aumentando la frecuencia respiratoria; en caso de estar el paciente ventilado, en pocos casos se recurre a la lobectomía, de ahí la indicación de alta frecuencia. Una medida coadyuvante es prevenir el llanto y el dolor. En el enfisema intersticial unilateral es útil la intubación selectiva del bronquio sano o la colocación en decúbito lateral sobre el lado afecto durante 24-48 horas. En el enfisema intersticial grave estará especialmente indicada la ventiloterapia con oscilación de alta frecuencia y la oxigenación extracorpórea. Se deberá mantener el gasto cardíaco mediante dopamina y vigilar la frecuente aparición de hipertensión pulmonar persistente. En el *neumotórax a tensión o bloqueo aéreo*, es preciso recurrir a la punción pleural, subcutánea o mediastínica o, mejor, a la toracotomía con sonda fija y aspiración continua (10-15 cm de agua).

Enfisema lobar. Es raro su diagnóstico en el RN, pues su clínica y radiología suelen presentarse en lactantes pequeños. El tratamiento habitual es quirúrgico (véase cap. 16.3).

MALFORMACIONES PULMONARES

Incluyen procesos muy diversos, algunos muy importantes y, en conjunto, frecuentes, cuando a las malformaciones pulmonares graves y primarias se suman las pequeñas malformaciones y las secundarias. *Su estudio se desarrollará en el capítulo 16.3.*

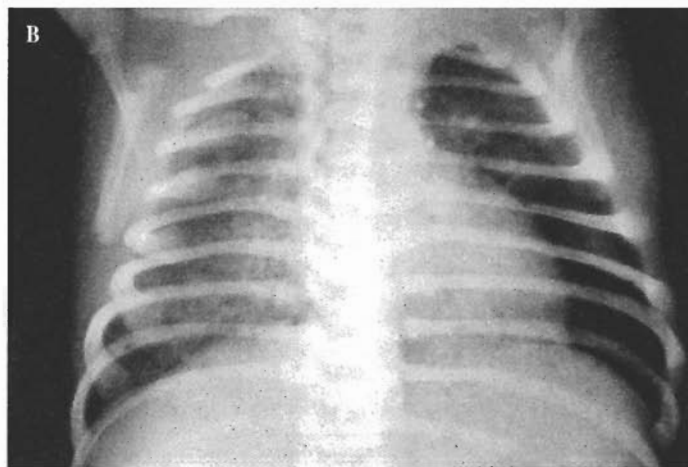
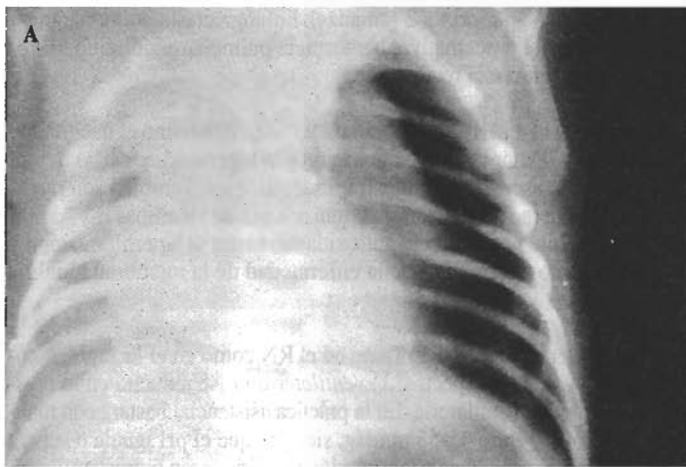


Figura 2.15.4. Neumotórax. A) Aislado, intenso. B) Secundario a la aspiración de meconio.

OTROS PROCESOS NEUMOPÁTICOS

La enfermedad pulmonar crónica del prematuro comprende: insuficiencia pulmonar crónica, síndrome de Mikity-Wilson y displasia broncopulmonar.

Insuficiencia pulmonar crónica del prematuro. Es un síndrome de insuficiencia respiratoria tardía ligado a la inmadurez pulmonar del prematuro. La evolución es normal en los tres primeros días de vida, pero a las dos semanas se manifiesta clínicamente por requerimiento continuado de oxígeno, discreta hipercapnia y crisis apnéicas. Las radiografías de tórax son normales o muestran una discreta insuflación, a veces acompañada de pequeñas atelectasias, más bien debidas a la debilidad de la pared torácica que a la patología pulmonar, si bien hay que considerar una posible disminución prolongada de surfactante. Hacia la tercera o cuarta semana los lactantes se normalizan de forma gradual, con recuperación completa a los 2 meses. Responden bien a la presión positiva con catéter nasal. Para muchos, incluido el síndrome siguiente, son formas clínicas de displasia broncopulmonar.

Síndrome de Mikity-Wilson. Actualmente poco frecuente, tendría un curso más lento y progresivo, aunque posiblemente son manifestaciones clínicas distintas de un mismo cuadro patológico y que englobaría también la displasia broncopulmonar. Su aparición, siempre en prematuros, puede ser en el nacimiento o bien pasados algunos días, a veces hasta 35. Las formas graves tienen una duración de 2-4 meses y las formas curables, algo más. La clínica es de un distrés respiratorio de gravedad media que, tras un intervalo asintomático, presenta cianosis, taquipnea, apneas y anomalías radiológicas (imágenes difusas y bilaterales, con refuerzo grosero de la trama, alternando con diminutos focos de hiperaireación), que sugieren una fibrosis leve. El factor patogénico es la inmadurez pulmonar, en cuanto que casi todos los casos descritos corresponden a niños con peso inferior a 1.500 g al nacer y edad gestacional entre 30 y 32 semanas. Los bronquiolos de los prematuros inmaduros no quedarían permeables en la espiración, favoreciendo el atrapamiento de aire. Histológicamente se observa distensión y atelectasia de los alvéolos, sin daño epitelial y fibrosis mínima o nula. El pronóstico es favorable en los casos leves (50%), bastando para el tratamiento la oxigenoterapia.

Displasia broncopulmonar (DBP)

La DBP es una afección pulmonar crónica que aparece en algunos RN, principalmente prematuros, sometidos a ventilación mecánica con concentraciones altas o prolongadas de oxígeno. Actualmente el avance de la ventiloterapia ha condicionado que sean más frecuentes formas no graves de DBP por lo que se ha preferido llamar *enfermedad pulmonar crónica del RN*. Se sospechará su existencia cuando el neonato requiera ventilación asistida y oxigenoterapia durante más de 7 días, si bien el diagnóstico de seguridad vendrá dado por necesitar durante más de 28 días una FiO_2 superior a 0,21 con alteración clínico-radiológica propia

de la entidad; otros proponen como definición la persistencia de requerimientos de oxígeno después de la 37 semana de edad gestacional corregida. En el Servicio de Neonatología de la Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínic (Barcelona) ha disminuido la frecuencia al 10%, mientras que las cifras del Vermont-Oxford llegan al 38%. La mortalidad es del 25-57% de los casos, incluyendo hasta los 3,5 años de vida, generalmente por descompensación respiratoria, sepsis o cor pulmonale. El sustrato histológico es la destrucción de alvéolos y bronquiolos con zonas atelectásicas y enfisematosas, pérdida del epitelio ciliado, metaplasia escamosa de la mucosa bronquial, fibrosis intersticial y peribronquial e hipertrofia de la musculatura lisa bronquial.

Factores etiopatogénicos. Los más admitidos son: inmadurez pulmonar, oxigenoterapia, barotrauma secundario a la intubación y ventiloterapia (en especial con enfisema intersticial), afección pulmonar de base, hiperhidratación, persistencia del ductus con edema pulmonar y déficit de vitamina E y otros factores nutritivos. El motivo de la ventiloterapia inicial suele ser una enfermedad de la membrana halina. Sin embargo, también puede deberse a cualquier otra neumopatía que motive un distrés respiratorio grave (síndromes aspirativos, hipertensión pulmonar, apneas con intubación repetida). La mayor frecuencia corresponde a prematuros con peso inferior a 1.000 g. La toxicidad del oxígeno se debe a un efecto de quemadura (oxidación por el anión superóxido y otros radicales libres de O_2) sobre la mucosa bronquial y alveolar, independientemente de la pO_2 arterial alcanzada. Los radicales libres de oxígeno dan lugar a la peroxidación de los lípidos de la membrana y a la oxidación de sulfidrilos proteicos y de ácidos nucleicos, condicionando la lesión de las membranas, inactivación enzimática y muerte celular. La existencia de casos tras respirar únicamente aire ambiental abogarían a favor de otros mecanismos patogénicos, en especial el barotrauma propio de la ventilación asistida. Se considera también que la displasia broncopulmonar sería una *fibrosis pulmonar* secundaria a edema intersticial en un pulmón inmaduro. Estaría favorecida por diversos factores causantes de edema (oxigenoterapia, ventiloterapia, exceso de líquidos, persistencia del ductus, insuficiencia cardíaca) y por un defecto de los mecanismos antioxidantes, tanto enzimáticos (catalasa, superóxido-dismutasa), como no enzimáticos (vitamina E y otros). También actuarían los trastornos defensivos: función mucociliar alterada por la intubación; déficit de vitamina A o selenio; bajas concentraciones de antiproteasas séricas.

Gran importancia se le atribuye hoy a la infección e inflamación. El aumento de IgM en los niños que desarrollan DBP sugiere la posibilidad de infección materna, habiendo evidencias recientes sobre el adenovirus y citomegalovirus, sobre todo cuando coexiste corioamnionitis. Los estudios sobre *Ureaplasma urealyticum* no han sido concluyentes. La reacción inflamatoria también interviene en el desencadenamiento lesional contribuyendo a la broncoconstricción y vasoconstricción y al aumento de la permeabilidad vascular. Se ha comprobado aumento de la excreción urinaria de desmosina indicador de degradación de elastina, altas concentraciones de fibronectina en el lavado traqueal reflejo de la fibrosis intersticial y de leucotrienos y factor activador de plaquetas en los

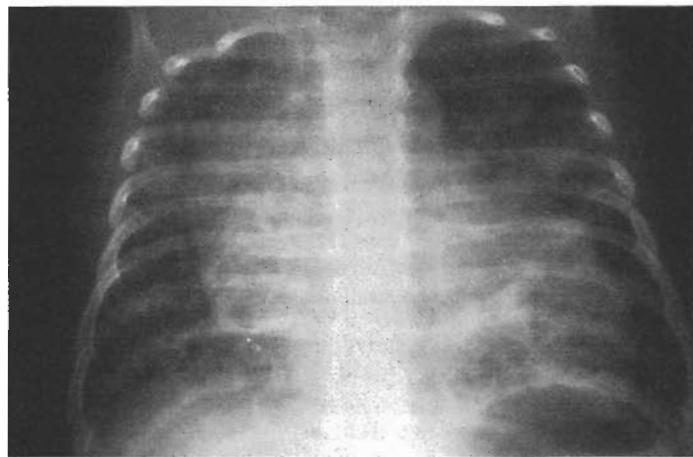


Figura 2.15.5. Displasia broncopulmonar grave (véase el texto).

lavados bronquiales. La *desnutrición* disminuye la resistencia ante los radicales libres, dificulta la regeneración de los epitelios (vitamina A), impide un crecimiento pulmonar correcto y favorece las infecciones, de ahí la importancia de mantener una buena nutrición.

Sintomatología. Destaca la dificultad para el destete del ventilador a partir de los 7-10 días, al recidivar la hipoxemia. Posteriormente se instala un cuadro crónico de taquipnea, disnea, hipoxemia, hipercarbia y escaso aumento ponderal. En los casos graves hay signos de hipertensión pulmonar y cor pulmonale, con fallo ventricular derecho. La *radiografía de tórax* inicial muestra opacidad pulmonar con áreas quísticas y, posteriormente, hipoventilación con trama parenquimatosa pulmonar aumentada, que puede llegar a desaparecer tras meses o años de evolución (Fig. 2.15.5). Es posible que en algunos niños las imágenes quísticas no sean muy evidentes. Para valorar la *gravedad de la DBP*, el sistema de puntuación (Toce), aplicado entre los días 21-28 de vida, analiza la gravedad clínica (frecuencia respiratoria, disnea, FiO₂ necesaria, pCO₂ capilar, ganancia ponderal) y la radiografía (cardiomegalia, hiperinsuflación torácica, enfisema intersticial, fibrosis intersticial e impresión subjetiva). En el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico en Barcelona se ha elaborado otro baremo (Cuadro 2.15.6).

Diagnóstico. Es conveniente que sea precoz. A partir de los 3-4 días de vida ya es posible detectar un aumento en la resistencia de las vías aéreas, en la permeabilidad del epitelio pulmonar (radioisótopos) y en la cantidad de elastasa, polimorfonucleares, lactosilceramida y leucotrienos en el aspirado traqueobronquial. La utilización de *broncoscopia* ha permitido observar importantes alteraciones traqueobronquiales, que explican algunas de las *complicaciones* graves (enfisema lobar adquirido, atelectasia de todo un pulmón). Se han descrito anomalías de las cuerdas vocales, estenosis subglótica o traqueal, tejido de granulación (sobre todo en la carina) y traqueobroncomalacia. El *diagnóstico diferencial* considerará, con la salvedad antes indicada, preferentemente el síndrome de Mikity-Wilson y la insuficiencia pulmonar crónica de la prematuridad, así como las afecciones que cursan con *infiltrados pulmo-*

nares crónicos (superiores a 2 semanas): linfangiectasia pulmonar, neumonía intersticial descamativa, hemorragia pulmonar recurrente, fibrosis quística o neumonía recidivante.

Profilaxis de la DBP. Se procurará retrasar al máximo el nacimiento del prematuro, evitar la hiperoxigenación y la hiperventilación, extremar las medidas de asepsia y administrar indometacina. También son medidas potencialmente profilácticas: administración de vitaminas E y A, lípidos precozmente por su efecto antioxidante, evitar la hiperhidratación y la prevención o tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina (surfactante).

Tratamiento de la DBP. Tanto en el RN como en el lactante, comprende los siguientes aspectos: 1) *ventiloterapia*: se reducirá en lo posible la agresividad ventilatoria. En la práctica asistencial bastará con mantener una PaCO₂ entre 45-55 mmHg, siempre que el pH iguale o supere 7,20 y la presión sanguínea y la perfusión periférica sean correctas; 2) *oxigenoterapia*: prolongada, ambiental o mediante catéter mononasal (FiO₂ aproximada del 30% para mantener la PaO₂ de 55-65 mmHg y saturación de hemoglobina superior al 88%), continua o intermitentemente: durante las tomas de alimento y tras ellas, durante el sueño o después de la fisioterapia respiratoria enérgica; 3) *fisioterapia respiratoria*: suele asociarse a mucolíticos o nebulizaciones de agua, aconsejándose en este caso la adición de salbutamol para evitar un broncoespasmo; 4) *tratamiento del edema pulmonar*: cierre médico o quirúrgico del *ductus* persistente, a veces diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), que mejoran la distensibilidad pulmonar y disminuyen la resistencia de las vías aéreas, y dexametasona (especialmente indicada para facilitar el destete del ventilador), que actuaría disminuyendo el edema pulmonar y el bronquial, el broncoespasmo, el infiltrado polimorfonuclear y la producción de elastasa y leucotrienos, aumentando al mismo tiempo la estabilidad de la membrana lisosomal y la síntesis de surfactante y de enzimas antioxidantes; 5) *nutrición*: la dieta aportará escasos líquidos (120-130 mL/kg/día), pero será hipercalórica (150 kcal/kg/día), mediante la adición de polímeros de glucosa o dextrinomaltsa (2-5 g/kg/día) y grasas (aceite TCM, 0,5-2 g/kg/día). Además de vitamina A (2.000 U/día), contendrá hierro (2-6 mg/kg/día). Como la osteopenia de la prematuridad debilita la caja torácica, se administrará vitamina D, calcio y fósforo; 6) *otras medidas*: para mantener una correcta oxigenación pueden ser necesarias transfusiones de concentrado de hematíes que consigan una hemoglobina superior a 12 g/dL; es útil la administración de eritropoyetina; los broncodilatadores mejoran el fondo espástico, pero empeoran la traqueobroncomalacia, siendo mejor el *aerosol de budesonida, asociado a un broncodilatador*. Por la gravedad que suponen las infecciones en la evolución de la enfermedad, estaría indicada la protección de infecciones por VRS, mediante la gammaglobulina específica.

Proteinosis alveolar. Este raro proceso respiratorio, caracterizado por disnea progresiva, se detecta a veces ya en el RN. En la radiografía aparecen densidades hiliares difusas, en alas de mariposa (véase cap. 16.16).

Hemorragia pulmonar masiva. Proceso genuino de esta edad, no demasiado raro y de patogenia discutida. No debe confundirse con *otras*

Cuadro 2.15.6. Gravedad evolutiva de la displasia broncopulmonar. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico. Barcelona

	Normal (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Grave (3)
Duración intubación	≤ 8 días	8,1-28 días	28,1-40 días	> 40 días
Duración oxigenoterapia	≤ 28 días	28,1-60 días	60,1-90 días	> 90 días
Tratamiento DBP	Ninguno	Teofilina o salbutamol	Ídem + diuréticos	Ídem + digital o reintubación u O ₂ domicilio
Secuelas respiratorias	No	Neumopatías sin ingreso	Algún ingreso por neumopatía	Algún ingreso por insuficiencia cardíaca
Crecimiento pondoestatural	Normal (peso > p25 y talla > p25)	Normal-bajo (peso > p10 y talla > p10)	Afectación peso (peso < p10 y talla > p10)	Afectación talla (< p10)

Si aparece *exitus* a causa de la DBP; puntuación total = 15.

hemorragias frecuentes en el pulmón fetal y el neonatal, bien en forma “perivascular e intersticial” (trastornos anóxicos, en fetos muertos *in utero*, frecuente en los anencefálicos); en forma “petequeal circunscrita” bajo la pleura visceral (anoxia neonatal de cualquier tipo, siendo patognomónicas del desprendimiento prematuro de la placenta, si son muy numerosas) o en forma de “equimosis superficiales” (frecuentes en necrosis de RN, atribuyéndose a la anoxia del período agónico). La *hemorragia pulmonar* masiva consiste en un edema hemático intraalveolar difuso, que se produce en niños con patología pulmonar previa, trastornos de la coagulación o afectos de problemas circulatorios con aumento de la presión capilar pulmonar. *Sintomatología*: se trata generalmente de niños de peso inferior a los 2 kg que presentan, a los 3-5 días del nacimiento un distrés respiratorio, emisión de sangre roja y espumosa por boca y nariz, con leves intervalos, coincidiendo con cianosis, disnea y tiraje. Especialmente en los prematuros más pequeños se aprecia una inspiración espasmódica que se considera típica. Este cuadro debe ser diferenciado de otros tipos de *hematemesis* y *hemoptisis en el RN*, además de lo antes indicado. Radiológicamente, en la fase inicial aparecen infiltrados reticulogranulares difusos o bien intersticiales, con ventilación normal o aumentada. Si la hemorragia intraalveolar prosigue, se mostrarán desde infiltrados segmentarios hasta una opacificación difusa de los pulmones. Cuando excepcionalmente se detiene el proceso, el pulmón se normaliza en 24-48 horas. *Pronóstico*: totalmente desfavorable, con mortalidad de casi todos los casos. *Tratamiento*: se procurará mantener las vías aéreas limpias, administrar oxígeno en ventilación mecánica con PPI y PPER, tratar el *shock* si se presenta, transfusión de sangre y aerosol de adrenalina.

Fibrosis quística. Conviene tener presente la mucoviscidosis ante todo niño afecto de un cuadro respiratorio de etiología poco clara en el primer mes de vida. Ayudan a sospecharla la concomitancia con íleo meconial y la aparición de los signos clínicos y radiológicos pasada la primera semana (véanse caps. 17.3 a 17.5).

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NEONATAL POR AFECCIONES GENERALES

Se trata de malformaciones, miopatías, cardiopatías, afecciones hematológicas, trastornos nerviosos periféricos o centrales, metabopatías y, finalmente, cuadros de sepsis, que pueden presentarse en el período neonatal con un distrés respiratorio dominante o destacado. Entre las *afecciones extrarrespiratorias*, en la época neonatal con alguna frecuencia originan insuficiencia respiratoria: a) *malformaciones extrapulmonares* (atresia de coanas, glosotoposis, macroglosia, estenosis laríngea congé-

nita, membrana traqueal, fístula traqueoesofágica, hernia diafragmática; b) *quilotórax neonatal*; c) *neuropatías periféricas* como *parálisis del frénico* y lesiones de la médula espinal; d) *enfermedades musculares* (miastenia, distrofia miotónica); e) alteración por fármacos (sedantes, analgésicos, anestésicos, morfina). Las *cardiopatías neonatales* pueden manifestarse con alteraciones respiratorias dominantes (véase cap. 17.5). En las *alteraciones hematológicas*, tanto el neonato anémico e hipovolémico como el poliglobulico, pueden presentar dificultad respiratoria. La afectación del centro respiratorio suele apreciarse en graves *afecciones del sistema nervioso* (hemorragia cerebral, hipertensión intracraneal, edema cerebral e ictericia nuclear), con todo tipo de trastornos respiratorios (apnea, cianosis, tiraje, arritmias). Las *afecciones metabólicas*, en especial la acidosis metabólica, estimulan la ventilación, simulando un cuadro de neumopatía. Igualmente lo producen situaciones graves de hipoglucemia, hipocalcemia, síndrome de enfriamiento o golpe de calor. Las *sepsis* con frecuencia se complican con procesos neumónicos, motivados generalmente por el mismo germen, o trastornos funcionales respiratorios que justifican el distrés con una radiografía de tórax sin alteración visible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bancalari E. Neonatal chronic lung disease. En: Fanaroff A y Martin R. Neonatal and Perinatal Medicine. 7ª ed. San Luis: Ed. Mosby, 2002, p. 1057.
- Clark RH, Slutsky AS, Gertsman DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: What are they? *Pediatrics* 2000; 105: 112-3.
- Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 84-8.
- Miller M, Fanaroff A, Martín R. Respiratory disorders in preterm and term infants. En: Fanaroff A y Martín R. Neonatal and Perinatal Medicine. 7ª ed. San Luis: Ed. Mosby, 2002. p. 1025.
- Quero J, Jiménez R. Insuficiencia respiratoria del recién nacido (Neumopatías neonatales). En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, Madrid 2001. p. 141 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Salvia MD, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J et al. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr* 2004; 93: 60-5.
- Sánchez Luna M, Valls Soler A, Moreno Hernando J. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una Unidad de ECMO. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 51-74.
- Sasidharan P. An approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Pediatr Clin Am* 2004; 51: 999-1021.
- Solarin KO, Zubron A, Delivoria-Papadopoulos M. Differential diagnosis of neonatal respiratory disorders. En: Spitzer A. Intensive care of the fetus and neonate. Filadelfia: Ed. Elsevier-Mosby, 2005. p. 567-75.

2.16 Síndrome de dificultad respiratoria

J. López de Heredia y Goya, A. Valls i Soler

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), también conocido como *enfermedad de las membranas hialinas*, es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los RN pretérmino. En estos neonatos el pulmón presenta inmadurez morfológica, bioquímica y funcional, ya que el desarrollo pulmonar fetal no se ha completado en el momento de nacer. La madurez bioquímica del sistema surfactante pulmonar no se ha desarrollado completamente por lo que, al nacer, el pulmón con déficit

de surfactante alveolar es incapaz de mantener una aireación y un intercambio gaseoso adecuados. Los síntomas comienzan al poco de nacer, con dificultad respiratoria debida a las alteraciones de la función mecánica del pulmón y cianosis secundaria por anomalías del intercambio gaseoso. La dificultad respiratoria que lo caracteriza progresa durante las primeras horas de vida, alcanzando la máxima intensidad a las 24-48 horas y, en los casos no complicados, mejora a partir del tercer día de vida. La incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, siendo del 50% entre las 26 y 28 semanas. La incidencia es mayor en varones, en los nacidos por cesárea y segundos gemelos. También se puede presentar en niños de mayor gestación nacidos de madres diabéticas con mal control metabólico y los que han sufrido asfixia perinatal o hemorragias intra-parto.

Tensión superficial (TS) y mecánica pulmonar

A nivel molecular existen fuerzas eléctricas de cohesión o adhesión que aproximan las moléculas. En un líquido, las moléculas están en equilibrio, pero en la interfase aire-líquido éstas no están tan equilibradas y

la fuerza resultante se dirige hacia el interior del líquido, lo que da lugar a que su superficie se asemeje a una membrana tensa que tiende a reducir su área al mínimo. Los alvéolos pulmonares presentan una superficie esférica y cuando la TS de la interfase aire-líquido es elevada, tienden a colapsarse. Este fenómeno es mucho más evidente cuando los alvéolos son pequeños y, según la ley de Laplace, la tendencia al colapso es mayor debido al pequeño radio alveolar.

En 1929, Von Neergaard mostró el importante papel de la TS en la función pulmonar de los mamíferos, al mostrar la necesidad de aplicar más fuerza para distender un pulmón con aire que con un líquido. Inicialmente, cuando el aire entra en el pulmón, es necesario aplicar una gran presión para introducir los primeros mililitros de aire; después el incremento de volumen es mayor por unidad de presión. En la espiración, al disminuir progresivamente la presión, el volumen pulmonar es mayor que a la misma presión en la insuflación. Esta diferencia de volumen a igualdad de presión durante la inspiración y espiración se conoce como *histéresis*, produciéndose a consecuencia de la interfase aire-líquido a nivel del alvéolo pulmonar y a la acción del surfactante. Esta interfase desaparece cuando el pulmón se rellena completamente de un líquido. En los mamíferos, el intercambio gaseoso se realiza en el pulmón a través de la gran superficie aire-líquido, la interfase alveolar, que genera grandes fuerzas tensoactivas y que son moduladas por el surfactante alveolar. El surfactante es sintetizado en las células alveolares tipo II.

Estructura y composición del surfactante pulmonar

El surfactante es una compleja estructura de agregados macromoleculares: proteínas, fosfolípidos y carbohidratos. La mielina tubular es su forma nativa más activa que, a modo de malla elástica de estructuras fosfolípicas cilíndricas y alargadas con proteínas en sus interconexiones, modula la TS. Los cuerpos lamelares y formas vesiculares son estructuras menos organizadas, representando formas intermedias o productos catabólicos. El componente principal del surfactante es la *fosfatidil-colina*, que representa el 70% de los lípidos, un 60% de ella en forma de *dipalmitoil-fosfatidil-colina* (DPPC). La DPPC es el principal componente responsable de reducir la TS en la interfase aire-líquido alveolar, a valores próximos a cero, pero presenta dificultades para la adsorción en dicha superficie, acción que favorece la presencia de otro fosfolípido, el fosfatidil-glicerol.

Se han descrito cuatro *proteínas asociadas al surfactante*, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. La SP-A interviene en la secreción y reciclaje del surfactante y en la estabilización de la mielina tubular, aumentando su actividad. También tiene un importante papel en las defensas del huésped. La SP-B aumenta la acción superficial de los fosfolípidos, facilitando su reciclado por los neumocitos tipo II. Su déficit causa un cuadro de dificultad respiratoria letal en RN a término. La SP-C aumenta asimismo el reciclado de fosfolípidos, habiéndose descrito una enfermedad pulmonar intersticial asociada a su déficit. La función de la SP-D no es bien conocida, pero su presencia facilita la rápida distribución del surfactante en la interfase aire-líquido. Existen otras proteínas presentes en el lavado bronco-alveolar cuya función no se ha determinado con precisión.

Metabolismo del surfactante

La DPPC es sintetizada en el retículo endoplásmico de las células tipo II, acumulándose en los cuerpos lamelares y, por exocitosis, alcanza la hipofase alveolar junto a la SP-A, SP-B y SP-C, donde se desenmaraña su estructura para constituir la mielina tubular. A partir de esta estructura se produce su adsorción hacia la interfase aire-líquido alveolar, disminuyendo la elevada TS de la interfase alveolar, evitando el colapso del alvéolo en espiración. Además del déficit primario de surfactante en el SDR, diversas lesiones pulmonares pueden disminuir las formas activas de surfactante y aumentar las vesiculares, de poca actividad biofísica. La función del surfactante puede estar disminuida también por dilución de la hipofase por edema o por la presencia de sustancias inhibitoras del mismo.

FISIOPATOLOGÍA

El SDR se produce por un déficit transitorio de surfactante por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o inactivación. La pérdida de su función tensoactiva produce colapso alveolar, con pérdida de

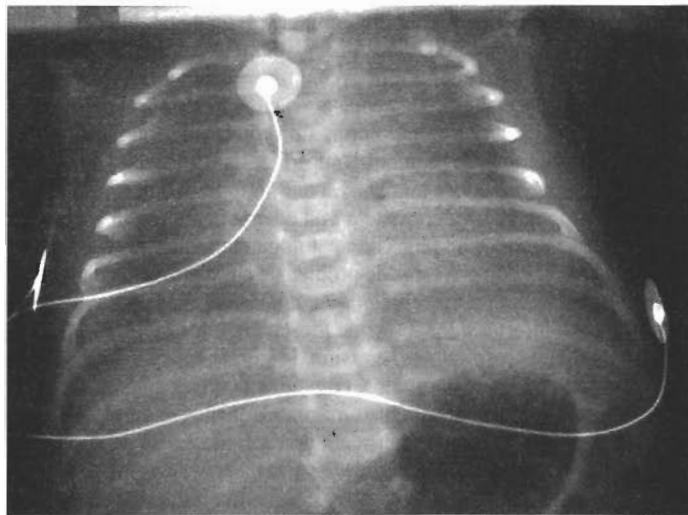


Figura 2.16.1. Imagen radiológica característica de SDR.

la capacidad residual funcional (FRC), con atelectasias progresivas que conllevan alteraciones de la ventilación y la relación ventilación-perfusión, por la aparición de atelectasias. El pulmón se hace más rígido (cuesta hincharlo), a la vez que elástico (tiende fácil y rápidamente al colapso), aumentando el trabajo o esfuerzo respiratorio. Este aumento del esfuerzo no podrá mantenerse, debido a la limitación de la fuerza muscular, la debilidad de la pared torácica con tendencia a deformarse y que dificulta la ventilación. Se produce cianosis por hipoxemia secundaria a las alteraciones de la ventilación-perfusión, reteniéndose CO_2 por hipoventilación. Todo ello lleva a la acidosis mixta, que aumenta las resistencias vasculares pulmonares y favorece la aparición de un cortocircuito derecha-izquierda a nivel del ductus y del foramen, aumentando la hipoxemia.

En el pulmón aparecen micro-atelectasias difusas, edema, congestión vascular y lesión del epitelio respiratorio, más evidente en los bronquiolos terminales, con un aspecto "hepatizado", poco aireado (Fig. 2.16.1). El examen microscópico muestra atelectasias generalizadas, ocupando las vías aéreas distales un material hialino compuesto de fibrina y residuos celulares epiteliales, debidos a necrosis celular, las "membranas hialinas" que son la consecuencia, no la causa, de la enfermedad. Además, el edema alveolar, rico en proteínas, inactiva el surfactante. El pulmón con déficit de surfactante precisa elevadas presiones para la apertura de los alvéolos colapsados, que son superiores a 25-30 cm H_2O para los alvéolos de menor radio. Cuando el paciente es sometido a ventilación asistida, puede aparecer sobredistensión y rotura de alvéolos de mayor diámetro, dando lugar a un enfisema intersticial y a un acúmulo de aire extrapulmonar (Fig. 2.16.2).

La ventilación asistida, sin la aplicación de presión positiva espiratoria, induce el paso de surfactante activo a formas catabólicas con escasa función biofísica. El tratamiento con surfactante exógeno disminuye la TS, y, por ello, la presión de apertura necesaria para iniciar la inspiración. Por otra parte, dificulta el colapso alveolar espiratorio al retrasar su vaciamiento, por lo que mantiene la capacidad residual funcional. Ambas acciones favorecen el reclutamiento alveolar, mejorando la oxigenación y la ventilación, es decir, el intercambio gaseoso pulmonar.

CLÍNICA

En la actualidad el cuadro clínico es muy recortado debido a la administración precoz de surfactante y al soporte respiratorio. Los primeros síntomas se inician al nacer o en las primeras horas, empeorando progresivamente, apareciendo dificultad respiratoria moderada o intensa con polipnea, tiraje costal y xifoideo, quejido, aleteo nasal y cianosis en aire ambiente. El quejido espiratorio es característico y es debido al paso del aire espirado a través de la glotis semicerrada, para intentar mantener un volumen alveolar adecuado y evitar el colapso alveolar. En fases avanzadas y en pacientes sin asistencia respiratoria, pueden aparecer pausas de apnea o una respiración irregular, premonitorias del fracaso total

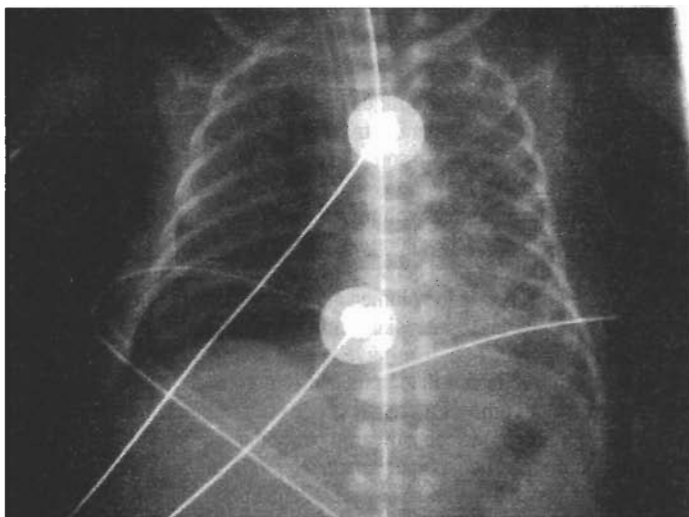


Figura 2.16.2. Imagen radiológica de un neumotórax derecho drenado. Existe también un enfisema intersticial pulmonar.

de la ventilación. En los cuadros más leves hay un empeoramiento inicial en las primeras 24 horas de vida, con mejoría progresiva y recuperación completa. En los más graves el empeoramiento es rápido, precisando asistencia respiratoria desde los primeros momentos. Los niños más inmaduros presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar grave y un mayor grado de complicaciones pulmonares y extra-pulmonares. El tratamiento con surfactante exógeno ha modificado la evolución natural de la enfermedad, disminuyendo los síntomas clínicos, la duración de la asistencia respiratoria y las tasas de mortalidad.

DIAGNÓSTICO

En un neonato pretérmino con dificultad respiratoria, el diagnóstico se basa en los antecedentes y, sobre todo, en el aspecto radiográfico de los pulmones, si bien la radiografía puede no reflejar la intensidad de la afectación pulmonar. La radiografía puede ser normal en los primeros momentos, pero progresivamente aparecen los cambios típicos, aunque no patognomónicos, de SDR: disminución del volumen pulmonar, opacificación difusa de los campos pulmonares con un moteado fino de aspecto de vidrio esmerilado y broncogramas aéreos. La imagen radiológica depende del ciclo respiratorio y del tipo de asistencia respiratoria recibida. Además, se debe valorar siempre la posible presencia de complicaciones, como enfisema intersticial, neumotórax o evolución hacia una enfermedad pulmonar crónica (EPC). Puede aparecer cardiomegalia y aumento del flujo pulmonar por cortocircuito izquierda-derecha a nivel del ductus arterioso. La valoración de la expansión pulmonar es útil para ajustar los parámetros del ventilador.

MONITORIZACIÓN

El cuidado de estos pacientes debe efectuarse en unidades de cuidados intensivos neonatales, donde personal de enfermería especialmente entrenado los asistirá y controlará. Preferentemente se usa monitorización incruenta de la temperatura cutánea, frecuencias cardíaca, respiratoria, pausas de apnea, tensión arterial por oscilometría, y la saturación transcutánea de oxígeno (SATcO₂) por pulsioximetría, o bien la PO₂ estimada por un electrodo transcutáneo (PtcO₂). Se reserva la monitorización agresiva (cateterización radial o umbilical para la medición discontinua o continua de la PaO₂ y PaCO₂) para los pacientes más graves, inestables e inmaduros. Los gases arteriales son un buen indicador de la gravedad de la enfermedad, presentando los casos más graves una acidosis mixta con hipoxemia y retención de CO₂. Además, el llamado índice de oxigenación (IO: producto de la FiO₂ por la presión media aplicada a la vía aérea, dividido por la PaO₂) es muy útil para juzgar la gravedad. Así, un IO mayor de 15 indica una enfermedad pulmonar grave.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos no sugieren infección y los cultivos son negativos. Hay que señalar que, si bien la hipoxia es indeseable, la hiperoxia también lo es. Asimismo, los pulsioxímetros son adecuados para monitorizar los episodios de hipoxemia, pero no lo son para detectar la hiperoxemia. Si bien en aire ambiente la SATcO₂ se correlaciona bien con la PaO₂, esta correlación se pierde cuando se respira aire enriquecido con oxígeno. Entonces, a una SATcO₂ la PaO₂ puede ser de 100, pero también de más de 300 mmHg. Por ello, durante la oxigenoterapia deben limitarse los monitores de SATcO₂ a cifras inferiores al 100%.

PREVENCIÓN

Lo ideal es realizar la prevención primaria evitando el parto pretérmino y, la secundaria, mediante la administración de *corticoides prenatales*. Ha sido demostrado que la administración de corticoides a la madre disminuye la incidencia de SDR, la mortalidad y la tasa de hemorragia intraventricular (HIV). Este tratamiento produce no sólo un aumento de la síntesis de DPPC, sino también la remodelación y maduración de la estructura elástica pulmonar. La aplicación de CPAP precoz puede evitar la inactivación del surfactante, incluso cuando haya una cierta deficiencia, como ocurre en los menos inmaduros. De igual forma, después del tratamiento con surfactante, el mantenimiento de un volumen alveolar adecuado mediante CPAP puede contribuir a una evolución favorable.

TRATAMIENTO

Está encaminado fundamentalmente a conseguir una buena función pulmonar y un adecuado intercambio gaseoso, evitando complicaciones como el enfisema intersticial, el neumotórax y la EPC. Desde que en 1980 se empezó a emplear el surfactante exógeno ha disminuido de forma considerable la morbi-mortalidad. Además, la aplicación de diferentes técnicas de asistencia respiratoria y el mantenimiento de la homeostasis contribuyen a ello. En este capítulo no se revisan todos los aspectos de los cuidados de estos pacientes, sino sólo el tratamiento de las alteraciones pulmonares.

Administración de surfactante exógeno

La *instilación traqueal de surfactante exógeno* es el tratamiento mejor evaluado en el cuidado neonatal, desde 1985. Produce una rápida mejoría de la oxigenación y de la función pulmonar, aumentando la FRC y la distensibilidad pulmonar, lo que supone una disminución de las necesidades de O₂ y del soporte ventilatorio, con menores tasas de enfisema intersticial y neumotórax. Además, aumenta la supervivencia y la calidad global de vida, dado que no se incrementan las alteraciones neurológicas a largo plazo.

Se han usado diversos tipos de surfactantes naturales y sintéticos, pero los naturales son más efectivos, tienen un efecto inmediato y disminuyen la exposición al O₂ y a presiones ventilatorias elevadas, seguramente por contener proteínas específicas que favorecen su adsorción alveolar. Se sigue investigando sobre nuevos productos sintéticos. Se han publicado buenos resultados con un producto sintético a base de fosfolípidos y un péptido con funciones análogas a las de la SPB. Estos nuevos surfactantes evitarían las posibles consecuencias inmunológicas e infecciosas de las proteínas heterólogas de los surfactantes naturales.

Se han empleado dos estrategias de aplicación de surfactante, la *profilaxis o instilación muy precoz* y la *de rescate entre las primeras 2 y 24 horas*, cuando la gravedad del SDR ha sido contrastada. La profilaxis al poco de nacer se reserva para los más inmaduros (menores de 30 semanas), con un alto riesgo de presentar un SDR grave. Esta pauta está avalada por varios ensayos clínicos. Sin embargo, conlleva la aplicación de surfactante a pacientes que no desarrollarían SDR. Las técnicas para su instilación traqueal han sido estandarizadas según el tipo de preparado utilizado, aceptándose como tratamiento completo la aplicación de una dosis inicial, seguida de un máximo de dos dosis adicionales, a las 6-12 horas desde la instalación de la primera, si el paciente sigue intubado y precisa una FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) superior a 0,3. La mayoría de casos responden favorablemente al tratamiento, pero un 20% no

lo hacen, debiéndose descartar la presencia de otras alteraciones como neumonía, hipoplasia, hipertensión pulmonar o, más raramente, de una cardiopatía congénita.

La única complicación grave descrita tras aplicar surfactante es la aparición ocasional (menos del 3%) de una *hemorragia pulmonar*, que es más frecuente en los prematuros de menor peso y baja edad gestacional. Este riesgo es menor si se han administrado corticoides prenatales y se ha tratado precozmente la persistencia del conducto arterioso con inhibidores de las prostaglandinas. Otras complicaciones agudas descritas son hipoxemia, bradicardia e hipotensión, que pueden minimizarse con la aplicación lenta y sin retirar la ventilación mecánica, a través de tubos traqueales de doble luz.

Oxigenoterapia

Debe incrementarse la FiO_2 para mantener la PaO_2 entre 50 y 60 mmHg, evitando cifras más elevadas para disminuir el riesgo de lesión pulmonar y retinopatía de la prematuridad. El oxígeno debe prescribirse según la FiO_2 deseada para alcanzar un cierto nivel de saturación de oxígeno o PaO_2 , y no por el flujo del gas. Puede aplicarse mediante diversos dispositivos (carpa, mascarilla o piezas nasales), pero será previamente humedecido y calentado, según es sabido.

Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP)

La CPAP (Gregory, 1971) es parte habitual del tratamiento del SDR. Puede aplicarse precozmente antes del inicio de la ventilación asistida y aplicación de surfactante o bien tras la extubación. La CPAP produce un progresivo reclutamiento alveolar, aumenta la FRC y mejora la oxigenación. Además, favorece la síntesis de surfactante y, de ser aplicada de forma precoz, modifica el curso del SDR, disminuyendo la necesidad de intubación y uso de ventilación mecánica con parámetros agresivos. Se aplica mediante cánulas nasales, nasofaríngeas o mascarillas faciales, con respiradores de flujo continuo. Recientemente se han diseñado sistemas de baja resistencia que son eficaces, pero que no tienen grandes ventajas sobre los anteriores. Para que la CPAP sea eficaz debe producir un óptimo reclutamiento, es decir, conseguir la mayor expansión pulmonar sin alterar el retorno venoso auricular ni aumentar el riesgo de fuga aérea y evitando otras complicaciones (obstrucción o lesión de la mucosa nasal y distensión gástrica). Al mejorar la oxigenación, se puede disminuir la FiO_2 y la presión, hasta retirarla completamente. Si la CPAP no mejora la oxigenación y la FiO_2 necesaria es de 0,4 o más debe considerarse la intubación, aplicación de surfactante y la ventilación mecánica.

Ventilación asistida

Los *respiradores de flujo continuo*, con límite de presión y ciclados por tiempo, son los más empleados. Tienen dispositivos específicos con microprocesadores que permiten sincronizar los ciclos del aparato a las respiraciones del niño, mediante diferentes modalidades de asistencia (sincronizada, asistida/controlada). Esto disminuye el esfuerzo respiratorio del paciente, su nivel de agitación y acoplamiento al dispositivo mecánico, evitando complicaciones graves como la HIV. Otras modalidades ventilatorias, como la garantía de volumen o ventilación con presión de soporte, deben considerarse en fase de estudio, por no haber establecido aún sus ventajas y riesgos potenciales. Además, la medición e integración de la señal de flujo permite monitorizar el volumen corriente y la función pulmonar, de forma numérica. Es muy importante visualizar simultáneamente las curvas de presión, flujo y volumen, para permitir individualizar los parámetros ventilatorios y racionalizar el manejo del ventilador.

Al iniciar la ventilación asistida, se evitarán situaciones que favorezcan el *barotrauma* y el *volutrauma*, usando presiones inspiratorias pico (PIP) bajas, de 15-22 cm H_2O , presiones espiratorias (PEEP) de 4-6 cm H_2O , frecuencias de ventilación elevadas y tiempos inspiratorios no superiores a 0,3 segundos para conseguir volúmenes minuto entre 4 y 6 mL/kg, sin provocar PEEP inadvertida. Tras aplicar surfactante, se puede aumentar la PIP un 10% durante unos minutos. Posteriormente, se evalúa la respuesta para disminuir progresivamente la PPI, FiO_2 y, por último, la frecuencia de ventilación, vigilando las variaciones del volumen corriente. Se valorará de forma continuada la posibilidad de retirar lo antes posible

la asistencia ventilatoria. El uso de CPAP nasal tras la extubación favorece el mantenimiento de la FRC, pero nunca debe aplicarse mediante un tubo traqueal. Se realizarán controles radiológicos periódicos para conocer la posición del tubo endotraqueal, evaluar cambios del parénquima pulmonar, para ajustar los parámetros a cada situación.

Cuando los resultados no son satisfactorios o el riesgo de fuga aérea complica la evolución, la *ventilación de alta frecuencia* puede ser de utilidad. Ésta consiste en aplicar volúmenes corrientes mínimos, próximos al espacio muerto a frecuencias suprafisiológicas, aplicando una presión media de la vía aérea elevada para conseguir un óptimo reclutamiento alveolar. De esta manera, el pequeño volumen administrado llega a la vía aérea distal, sin incrementar las resistencias pulmonares o disminuir el gasto cardíaco. Con ello, parece que disminuye la agresión al pulmón que suponen las altas demandas de ventilación mecánica convencional que en ocasiones requieren estos niños. En el SDR puede coexistir una hipertensión pulmonar funcional, por vasoconstricción pulmonar, que puede ser tributaria de tratamiento específico, con *óxido nítrico inhalado*. Sin embargo, la eficacia de este gas en SDR no ha sido aún demostrada, debiendo reservarse para casos de extrema gravedad, sin respuesta a tratamientos convencionales. Otros métodos no farmacológicos, como la limitación de la intensidad sonora y lumínica ambiental, pueden disminuir la agitación y la hipoxemia, favoreciendo el confort de estos niños críticamente enfermos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*. Issue 1, 2003.
- De Paoli AG, Davis PG. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*, Issue 1, 2005.
- Field D, Elbourne D, Truesdale A et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: The INNOVO multicentre randomised controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115: 926.
- Greenough A, Milner AD, Dimitrou G. Synchronized mechanical for respiratory support in newborn infants. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*. Issue 1, 2003.
- Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F et al. Effective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute dysfunction pulmonary in preterm infants. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*. Issue 1, 2003.
- Kauvadia V, Greenough A, Dimitrou G. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 289.
- Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717.
- Morcillo F, Gutiérrez A, Izquierdo I et al. Ventilación de alta frecuencia como estrategia de rescate en el recién nacido. Estudio multicéntrico español. I. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 269.
- Quero J, Jiménez R. Neumopatías neonatales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 141 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant vs poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 115: 1030.
- Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*, Issue 1, 2003.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic vs. selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*, Issue 1, 2003.
- Subramanian P, Henderson-Smart DJ, David PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Systematic Review. *Cochrane Neonatal Group*, Issue 1, 2003.
- Troug WE. High-frequency ventilation vs. conventional ventilation. No winner but no loser. *J Pediatr* 1999; 135: 698.
- Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia J et al. A randomized comparison of surfactant doses via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1998; April 101: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e4>.
- Valls i Soler A, Morcillo Sopena F, Salcedo Albizana S. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso. Madrid: Serono, Hermes, 2000.

2.17 Trastornos hemorrágicos en el recién nacido

E. Doménech

Alrededor del 1% de los RN asistidos en los servicios de neonatología sufren hemorragias, si bien sólo en la mitad de ellos son de importancia clínica. Su frecuencia es más elevada (10-20%) en las unidades de cuidados intensivos neonatales, apareciendo hemorragias o trombosis en el 10% de las necropsias neonatales.

ETIOPATOGENIA

La hemorragia neonatal puede ser consecuencia de diversos procesos patológicos: 1) acentuación de las deficiencias transitorias del mecanismo de la coagulación propias de la enfermedad hemorrágica del RN por déficit de los factores de la coagulación vitamina K dependientes. 2) Alteraciones transitorias del mecanismo de la coagulación, por procesos patológicos neonatales asociados (coagulación intravascular diseminada, hepatopatías). 3) Anomalías permanentes hereditarias del mecanismo de la coagulación (hemofilia y otros defectos congénitos de los factores de la coagulación). 4) Alteraciones plaquetarias cuantitativas o cualitativas. 5) Anomalías vasculares: telangiectasia, fragilidad capilar, más acentuada en el prematuro y con incremento patológico en los estados de anoxia, *shock* e infecciones. 6) Traumatismos solos o asociados con algunos de los factores mencionados anteriormente.

La alteración de los distintos factores que intervienen en la hemostasia puede conducir al estado hemorrágico.

COAGULACIÓN SANGUÍNEA EN EL RECIÉN NACIDO

Los sistemas hemostático y fibrinolítico se desarrollarían simultáneamente a las 10-11 semanas de gestación. La sangre en circunstancias fisiológicas se mantiene en una fase fluida. En respuesta a una lesión de la pared vascular, las plaquetas, las proteínas de la coagulación y los vasos lesionados, contribuyen a la formación de un tapón hemostático para evitar el sangrado excesivo. La sobrereactividad patológica de este proceso puede ocasionar una trombosis.

La finalidad de las *proteínas de la coagulación* es generar trombina desde la protrombina. La trombina es una serina proteasa con potente función coagulante. La trombina separa los fibrinopéptidos A (FPA) y B (FPB) del fibrinógeno, produciendo la fibrina, activa los factores V (Va), VIII (VIIIa) y IX (IXa), y por ello facilita su propia generación; también promueve las uniones cruzadas entre la fibrina por activación del factor XIII (XIIIa), y es un potente activador de las plaquetas. Se han establecido valores de referencia para las concentraciones plasmáticas de muchos factores de la coagulación que varían según la edad gestacional, siendo variable la expresión del ARNm de las diversas proteínas de la coagulación en el período neonatal y normalizándose hacia los 6 meses de edad. El Cuadro 2.17.1 muestra la actividad de los *factores de la coagulación en los RN a término y en los pretérmino*. Se puede observar que los niveles de fibrinógeno, factor V y VIII en ambos grupos son similares a los encontrados en niños mayores y adultos, estando disminuidas las concentraciones de los factores que requieren vitamina K para su funcionamiento normal (II, VII, IX y X) y esta disminución es más acentuada en el pretérmino. Los resultados sobre la actividad del factor XIII son contradictorios por los distintos métodos de medición utilizados, si bien parece estar disminuida en un 50% respecto a los observados en niños mayores, presentando valores más altos los neonatos con SDR. Los "factores de contacto" que intervienen en la activación inicial del sistema intrínseco también están disminuidos en más del 50% respecto a los valores del adulto (factores XI y XII, precalicreína y cininógeno de elevado peso molecular).

Cuadro 2.17.1. Guía de los valores normales (promedio y media $\pm$ 2 DE) de los factores de la coagulación y pruebas de evaluación en los recién nacidos a término y pretérmino

	24-29 semanas de gestación	30-36 semanas de gestación	RN a término
I. Fibrinógeno (mg/dL)	193 (156-240)	194 (130-240)	265 (168-360)
IIa. Protrombina (U/mL)	0,20 (0,11-0,3)	0,28 (0,15-0,50)	0,43 (0,27-0,64)
Va. Proacelerina (U/mL)	0,37 (0,25-0,50)	0,49 (0,23-0,70)	0,90 (0,50-1,40)
VIIa. Proconvertina (U/mL)	0,34 (0,8-0,48)	0,46 (0,31-0,62)	0,52 (0,28-0,78)
VIIIa. Antihemofílico (U/mL)	0,35 (0,20-0,52)	0,50 (0,27-0,78)	0,94 (0,38-1,50)
FvW. von Willebrand (U/mL)	1,41 (0,83-2,23)	1,36 (0,78-2,10)	1,53 (0,50-2,87)
IXa. Factor Christmas (U/mL)	0,09 (0,05-0,15)	0,12 (0,05-0,24)	0,32 (0,15-0,50)
Xa. Factor Stuart-Power (U/mL)	0,25 (0,16-0,35)	0,28 (0,16-0,36)	0,40 (0,21-0,65)
XIa. Antecedente plasmático de tromboplastina (U/mL)	0,12 (0,06-0,22)	0,15 (0,06-0,26)	0,37 (0,13-0,62)
XIIa. Factor Hageman (U/mL)	0,23 (0,06-0,40)	0,25 (0,11-0,50)	0,70 (0,25-1,05)
XIII. Factor estabilizador de la fibrina (U/mL)	-----	0,70 (0,32-1,08)	0,79 (0,27-1,31)
PK. Precalicreína (U/mL)	0,15 (0,08-0,26)	0,18 (0,08-0,28)	0,35 (0,21-0,53)
TP. Tiempo de protrombina (seg)	32,2 (19-44)	22,6 (16-30)	16,7 (12,0-23,5)
TPP. Tiempo parcial de tromboplastina (seg)	154 (82-210)	105 (76-128)	44 (35-52)
TT. Tiempo de trombina (seg)	26 (24-28)	21 (17-23)	20 (15-25)
Tiempo de sangría (min)	(1,5-6,0)	(1,5-6,0)	1,5
PDF. Productos de degradación del fibrinógeno (μ g/mL)	< 10	< 10	< 10
Recuento de plaquetas (/mm ³)	(150.000-400.000)	(150.000-400.000)	(150.000-400.000)
Proteína C (U/mL)	-----	0,28 (0,12-0,44)	0,35 (0,17-0,53)
Proteína S (U/mL)	-----	0,26 (0,14-0,38)	0,36 (0,12-0,60)
AT. Antitrombina (U/mL)	-----	0,38 (0,14-0,62)	0,63 (0,39-0,87)
α 2-macroglobulina (U/mL)	-----	1,10 (0,56-1,82)	1,39 (0,95-1,83)
Cofactor II heparina (U/mL)	-----	0,32 (0,10-0,60)	0,43 (0,10-0,93)
Plasminógeno (U/mL)	-----	1,70 (1,12-2,48)	1,95 (1,25-2,65)
tPA. Factor tisular activador del plasminógeno (ng/mL)	-----	8,43 (3,00-16,7)	9,60 (5,00-18,9)
α 2-AP. Antiplasmina (U/mL)	-----	0,78 (0,40-1,16)	0,85 (0,55-1,15)
PAI. Inhibidor del activador del plasminógeno (U/mL)	-----	5,40 (0,00-12,2)	0,85 (0,55-1,15)

Los *inhibidores directos de la coagulación* son la antitrombina (AT), la $\alpha 2$ -macroglobulina ($\alpha 2$ -M) y el cofactor II de la heparina (HCII). Al nacer las concentraciones plasmáticas de AT y HCII son el 50% de las del adulto, mientras que los niveles de $\alpha 2$ -M están elevados. Los *inhibidores indirectos de la trombina* son la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), cuyas concentraciones están reducidas al 60% de las del adulto. Cuando se genera *in vivo* la trombina, se une a un receptor de la célula endotelial, la trombomodulina (TM), y de esta forma puede no prolongarse la fragmentación del fibrinógeno y la activación de los factores V y VIII. La trombina puede activar la proteína C a su forma activa (APC), que es una serina proteasa dependiente de la vitamina K que inactiva enzimáticamente los factores Va y VIIa, lo que se ve facilitado por la proteína S. El TFPI forma un complejo con el factor IXa que inhibe el VIIIa y por ello limita la generación de la trombina. La concentración de *fibrinógeno* al nacer es similar a la del adulto, pero el fibrinógeno "fetal" tiene un contenido más alto de ácido siálico, lo que explicaría que se prolongue el "tiempo de trombina" (TT).

La mayoría de los estudios sugieren que la *actividad fibrinolítica* global de la sangre neonatal está activada al nacer en comparación con la de la madre o adultos sanos, normalizándose 6 horas después del nacimiento. Una vez se ha formado el tapón de fibrina es modificado por el sistema fibrinolítico, para ello el plasminógeno es convertido en plasmina por el factor tisular activador del plasminógeno (tPA) y, en menor grado, por los componentes del sistema de contacto. La plasmina es una serina proteasa que fragmenta la fibrina en pasos secuenciales, ocasionando los productos de degradación de la fibrina (PDF) y el fragmento específico de la fibrina, el dímero D. La plasmina es inhibida primariamente por la $\alpha 2$ -M y secundariamente por los inhibidores de los factores activadores del plasminógeno (PAI), de los que el más importante es el PAI-1.

La actividad fibrinolítica del plasma de los pretérmino suele ser menor que la de los RN a término, y es muy baja en los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria. Los niveles de plasminógeno suelen ser el 50% de los observados en adultos normales y los de la $\alpha 2$ -M son el 80% de los del adulto, estando aumentados, sin embargo, los niveles del factor tisular activador del plasminógeno (tPA) y del PAI-1 (siendo similares a los del adulto en sangre del cordón).

En los RN sanos las diferencias entre los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, son fisiológicas y no dan lugar a hemorragias ni trombosis clínicas. Pero en los RN enfermos las concentraciones más bajas de muchos factores los sitúan en riesgo de desequilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes.

La cara externa de las *plaquetas* contiene varias glicoproteínas (GPs) que se unen a proteínas específicas adhesivas para facilitar las interacciones plaqueta-plaqueta (agregación) y plaqueta-superficie (adhesión). Bajo el glicocálix hay una bicapa fosfolipídica que proporciona una superficie procoagulante tras la activación plaquetaria y un sistema interno de la membrana que participa en la secreción de los gránulos plaquetarios. Las plaquetas contienen dos tipos de gránulos: los cuerpos densos y los α -gránulos. Los cuerpos densos contienen sustancias que promueven la agregación plaquetaria tales como ADP, serotonina y calcio. Los α -gránulos contienen sustancias con diversas funciones: proteínas adhesivas como la tromboespondina, factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento tisular- β (TGF- β), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor plaquetario 4 (PF4), que interfiere en la interacción heparina-AT, varias proteínas de la coagulación y la β -tromboglobulina, que es un marcador de la activación plaquetaria. En los prematuros < 1.500 g hay una cierta hiporreactividad de las plaquetas durante los primeros 3-4 días de vida.

Cuando se lesionan las células endoteliales, las plaquetas se adhieren a las capas subendoteliales, cambiando de forma y diseminándose sobre la superficie y uniéndose entre sí. La adhesión de las plaquetas inicia la secreción de los gránulos plaquetarios y estas sustancias promueven la adhesión y la formación de agregados plaquetarios. Las plaquetas también participan en la coagulación, proporcionando una superficie lipoproteica sobre la cual pueden formarse los complejos factores solubles de la coagulación, lo que conduce a la generación de la trombina y la formación de la fibrina. El proceso de adhesión plaquetaria es mediado por una proteína específica de la membrana (GP Ib), que sirve de lugar de unión al factor de von Willebrand (FvW) que es secre-

tado por las células endoteliales y las plaquetas. Tras la activación de las plaquetas se forman complejos de GP IIb y GP IIIa con fibrinógeno y, en menor cuantía, con FvW y fibronectina, lo que facilita la agregación plaquetaria.

El *endotelio* juega un papel complejo en la hemostasia, previniendo las complicaciones trombóticas en circunstancias normales y promoviendo la formación de fibrina cuando se lesiona. Las propiedades anticoagulantes de las células endoteliales están mediadas por metabolitos del ácido araquidónico producidos por las vías de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa. La prostaciclina (PGI₂), producida por la vía de la lipooxigenasa, es un potente vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria y facilita la fibrinólisis. Los proteínglicanos de la superficie de las células endoteliales, como el heparán sulfato, promueven la neutralización de la trombina por la AT y otras serina-proteasas. La producción endotelial de óxido nítrico (ON) modula el tono vascular en el pulmón fetal y el postnatal, siendo también el ON un potente inhibidor de la activación plaquetaria. El receptor endotelial TM, al que se une la trombina, acelera la activación de la proteína C (APC). La APC, en presencia de la proteína S, inactiva los factores Va y VIIa. Las células endoteliales producen también muchos de los componentes del sistema fibrinolítico tales como el tPA, PAI-1 y la urocinasa.

ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL RECIÉN NACIDO

En sentido estricto, es un trastorno hemorrágico propio de los primeros días de vida y producido por una deficiencia de vitamina K, que se caracteriza por déficit de la actividad de la protrombina, proconvertina, factor Christmas y factor de Stuart-Power (factores II, VII, IX y X).

Los pacientes con *déficit de vitamina K* presentan una notable discrepancia entre la actividad de la protrombina medida en los análisis estándar de coagulación y la hallada en los inmunoanálisis de la protrombina o en el análisis de la actividad del factor II con veneno del *Echis carinatus*, desapareciendo esta discordancia tras la administración de vitamina K. Tales observaciones clínicas sugieren que en los estados de déficit de vitamina K el hígado sintetiza una molécula semejante a la protrombina, la cual presenta unas ligeras diferencias estructurales en comparación con la protrombina normal. Estas diferencias producirían un importante descenso en la actividad de la protrombina. Se sabe actualmente que la vitamina K no es necesaria para la síntesis de los factores II (protrombina), VII, IX y X, pero sí para la conversión de las proteínas precursoras en proteínas con actividad coagulante. La vitamina K participa en la carboxilación de los átomos de carbono gamma-metileno de los residuos de ácido glutámico existentes en el N-amino terminal de las proteínas precursoras, dando lugar a residuos de ácido gammacarboxi-glutámico. La adición de este segundo grupo carboxilo a los residuos de ácido glutámico requiere la presencia de una proteína hidroxilasa, la forma de hidroquinona de la vitamina K, oxígeno molecular y anhídrido carbónico. Este cambio estructural, relativamente mínimo, aumenta la carga negativa de la molécula de protrombina, permitiendo la ligazón de los iones calcio. Estos iones de calcio sirven entonces de puente para unir la molécula de protrombina a los fosfolípidos de las membranas. De esta forma las proteínas de la coagulación pueden estar en estrecha proximidad una con la otra, facilitándose la proteólisis. En ausencia de la carboxilación dependiente de la vitamina K en los microsomas hepáticos, los factores II, VII, IX y X sintetizados en el hígado no se unen normalmente al calcio, reduciéndose notablemente su actividad coagulante. A la protrombina anormal, parcialmente carboxilada, que aparece en el déficit de vitamina K se la denomina PIVKA-II (PIVKA = proteína inducida por ausencia de vitamina K), existiendo una anormal relación entre la actividad de coagulación y la cuantificación del factor II antigénico (< 0,7). Es conocido asimismo, que la vitamina K participa en la carboxilación de otras proteínas a nivel del hueso (osteocalcina), riñón, bazo, placenta, páncreas y pulmón.

Formas de presentación. Durante la primera semana de vida se pueden producir hemorragias por deficiencia de vitamina K en RN aparentemente sanos que no han recibido vitamina K. Las manifestaciones externas más comunes son las hemorragias gastrointestinales, umbilicales,

nasales, en cuero cabelludo y equimosis generalizadas. El primer signo puede ser el sangrado prolongado en punciones efectuadas para determinaciones analíticas. También pueden producirse en órganos internos (hemorragia intracraneal, suprarrenal). Las presentaciones clínicas pueden clasificarse en tres formas: precoz, tardía y clásica.

La *forma precoz* es muy rara, apareciendo las alteraciones hemorrágicas en las primeras 24 horas de vida y está relacionada con la utilización materna de medicaciones (warfarina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, isoniácida) que interfieren con el depósito o la función de la vitamina K. La profilaxis con vitamina K puede ser insuficiente para prevenir la aparición de la enfermedad precoz hemorrágica del RN.

La *forma clásica* es más frecuente, apareciendo entre el segundo y el séptimo día de vida, en el 0,25-1,7% de RN que no han recibido profilaxis con vitamina K. Está relacionada con escasa transferencia placentaria de vitamina K, bajo contenido de vitamina K en la leche materna y falta de flora bacteriana intestinal, que es necesaria para la síntesis de la vitamina K. Ésta pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles y, pasada la edad neonatal, su carencia es rara, no sólo por su abundancia en los alimentos (filoquinona o vitamina K₁, contenida principalmente en los vegetales de hoja verde) sino por ser sintetizada por los microorganismos intestinales (menaquinona o vitamina K₂). Además, en el neonato hay un reconocido estado de inmadurez hepática, más marcado en los RN pretérmino, que podría agravarse por la anoxia y la mala alimentación inicial, todo lo cual contribuye a la aparición de una hipoprotrombinemia fisiológica (más acentuada en el prematuro) que dará lugar a un alargamiento del tiempo de protrombina. El Cuadro 2.17.2 presenta las posibles causas de deficiencia de vitamina K en lactantes y en neonatos. La alimentación del RN tiene un papel importante sobre el proceso de la coagulación: por un lado, la alimentación temprana tiene efectos beneficiosos sobre los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, por otro hay que tener en cuenta que la leche humana sólo contiene 1,5-2,1 µg/L de vitamina K frente a 6 µg/L de la leche de vaca y 11,5 µg/L las fórmulas adaptadas, facilitando el desarrollo de una flora bacteriana intestinal sintetizadora de vitamina K₂ (menaquinona), siendo raro que aparezca déficit de vitamina K en los niños alimentados con fórmula y siendo más frecuente en los niños amamantados.

Existe una *forma tardía de enfermedad hemorrágica* del RN por déficit de vitamina K, que se manifiesta entre las 2 y las 12 semanas de vida. Estos niños se caracterizan por no haber recibido vitamina K (o profilaxis inadecuada), seguir lactancia materna, posiblemente haber padecido una diarrea o haber recibido antibioticoterapia o padecer trastornos que comprometen la absorción de vitamina K (ictericia colestásica, fibrosis

quística, atresia de vías biliares, déficit de α_1 -antitripsina). Su incidencia se estima en 40-100 casos/1 millón de RN, pero tiene un peor pronóstico porque la mayoría de los casos cursan con hemorragia intracraneal.

Profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Se realiza con una inyección IM única de 0,5 a 1 mg de vitamina K₁. Algunos preconizan la vía oral, dado que la inyección IM fue relacionada, en algunos estudios epidemiológicos, con la predisposición a padecer cáncer, pero ello no se ha confirmado en otros trabajos que sugieren un origen prenatal del cáncer y concluyen que no existe asociación entre profilaxis parenteral de vitamina K y neoplasias en la infancia. Por otra parte, se ha observado la existencia de formas tardías de enfermedad hemorrágica en 1,2-6,4 casos/100.000 RN que recibieron profilaxis oral completa o incompleta. Los requerimientos diarios de vitamina K son de 1-5 µg/kg, pero para la profilaxis oral se administra el primer día una dosis de 2 mg de vitamina K (filoquinona micelar mezclada), debiéndose repetir en los niños alimentados al pecho a los 4 días y a las 2-4 semanas de vida, o bien mediante la administración de 1 mg de vitamina K₁ oral tras el parto y 25 µg/día durante 3 meses en los niños amamantados. Pero, según la AAP, se precisan nuevos estudios sobre la seguridad y la administración óptima de las diversas preparaciones de vitamina K, y determinar su eficacia para la prevención de las formas tardías. Carece de utilidad la administración materna antenatal de vitamina K₁, que no reduce tampoco la incidencia ni la gravedad de la hemorragia intracraneal en los pretérmino, pero cuando la madre recibe tratamiento anticonvulsivante sí es aconsejable que reciba 5 mg de vitamina K oral al día durante el último trimestre. También es conveniente su administración a la madre lactante, ya que la vitamina K pasa a la secreción láctea.

Tratamiento. Consiste en la administración IM o EV de 1 a 2 mg de vitamina K₁, pudiéndose demostrar aumento de la actividad de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes en dos o cuatro horas. Las anomalías de la coagulación quedan corregidas a las 24 horas de la administración de vitamina K, si bien en el pretérmino o si existe hemorragia activa puede ser necesaria también la administración de plasma fresco o congelado (10 mL/kg).

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Es un proceso fisiopatológico adquirido caracterizado por el consumo intravascular de las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagula-

Cuadro 2.17.2. Causas de coagulación intravascular diseminada (CID) y de déficit de vitamina K en el recién nacido y el lactante

<i>Condiciones asociadas a déficit de vitamina K</i>	<i>Causas predisponentes de CID</i>
<i>Ingestión de medicamentos por la madre</i>	<i>Obstétricas</i>
Anticonvulsivantes (fenobarbital, difenilhidantoína)	Desprendimiento placentario
Anticoagulantes (warfarina, dicumarol)	Preeclampsia y eclampsia
Salicilatos	Hermano gemelo muerto
<i>Aporte exógeno deficiente</i>	Embolismo de líquido amniótico
Falta de administración de vitamina K al nacer	Parto muy distócico (nalgas, etc.)
Lactancia materna	<i>Hipóxicas</i>
Alimentación parenteral	Sufrimiento fetal grave
<i>Descenso de la producción de causa exógena</i>	<i>Metabólicas</i>
Tratamiento con antibióticos	Acidosis grave
Administración de dicumarol	<i>Infecciosas</i>
Inadecuada colonización bacteriana	Shock séptico
<i>Malabsorción de grasas</i>	<i>Respiratorias</i>
Diarrea infecciosa	Dificultad respiratoria grave
Resección intestinal	<i>Hematológicas</i>
Administración de colestiramina	Anemia aguda, eritroblastosis fetal
Fibrosis quística	Hemangioma gigante
Hepatopatía colostática (atresia de vías biliares, déficit de α_1 -antitripsina)	<i>Yatrógenas</i>
Abetalipoproteinemia	Cateterización de vasos
	Cirugía

ción (factores II, V, VIII, XIII y fibrinógeno), con activación de los sistemas de la coagulación y la fibrinólisis. Esta coagulación diseminada (CID) en el interior de los vasos sanguíneos produce depósitos de trombos de fibrina y un estado hemorrágico cuando la rápida utilización de las plaquetas y de los factores de la coagulación origina niveles inadecuados para mantener la hemostasia. Los acúmulos de fibrina en la microcirculación producen daño mecánico de los eritrocitos, con fragmentación eritrocítica y anemia microangiopática. Es un trastorno frecuente en el RN gravemente enfermo, sobre todo en prematuros, y es responsable de la mayoría de las hemorragias clínicamente evidentes en estos niños con asfisia grave, distrés respiratorio idiopático, sepsis, hipotensión, anemia aguda, toxemia materna, aspiración de meconio, hipotermia (Cuadro 2.17.2). Estas afecciones motivan una activación intrínseca (daño endotelial) o extrínseca (daño tisular) de la coagulación, con paso de la protrombina a trombina y formación de múltiples trombos intravasculares. El proceso es más exagerado en los prematuros por la limitada capacidad de su sistema reticuloendotelial para eliminar de la circulación los factores activados de la coagulación y por el déficit de antitrombina.

Manifestaciones clínicas. Son extremadamente variables y dependen en parte del proceso patológico asociado y de la intensidad del trastorno de la coagulación. En los casos típicos se observan petequias y sangrado persistente en los sitios de punción, pudiéndose producir hemorragias pulmonares, cerebrales, hemorragia por el muñón umbilical y orificios corporales, púrpura, equimosis y trombosis de vasos centrales o periféricos con necrosis tisulares.

Diagnóstico de la CID. Se basa en la demostración de una anemia hemolítica con fragmentación de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica, grados variables de plaquetopenia y una prolongación de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y de trombina. Suele estar disminuido el nivel de los factores I, V y VIII. No siempre se observan en el RN la elevación de los productos de degradación de la fibrina o del dímero D. Igualmente pueden ser normales los recuentos plaquetarios o bien estar ligeramente descendidos.

Tratamiento. Consiste ante todo en los cuidados de la enfermedad subyacente. Si no se produce una mejoría rápida, está justificada la corrección del trastorno hemorrágico: administración de plasma fresco congelado (proporciona todas las proteínas de la coagulación), 10-15 mL/kg/12 horas y, si el recuento plaquetario es inferior a 50.000/mm³, administración de plaquetas (1 unidad de plaquetas por cada 3-5 kg de peso). Se recomienda corregir los descensos del fibrinógeno < 1 g/L con la administración de crioprecipitado (contiene los factores I y VIII). También se pueden utilizar concentrados de factores (antitrombina, etc.) y heparina. En algunos casos se puede recurrir a la exanguinotransfusión con sangre fresca anticoagulada con citrato-fosfato-dextrosa e irradiada (para evitar la aparición de enfermedad de injerto contra huésped), pero no existen evidencias que demuestren su utilidad en la CID. La heparina se reserva para el tratamiento de las trombosis de grandes vasos o de la púrpura fulminante, administrando 100 unidades/kg cada 4 horas.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS HEREDITARIOS EN EL NEONATO

Aunque la mayoría de los niños con deficiencias congénitas de los factores de la coagulación no presentan trastornos durante las primeras semanas de vida, a pesar de sus tasas bajas desde el nacimiento al no atravesar la placenta, todas estas alteraciones pueden manifestarse por hemorragias en el período neonatal, tratándose en dichos casos de deficiencias graves. La *hemofilia clásica* o deficiencia del factor VIII afecta aproximadamente a uno de cada 10.000 varones, siendo menor la incidencia del *déficit del factor IX* (1/50.000 varones). El número de personas con *enfermedad de von Willebrand* excede al de los hemofílicos clásicos.

Los neonatos con coagulopatías hereditarias pueden presentar hematomas (perirrenal, esplénico, cuero cabelludo), hemorragia después de la circuncisión, sangrado por el muñón umbilical, hemorragia intracraneal,

hemorragias digestivas o sangrado tras punciones en talón u otras localizaciones. Únicamente mostrará síntomas en las primeras semanas de vida un 5-35% de los hemofílicos (déficit de factores VIII o IX), un 67% de los pacientes con déficit del factor I, un 100% si se trata de déficit de factor XIII (hemorragia umbilical) y un 7% en la deficiencia de otros factores de la coagulación. Estos trastornos son relativamente raros y sólo deben considerarse después de excluir las causas más comunes de hemorragias neonatales. Los déficits aislados de los factores II, VII, V y XI son autosómicos y poco frecuentes en el período neonatal, siendo más habituales los déficits combinados de los factores II, VII, IX y X, o de V y VIII.

Diagnóstico. Para descubrir un *trastorno hemorrágico hereditario en el neonato* es de enorme ayuda el antecedente familiar de una deficiencia conocida de un factor de la coagulación. Si un neonato, por lo demás sano, muestra hemorragia, el diagnóstico más probable será la deficiencia de vitamina K o una coagulopatía congénita. Para hacer el diagnóstico hay que solicitar las pruebas que se exponen en el capítulo 18.12, pudiéndose hacer el diagnóstico prenatal de la mayoría de estos trastornos y la genoterapia está cada vez más próxima.

Tratamiento. En los *trastornos congénitos de la coagulación* deberá efectuarse (tras la extracción de sangre para los oportunos estudios de la coagulación) con la administración de 10-20 mL/kg de plasma fresco congelado, que se puede repetir cada 12 horas hasta cohibir la hemorragia. Cuando no esté bien identificado el trastorno se pueden usar crioprecipitados de plasma (4 unidades/kg para el déficit del factor I, 5 unidades/kg para el déficit del factor VIII, 1 unidad por cada 10 kg de peso para el déficit del factor XIII). Para las hemorragias con riesgo vital debidas a hemofilia A o si ya el neonato va a ser sometido a cirugía mayor se administrará concentrado de factor VIII recombinante (50-75 U/kg, seguido de 2-4 U/kg/hora durante 24 horas para mantener valores > 100 U/dL, continuando con 2-3 U/kg/hora durante 5-7 días para mantener niveles > 50 U/dL) y para la hemofilia B concentrado de factor IX recombinante: 120 U/kg, seguido de 50-60 U/kg/cada 12-24 horas, para mantener valores > 40 U/dL, hasta que esté asintomático, continuando con 40-50 U/kg a días alternos durante un total de 10-14 días.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

La *definición de trombocitopenia en el neonato* es la misma que en otras edades: recuento plaquetario inferior a 150.000/mm³. Dado que un 15% de los neonatos sanos tendrán un número de plaquetas entre 100.000 y 150.000/mm³, otros autores consideran que existe trombocitopenia cuando el número de plaquetas es inferior a 100.000/mm³. La trombocitopenia es grave si el número desciende por debajo de 50.000/mm³. En los primeros dos días de vida, alrededor del 1% de los RN tienen menos de 150.000 plaquetas/mm³, un 0,7% tienen menos de 100.000/mm³ y 0,14%, menos de 50.000/mm³. La trombocitopenia es el trastorno hemostático más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, presentándola el 35-50% de los neonatos enfermos (desciende el número de plaquetas entre el 2º y el 4º días de vida, y se incrementa hacia el 10º día) y puede estar causada por una menor producción de plaquetas o por su mayor destrucción; por acumulación en el interior de un hemangioma o por una combinación de estos factores (Cuadro 2.17.3). En los RN trombocitopénicos se presentan concentraciones más bajas de trombopoyetina que las observadas en niños mayores con trombocitopenia.

Para la elección del tratamiento tiene importancia la identificación del *mecanismo causal de la trombocitopenia*. En términos generales, hay mayor probabilidad de que la trombocitopenia aislada sea producida por un mayor consumo de plaquetas que por su menor producción o por secuestro, ya que en estos dos últimos trastornos hay afectación de otras líneas celulares. Es útil también el estudio de un frotis de sangre periférica (cuando es por excesiva destrucción habrá una mayor proporción de plaquetas grandes y jóvenes) y de la médula ósea, para la distinción de estos cuadros. El incremento del tamaño de las plaquetas (mayor de 10,8 fl) y el descenso paralelo en el número de plaquetas sugerirá que hay

Cuadro 2.17.3. Etiología de la trombocitopenia neonatal

Mayor consumo de plaquetas**Trombocitopenias inmunitarias**

- Autoinmunitaria: madre con PTI, lupus eritematoso sistémico, hipertiroidismo
- Aloinmunitaria
- Inducida por fármacos (quinidina, tolbutamida, diuréticos tiazídicos, hidralazina)

Trombocitopenia no inmunitaria

- Mediada por trombina (CID, hemangioma gigante, trombosis)
- Origen mixto (púrpura trombótica, enterocolitis necrotizante, anemia hemolítica, exanguinotransfusión, fototerapia, retraso del crecimiento intraútero, policitemia)
- Infecciones

Menor producción de plaquetas**Trombocitopenia amegacariocítica asociada a malformaciones congénitas**

- Trombocitopenia y agenesia radial (TAR)
- Anormalidades cromosómicas (trisomías 13, 18, 21)
- Anemia de Fanconi

Trombocitopenia amegacariocítica

- Síndromes de plaquetas gigantes (Bernard-Soulier, May-Hegglin)
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (trombocitopenia e inmunodeficiencia)

Trastornos infiltrativos

- Leucemia congénita
- Neuroblastoma congénito
- Histiocitosis
- Osteopetrosis

Combinación de mayor consumo y menor producción

- Hipoxia
- Trastornos metabólicos hereditarios
- Infecciones prenatales

Hiperesplenismo**No clasificadas (síndrome de Alport, acidemias orgánicas y otras)**

un consumo excesivo de plaquetas. En un 60% de los casos resulta imposible determinar la causa de la trombocitopenia.

Por su mayor incidencia serán revisadas aquí especialmente las *trombocitopenias por un mayor consumo plaquetario*.

Trombocitopenia inmunitaria. Es casi siempre consecuencia de un trastorno de tipo inmunitario en la madre y el RN tiene un aspecto saludable. Se da en el 0,3% de los RN.

a) *Trombocitopenia neonatal autoinmunitaria.* Se debe a la producción de autoanticuerpos IgG contra las plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, trastornos linfoproliferativos e hipertiroidismo) que también pasan al feto, ocasionando una disminución del número de plaquetas tanto en el neonato como en su madre. En un 13 a 56% de madres con púrpura trombocitopénica idiopática sus hijos presentan trombocitopenia neonatal, alcanzando las cifras más bajas de plaquetas al quinto día. En un 7-8% de los embarazos se produce una *trombocitopenia gestacional benigna*, lo que dificulta el diagnóstico, pero raramente ocasiona trombocitopenia neonatal.

b) *Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria.* Está producida por aloanticuerpos, tras la exposición materna a antígenos plaquetarios ausentes en la madre, siendo debida a incompatibilidad plaquetaria madre-hijo. Estos antígenos plaquetarios se denominan antígenos plaquetarios humanos (HPA), y las diferentes formas alélicas se distinguen por medio de un sufijo "a" (más frecuente) o "b" (más raro). Generalmente el sistema antigénico HPA-1, contra el antígeno plaquetario HPA-1a (antes denominado P1^{A1} o Zw^a) y el HPA-1b (P1^{A2} o Zw^b) explican el 80-90% de los casos. También se han descrito casos mediados por anticuerpos contra HPA-5 (antígeno HPA-5a o Br^b, HPA-5b o Br^a), HPA-3 (antígeno HPA-3a o Bak^b y HPA-3b o Bak^a) y, más rara vez, HPA-6 (antígeno HPA-6b o Ca). En sujetos asiáticos es frecuente el sistema HPA-4 (antígenos HPA-4a o Pen^a y HPA-4b o Pen^b). Tiene una incidencia de 1/1.800 RN (1/1.000-5.000 RN), produciendo la madre (sobre todo las que poseen el aloantígeno HLA DRW52a o el DRB3*0101 o el DQB1*0201) anticuerpos contra las plaquetas del hijo, lo que puede acontecer ya en el primogénito. Esto originará trombocitopenia exclusivamente en el niño, tendiendo a normalizarse en 2-3 semanas, pero entre tanto un 15-20% presentarán complicaciones, siendo la principal la hemorragia intracraneal.

En todos estos cuadros las inmunoglobulinas de la clase IgG no son producidas por el neonato, pero pasan a su circulación desde la madre. Al no ser el anticuerpo autólogo, persistirá la trombocitopenia sólo durante algunos meses, mientras el anticuerpo IgG de la madre permanezca en la circulación del neonato. La vida media de la IgG es de 21 días pero, dado que el anticuerpo se liga a las plaquetas, su vida media depende de las plaquetas sensibilizadas, razón por la cual puede durar solamente horas. La trombocitopenia puede estar presente al nacer, si bien la caída de las cifras de plaquetas será más acusada entre el segundo y cuarto días de vida. Deben determinarse los aloanticuerpos antiplaquetarios en la sangre materna y, si es posible, el ADN materno y paterno para determinar los genotipos de los antígenos plaquetarios.

La *presentación clínica* de la trombocitopenia aloinmune incluye: petequias, hemorragias digestivas, hematuria o hemoptisis y, más raramente, aparece una hemorragia intracraneal que puede originarse prenatal (20-50% de los embarazos afectados) o postnatalmente, y dejar secuelas como hidrocefalia, poencefalia quística y epilepsia. Los RN con una trombocitopenia autoinmune suelen ser nacidos a término, aparentemente sanos, sin manifestaciones clínicas o, a lo sumo, petequias.

Trombocitopenia inducida por fármacos. Quinina, tolbutamida, hidralazina, metildopa y los diuréticos tiazídicos, administrados a embarazadas forman anticuerpos de la clase IgG contra un complejo fármaco-hapteno, que muestra reacción cruzada con un antígeno plaquetario, lo que ocasiona trombocitopenia tanto en la madre como en el niño. Otros fármacos administrados a neonatos, especialmente en los pretérmino, se han asociado con trombocitopenia, tales como la indometacina, heparina y vancomicina.

Causas diversas de trombocitopenias en recién nacidos. La destrucción plaquetaria es consecuencia de la generación de trombina por coagulación intravascular diseminada, hemangioma gigante y trombosis. En otros casos menos definidos son trastornos por consumo debidos a púrpura trombocitopénica trombótica, enterocolitis necrotizante (80-90% tienen trombocitopenia), anemia hemolítica, exanguinotransfusión, fototerapia, retardo del crecimiento intrauterino (especialmente en pretérmino) y policitemia. Existe trombocitopenia en el 1-5% de los nacidos de madres con hipertensión gravídica, siendo mayor el riesgo en los pretérmino. La trombocitopenia observada durante las *infecciones* es debida más bien a una mayor destrucción de plaquetas. Aproximadamente el 60-80% de las sepsis bacterianas cursan con trombocitopenia y un 25%, de forma precoz. Las sepsis por *Candida* presentan, de forma precoz, trombocitopenia. Ciertas infecciones víricas también cursan con trombocitopenia (VIH, CMV, parvovirus B19, coxsackie B, adenovirus) por una mezcla de producción disminuida y destrucción acelerada. Existen trombocitopenias relacionadas con trastornos genéticos, trastornos metabólicos hereditarios (ciertas acidemias orgánicas) y en otros casos no se identifica la causa.

Tratamiento de las trombocitopenias neonatales

En la *trombocitopenia aloinmunitaria* se aconseja realizar ecografías de control a partir de las 20 semanas de gestación y cordocentesis a los fetos de riesgo, para confirmar la presencia de trombocitopenia y de anticuerpos antiplaquetarios, así como una vía de acceso para administrar intraútero, en caso necesario, plaquetas compatibles, semanalmente o bien inmediatamente antes del parto. Una pauta alternativa es la administración a la madre de inmunoglobulina EV (semanalmente durante el tercer trimestre), con o sin corticoides (prednisona, 20 mg/día, dos semanas antes del parto). Se recomienda la realización de una cesárea electiva si el feto está maduro, pero no existen evidencias de que prevenga la hemorragia intracraneal, por lo que cabe practicar una amniotomía para realizar un recuento plaquetario en sangre del cuero cabelludo fetal, y hacer luego una cesárea sólo cuando dicho recuento sea inferior a 50.000 plaquetas/mm³. Es aconsejable la extracción de 500 mL de sangre completa a la madre inmediatamente antes del parto. Esto permite separar las plaquetas (introduciendo de nuevo los eritrocitos a la madre), lavarlas y suspenderlas de nuevo en plasma tipo AB (60 mL). Si en sangre de cordón hay trombocitopenia, se administrarán las plaquetas de la madre previa-

mente irradiadas. Hay que practicar recuentos sucesivos de plaquetas. Se aconseja iniciar las transfusiones de plaquetas donadas por la madre (10 mL/kg), cuando su número es inferior a 20.000/ μ L si el RN es término y no tiene factores de riesgo ni hemorragias, pero el umbral para transfundir se eleva a < 50.000 plaquetas/ μ L si es un RN pretérmino, o tiene hemorragias o factores de riesgo o presenta hemorragia intracraneal en la ecografía inicial. En las primeras 72-96 horas de vida, se deben mantener los recuentos plaquetarios por encima de dichos límites, por ser mayor el riesgo de hemorragia intracraneal durante este período. También puede ser efectiva la administración de globulina gamma intravenosa (1 g/kg/día, durante 1 a 3 días); si no se produce mejoría se considerará la administración de prednisona o la realización de una exanguinotransfusión con sangre irradiada para retirar los aloanticuerpos maternos.

En la *trombocitopenia autoinmune* se recomienda que la madre sea tratada acorde a su propio recuento plaquetario, pues no hay predictores válidos para la trombocitopenia grave en el neonato, salvo la determinación de las plaquetas fetales por cordocentesis, pero éste es un procedimiento que tiene riesgos y que no parece justificado en las madres con púrpura trombopénica idiopática (autoanticuerpos contra GPIIb/IX) pues sólo aparece la hemorragia intracraneal en un 3% de sus hijos y generalmente es postnatal. Suele aparecer trombocitopenia neonatal cuando la madre tiene < 50.000 plaquetas/ μ L. Un 10% de los RN tendrán < 50.000 plaquetas/ μ L y un 4% < 20.000 plaquetas/ μ L. Es discutible practicar una amniotomía al término del embarazo para obtener un recuento plaquetario a partir de sangre del cuero cabelludo del feto: si es inferior a 50.000/mm³ está indicada la práctica de cesárea por el mayor riesgo de hemorragia intracraneal en los partos vaginales. Tras el parto es necesario un recuento de plaquetas al neonato dos veces al día; si descienden por debajo de 50.000/mm³ se administrará globulina gamma EV (1 g/kg); si no se produce mejoría se considerará la administración de prednisona (2 mg/kg/día, dividida en 3 dosis) durante unos pocos días. Si surge una hemorragia grave o las plaquetas descienden por debajo de 30.000/mm³ hay que recurrir a transfusión de plaquetas irradiadas (10-20 mL/kg) y, excepcionalmente, a la exanguinotransfusión.

En la *trombocitopenia asociada a hemangiomas gigantes*, debida al secuestro y destrucción plaquetaria dentro del tumor vascular, no es necesario tratamiento en ausencia de hemorragias. Si aparecen, deberán administrarse plaquetas y plasma fresco congelado (disminuyen también los niveles de los factores I, V y VIII). Además, debe intentarse disminuir el angioma: mediante corticoides (prednisona, 20 mg/día, durante dos semanas) seguidos de un tratamiento con α -2 interferón. También se utilizan la cirugía, la embolización y agentes quimioterapéuticos (vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D).

Las *trombocitopenias por disminución de la producción* son poco frecuentes y debidas a *hipoplasia medular o trombocitopenias hereditarias*, de las que es un exponente el síndrome de trombocitopenia con agenesia del radio (TAR) (Fig. 2.17.1). Durante los episodios hemorrágicos están indicadas las transfusiones de plaquetas irradiadas (una unidad por cada 5 kg de peso o 10-20 mL, de concentrado de plaquetas/kg). Ha sido utilizado con éxito el trasplante de médula ósea (véase cap. 18.11).

La interleucina 11 es un factor de crecimiento hematopoyético que estimula la proliferación de progenitores de megacariocitos e induce su maduración. En su forma recombinante se ha aprobado para la prevención de la trombocitopenia y la reducción de las transfusiones de plaquetas tras quimioterapia en enfermedades malignas no mieloides, y como efecto adverso se ha referido retención de líquidos. La *trombopoyetina recombinante* es más eficaz que la interleucina 11 y no cabe esperar un efecto aditivo, pero no aumenta el recuento de plaquetas hasta 3 a 6 días de iniciado el tratamiento, por lo que sólo se beneficiarían los que requieren transfusiones múltiples de plaquetas durante un período de varios días y los casos con insuficiente producción de plaquetas.

HEMORRAGIA NEONATAL POR DISFUNCIÓN PLAQUETARIA

Hay que sospechar una disfunción plaquetaria en todo neonato con hemorragias en el que el recuento plaquetario y los estudios de coagulación sean normales. Son más frecuentes los trastornos adquiridos. En

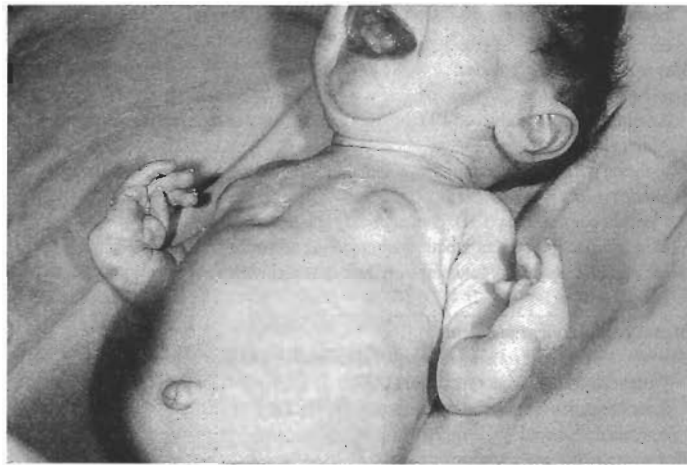


Figura 2.17.1. Síndrome de trombocitopenia con aplasia bilateral de radios.

general están relacionados con la ingesta materna de fármacos: AAS (la acetilación de la membrana plaquetaria por la aspirina inhibe la liberación de ADP y, por tanto, su agregación), prometacina y promacina. Existen escasos datos concluyentes respecto a los fármacos que producen disfunción plaquetaria al ser administrados a los neonatos, lo mismo que acerca de los factores metabólicos que pueden influir sobre la función plaquetaria (fototerapia, acidosis, indometacina, penicilina, déficit de ácidos grasos esenciales). Entre los trastornos hereditarios destaca la *tromboastenia de Glanzmann*. La *enfermedad de von Willebrand* en su forma clásica tiene un carácter autosómico dominante; cursa con disminución tanto de la actividad coagulante del factor VIII como del antígeno del factor VIII por lo que existirá, además del alargamiento del tiempo de sangría, un tiempo de TPT alargado, siendo tratada como la hemofilia (véase cap. 18.12).

HEMORRAGIA ASOCIADA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

Sus características son similares a las de la CID. El tiempo de protrombina y el TPT están prolongados y no se modifican significativamente tras la administración de vitamina K. La única diferencia respecto a la CID es la existencia en las hepatopatías de un nivel normal del factor VIII. Las principales causas de la disfunción hepática en el período neonatal son: citomegalovirus, hepatitis, sífilis, hipoxia, *shock*, *hydrops fetalis* y nutrición parenteral.

CLÍNICA DE LAS HEMORRAGIAS NEONATALES

Hemorragias umbilicales. Son relativamente frecuentes e importantes. Descartada la inadecuada ligadura del cordón se pensará en: déficit de los factores de vitamina K dependientes, déficit del factor XIII (es más tardía), hemofilia congénita, alteración del fibrinógeno y patología plaquetaria.

Gastrointestinales. Se manifiestan por hematemesis y melenas. Frecuentemente están motivadas por la ingestión de secreciones hemáticas del canal del parto o por succión de sangre procedente de una grieta del pezón. Estas posibilidades se deben descartar mediante la *prueba de Apt*, que consiste en mezclar un volumen de heces o del contenido del vómito hemático con cinco volúmenes de agua, centrifugándose la mezcla; se separa el sobrenadante rosa claro (hemolizado) y se agrega 1 mL de hidróxido de sodio al 1% a 4 mL del sobrenadante, observando si existe cambio de color al cabo de dos minutos ya que, mientras la hemoglobina A cambia de color de rosado a pardo-amarillento (lo que indicaría la existencia de sangre materna), la hemoglobina F resiste la desnaturalización y permanece rosada (esto indica que se trata de sangre fetal). La *hematemesis* aislada neonatal es infrecuente. Se suele deber a deglu-

ción de sangre materna o tras epistaxis. Las *melenas*, de variable intensidad, aparecen generalmente a las 48-72 horas cuando son debidas a déficit de vitamina K, pudiendo ocasionar colapso en casos graves. Existen otras posibilidades de confusión como la existencia de una *mancha roja en el pañal*: puede ser debida a la eliminación de ácido úrico por la orina (infarto úrico), sangre procedente de genitales, sobre todo en las niñas por menstruación secundaria al paso placentario de estrógenos maternos o hematuria por ulceración del meato urinario en niños. Son infrecuentes ciertos procesos intestinales causantes de melena, como invaginación intestinal y ulceración gastroduodenal. En ellos serán normales las pruebas de coagulación y el diagnóstico por la imagen aclara las dudas.

Nasales. Aparecen como epistaxis posterior y se manifiestan en forma de hematemesis y melenas.

Respiratorias. No suelen manifestarse como hemoptisis abundantes, sino como espuma sanguinolenta. Aparecen sobre todo en las cardiopatías congénitas, en la asfixia y cuando se practican maniobras bruscas de respiración artificial. Caso especial de este tipo de hemorragias es la hemorragia masiva pulmonar, estudiada en el capítulo de dificultad respiratoria del RN (véase cap. 2.15).

Genitales. Son frecuentes, en especial durante la circuncisión. La hemorragia vaginal en niñas suele carecer de significación patológica.

Urinarias. En un análisis de orina se encuentra a menudo microhematuria en el RN, pero son raras las macrohematurias. En este caso pueden acompañar al grave infarto renal y a la trombosis venosa renal (riñón grande hemático).

Subconjuntivales. Son frecuentes en forma de anillo hemorrágico que rodea la córnea. Son debidas a fragilidad capilar y su pronóstico es bueno.

Cutáneas. En la aparición de petequias o equimosis interviene sobre todo el factor traumático, como sucede en los partos con presentación de nalgas, procidencia de un brazo, cara. También son frecuentes en las trombocitopenias neonatales, incluida la coagulopatía de consumo.

Cefalohematoma y hematoma del esternocleidomastoideo. Son estudiados en el capítulo 2.12 de traumatismos del RN.

Hemorragias intracraneales. Se describen en el capítulo 2.14 de lesión cerebral neonatal.

Hemorragia de las suprarrenales. Existen dos formas de presentación: unilateral y bilateral. La primera en la mayoría de las ocasiones es asintomática o sólo cursa con ictericia y se descubre como un hallazgo radiográfico al visualizarse calcificada. La bilateral reviste extrema gravedad y se acompaña de síntomas inespecíficos, como hipertermia, cianosis y taquipnea (*pseudoneumonía del recién nacido* según Golzher). A veces se podrá palpar como una tumoración abdominal dolorosa, que plantea el diagnóstico diferencial con la trombosis venosa renal y en la urografía en fase inicial se puede demostrar un descenso renal. El diagnóstico se realiza con la ecografía (Fig. 2.17.2). Evoluciona a menudo hacia la muerte, aunque cabe la regresión con calcificación grosera a las 3-4 semanas, a diferencia de la enfermedad de Wolman (xantomatosis) donde son bilaterales y puntiformes. Generalmente aparece en partos muy traumáticos.

Hemorragias hepáticas. Aparecen también en partos muy distócicos. Suelen estar localizadas por debajo de la cápsula de Glisson, cuya rotura motiva el paso a la cavidad peritoneal, con signos de choque, anemia aguda y hemoperitoneo (curso clínico en dos tiempos).

Hemorragias peritoneales. Son graves, produciendo un cuadro de anemia aguda de difícil diagnóstico. Suelen ser consecutivas a hemorragias hepáticas, suprarrenales, esplénicas o de otros órganos, tras graves distocias. La punción abdominal y la ultrasonografía facilitan el diagnóstico.

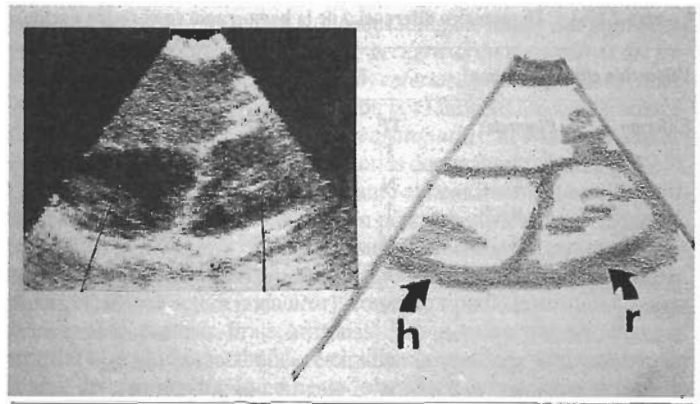


Figura 2.17.2. Ecografía abdominal. r: riñón normal; h: hematoma suprarrenal.

Hemorragias de localización pleural. Surgen en neonatos sometidos a maniobras muy traumáticas. El hemoneumotórax es excepcional, pero siempre muy grave.

Hemorragias retinianas. Son un frecuente hallazgo en las exploraciones sistemáticas del fondo de ojo de los RN (34%). Carecen de trascendencia clínica, desapareciendo las pequeñas al cabo de 48 horas. Las mayores persisten hasta 10 días.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO CON HEMORRAGIA

El diagnóstico y tratamiento correctos del RN hemorrágico requieren una síntesis adecuada de los datos obtenidos en los antecedentes familiares y maternos, el examen clínico y unas pruebas de laboratorio cuidadosamente seleccionadas (Cuadro 2.17.4).

En un *neonato con buen estado general* las posibilidades diagnósticas más frecuentes son: deficiencia de vitamina K, trastornos hereditarios de la coagulación, trombocitopenia inmunitaria o inducida por fármacos y traumatismos. En el *niño con mal estado general* las posibilidades diagnósticas más probables son: CID, enfermedad hepática y consumo mecánico de las plaquetas. Debe correlacionarse el *sexo del RN* con la información disponible sobre la genética de los trastornos hereditarios de la coagulación: recesiva ligada al sexo (déficit de los factores VIII y IX), autosómica dominante (déficit del factor XI y la enfermedad de von Willebrand), autosómica recesiva (el resto de los déficit factoriales y la variante de la enfermedad de von Willebrand). Es necesario obtener una relación detallada de los *fármacos recibidos por la madre*. Igualmente interesan los medicamentos administrados al RN, que pueden causar disfunción plaquetaria. Se deberá interrogar a la madre sobre *antecedentes de trombocitopenia*, padecimiento de rubéola durante el primer trimestre, sífilis o preeclampsia. Especial atención será prestada al *tipo y sitio de sangrado*, debiendo considerarse los antecedentes de administración o no de vitamina K, traumatismos al nacer, asfixia e inmadurez. En los RN hemofílicos suele haber con mayor frecuencia hematomas cutáneos y subcutáneos, que petequias o equimosis. Si existe sepsis o hepatoesplenomegalia se sospechará que la hemorragia forma parte de un trastorno generalizado que produce trombocitopenia (CID) o alteración de la síntesis hepática de los factores de la coagulación. Se han observado cefalohematomas en niños con alteraciones congénitas de coagulación y en el déficit de vitamina K. Es frecuente la hemorragia por el muñón umbilical o de la herida de la circuncisión en los casos de déficit de vitamina K y del factor XIII. Debe buscarse la presencia de hemangiomas (síndrome de Kassabach-Merritt).

El primer paso para la evaluación del laboratorio debe ser el recuento de plaquetas con frotis sanguíneo (para ver el tamaño de las plaquetas y la presencia o ausencia de hemáties fragmentados) y la determinación de los tiempos de protrombina (TP), parcial de tromboplastina (TPT) y trombina (TT). Se administrará vitamina K (1-2 mg por vía intravenosa) mien-

Cuadro 2.17.4. Diagnóstico diferencial de la hemorragia en el recién nacido

Valoración clínico-analítica					Diagnóstico probable
Enfermo	Plaquetas	TP	TPT	TT	
	↓	↑	↑	↑	CID
	↓	N	N	N	Consumo de plaquetas (enterocolitis necrotizante, infección)
	N	↑	↑	N o ↑	Enfermedad hepática
	N	N	N	N	Lesión vascular (asfixia, prematuridad, acidosis)
	N	N o ↑	↑ o N	↑	Sobredosificación de heparina
Sano	↓	N	N	N	Trombocitopenia inmune (ver recuento plaquetario materno y, si es normal, será aloinmune)
					Hipoplasia medular (raro)
	N	↑	↑	N	Déficit de vitamina K
	N	N	↑ o N*	N o ↑**	Trastornos congénitos de la coagulación
	N	N	N	N	Disfunción plaquetaria (tiempo de sangría normal)
					Déficit del factor XIII o hemorragia vascular (tiempo de sangría ↑)

*Normal en el déficit de los factores II o VII.

**Aumentado en el déficit del factor I.

TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TT: tiempo de trombina.

tras se esperan los resultados del laboratorio, si ésta no había sido antes administrada profilácticamente.

Un *recuento plaquetario disminuido* y asociado con una prolongación de los tiempos de protrombina y TPT hará sospechar una CID. Ésta será confirmada con la detección de un aumento de los productos de degradación de la fibrina, alargamiento del tiempo de trombina, disminución de los niveles de los factores V, VIII o I y el hallazgo en el frotis de fragmentación eritrocitaria. Un volumen plaquetario grande (mayor de 10,8 fl) indicaría un aumento de la producción de plaquetas. Si disminuye el recuento de plaquetas en las primeras 72 horas de vida debe hacerse hincapié en los antecedentes maternos (trombocitopenia, trastornos autoinmunitarios, medicamentos, preeclampsia, diabetes, insuficiencia placentaria) y perinatales (asfixia, corioamnionitis). Si la trombocitopenia es tardía resulta más probable la existencia de sepsis nosocomial, enterocolitis necrotizante, trombosis, fototerapia y medicamentos. El marcado plaquetario con indio-111-oxina es útil para determinar la supervivencia de las plaquetas e identificar el lugar de consumo de plaquetas (síndrome de Kassabach-Merriett, trombos intracardíacos o arteriales).

Un *recuento plaquetario normal* con tiempos de protrombina y TPT alargados indica como diagnóstico más probable el déficit de vitamina K, debiéndose repetir los estudios de TP y TPT pasadas 4 horas de la administración de la vitamina K. En el caso de que continúen prolongados, las posibilidades diagnósticas serían la deficiencia congénita de los factores I, V o X. Cuando la única anomalía de laboratorio en un neonato hemorrágico es la *prolongación del TP* se deberá considerar la deficiencia congénita del factor II o el VII. Si la única alteración es el *alargamiento del TPT* las posibilidades diagnósticas son las deficiencias congénitas de los factores VIII, IX, XI o XII, y la enfermedad de von Willebrand.

En ocasiones se pueden producir hemorragias neonatales sin trombocitopenia, ni alteraciones de los tiempos de protrombina o parcial de tromboplastina. Hay que sospechar entonces la deficiencia congénita del factor XIII o un defecto de la función plaquetaria.

El *tiempo de hemorragia* (véase cap.18.9) valora la interacción de las plaquetas con la pared del vaso. Se debe realizar en la superficie proximal del antebrazo, colocando un manguito de esfigmomanómetro proporcional a la talla en la misma extremidad y ajustarlo a una presión de 20 mmHg para RN < 1 kg, 25 mmHg para pesos de 1-2 kg y a 30 mmHg para pesos de más de 2 kg, absorbiendo la sangre con papel de filtro cada 15 segundos hasta que cese la hemorragia, parando la prueba cuando el tiempo excede de 10 minutos. Con esta técnica un tiempo prolongado (> 1,5 minutos en RN a término) indicaría un trastorno cuantitativo o cualitativo de las plaquetas o defectos microvasculares.

No es raro observar estudios anormales de coagulación en RN, debidos a que las muestras estén contaminadas con *heparina* (utilizada para lavado de catéteres, añadida a las perfusiones) y, con menos frecuencia, por sobredosificación de heparina.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS NEONATALES

No se conoce con exactitud la incidencia de complicaciones trombóticas en los RN. El registro de trombosis de Alemania informó una incidencia de trombosis neonatales sintomáticas de 5,1/100.000 RN vivos. En el 1% de los RN con catéteres vasculares ocurren síntomas sugerentes de complicaciones trombóticas, pero la incidencia de trombosis asintomáticas relacionadas con catéteres vasculares es del 20-30%. Los factores de riesgo de trombosis son: a) *factores maternos*: diabetes materna (trombosis de la vena renal), paso transplacentario de anticuerpos antifosfolipídico y anticardiolipina, antecedentes familiares de trombosis sugerentes de trombofilia familiar y trastornos que ocasionen retraso del crecimiento intrauterino. b) *Factores neonatales*: catéteres intravasculares, sepsis neonatal, deshidratación, policitemia, cardiopatías congénitas, asfixia neonatal o trombofilia hereditaria.

Trastornos trombóticos genéticos. Son los déficit de las proteínas C, S, antitrombina y la resistencia a la proteína C activada (debida a una mutación en el factor V denominada FV Leiden). Los déficit homocigóticos de las proteínas C y S que pueden presentarse como lesiones cerebrales y oftálmicas que aparecen intraútero, púrpura fulminante (trombosis vasculares dérmicas que ocasionan necrosis) a las pocas horas o días del parto y, en raras ocasiones, como trombosis de los grandes vasos. Los déficit de AT o HCII son raros en el período neonatal, pudiendo ocasionar infarto de miocardio al nacer, trombosis aórtica, crisis convulsivas, trombosis de los senos recto y sagital. La mutación del factor V de Leiden puede ocasionar trombosis arteriales del SNC (convulsiones y anomalías del estado neurológico). Otras trombofilias, como la mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de metiltetrahidrofolato reductasa y lipoproteína Lp(a), podrían ser factores de riesgo para trombosis neonatal. Su *tratamiento* se efectúa con plasma fresco congelado (10-20 mL/kg, cada 6-12 horas) o concentrados de proteína C (60 U/kg), hasta que las lesiones se resuelvan (generalmente unas 6-8 semanas), siendo de utilidad la medición de los niveles del dímero D, para evaluar el tratamiento. El tratamiento a largo plazo debe efectuarse con anticoagulantes orales como la warfarina (no se debe administrar en el período neonatal), heparina de bajo peso molecular, concentrados de proteína C y trasplante hepático.

Trastornos trombóticos adquiridos. Suelen aparecer en neonatos enfermos (2,4% de los ingresados en UCIN), siendo los catéteres los responsables del 80% de las trombosis venosas y el 90% de las arteriales, por lo que habitualmente se utiliza la profilaxis con infusión continua de heparina a bajas dosis (2-4 U/kg/hora o 0,5-1 U/mL de líquido infundido). Las *trombosis venosas relacionadas con catéter* se encuentran en el 20-65% de las autopsias de neonatos con catéter venoso umbilical, pudiendo ocasionar embolismo pulmonar, síndrome de la vena cava superior (tume-

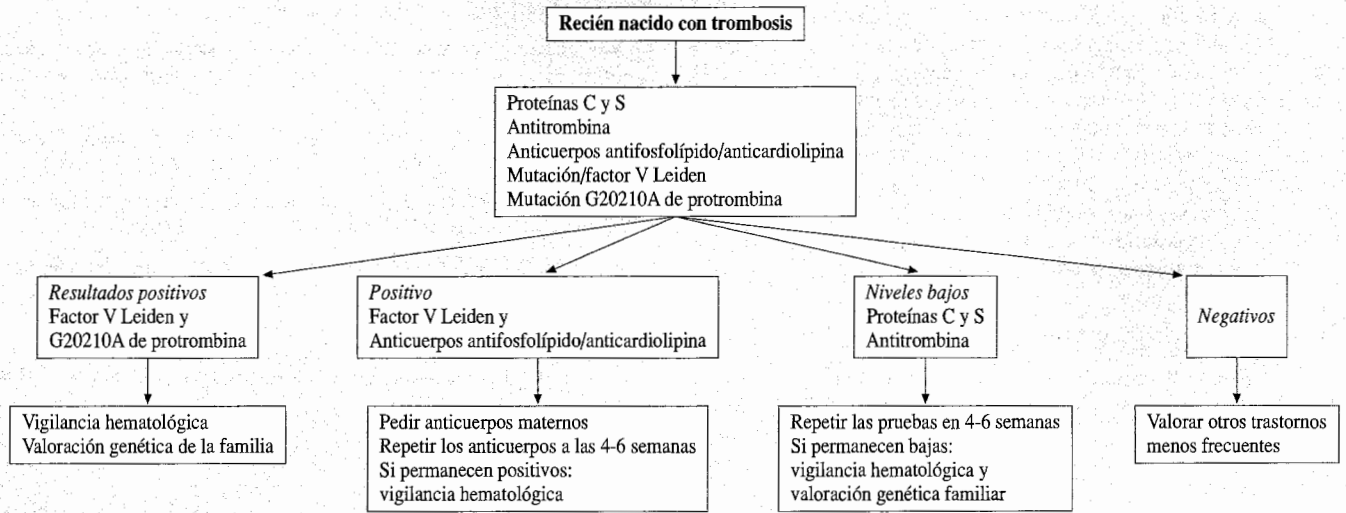


Figura 2.17.3. Algoritmo para la valoración de las trombosis neonatales.

facción de las extremidades superiores y cabeza), quilotórax (trombosis de la cava o de la vena subclavia), tumefacción de las extremidades inferiores y parte inferior del cuerpo en las trombosis de la vena cava inferior, disfunciones orgánicas (según la colocación del catéter) y secuelas (hipertensión portal, esplenomegalia, hipertensión, síndrome postflebítico). Su diagnóstico se puede hacer por ultrasonografía Doppler o, mejor aún, por venografía.

La *trombosis de la vena renal* puede aparecer en estados patológicos caracterizados por la reducción del flujo renal, hiperviscosidad (poliglobulia, deshidratación), hiperosmolaridad o hipercoagulabilidad, también puede deberse a extensión de trombosis de la vena cava. Cursa con masa en hipocondrio, hematuria, proteinuria y trombocitopenia. Pueden alterarse las pruebas de coagulación y encontrar elevación de los PDF. Debe descartarse un trastorno congénito pretrombótico. El diagnóstico puede efectuarse con la ecografía y el tratamiento debe hacerse con medidas de soporte, anticoagulación con heparina cuando es unilateral y tratamiento trombolítico cuando es bilateral, consiguiéndose supervivencia en más del 95% de los casos.

Las *trombosis arteriales relacionadas con catéter* se presentan en el 1% de los niños con catéter en arteria umbilical y de forma asintomática con mayor frecuencia. El diagnóstico puede hacerse por ecografía Doppler, pero es más sensible y específica la angiografía con contraste. La sintomatología aguda refleja la localización del catéter: hipertensión, necrosis intestinal. Las trombosis aórticas pueden presentarse como blanqueamiento y riego inadecuado que varían desde afectación de un solo dedo del pie hasta afectar ambas piernas y los glúteos. Las trombosis de la arteria renal se presentan con hipertensión y anuria. Las trombosis de arterias periféricas se presentan con extremidad fría, pálida y puede llegar a la gangrena. Pueden ocurrir también *trombosis arteriales y venosas espontáneas* en vena cava inferior, vena porta, vena hepática, venas adrenales y vasos arteriales. La presencia de hipertensión sistémica en un neonato esta frecuentemente relacionada con trombosis de la arteria renal, incluso en ausencia de catéter.

La valoración de los trastornos pretrombóticos puede realizarse con arreglo al algoritmo de la figura 2.17.3. En los casos de trombosis relacionadas con catéteres, se procederá a la retirada del catéter.

Tratamiento con heparina en el período neonatal. Existe una ausencia de consenso para la profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en el período neonatal.

La *heparina estándar o no fraccionada* es un glicosaminoglicano con un peso molecular de 5.000 a 30.000 daltons, que potencia la inhibición del factor Xa y la trombina. Sus indicaciones en el RN pueden ser similares a las del adulto (trombosis extensa, compromiso orgánico o de viabilidad de las extremidades), pero se incrementan los riesgos de hemo-

rragia y puede inducir trombocitopenia y osteopenia. Se administran 75 U/kg de heparina en bolo de 10 minutos y se continua con 28 U/kg/hora, generalmente durante 10-14 días y valorando su eficacia con el TPT (mantenerlo entre 60 y 85 segundos, lo que corresponde a una concentración de antifactor Xa de 0,3-0,7 unidades/mL), pudiéndose utilizar para neutralizarla la protamina (0,5-1 mg/100 U. heparina según el tiempo transcurrido sea mayor o menor de 1 hora). Si no se resuelve el trombo en 2 semanas deberá continuarse con la heparina de bajo peso molecular. Profilácticamente se utiliza añadiéndola a los líquidos infundidos a través de catéteres a una concentración de 0,5-1 U/mL, para catéteres arteriales y 0,5 U/mL para catéteres venosos centrales.

La *heparina de bajo peso molecular* es un glicosaminoglicano de 2.000 a 8.000 daltons de peso molecular; potencia la inhibición del factor Xa, con poco efecto sobre la inhibición de la trombina por la antitrombina. Diversos estudios refieren que, en relación con la heparina estándar, la de bajo peso molecular tiene una farmacocinética más predecible, menores complicaciones hemorrágicas, se administra por vía subcutánea y es igual de eficaz. Se recomienda una dosis inicial de 1-1,5 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea de enoxaparina o de 150 U/kg/día de dalteparina, y ajustar la dosis hasta alcanzar el límite terapéutico de 0,5-1 unidades/mL de antifactor Xa (medido a las 4 horas de su administración). Para su administración profiláctica se utilizan 0,75 mg/kg/12 horas de enoxaparina o 100 U/kg/día de dalteparina ajustando la dosis hasta alcanzar una concentración de antifactor Xa de 0,1 a 0,4 U/mL. En caso de hemorragia se puede utilizar protamina a una dosis de 1 mg/100 U de heparina de bajo peso molecular, pero sólo la neutraliza parcialmente. Si hay insuficiencia renal la dosis debe disminuirse en el mismo porcentaje que el descenso del filtrado glomerular.

Terapéutica trombolítica en el período neonatal. Los trombolíticos funcionan al aumentar la conversión de plasminógeno en plasmina, que después desdobra por proteólisis la fibrina, fibrinógeno, factor V y factor VIII, lo que produce la rotura del coágulo. Debido a que los RN tienen concentraciones bajas de plasminógeno, los trombos neonatales no se lisan con tanta facilidad en respuesta a los fibrinolíticos, lo que hace que en ocasiones, además de dosis más altas de fibrinolíticos, se deba añadir plasminógeno exógeno en forma de plasma fresco congelado. Antes de administrar la terapia fibrinolítica se corregirá la trombocitopenia, la disminución del fibrinógeno (< 1 g/dL) y de los factores de la coagulación. Para permeabilizar catéteres obstruidos se suele utilizar uroquinasa (activador inespecífico del plasminógeno que puede aislarse de la orina), a bajas dosis de 10.000-15.000 U en 2-4 horas o 150 U/kg/hora durante 8 horas, pero tiene riesgo de ocasionar hemorragias.

Para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar y trombosis venosas profundas, así como para tratamientos locales, se utiliza cada vez más el *factor tisular activador del plasminógeno*, por tener menos complicaciones hemorrágicas. La mayor parte de los estudios utilizan dosis de 0,1-0,6 mg/kg/hora durante 6 horas (0,1-0,2 mg/kg se administran con rapidez), debiéndose medir las concentraciones de fibrinógeno, TP, TT, TPT, PDF y el dímero D, vigilando de manera estrecha el trombo. Si aparecen hemorragias se debe usar crioprecipitados para incrementar la concentración de fibrinógeno, suspender la administración de tPA y transfundir plaquetas si fuera necesario. Para su uso local, en caso de obstrucción de catéteres venosos centrales, se administran 0,25 a 0,50 mg de tPA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy Statement. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191-2.

- Ckang GY, Lueder FL, DiMichele DM et al. Heparin and the risk of intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Pediatr* 1997; 131: 362-6.
- Doménech E. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 156 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Edstrom CS, Christensen RD. Valoración y tratamiento de trombosis en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Clin Perinatol* (Ed. Esp) 2000; 3: 627-46.
- Kelly KM, Butler RB, Farace L et al. Superior in vivo response of recombinant factor VIII concentrate in children with hemophilia A. *J Pediatr* 1997; 130: 537-40.
- Kuhle S, Mitchel L, Massicotte P et al. Hemostatic disorders in newborn. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Avery's diseases of the newborn*. 8ª ed. Filadelfia: Saunders, 2005. p. 1145-79.
- Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Valoración y tratamiento de la trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Clin Perinatol* (Ed. Esp) 2000; 3: 659-86.

2.18 Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia)

R. Jiménez, X. Krauel

La hiperbilirrubinemia y su expresión clínica, la ictericia, son el trastorno más frecuente en el período neonatal. Casi todos los RN tienen bilirrubina sérica superior a 2 mg/dL en la primera semana de vida; sin embargo, pocos alcanzan valores de significación clínica. Los datos del *National Collaborative Perinatal Project* indican que sólo el 6,2% de RN con peso superior a 2.500 g tienen valores de bilirrubina superiores a 12,9 mg/dL (221 µmol/L) mientras que entre el 10 y 20% de los de peso inferior a 2.500 g tienen valores superiores a 15 mg/dL en la primera semana de vida. En RN sanos a término, una ictericia debe estudiarse para descartar que se deba a una *causa patológica* cuando: se inicie en las primeras 24 horas de vida; las cifras de bilirrubina superen los valores fisiológicos (mayor de 13 mg/dL en RN a término o superior a 15-16 mg/dL cuando es lactancia materna); si la bilirrubina aumenta más de 5 mg/dL diarios; si la bilirrubina directa es superior a 2 mg/dL; si dura más de una semana (salvo en lactancia materna). La ausencia de estos cinco criterios (de Maisels) no garantiza que la ictericia sea fisiológica, ni que el RN no presente un proceso patológico de base. Se estima que el 6-8% de los casos clínicos de ictericia estudiados corresponden a ictericia neonatal patológica.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Biliogénesis y excreción de bilirrubina. La bilirrubina es un metabolito fisiológico resultante de la degradación del grupo hem. El grupo hem está presente en la hemoglobina, en la mioglobina y en otras proteínas y enzimas, como citocromos, catalasa y triptófano pirrolasa. Se encuentra en casi todas las células del organismo y especialmente en el hígado. Más del 75% de este pigmento en condiciones normales proviene de la liberación de hemoglobina por la destrucción de glóbulos rojos maduros. Otra porción de la bilirrubina procede de la eritropoyesis inefectiva, es decir, de la destrucción de precursores de los eritrocitos en la médula ósea antes o poco después de su liberación a la circulación. En los prematuros la proporción de bilirrubina de este origen (pico "temprano" de la bilirrubina) es más alta que en los RN a término. La destrucción de 1 gramo de Hb genera 34 mg de bilirrubina. La conversión

de hemoglobina a bilirrubina IX alfa (isómero natural del ser humano), puede ocurrir por dos vías distintas: la primera proviene de la rotura enzimática del puente del carbono alfa del anillo hem de la protoporfirina IX por acción de la *hemoxygenasa* y la oxidación del NADPH va a dar lugar a un ion férrico, una molécula de monóxido de carbono (unida a la hemoglobina produce carboxihemoglobina) y otra de biliverdina IX. Ésta es reducida a bilirrubina por la *biliverdinreductasa*. La segunda vía es a partir de la hemoglobina-haptoglobina en que, por acción de la hemo-alfa metenil oxygenasa (desprendiendo un ion férrico y un radical HCOH), va a dar, asimismo, biliverdina, la cual sigue ya la vía común indicada anteriormente. En este proceso se produce una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de bilirrubina. Las tasas de producción de monóxido de carbono o de los niveles de carboxihemoglobina pueden utilizarse para conocer el grado de catabolismo del hem. En la transformación de biliverdina a bilirrubina intervienen, igualmente, algunos agentes reductores no enzimáticos. La hem-oxygenasa puede ser inhibida por la estañoprotoporfirina, lo que podría tener una acción terapéutica en algunas hiperbilirrubinemias.

El RN, por su mayor masa eritrocitaria, por la menor vida media de sus hematíes y por tener más bilirrubina en los tejidos, produce casi el doble de bilirrubina que el adulto ($8,5 \pm 2,3$ mg de bilirrubina por kg y día). Esta mayor producción se puede objetivar por los niveles de producción de monóxido de carbono ($14-15$ µL/kg/hora en el RN a término y un 20% superior en el pretérmino).

Transporte plasmático. La bilirrubina producida en el sistema reticuloendotelial y en otras regiones del organismo tiene muy baja solubilidad, por lo que sólo una pequeña parte circula por el plasma en forma libre (única capaz de atravesar las membranas celulares), el resto es transportado hasta el hígado unida a la albúmina. Una molécula de albúmina tiene capacidad para ligar tres moléculas de bilirrubina, una de ellas fuertemente y las otras dos con una unión más débil, que podrá ser desplazada fácilmente por otros compuestos; así pues, a efectos prácticos, sólo la primera unión es útil para retener la bilirrubina. La bilirrubina unida a la albúmina ya no es difusible al sector intracelular. En el plasma la bilirrubina libre (BL), la bilirrubina total (BT) y la albúmina(A), están relacionadas por la ley de acción de masas y caracterizada por una constante (K) de afinidad: $BL = BT - BL/K$ ($A - BT + BL$). Así la BL es inversamente proporcional a A y su capacidad intrínseca (K) de unirse a la bilirrubina. Algunos fármacos, como el sulfisoxazol o el diazepam, que tienen alta afinidad por la albúmina, pueden desplazar a la bilirrubina y condicionar un incremento brusco de la fracción libre (BL) con el consiguiente riesgo de penetración tisular (kernicterus).

Además de la bilirrubina no conjugada libre y la no conjugada ligada a albúmina, en el torrente circulatorio se encuentra la bilirrubina conjugada libre, la cual, a su vez, puede ligarse a la albúmina, aunque con una unión menos fuerte que la no conjugada. La cromatografía líquida per-

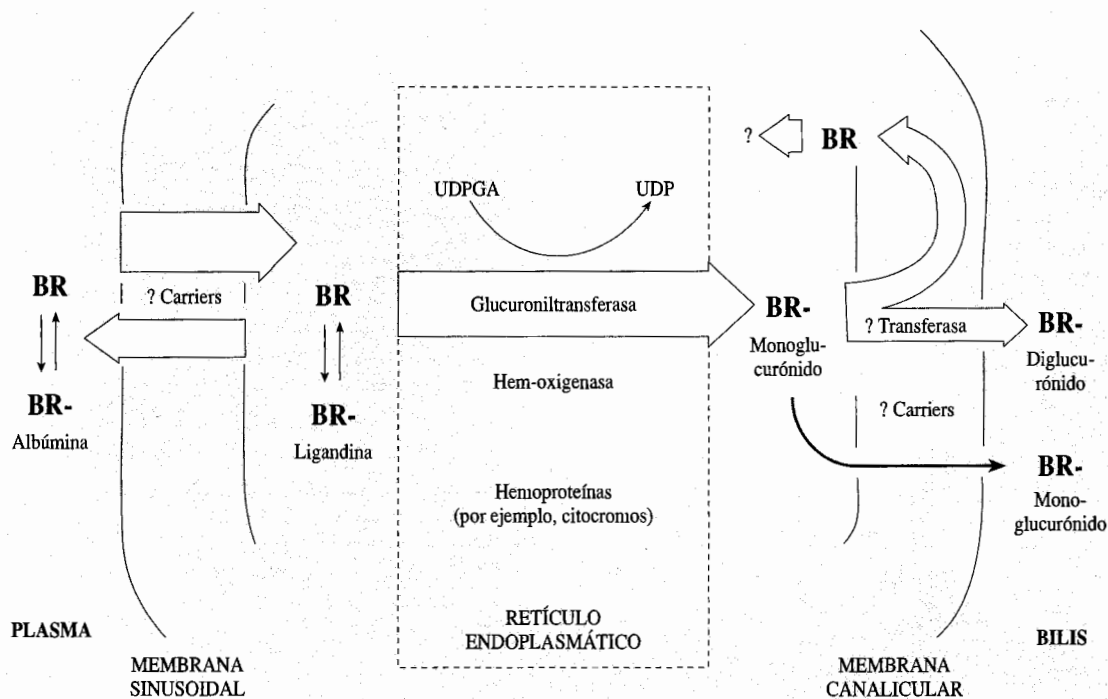


Figura 2.18.1. Transporte y conjugación de la bilirrubina en el hepatocito. La bilirrubina (BR), que ha sido transferida a través de la membrana sinusoidal, es convertida en monoglucurónido de bilirrubina por la glucuroniltransferasa localizada en el retículo endoplasmático. El monoglucurónido es luego excretado a la bilis o convertido en diglucurónido de bilirrubina por una glucuroniltransferasa (Schmid R).

mite distinguir, además de la bilirrubina no conjugada, la monoconjugada y la biconjugada, una cierta fracción denominada *bilirrubina delta*. Esta última se caracteriza por una unión covalente muy potente con la albúmina, reaccionando de forma directa con el diazorreactivo. No es filtrable en el glomérulo renal, por lo que no aparece en orina, aunque su nivel en sangre sea elevado.

Captación. La captación de la bilirrubina en las células hepáticas presenta las características cinéticas de los sistemas transportadores (*carriers*). La bilirrubina sin la albúmina penetra por el polo sinusal en el hepatocito gracias a receptores de membrana y a la unión con la ligandina (proteína Y o glutatión S-transferasa B). Otras glutatión S-transferasas, como la proteína Z, tienen menor afinidad y sólo se van a unir a la bilirrubina cuando la concentración de ésta sea muy elevada, siendo insuficiente la ligandina. La unión de la bilirrubina a las proteínas del hepatocito previene su reflujo a la circulación. El fenobarbital aumenta la concentración de ligandina, por lo que existen más sitios disponibles para unirse a la bilirrubina.

Conjugación y excreción. En los microsomas de la célula hepática la bilirrubina no conjugada (indirecta), que es poco soluble en soluciones acuosas, se solubiliza pasando a conjugada (directa, hidrosoluble), gracias al sistema enzimático *UDP-glucuroniltransferasa* (UDPG-T). Este incorpora a la molécula de bilirrubina una molécula de ácido glucurónico, formándose el éster monoglucurónico de bilirrubina (bilirrubina conjugada o de reacción directa). En los RN, en las primeras 48 horas de vida sólo se formó monoglucurónido de bilirrubina, que puede ser excretado, almacenado o convertido en diglucurónido. Este último proceso tiene lugar en la membrana canalicular por efecto de una transferasa que incorpora otra molécula de ácido glucurónico. Un 10% puede ligarse a otros hidratos de carbono, como la glucosa y la xilosa. También ha sido demostrada la existencia de sulfoconjugación y de excreción de monoglucurónidos de bilirrubina.

La bilirrubina biconjugada se elimina hacia el tubo intestinal con la bilis, siendo ésta a partir de las 48 horas de vida la principal forma de excreción. La excreción a la bilis es un proceso activo contra gradiente y con consumo de energía (Fig. 2.18.1).

Eliminación intestinal y círculo enterohepático. En el intestino, la bilirrubina conjugada excretada no puede ser reabsorbida. Se reduce a estercobilina y urobilina por acción de las bacterias intestinales y se elimina por las heces; sin embargo, estas bacterias intestinales no existen en el tubo digestivo del neonato, y en el primer mes de vida raramente se produce urobilinógeno. Además, en el borde en cepillo de los enterocitos puede demostrarse una *beta-glucuronidasa* que hidroliza la bilirrubina conjugada. La bilirrubina no conjugada así liberada se absorbe por el enterocito, pasando de nuevo a la circulación, para cerrar el círculo enterohepático o enteroplasmático.

Metabolismo de la bilirrubina en el feto. La bilirrubina no conjugada formada en el feto se elimina preferentemente a través de la placenta. Las concentraciones en arterias umbilicales son, pues, más elevadas que las de la vena umbilical. Otra porción de la bilirrubina no conjugada fetal se elimina por su propio hígado, pero esta proporción es menor, ya que el hígado fetal está poco perfundido y los hepatocitos tienen niveles bajos de ligandinas y de actividad de la UDPG glucuronil transferasa. La bilirrubina conjugada cuando se forma en el feto permanece en él. Los RN con anemia hemolítica grave pueden tener concentraciones altas de bilirrubina conjugada en plasma y en tejidos. Desde la semana 12 y hasta la semana 36-37 se detecta bilirrubina en líquido amniótico. Se cree que la bilirrubina entra en el líquido amniótico a partir de la secreción pulmonar fetal, por la orina, por el meconio o directamente a partir de la circulación materna. En los fetos con anemia hemolítica se observan cifras elevadas de bilirrubina en líquido amniótico, lo que ayuda a conocer el grado de afectación fetal (véase cap. 2.21).

ESTUDIO CLÍNICO DE LA ICTERICIA NEONATAL

La hiperbilirrubinemia aparece cuando la producción de bilirrubina supera la capacidad de excreción de la misma. Una alteración en cualquiera de estos mecanismos si no es compensado por el otro provocará un aumento de la bilirrubina en sangre y tejidos. Así, la ictericia puede deberse a los siguientes mecanismos: a) *hemólisis*; b) *déficit de transporte*; c) *perturbación de la captación*; d) *déficit de la glucuronoconju-*

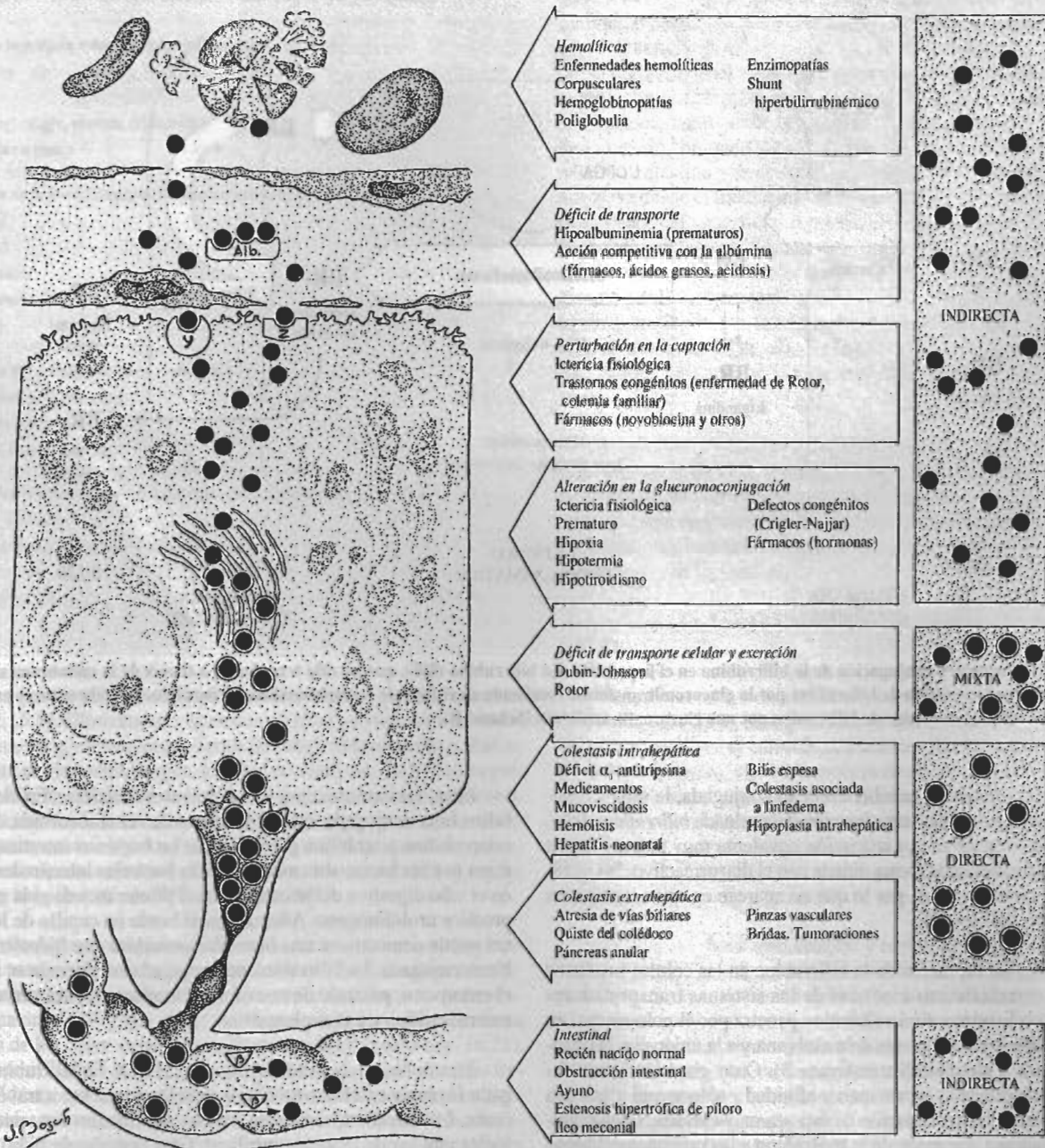


Figura 2.18.2. Esquema etiológico según el tipo patogénico predominante de hiperbilirrubinemia.

gación; e) déficit de transporte intracelular y excreción; f) colestasis intrahepática; g) colostasis mecánica; h) reabsorción intestinal. Algunos factores etiológicos tienen un mecanismo de acción doble; por ejemplo, hemolítico y hepatotóxico al mismo tiempo, como en algunas infecciones (Fig. 2.18.2).

Diagnóstico sindrómico. Se establece fundamentalmente por el color amarillento de la piel. Hay que comprobar que esta coloración se deba a un aumento de la bilirrubina y no a factores ambientales (luz) u otro proceso que altere la coloración de la piel, como la anemia o la carotinodermia.

Tipo de ictericia. Se determinará si se trata de una ictericia fisiológica o patológica. Este punto puede ser resuelto por los datos clínicos recogidos en la anamnesis y en el examen clínico: intensidad, duración, momento de aparición, tipo clínico (rubínica, flavínica, verdínica), signos asociados, etc. Los criterios de Maisels, que se citan en la introducción, ayudan a excluir el diagnóstico de ictericia fisiológica y justifican

la puesta en marcha de exámenes complementarios, pero no son definitivos. Debe recordarse que la cifra plasmática de bilirrubina depende del equilibrio dinámico entre su producción y su excreción, por lo que es posible una cifra en los límites "normales" en presencia de una excesiva producción cuando la depuración hepática es suficiente.

Anamnesis. Debe realizarse una anamnesis exhaustiva que comprenda los siguientes aspectos: a) factores familiares: raza, antecedentes de familiares afectos de enfermedades hemolíticas, antecedentes de hermanos con ictericia, características de grupo sanguíneo, Rh y Coombs indirecto en la madre. Patologías maternas, como diabetes o hipertensión arterial. Consumo de drogas o fármacos durante la gestación; b) factores perinatales: peso y edad de gestación, distocia, sufrimiento fetal, c) factores del RN: hematocrito de cordón, grupo sanguíneo Rh y Coombs directo, pérdida de peso, momento del inicio de la ictericia (días de vida), velocidad del incremento de la bilirrubina (mg/dL por día), presencia de síntomas acompañantes sugestivos de enfermedad de base (infección, inmetabolopatías), como vómitos, letargia, rechazo del alimento, hepato-

Cuadro 2.18.1. Evaluación clínica de la ictericia. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría

<i>Búsqueda sistemática de los signos clínicos asociados a ictericia:</i> comportamiento, succión, apnea, etc.
<i>Seguimiento regular de los recién nacidos dados de alta de maternidad durante los dos o tres días después del alta</i>
<i>Sospechar la enfermedad hemolítica cuando:</i>
Existan antecedentes familiares de anemia hemolítica
Ictericia de inicio en las primeras 24 horas de vida
Incremento de bilirrubina > 8 µmol/hora
Palidez. Hepatoesplenomegalia
Aumento brusco de bilirrubina en las 24-48 horas de vida (considerar déficit de G6PD)
Origen étnico sugestivo de enfermedad hereditaria
Fallo de la fototerapia
<i>Signos clínicos de patología de base en la que la ictericia es una manifestación más:</i>
Vómitos
Letargia
Dificultades en la alimentación
Hepatoesplenomegalia
Excesiva pérdida de peso
Apneas
Inestabilidad térmica
Taquipnea
<i>Signos sugestivos de ictericia colestásica:</i>
Orinas oscuras o bilirrubina
Heces hipopigmentadas
Ictericia persistente (más de 3 semanas)
Alrededor de un tercio de los niños con <i>lactancia materna</i> presentan ictericia que no precisa ser estudiada salvo que se asocie a otros síntomas o se prolongue más allá de la tercera semana

megalía, esplenomegalia, inestabilidad térmica, taquipnea o apnea. Presencia de síntomas que sugieren colestasis como coloración verdinica o parduzca, coluria, hipocolia o acolia.

Exploración. La exploración clínica puede ofrecer: pérdida de peso, características de la coloración de piel y mucosas, estado de hidratación, lesiones cutáneas, colecciones hemáticas, hepatoesplenomegalia, masas abdominales, sensorio y exploración neurológica, que pueden orientar en el diagnóstico y en las pruebas complementarias a solicitar. La ictericia debe valorarse en una habitación bien iluminada (mejor con luz natural diurna) presionando con los dedos la piel para valorar bien su color y el del tejido subcutáneo. La ictericia se suele apreciar primero en la cara y luego progresa caudalmente hacia el tronco y las extremidades.

El examen clínico y la anamnesis son suficientes a veces para orientar un diagnóstico (Cuadro 2.18.1). Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse con la medida de la bilirrubina sérica o la bilirrubina transcutánea.

Exámenes complementarios en el diagnóstico de la ictericia

Es fundamental la determinación de la *bilirrubina total*, ya sea por extracción venosa o por punción capilar. Si la ictericia no es muy intensa, una determinación de *bilirrubina transcutánea* puede ser suficiente siempre que el resultado con esta técnica sea inferior a 15 mg/dL. Es una técnica no invasiva que utiliza un *flash* de luz blanca que se refleja en la piel. En función del color de la piel, ciertas longitudes de onda quedan retenidas. La luz reflejada es separada por un espejo dicróico que permite detectar qué cantidad de luz ha quedado retenida por la bilirrubina. Este valor se expresa con un índice numérico que se corresponde con un valor de bilirrubina total. Se suelen hacer cuatro lecturas, dos en la frente y dos en el esternón (progresión céfalo-caudal). Estudios recientes con diferentes equipos de medición indican que en la mayoría de RN los valores transcutáneos varían como máximo 2 o 3 mg (35-51 µmol/L) respecto de los valores séricos y que, en cifras inferiores a 15 mg/dL (257 µmol/L), pueden sustituirlos evitando la punción y el análisis bioquímico. Hay que tener en cuenta que la fiabilidad de los equipos de bilirrubina transcutánea disminuye cuando aumenta la pigmentación cutánea o cuando la piel se ha "blanqueado" por fototerapia. En estas condiciones se debe hacer una determinación del valor sérico de bilirrubina.

Cuadro 2.18.2. Pruebas para el estudio bioquímico de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido

<i>Pruebas</i>	<i>Riesgo de kernicterus</i>
Bilirrubinemia total e indirecta	Bilirrubinemia total > 15-20 mg/dL según estado neonatal
Bilirrubinemia libre (absorción en columna de Sephadex®)	> 0,1 mg/dL
Bilirrubinemia libre (peroxidasa)	> 0,03 mg/dL
Proteinemia (si no hay hemólisis)	Bilirrubinemia/proteinemia > 3,7
Índice de saturación de la albúmina con salicilato (Odell)	> 8%
Capacidad residual de la albúmina para fijar sulfotaleína	< 100 µg/mL
Capacidad residual de la albúmina azul de bromofenol (Hertz)	< 154 unidades
Índice de fijación del HABA de Porter (ácido hidroxibenzenoazobenzoico)	< 50%
Modificación del Sephadex® que permite predecir el nivel de bilirrubina sérica que saturará la albúmina (test de Kernlute®)	< 2,5 mg%

En el laboratorio, debe estudiarse la bilirrubina total, sus *fracciones directa* (normalmente inferior al 10% de la bilirrubina total) e *indirecta*. La determinación de la *albúmina* y del *cociente bilirrubinal/albúmina* pueden ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Una cifra de albúmina inferior a 3 g/dL es un factor de riesgo adicional especialmente si se valora la práctica de una exanguinotransfusión. Las técnicas para determinar la *bilirrubina libre* (BL) no ligada a albúmina todavía no tienen una utilidad práctica bien establecida. Cuando se estableció la relación entre bilirrubina libre y kernicterus se desarrollaron varias técnicas de laboratorio para medir la bilirrubina libre o la capacidad de fijación de la albúmina (Cuadro 2.18.2). El valor de referencia recomendado para la práctica de exanguinotransfusión era aquel en que la albúmina quedaba "saturada" por la bilirrubina, es decir, cuando en la ecuación de masas ($BL = BT - BL/K (A - BT + BL)$, $A-BT$ era igual a "0"; en este momento cualquier incremento adicional de bilirrubina quedaría en forma libre con riesgo de atravesar las membranas y causar daño celular (véase cap. 2.19). De todos los métodos desarrollados, sigue en vigor el de las peroxidases.

En el *hemograma* y en la extensión de sangre periférica para estudiar la *morfología de los hematíes*, se valorará la presencia de características sépticas o de células que puedan orientar hacia una determinada etiología (esferocitosis, eritroblastosis). Siempre deberá considerarse la cifra de *reticulocitos* y el número de hematíes para descartar una hemólisis, valor más fidedigno que el hematocrito. El *test de Coombs* es útil ante una posible isoinmunización grupal o de Rh entre la madre y el niño.

Cuando existan factores genéticos o raciales (raza negra o países mediterráneos) o cuando se produzcan aumentos bruscos o intermitentes de la bilirrubina, deberá determinarse la actividad de la *glucosa 6 fosfato deshidrogenasa* (G6PDH). Es importante tener en cuenta que las cifras de G6PDH pueden estar elevadas cuando hay hemólisis, por lo que cifras normales de actividad en el período neonatal no excluyen la enfermedad. Si se sospecha este diagnóstico la actividad enzimática debe volver a determinarse hacia los tres meses de edad.

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Los aumentos de bilirrubina producen alteraciones en los potenciales evocados y estas alteraciones son más acusadas cuanto mayores son los valores de bilirrubina. La relación es mayor con los valores de bilirrubina libre. Estas alteraciones pueden revertir con la práctica de una exanguinotransfusión.

Otros datos analíticos. En las hepatitis neonatales, las elevadas cifras iniciales de bilirrubina van disminuyendo, aunque de un modo irregular y, al avanzar el proceso, se aprecia un predominio de la reacción directa (bifásica). De las *pruebas de función hepática*, la actividad aminotrans-

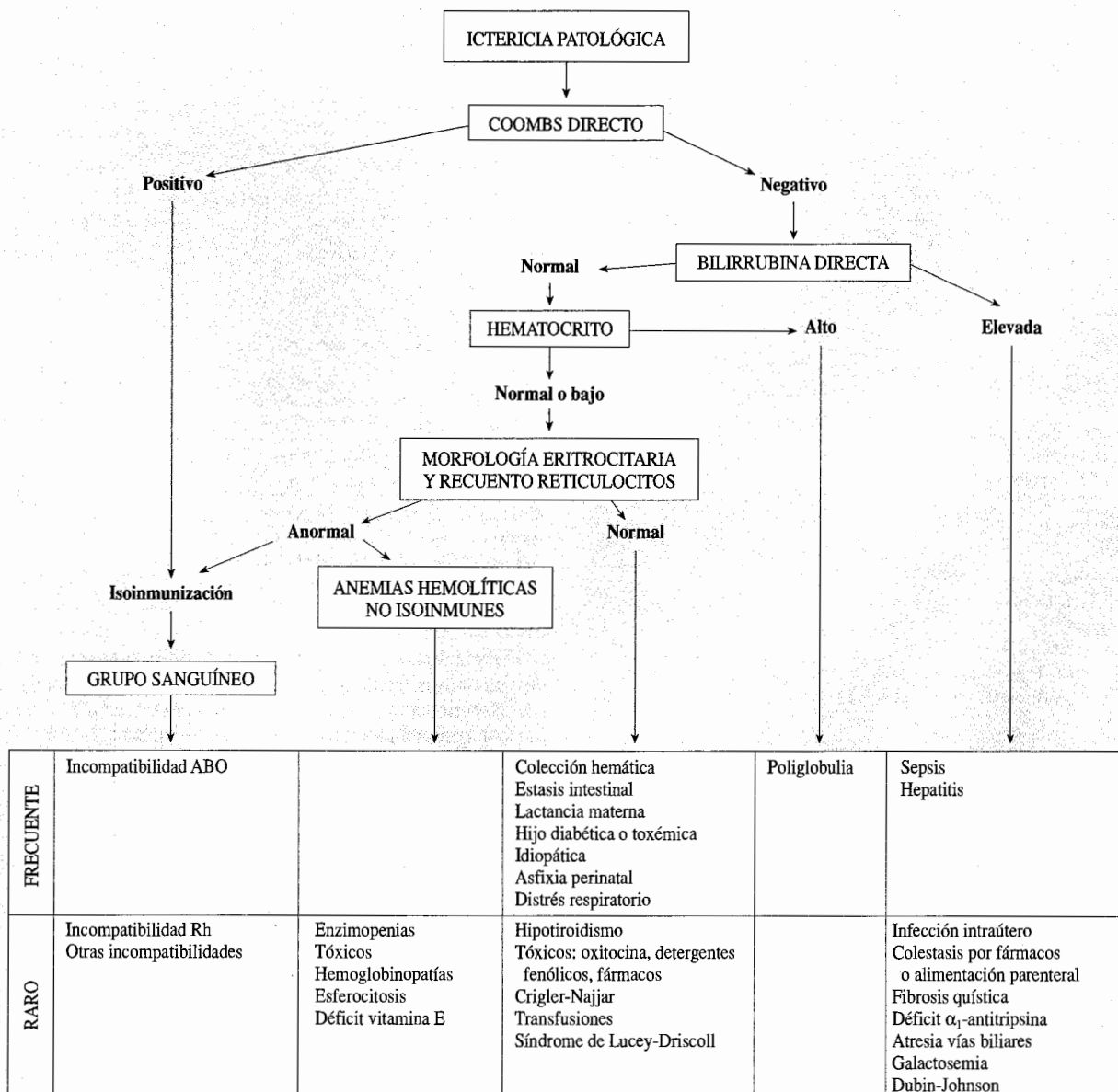


Figura 2.18.3. Diagnóstico etiológico de la ictericia neonatal.

ferásica en los RN experimenta variaciones más amplias que en edades sucesivas, con estabilización entre el décimo día (a término) y el vigésimo (prematuros). La ictericia fisiológica no le influye. En la atresia de vías biliares se observan, inicialmente, valores normales, pero más tarde se produce un aumento especialmente de la fracción pirúvica. En las hepatitis neonatales se aprecia incremento notable con inversión en la relación de la fracción pirúvica, pero el aumento no es tan intenso como en otras edades y por sí solo es incapaz de distinguir entre atresia de vías biliares y hepatitis neonatal. El aumento de gamma-glutamyltranspeptidasa indica lesión hepática, mientras la leucina-amino-peptidasa se incrementa más en la atresia de vías biliares. También indican colestasis la aparición de la lipoproteína X y el aumento de 5' nucleotidasa (colestasis extrahepática). Para más datos, véase el capítulo 2.20.

El estudio del *antígeno HBsAg* interesa como exponente de la posible motivación de la ictericia neonatal por el virus de la hepatitis B. También ha sido encontrado en casos de atresia de vías biliares. La *alfa₁-fetoproteína* aumenta en las hepatitis neonatales por la proliferación de hepatocitos y no en la atresia de vías biliares, pues en este caso hay hipertrofia del endotelio de los ductos que no producen alfa₁-fetoproteína. En la edad neonatal también puede estar elevada en el hepatoma, teratoma malignizante, defectos del tubo neural y FQ. *Otras*

pruebas se solicitarán según la etiología sospechada, para descartar diversas afecciones, como toxoplasmosis, listeriosis, enfermedad de inclusiones citomegálicas, tuberculosis congénita, sífilis, galactosemia, hipotiroidismo, sepsis o déficit de alfa 1 antitripsina.

Pruebas para identificar una obstrucción biliar. La ecografía, la RM, el estudio isotópico del flujo biliar, la colangiografía, la biopsia hepática y otras pruebas para el diagnóstico de afectación hepatobiliar (véase cap. 2.20).

Esquema algorítmico para el diagnóstico. Con los datos clínicos de anamnesis y exploración, se puede seguir un esquema o algoritmo que ayuda al pediatra a pedir las pruebas de una manera escalonada y racional, para llegar al diagnóstico etiológico de la ictericia (Fig. 2.18.3).

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS HIPERBILIRRUBINEMIAS

La causa más frecuente de ictericia es la ictericia fisiológica; le siguen en orden de frecuencia las ictericias hemolíticas por isoinmunización

Cuadro 2.18.3. Tipos clínicos de ictericia neonatal según el momento de aparición

Aparición	Frecuentes	Poco frecuentes
Muy precoz (1er día)	Hemolítica por incompatibilidad grupal	Infección intrauterina
Precoz (2º-7º día)	Fisiológica Cursos anormales Hemolítica Infecciosa Idiopática	Tóxica Poliglobulia. Reabsorción hematoma Alimentación materna Hijo diabético Distrés respiratorio
Tardía (> 8º día)	Atresia de vías biliares Síndrome de hepatitis neonatal	Otras obstructivas y pseudoobstructivas Hepatopatías congénitas Endocrinometabólicas Tóxicas. Otras
Persistente (> 1 mes)	Hepatitis neonatal Atresia de vías biliares Infecciones	Nutrición parenteral Galactosemia. Hipotiroidismo Estenosis hipertrófica de píloro

ABO o por déficit enzimático (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). El momento de aparición de la ictericia puede ayudar a orientar el diagnóstico (Cuadro 2.18.3). Las ictericias hemolíticas pueden estar presentes al nacer o tener un inicio precoz, mientras que la fisiológica suele aparecer hacia el tercer o cuarto día y las ictericias por hepatitis o atresia de vías biliares son más tardías y prolongadas. Desde el punto de vista clínico resulta didáctico clasificar las hiperbilirrubinemias según el Cuadro 2.18.4.

Ictericia fisiológica y cursos anormales de la misma

En los primeros días de vida existen especiales circunstancias intrínsecas que motivan la frecuente aparición de ictericia, denominada fisiológica o *icterus simplex neonatorum*.

Frecuencia. Un 6,2% de los RN normales en la primera semana de vida tienen valores de bilirrubina que superan los 12,9 mg/dL. Otros autores dan porcentajes variables, dependiendo de los criterios adoptados para el diagnóstico. El diagnóstico de ictericia fisiológica continúa siendo en gran medida un diagnóstico por exclusión. **Clinica.** Se aprecia, generalmente a partir del segundo día, siendo más manifiesta en el 3º y 4º, para disminuir rápidamente, de modo que en la inmensa mayoría de los casos no es perceptible al octavo día. En algunas ocasiones se aprecia ya al final de las 24 horas. Por el contrario, en otras (un 5% aproximadamente) es más prolongada, pero sólo excepcionalmente el *icterus simplex* llega a los 12 días. El tinte icterico de piel y mucosas se considera mínimo o moderado, quedando total o parcialmente enmascarado por el eritema fisiológico. Otros signos no suelen existir en la mayoría de los casos. La evolución es buena, desapareciendo en el plazo citado, sin necesidad de medidas terapéuticas. **Laboratorio.** La ictericia fisiológica se debe a hiperbilirrubinemia de franco predominio indirecto o no conjugada. La cifra límite más universalmente admitida en el RN a término es de 12,9 mg/dL de bilirrubina total y, si recibe lactancia materna, valores por debajo de 15 mg/dL (excepcionalmente más). El aumento diario es inferior a 5 mg. Los RN en poblaciones de gran altitud sobre el nivel del mar tienen cifras de bilirrubinemia superiores a las consideradas normales.

Patogenia. El aumento de bilirrubinemia es apreciable en todos los RN ya en la sangre del cordón umbilical (hasta 4 mg por 100), sin ejercer acción patógena; al contrario, puede tener un efecto antioxidante. En principio sólo se le consideraba relacionada con la *poliglobulia transitoria* del RN. Sin embargo, clínica y experimentalmente se ha comprobado la falta de paralelismo entre la destrucción de hematíes y la ictericia, aunque es evidente que el neonato sufre una sobrecarga de bilirrubina (8-10 mg/kg al día; adulto: 3,8 mg/kg/día), relacionada con el mayor volumen de los hematíes y con el acortamiento de su vida media. Otros factores son el *déficit de captación* por el polo proximal del hepatocito a cargo de las proteínas Y y Z, con demostrada insuficiencia para la primera en este período de la vida, y el *aumento de la circulación entero-plasmática*. Sin embargo, el factor principal de hiperbilirrubinemia del

Cuadro 2.18.4. Clasificación etiológica de las hiperbilirrubinemias

I. Ictericia fisiológica y cursos de la misma

1. Ictericia por lactancia materna

II. Hiperbilirrubinemia no conjugada patológica

1. Hemolítica
2. Por reabsorción de sangre
3. Por deglución de sangre
4. Por aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina
5. Endocrinológica (hipotiroidismo, hipopituitarismo)
6. Ictericia no hemolítica familiar tipos 1 y 2 y enfermedad de Gilbert
7. Síndrome de Driscoll-Lucey
8. Alteraciones mixtas en las que puede haber tanto bilirrubina no conjugada, como conjugada: galactosemia, tirosinosis, hipermetioninemia, enfermedad fibroquística

III. Hiperbilirrubinemias conjugadas

A. Obstrucción del flujo biliar

1. Atresia de vías biliares extrahepáticas
2. Atresia de vías biliares intrahepáticas
3. Quiste de colédoco y estenosis del conducto biliar
4. Síndrome de bilis espesa (tapón biliar)
5. Enfermedad fibroquística
6. Litiasis de colédoco
7. Otras ictericias obstructivas: tumores, hemangioendoteloma hepático, linfadenopatías, bridas

B. Lesión de las células hepáticas

1. Hepatitis neonatal idiopática (hepatitis de células gigantes)
2. Infección bacteriana (sífilis, listerias, tuberculosis)
3. Infección vírica (rubéola, citomegalovirus, herpes, Coxsackie B, hepatitis B y C, VIH)
4. Infección parasitaria (toxoplasmosis)
5. Tóxica (sepsis bacteriana, nutrición parenteral, fármacos)
6. Errores congénitos del metabolismo: galactosemia, fructosemia, tirosinemia, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad fibroquística, enfermedad de Gaucher, glucogenosis tipo IV, enfermedad de Wolman, hemocromatosis neonatal idiopática, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome cerebro-hepato-renal de Zellweger, enfermedad de Byler, síndrome de Rotor, síndrome de Dubin-Johnson

C. Sobrecarga crónica de bilirrubina

1. Eritroblastosis fetal complicada
2. Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y otras deficiencias enzimáticas de los eritrocitos
3. Esferocitosis, eliptocitosis y otras alteraciones de membrana
4. Porfiria eritropoyética congénita

RN es la limitada capacidad del hígado para metabolizar o modificar la bilirrubina producida en los primeros días, haciéndola apta para su eliminación renal. Se sabe que la llamada bilirrubina directa es hidrosoluble y es la bilirrubina mono o diglucuronconjugada, unión que se realiza en el hepatocito. La bilirrubina indirecta es liposoluble o no conjugada, aumentando tanto en los procesos con hiperhemólisis, como en los que la conjugación no sea posible por un déficit del hepatocito, alteración que

afectaría, fundamentalmente, a la enzima *glucuroniltransferasa* necesaria para la conjugación de la bilirrubina. El hepatocito de la mayoría de RN presenta este déficit enzimático, lo que condiciona la aparición de hiperbilirrubinemia fisiológica. La bilirrubina se estanca en sangre y tras la saturación de la capacidad de fijación de las proteínas plasmáticas (generalmente también baja en el RN y más aún en el prematuro), difunde a través de la pared capilar al espacio conjuntivo y, a través de éste, al intracelular, dando lugar, en definitiva, a la ictericia.

Cursos anormales de la ictericia fisiológica

Actualmente se cree que existe una predisposición genética para presentar hiperbilirrubinemia neonatal. Se ha descrito hiperbilirrubinemia asociada a distintos polimorfismos en el promotor del gen que regula la actividad de la enzima uridina-difosfo-glucuroniltransferasa. El gen que codifica esta enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37). Se ha mostrado ya una asociación entre mutaciones en este gen (UGT1A1) y determinadas hiperbilirrubinemias no conjugadas, como el síndrome de Gilbert o el síndrome de Crigler-Najjar tipo II. Su relación con la hiperbilirrubinemia fisiológica está todavía en estudio. En ocasiones, se observan episodios de mayor incidencia de *hiperbilirrubinemia en neonatos normales a término* y de peso adecuado, en los que no se puede demostrar una causa responsable, interviniendo como posibles factores etiopatogénicos: disfunción hepática por inmadurez relativa (EG: 37-38 semanas o inducciones antes del inicio de la dinámica), fármacos administrados en el parto susceptibles de inducir hemólisis (oxitocina) o de causar hipoperistaltismo con el consiguiente retraso en la eliminación del meconio, ayuno prolongado (alimentación al pecho) con aumento de la circulación enteroplasmática y otros factores que pueden inhibir la actividad enzimática de la glucuroniltransferasa hepática en el RN (hipotermia, anoxia, cortisona), sin olvidar el posible papel de infecciones virales mono u oligosintomáticas. Desde el punto de vista evolutivo se comportan como la ictericia fisiológica, pero alcanzando valores más altos de bilirrubina.

En los *prematuros* y *RN de bajo peso* pueden darse las siguientes posibilidades: a) ictericia de aparición precoz (primeras 24 horas), pero de duración normal; b) ictericia de curso prolongado (de 3 a 6 semanas), por una insuficiencia transitoria de la glucuronconjugación; c) ictericia precoz y prolongada. Con frecuencia se acompaña de afectación del estado general, poca apetencia por el alimento, somnolencia y otros signos como coluria macroscópica y tinción amarilla de las lágrimas. Pueden encontrarse signos patológicos asociados propios de la prematuridad, y signos nerviosos correspondientes a la llamada "encefalopatía bilirrubínica transitoria". Se pueden considerar como cursos anormales de ictericia fisiológica: la de niños alimentados al pecho (véase más adelante), nacidos en poblaciones de gran altitud sobre el nivel del mar (citado antes), sometidos a un ayuno prolongado o que han padecido hipotermia y el síndrome de Lucey, ya que intervienen factores similares al comentado en la fisiología.

Ictericia por lactancia materna. La ictericia transitoria y prolongada en RN alimentados con leche materna es un aspecto comprobado. Aparece hacia el 4^º-7^º día, en uno de cada 200 RN con lactancia materna, y desaparece al cambiar la leche de mujer por fórmula. No se ha encontrado correlación entre la pérdida de peso y el aumento de bilirrubina. Se ha atribuido a varios mecanismos: se da la mayor importancia a la presencia aumentada de betaglucuronidasa; también se ha defendido la presencia de pregnandiol o exceso de lipasa, que produce aumento de los ácidos grasos libres. El pregnandiol (pregnano-3 alfa-20 betadiol), eliminado en cantidad de 1 mg diario por la leche de algunas madres lactantes, actúa inhibiendo el sistema glucuroniltransferasa y la proteína Z citoplasmática del hepatocito. Los ácidos grasos libres compiten con la bilirrubina, en su unión con la albúmina, originando una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto. Un aumento en la frecuencia de las tomas reduce, a veces, la bilirrubinemia, posiblemente a causa de aumentar el número de deposiciones y disminuir con ello la circulación enterohepática, ya que en la leche de mujer existe mayor actividad beta-glucuronidásica y, por tanto, de esta circulación. Este aumento fisiológico de la bilirrubina recuerda que también tiene acciones favorables, como la *anti-oxidante*.

Hiperbilirrubinemia no conjugada patológica

Ictericia hemolítica. Está presidida por la enfermedad hemolítica del RN, tanto por incompatibilidad materno-fetal del sistema Rhesus, como por incompatibilidad ABO o las más raras frente a otros antígenos eritrocitarios. Otras causas son la esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, picnositosis, acantocitosis, hemoglobinopatías, anemias hemolíticas enzimopénicas (déficit de G6PDH), carencia de vitamina E, hiperhidratación materna con hipoosmolaridad en el RN y hemólisis. Para más datos, véanse caps. 2.21 y 2.22.

Reabsorción de sangre. La presencia de trauma obstétrico y cefalo-hematomas por fórceps, vacuum o espontáneos o cualquier extravasación de sangre con rotura de hematíes puede condicionar un aumento de la bilirrubina, que muchas veces es tardía por lo que debe tenerse especial atención, sobre todo en las maternidades, en las que se preconiza el alta precoz.

Deglución de sangre. Sea de origen placentario o por hemorragia digestiva puede aumentar la bilirrubina no conjugada por mecanismo similar al anterior.

Aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina. Cuando hay retardo en la eliminación de meconio la bilirrubina, que ha sido excretada durante el período neonatal temprano, es reabsorbida y vuelve al hígado. Esto puede verse en las oclusiones intestinales (atresia o estenosis intestinal, enfermedad de Hirschsprung, íleo o tapón meconial), en el íleo paralítico por fármacos (hexametonio), cuando se deglute sangre materna y en el ayuno prolongado. En esta última situación también se detecta disminución de la glucuronconjugación hepática por déficit de ingesta calórica. En la *estenosis hipertrófica de píloro*, aunque haya déficit de ingesta calórica, el mecanismo etiopatogénico por el que se produce la hiperbilirrubinemia no conjugada no está bien establecido. Labruno, Odievre y otros han comprobado una deficiencia prolongada de la enzima glucuroniltransferasa-difosfato (UDPG-T) después de la pilorotomía y sugieren que la hiperbilirrubinemia de esta afección no es más que una manifestación precoz de la enfermedad de Gilbert.

Ictericia endocrinológica. Puede existir ictericia en el período neonatal en: hipopituitarismo, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal y, sobre todo, en el hipotiroidismo.

Hipotiroidismo congénito. Un 10% de los RN con hipotiroidismo congénito presentan una ictericia prolongada, que puede durar desde un mes hasta 8 meses, por lo que toda ictericia neonatal persistente debe ser considerada como un posible signo precoz de insuficiencia tiroidea, especialmente si se trata de una gestación prolongada con feto macrosoma. Generalmente, se inicia al segundo o tercer día, y es tanto más precoz cuanto antes se manifiestan los signos de hipotiroidismo. Sus características son las de una ictericia fisiológica prolongada, en un RN de peso normal o incluso superior al normal. Es intensa, pero con tinte rojizo, presentando con frecuencia remisiones o atenuaciones transitorias antes de desaparecer. El diagnóstico se basa en descartar otras ictericias patológicas del RN y en la búsqueda de los signos precoces de hipotiroidismo, así como disminución de T₄ y aumento de TSH. Respecto a su mecanismo patogénico, dada la influencia de la secreción tiroidea sobre los procesos enzimáticos, es factible aducir que el hipotiroidismo retarda la conjugación de la bilirrubina. También se puede pensar en una afinidad aumentada de la piel del RN hipotiroideo para la bilirrubina.

Hipopituitarismo congénito. Pueden presentar un cuadro similar de ictericia prolongada tal vez por retraso madurativo de la capacidad de conjugación hepática. Suele ir asociada a hipoglucemia refractaria y puede observarse, a veces, micropene y fisura palatina.

Insuficiencia suprarrenal congénita (véase cap 14.13. de patología suprarrenal).

Ictericia no hemolítica familiar y enfermedad de Gilbert

Son trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina. Pueden ser divididos de una forma simplista en varios tipos en función del

grado de actividad de la UDPG-T y de su respuesta a inductores enzimáticos:

Tipo I. Ictericia grave familiar no hemolítica con kernicterus (*síndrome de Crigler-Najjar*). Es una afección caracterizada por ictericia, que aparece algunos días después del nacimiento, sin signos de insuficiencia hepática, pero con elevación de la bilirrubina indirecta, por lo que, con frecuencia se presenta kernicterus (véase cap. 2.19).

Colemia familiar de Gilbert. Tiene un fondo patogénico parecido. La insuficiencia enzimática es de menor intensidad, de modo que la retención de bilirrubina indirecta no motiva alteraciones importantes. Se ha descrito una insuficiencia funcional de las proteínas Y y Z. El RN presenta unas cifras anormalmente elevadas de bilirrubina indirecta, y siempre un tinte icterico o subicterico prolongado. Es frecuente que más adelante sean niños de baja talla y con los distintos síntomas menores de esta afección (neuropatía, dolor en hipocondrio derecho, trastornos digestivos). Han sido descritas alteraciones del polo vascular del hepatocito al microscopio electrónico (reducción de las microvellosidades, ocupación del espacio de Disse por material citoplásmico, destrucción parcial del epitelio sinusoidal), que podrían explicar un trastorno concomitante en la captación de bilirrubina.

Síndrome de Driscoll-Lucey (hiperbilirrubinemia neonatal familiar pasajera). De poco relieve actual, se describió en RN de madres que tenían en suero una sustancia que inhibía la conjugación de agliconas, como el O-amino-fenol, *in vitro*. Esta sustancia se relaciona con una hormona de la gestación que pasaría al feto por la circulación placentaria y se mantendría en el suero del RN durante los primeros días produciendo una ictericia intensa y transitoria. Debe pensarse en este cuadro ante casos inexplicables de ictericia intensa en hermanos.

Alteraciones mixtas. Puede haber, tanto bilirrubina no conjugada como conjugada, en algunas enfermedades como galactosemia, tirosinosis, hipermetioninemia, enfermedad fibroquística. Dado que es frecuente que exista también en este grupo una elevación de la bilirrubina conjugada, se citan en las hiperbilirrubinemias conjugadas por lesión de las células hepáticas.

HIPERBILIRRUBINEMIAS CONJUGADAS

Las hiperbilirrubinemias por obstrucción del flujo biliar y por alteraciones hepáticas se tratan en el capítulo 2.20.

NEUROTOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina no conjugada libre, por sus características lipofílicas, puede penetrar en el sistema nervioso y lesionar las mitocondrias de las neuronas por mecanismos todavía no bien definidos. Se especula que la bilirrubina puede interferir con la respiración celular, con la fosforilación oxidativa, con la síntesis proteica y con el metabolismo de la glucosa. También la bilirrubina no conjugada unida a la albúmina puede ser tóxica para el sistema nervioso cuando la barrera hematoencefálica está alterada, pero igualmente puede competir con los radicales libres. El riesgo principal de la ictericia neonatal precoz es la aparición de "encefalopatía bilirrubínica". En sus manifestaciones clínicas cabe distinguir dos modalidades, la encefalopatía bilirrubínica transitoria y la *ictericia nuclear genuina o kernicterus*, que se tratará en el capítulo 2.19.

PREVENCIÓN DE LA ICTERICIA NEONATAL

Al ser la ictericia un problema tan común en el RN, resulta conveniente tener una estrategia de actuación que permita detectar aquellos casos que van a evolucionar a hiperbilirrubinemia con riesgo de encefalopatía bilirrubínica. Estos programas de vigilancia deben evitar daños indeseados por exceso de celo como crear ansiedad en la familia o difi-

cultar la lactancia materna o tratar en exceso a neonatos que no lo necesitan. Con este fin la Academia Americana de Pediatría publicó (*Pediatrics* 2004) una Guía de Práctica Clínica sobre la hiperbilirrubinemia en neonatos de más de 35 semanas de gestación en la que se hace hincapié en las medidas de prevención primaria y secundaria así como recomendaciones para pediatras e instituciones que atienden a RN sanos y patológicos. Esta *guía de práctica clínica* se fundamenta en los siguientes elementos:

1. Promover la lactancia materna.
2. Establecer protocolos para identificar y valorar la hiperbilirrubinemia.
3. Determinar la bilirrubina sérica o transcutánea en todos los RN que tengan ictericia en las primeras 24 horas de vida.
4. Saber que la apreciación visual de la ictericia conduce a errores especialmente cuando se trata de neonatos morenos o pigmentados.
5. Interpretar los valores de bilirrubina en función de las horas de vida del neonato (Fig. 2.18.4).
6. Saber que los RN con edad de gestación inferior a 38 semanas, especialmente si se alimentan con lactancia materna, tienen mayor riesgo de hiperbilirrubinemia y deben ser valorados regularmente.
7. En el momento del alta de la maternidad, valorar la posibilidad de hiperbilirrubinemia posterior en función de los criterios de riesgo (Cuadro 2.18.5).
8. Dar a los padres información oral y escrita sobre la hiperbilirrubinemia.
9. Hacer un seguimiento adecuado. Visitar de nuevo al RN tras el alta según las horas de vida que tenga en este momento y teniendo en cuenta los factores de riesgo: si el alta tiene lugar en las primeras 24 horas se recomienda nuevo control hacia las 72 horas. Si se da de entre las 24 y las 48 horas citar de nuevo hacia las 96 horas y si el alta es entre las 48 y 72 horas se vuelve a citar hacia las 120 horas.
10. Tratar a los RN con fototerapia o exanguinotransfusión sólo cuando esté indicado (Fig. 2.18.5).

Las medidas preventivas inespecíficas más usadas son: 1) *alimentación precoz y tomas frecuentes* para favorecer el peristaltismo intestinal; 2) *luz ambiental abundante* en las salas de RN. Como medidas especiales en situaciones de alto riesgo están: 3) *fenobarbital*, administrado a la embarazada a partir de las 36 semanas, por vía oral. Estará indicado en poblaciones con elevado índice de hiperbilirrubinemia o cuando se presuma la aparición de una incompatibilidad de grupo (madre O con padre A, B o AB); 4) inhibidores de la formación de bilirrubina como las *mesoporfirinas* (especialmente la SnMP), 5) *fototerapia precoz*, útil durante 12-24 horas en los RBNP sin enfermedad hemolítica, cuando la bilirrubinemia alcanza los 10 mg/dL, para prevenir su aumento; 6) *profilaxis de la hepatitis B*; 7) *tratamiento de las gestantes sensibilizadas* con gammaglobulina EV estándar a altas dosis; 8) el tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (0,5-1 g/kg a pasar en dos horas) al RN en casos de isoimmunización Rh o ABO disminuye el riesgo de exanguinotransfusión cuando la ictericia progresa a pesar de la fototerapia o cuando se ha alcanzado un valor próximo al de indicación de exanguinotransfusión (véanse caps. 2.19 y 2.21).

TRATAMIENTO

Normalmente se establece en función del riesgo neurotóxico, según los niveles plasmáticos de la bilirrubina total y de sus fracciones. La bilirrubina total no es un parámetro suficientemente preciso y la determinación de bilirrubina libre no se realiza en muchos laboratorios. Así que el tratamiento se establece según los protocolos de cada servicio, que generalmente se estructuran siguiendo las últimas recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría.

A pesar de la gran variedad etiológica, la terapéutica de las ictericias del RN ofrece una serie de medidas generales que pretenden modificar la insuficiencia hepática posible, y evitar la evolución hacia cuadros graves, precoces (encefalopatía bilirrubínica, síndrome de la bilis espesa) o tardíos (cirrosis). Entre ellas se encuentran:

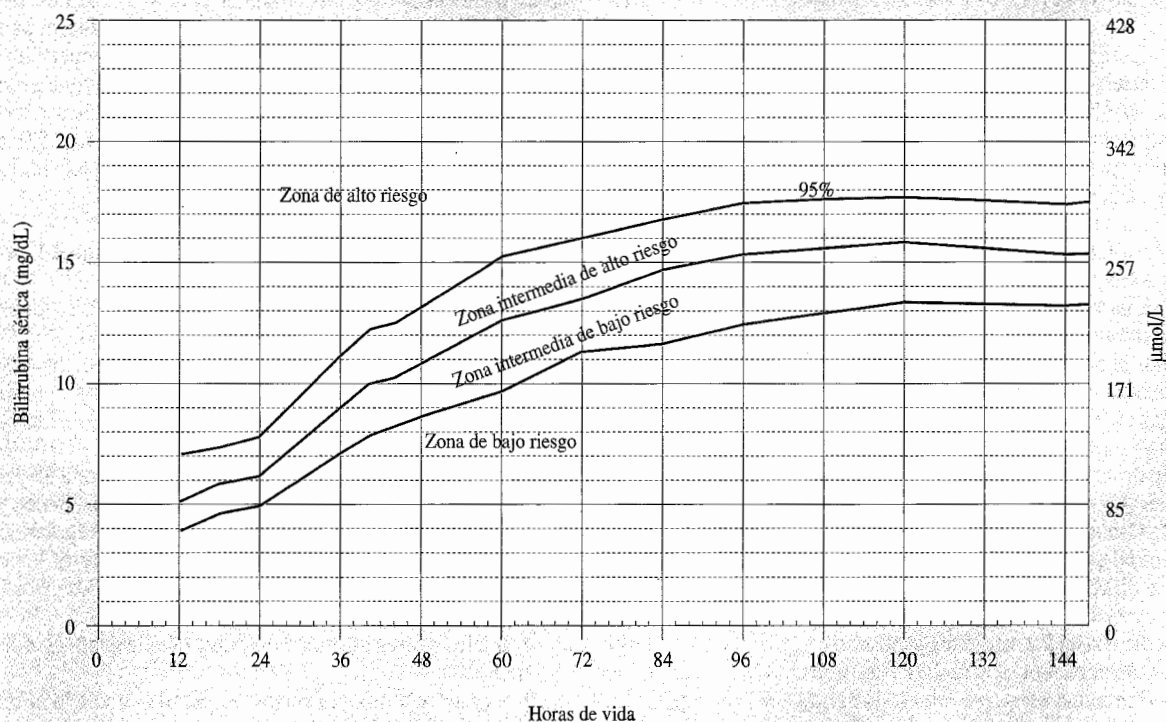


Figura 2.18.4. Normograma para la asignación de riesgo. Se expresa en función de los valores de bilirrubina y horas de día. La bilirrubina sérica se determina antes del alta. Según la zona en que se sitúe un determinado valor predice la posibilidad de que cualquier momento posterior alcance valores superiores al 95% (AAP 2004).

Cuadro 2.18.5. Factores de riesgo para desarrollo de hiperbilirrubinemia grave en recién nacidos de 35 o más semanas de gestación

Factores de riesgo elevado	Cifras de bilirrubina sérica y cutánea en zonas de alto riesgo al alta Ictericia observada en las primeras 24 horas Grupo sanguíneo incompatible con test de Coombs positivo Otras enfermedades hemolíticas conocidas (p. ej., deficiencia de G6PD) Edad gestacional entre 35 y 36 semanas Hermano con antecedentes de fototerapia Cefalohematoma o contusiones importantes Lactancia materna exclusiva, particularmente si hay pérdida de peso excesivo Raza asiática
Factores de riesgo mínimo	Cifras de bilirrubina sérica y cutánea en zonas de alto riesgo intermedio al alta Edad gestacional, 37-38 semanas Aparición de ictericia antes del alta Hermano con antecedentes de ictericia Macrosoma hijo de madre diabética Edad materna ≥ 25 años Sexo varón
Factores decrecientes	Cifras de bilirrubina sérica y cutánea en zonas de bajo riesgo Edad gestacional ≥ 41 semanas Lactancia artificial exclusiva Alta hospitalaria después de 72 horas Raza negra

Medidas higiénicas. El RN se mantendrá en un ambiente térmico adecuado, que permita vestirle con poca ropa y someterlo a luz natural.

Dieta. La alimentación recomendada, con excepciones, es la lactancia materna.

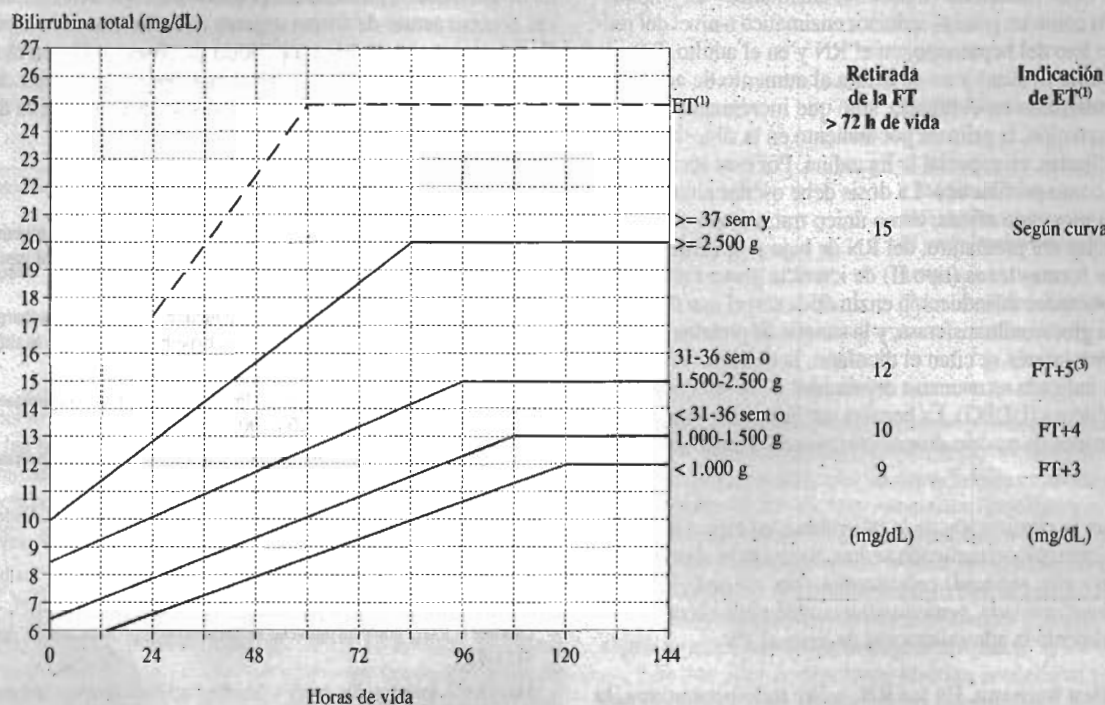
Fluidoterapia. Sólo se empleará en los casos graves, si hay deshidratación o cambios iónicos; además, una buena hidratación es necesaria tanto para el normal funcionamiento del hepatocito como para conservar una adecuada permeabilidad biliar.

Fototerapia. Actualmente se prefiere la fototerapia continua. Si bien cuando los valores de bilirrubina no son extremos, puede apagarse a ratos para tomar al niño en brazos o para alimentarlo durante la visita de los padres. No existe un sistema único estandarizado de fototerapia; hay diferentes fabricantes y equipos que varían tanto en la intensidad como en el espectro de luz administrado. La eficacia de la fototerapia tiene que ver tanto con la intensidad de la luz ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$), con la distancia entre la fuente de luz y el paciente, con la superficie de piel expuesta así como con otros factores clínicos. El ritmo de eliminación de la bilirrubina no conjugada por efecto de la fototerapia depende de tres procesos relacionados entre sí: 1) ritmo de fotoalteración de la bilirrubina, 2) transporte de los productos de degradación (fotoproductos) y 3) excreción de estos fotoproductos por el hígado y por el riñón. De estos procesos el de fotoalteración de la bilirrubina es el que más condiciona el ritmo de eliminación.

Las radiaciones lumínicas dan lugar en la piel descubierta a una secuencia de procesos de *fotoalteración de la molécula de la bilirrubina*: 1) fotooxidación con formación de moléculas polares incoloras que se excretan por la orina; 2) isomerización configuracional que consiste en transformar el isómero estable original de la bilirrubina (4 Z, 15 Z) en unos isómeros menos tóxicos y solubles en agua (4 Z, 15 E; 4 E, 15 Z y 4 E, 15 E). Estas reacciones fotoquímicas son reversibles por efecto de factores, como los ácidos biliares y pueden volver a entrar en la circulación enterohepática; sin embargo, contribuyen a la eliminación de la bilirrubina sin necesidad de conjugación; 3) fotoalteración de la bilirrubina a lumirrubina. Éste es el mecanismo de acción más importante de la fototerapia. La lumirrubina es un fotoisómero estable, hidrosoluble, que se elimina por la bilis y por el riñón.

Indicaciones. Depende de la cifra de bilirrubina, los días de vida del niño, su estado neonatal y la presencia de patología (Fig. 2.18.5). Puede usarse previamente o tras la exanguinotransfusión, pero nunca la sustituirá. Está contraindicada si hay aumento predominante de bilirrubina directa.

Efectos secundarios. El riesgo potencial más grave sería la posibilidad de reacciones fotoquímicas que alteraran otras moléculas del orga-



Iniciar FT cuando los valores de bilirrubina se sitúen por encima de la línea correspondiente a la edad gestacional y peso de nacimiento. Siempre prevalecerá la edad gestacional.

Si hay patología: Apgar 5 min < 6, sufrimiento cerebral, meningitis, pH < 7,15 más de 1 hora, PO₂ < 40 mmHg más de 1 hora, hemólisis, Temperatura axilar < 35 °C más de 1 hora, proteínas totales < 45 g/L (< 40 g/L en el prematuro), sumar 2 puntos a la bilirrubina total obtenida.

(1) Indicación de ET para ≥ 2.500 g de PN y ≥ 37 semanas de EG (excluidas formas hemolíticas).

(2) En ictericias hemolíticas ver indicaciones específicas de ET en la pauta correspondiente.

(3) FT+5 significa que debe practicarse la ET si la bilirrubina total es superior en 5 puntos a los valores de indicación de FT.

Figura 2.18.5. Protocolo sobre indicaciones de fototerapia (FT) (Hospital Clínico-Maternidad-Hospital San Juan de Dios, Barcelona).

nismo con posibilidad de estrés oxidativo y formación de radicales libres. Se ha descrito este tipo de alteraciones en las membranas de los hematíes y en moléculas fotosensibles como la riboflavina. Precisamente la oxidación de ésta es, junto con la producción endógena de óxido nítrico, la responsable del incremento del flujo sanguíneo cutáneo observado durante la fototerapia. Aunque parece que los posibles efectos secundarios no son importantes, destacan la *pérdida insensible de agua* a través de la piel y de las heces, la *diarrea*, que aparece en el 10% de los casos, con las siguientes características: acuosa, verdosa, pérdida acuosa fecal demostrada, aceleración del tránsito intestinal, deficiencia de lactasa (no confirmada últimamente) y una disfunción de la actividad del colon, posiblemente por una acción local de un *fotoproducto de la bilirrubina*. También aparecen, a veces, erupciones cutáneas, sobrecalentamiento o enfriamiento, *síndrome del "niño bronceado"* (polimerización de porfirinas mono y dipirroles circulantes en RN con colestasis y aumento de la bilirrubina directa), plaquetopenia, trastorno de la función plaquetaria y disminución de la riboflavina. Asimismo, se ha comprobado una estimulación de la síntesis de melanina y de vitamina D, y de ahí la posibilidad de hipercalcemia. En la experimentación se ha demostrado un efecto nocivo sobre el cartilago de crecimiento.

Técnica. Se colocará al RN desnudo, a excepción de la zona gonadal y con los ojos vendados, teniendo especial cuidado en cambiarlo de postura, controlar la temperatura, vigilar la presencia de una conjuntivitis y no interpretar un blanqueamiento del niño como un descenso de bilirrubina. El foco de luz, cuanto más cerca esté de la piel del niño, más efecto tendrá, pero se recomienda para cada equipo seguir las indicaciones del fabricante. La fototerapia intensiva utiliza cifras de radiación en la banda de 430 a 490 nm (usualmente 30 μW/cm²/nm o mayor) y aplicada a la máxima superficie corporal posible. Se suprimirá cuando los niveles de bilirrubina hayan descendido progresivamente hasta cifras consideradas

normales, en función de la edad, según el estado neonatal, previendo la posibilidad de que se presente un fenómeno de rebote durante las primeras 24 horas.

Inhibición de la síntesis de bilirrubina. En la degradación del grupo HEM intervienen dos reacciones enzimáticas que requieren la presencia de oxígeno y NADPH. La hemoxigenasa (HO) cataliza la primera de estas reacciones formando biliverdina IX alfa. Si se inhibe esta reacción mediante competición con análogos del HEM o inhibidores de la actividad de la HO se disminuirá la producción de bilirrubina. De todas las sustancias ensayadas para disminuir esta reacción, la más efectiva ha sido la *mesoporfirina de estaño* (SnMP). La SnMP actúa como inhibidor competitivo y se excreta sin metabolizar por la bilis. Dado su mecanismo de acción, su uso es sobre todo profiláctico normalmente en las primeras horas de vida y siempre antes de que la bilirrubina haya alcanzado niveles altos. Se ha demostrado especialmente útil en pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia por hemólisis y en el síndrome de Crigler-Najjar tipo I. En este último se han empleado dosis repetidas durante largos períodos de tiempo sin que se hayan descrito efectos colaterales. Habitualmente se administra una dosis de 4,5 mg/kg (6 μmol).

Existe un ensayo clínico que demuestra que una dosis única intramuscular de 6 μmol por kg de SnMP en 40 RN a término sanos, alimentados al pecho cuando alcanzan valores entre 15 y 18 mg/dL, evita la progresión de la ictericia y ninguno de los tratados superó los 19,5 mg/dL, no necesitando fototerapia. En el grupo control de las mismas características un 27% de los casos superaron este nivel y necesitaron fototerapia.

Activadores enzimáticos. Es sabido que la administración prolongada de determinados fármacos consigue incrementar la actividad de las enzimas, sobre todo de las hepáticas, que intervienen en su propio meta-

bolismo o en el de otras sustancias (inducción enzimática). El *fenobarbital* se ha mostrado como un potente inductor enzimático a nivel del retículo endoplásmico liso del hepatocito, en el RN y en el adulto. Por vía oral su acción es lenta (3 días) y no se limita al aumento de actividad de la glucuroniltransferasa en el hígado, sino que incrementa también la captación y la excreción, la primera por aumento en la síntesis de proteínas intrahepatocitarias, en especial la ligandina. Por esta acción lenta es más útil su uso como profiláctico. La dosis debe oscilar alrededor de 5 mg/kg/día. Se ha mostrado eficaz, como único tratamiento o coadyuvante, en las ictericias del prematuro, del RN de bajo peso, enfermedad hemolítica y en las formas leves (tipo II) de ictericia grave familiar no hemolítica. Otros métodos de inducción enzimática son el uso del clofibrato, que induce la glucuroniltransferasa, y la síntesis de proteína Z transportadora. De menor interés se citan el dicofano, la dietilnicotinamida, la niketamida, más indicada en neonatos deprimidos a 50-100 mg/kg/día, y la uridindifosfoglucoasa (UDPG). La heroína también tiene esta acción, por lo que niños nacidos de madres drogadictas no suelen manifestar ictericia.

Quelantes. Para la eliminación de la bilirrubina, en especial la indirecta, aparte de la exanguinotransfusión se han aconsejado algunas sustancias que se unen a ella: *resina de colestiramina* por vía oral (4 gramos al día), *carbón animal activado*, *penicilamina* también por vía oral, pero se prefiere habitualmente la administración de *agar* al 1%.

Albúmina sérica humana. En los RN, sobre todo prematuros, la administración por vía venosa, lenta, de albúmina humana, en dosis de 1 g/kg, puede ser útil para disminuir el efecto tóxico de la bilirrubina. Se usará, especialmente, antes o durante la exanguinotransfusión para remover la bilirrubina tisular. Está contraindicada en las situaciones con presión venosa central elevada, pues su principal efecto secundario es producir una hipervolemia. También se contraindica en el síndrome de pérdida capilar, ya que puede favorecer la salida de líquido al espacio intersticial y empeorar el cuadro clínico.

Exanguinotransfusión. Siempre que la bilirrubina sérica sobrepase los valores indicados en la Figura 2.18.5, está indicada una transfusión de recambio, a veces repetida (véase cap. 2.21). La evidencia del efecto

favorable de otros métodos terapéuticos hace que actualmente pocas veces sea preciso actuar de forma urgente inmediatamente después del parto. Casi siempre es posible un período de observación en el que se administra fototerapia intensiva e inmunoglobulinas si se trata de enfermedad hemolítica Rh o ABO y cada 4-8 horas se hace una nueva determinación de bilirrubina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Subcommittee of hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Bhutani UK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of predischage hocer-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6.
- Carbonell X, Botet F, Figueras J et al. Prediction of the hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001; 90: 166-70.
- Ip S, Cheng M, Kulig J et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 113-21.
- Jiménez R, Krauel X. Ictericia del recién nacido. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 165 (con citas bibliográficas de años previos).
- Kevin N. Neonatal jaundice. En: Remmie JM, Robertson NRC. Textbook of Neonatology. 3ª ed. Edimburgo: Ed Churchill Livingstone, 1999. p. 715 y ss.
- Labrune P. Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Arch Pediatr* 1999; 51: 1162.
- Maisels MJ. Jaundice. En: Avery's. Neonatology Pathophysiology and management of the newborn. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Maisels MJ, Ostrea ES jr, Touch S et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004; 113: 1638-45.
- Martínez JC, García HO, Othegny LE et al. Control of severe hyperbilirubinemias in full term newborns with the inhibitor of bilirubin production SN-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999; 103: 1.
- Rodríguez JM, Figueras J. Ictericia neonatal. En: Vento M, Moro M. De guardia en neonatología. Madrid: Ergon, 2003. p. 479.
- Sures HG, Martin CL, Sol R. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD004207.
- Vitek L. Impacto de la bilirrubina sérica en las enfermedades humanas. *Pediatrics* (ed. esp.) 2005; 59: 269-70.

2.19 Ictericia nuclear

M. García del Río

El término *ictericia nuclear* o *kernicterus*, de *kern* = núcleo e *icterus* = amarillo, término acuñado por Schmorl en 1904, define alteraciones anatomopatológicas que se caracterizan por el depósito de pigmentación amarilla en regiones específicas del encéfalo, ocasionada por la bilirrubina no conjugada libre. Aunque la hiperbilirubinemia es una situación necesaria, no siempre es suficiente para explicar la ictericia nuclear. *Encefalopatía bilirrubínica* define el amplio espectro de manifestaciones clínicas consecuencia de los efectos de la bilirrubina no conjugada libre sobre el SNC. En la práctica se usa el término ictericia nuclear o kernicterus para agrupar las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas. En los últimos años existe un resurgimiento de este problema, que había descendido de forma drástica gracias básicamente a la prevención de la isoimmunización Rh y a tratamientos destinados a controlar la hiperbilirubinemia como fototerapia y exanguinotransfusión. Hoy se admite que no es sólo una complicación de la ictericia grave familiar o de la enfermedad hemolítica neonatal, sino que también se puede producir por la

ictericia precoz y prolongada del prematuro, por todas las ictericias graves del RN, sea cual sea la causa, e incluso se ha descrito en el RN de peso normal con ictericia dentro de los límites "fisiológicos", pero con paso de bilirrubina al sistema nervioso por diversos motivos. Todo esto ha hecho que se reavive el interés por los mecanismos de la neurotoxicidad provocada por la bilirrubina.

NEUROTOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA

Es tóxica tanto *in vivo* como *in vitro*, pero el conocimiento del mecanismo íntimo de la neurotoxicidad en el organismo humano aún no es bien conocido.

Ingreso de la bilirrubina en el cerebro. Normalmente existe entrada y salida de bilirrubina libre de forma constante en el cerebro, pues al tener naturaleza lipofílica le permite tener acceso a los tejidos al atravesar las membranas fosfolípídicas; esta característica es la que parece que permite el paso de la barrera hematoencefálica a la bilirrubina. Se ha demostrado que elevaciones moderadas de bilirrubina sérica pueden producir cambios en el comportamiento del RN: apatía, somnolencia o irritabilidad, e incluso cambios en la respuesta evocada auditiva del tronco encefálico, alteraciones que son reversibles y van desapareciendo conforme desciende el dintel de bilirrubina. El paso de bilirrubina al cerebro puede que ocurra por un aumento importante en el suero de bilirrubina libre, que habitualmente se

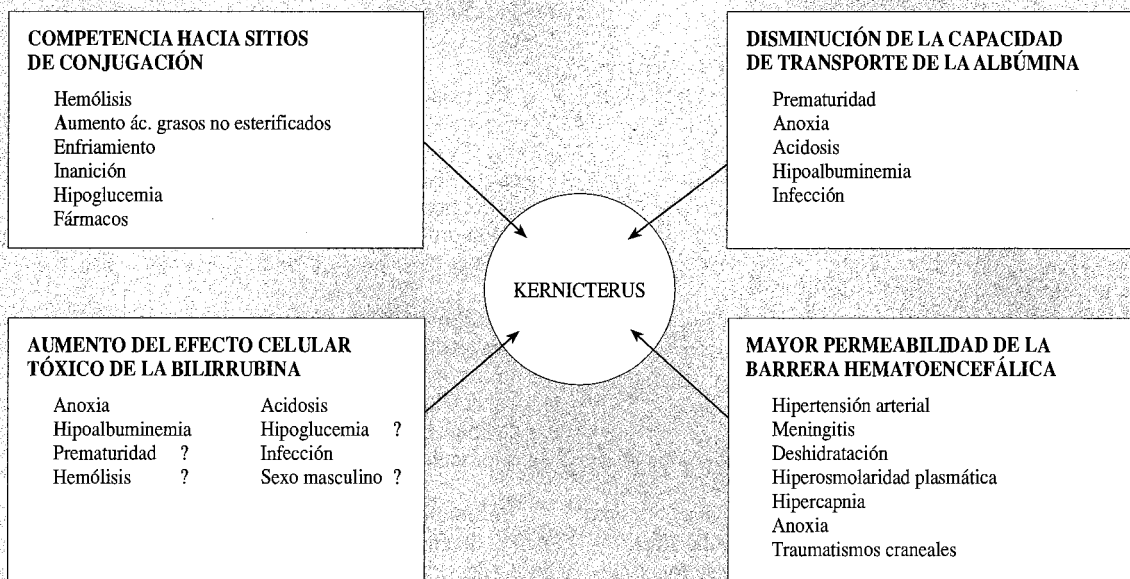


Figura 2.19.1. Esquema patogénico del kernicterus.

Cuadro 2.19.1. Fármacos que pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina

Aminofilina	Diazepam
Cafena	Salicilatos
Carbenicilina	Sulfadiazina
Cefmetazol	Sulfametoxazol
Cefonicida	Sulfisoxazol
Cefotetán	Moxalactam
Ceftriaxona	Novobiocina
Cloxacilina	

produce de una forma rápida y hace que se impregne el SNC, dando origen a la ictericia nuclear genuina. También puede existir entrada de bilirrubina unida a la albúmina, además de la bilirrubina libre, cuando la barrera hematoencefálica está dañada o en los primeros días de la vida en que no funciona de modo pleno, en especial en los RN prematuros, presentando un aumento de permeabilidad pasiva. En estos casos la toxicidad, para el SNC, requerirá la disociación de la bilirrubina de la albúmina en la célula o en su membrana.

En definitiva, todo lo que altere de forma negativa la conjugación, disminuya la capacidad de transporte de la albúmina, perturbe la función de la barrera hematoencefálica o aumente el efecto tóxico, favorecerá la impregnación del sistema nervioso central por la bilirrubina. Existen, por tanto, una serie de factores que potencialmente aumentan la entrada de la bilirrubina al cerebro (Fig. 2.19.1).

Toxicidad de la bilirrubina

La unión de la albúmina a la bilirrubina ejerce un efecto protector, pero puede suceder que se rompa esta unión, como ocurre con algunos fármacos, produciéndose un efecto tóxico (Cuadro 2.19.1). Un gramo de albúmina puede unir 8 mg de bilirrubina (cociente molar 1), el RN a término sin patología con 3 g de albúmina por dL puede unir al menos teóricamente 25 mg/dL de bilirrubina siendo, por tanto, en teoría, poco probable que sufra lesiones neurológicas, aunque cabe la posibilidad de alteraciones en la función auditiva. La bilirrubina es un ácido débil y cuando existe acidosis metabólica o respiratoria aumenta la bilirrubina libre. En la prematuridad existe una mayor predisposición a la encefalopatía bilirrubínica, por disminución de la concentración de albúmina, la mayor frecuencia de acidosis y los trastornos de la barrera hematoencefálica.

Cuadro 2.19.2. Clínica de la ictericia nuclear

Encefalopatía bilirrubínica transitoria

Hipotonía. Reflejos primitivos débiles. Hipomotilidad
Irritabilidad o letargia. Trastornos de la deglución

Ictericia nuclear genuina

Conducta: Mal estado general. Apatía. Fiebre. Apnea
Reflejos primitivos muy débiles. Convulsiones

Tono muscular: Hipertonía o hipotonía grave
Opistótonos

Secuelas

Coreoatetosis. Retraso mental. Sordera parcial o completa
Displasia dentaria. Dificultad de movimientos oculares

Toxicidad de la bilirrubina en la célula nerviosa. Existen dudas sobre el mecanismo exacto por el cual la bilirrubina ejerce su efecto tóxico en la célula, pero se involucran –entre otras– alteraciones en la neurotransmisión, en la función mitocondrial y en la actividad enzimática. La bilirrubina inhibe *in vitro* la fosforilación de enzimas, algunas de las cuales son esenciales para la liberación de neurotransmisores; además, se han demostrado cambios en las membranas de las células, que participan en la transmisión sináptica, en presencia de bilirrubina más o menos elevadas. Algunos estudios indican que la bilirrubina precipita en las membranas fosfolípidicas, lo que conllevaría una disfunción mitocondrial posterior. Asimismo existen hipótesis que indican que la bilirrubina se une a receptores de enzimas específicas disminuyendo su actividad de forma importante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Prácticamente todas las estructuras del SNC están afectadas en la *ictericia nuclear*. La superficie cerebral suele tener una coloración amarilla pálida y las áreas más comúnmente pigmentadas por la bilirrubina son: los ganglios basales (en especial núcleos subtalámicos y globo pálido), el hipocampo, los núcleos cerebelosos (de forma especial el dentado), los núcleos olivares inferiores, las células del asta anterior de la médula espinal, los núcleos de los pares craneales (vestibular, motor ocular común, coclear y facial) y formación reticular de la protuberancia. Posteriormente se pueden observar pérdidas de neuronas, gliomatosis y cicatrices.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es muy raro observar la clínica antes de las 36 horas de vida, posiblemente porque los niveles de bilirrubina no son todavía suficientemente elevados. Sus manifestaciones clínicas se resumen en el Cuadro 2.19.2.

Encefalopatía bilirrubínica transitoria

Se caracteriza por hipotonía, ausencia o disminución transitoria de los reflejos primarios, irritabilidad o letargia, succión pobre, trastornos de la deglución y disminución de la motilidad. Son signos variables en su intensidad y asociación, y desaparecen generalmente sin dejar secuelas cuando disminuyen los niveles séricos de bilirrubina. No se aprecian los signos clásicos de la ictericia nuclear. Puede dejar hipoacusia neurosensorial y, en la edad escolar, son posibles los trastornos neuropsíquicos menores.

Ictericia nuclear genuina

Suele aparecer del quinto al octavo día, caracterizada por gran afectación del estado general, apatía, vómitos, edemas, dificultad para administrar alimento, globos oculares fijos, con tendencia a presentar el "signo de sol en el oco", trastornos importantes del tono muscular (hipertonía, que es reemplazada posteriormente por hipotonía), opistótonos creciente, a menudo convulsiones, con frecuencia fiebre por la afectación encefálica, bradicinesia, llanto agudo, movimientos atetósicos y desaparición o atenuación de los reflejos primitivos. Como manifestación final surgen, con frecuencia, trastornos respiratorios, respiración irregular y entrecortada, y crisis de apnea. Muchos de los RN que presentan este cuadro mueren al final de la primera semana o hacia el décimo día. La presentación clínica en el RN prematuro suele ser menos llamativa y de aparición algo más tardía que en el RN a término.

Secuelas

La mayor parte de los RN que sobreviven presentan más tarde, generalmente entre el primer y tercer año de vida, las secuelas propias de la ictericia nuclear: parálisis cerebral con coreoatetosis, temblores, balismo, lo que puede desarrollarse de forma precoz alrededor de los 18 meses de vida, pero puede aparecer también tardíamente, alrededor de los 7-9 años; sordera o hipoacusia neurosensorial parcial o completa, cuya causa principal es la lesión de los núcleos cocleares, describiéndose también afectación del sistema auditivo periférico; retraso mental con alteración de la función cognoscitiva; displasia dentaria (más del 70% van a tener hipoplasia del esmalte) y dificultad para los movimientos verticales oculares por paresia del recto superior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico es difícil, pues los signos neurológicos inicialmente son indistinguibles de los de la asfixia, hipoglucemia, hemorragia intracraneal, sepsis, metabolopatías y cualquier otra alteración sistémica del RN. Asimismo, no se conoce el nivel de bilirrubina que se pueda considerar inocuo y, por tanto, qué cifra de bilirrubina no conjugada libre tiene efectos tóxicos para un determinado RN. En teoría no parece probable que un neonato a término sano y en ausencia de hemólisis padezca ictericia nuclear, a partir del tercer día de vida, con niveles de bilirrubina total inferiores a 25 mg/dL. No ocurre así con los pretérmino pues, cuanto más inmaduros son, más riesgo tienen de padecer ictericia nuclear con cifras mucho más bajas. También se desconoce el tiempo de exposición a la hiperbilirrubinemia que se necesita para producir el efecto tóxico. Debido a esta dificultad diagnóstica se buscan datos que puedan ser predictores de encefalopatía o que confirmen la lesión ya establecida:

Concentración de albúmina. Su descenso proporciona información importante sobre el riesgo de toxicidad de la bilirrubina.

Determinación de la bilirrubina libre. Las cifras de bilirrubina libre poseen mayores sensibilidad y especificidad que las cifras de bilirrubina total para predecir ictericia nuclear. Con cifras de bilirrubina libre menores

de 0,8 µg/dL en RN de muy bajo peso y menores de 1 µg/dL en RN mayores de 1.500 gramos, parece que la encefalopatía bilirrubínica es inexistente.

Potenciales auditivos evocados del tronco cerebral. Es un método preciso y no agresivo que reconoce los posibles efectos de la hiperbilirrubinemia libre e ictericia nuclear sobre las vías auditivas. Existe muy buena correlación entre las alteraciones de los potenciales auditivos evocados del tronco cerebral y los niveles de bilirrubina libre. La normalidad de la prueba de otoemisiones y alteraciones de la respuesta de los potenciales evocados es patognomónica de hipoacusia neurosensorial.

Estudio del llanto. El avance tecnológico ha hecho posible estudiar las características del llanto agudo en la ictericia nuclear y su buena correlación con los hallazgos de los potenciales auditivos evocados. En el llanto intervienen los músculos de la laringe, faringe, tórax y cuello, por lo que las posibles lesiones de los nervios craneales o núcleos que controlan estos músculos darían como resultado un llanto anormal.

Resonancia magnética. Por lo general, las imágenes de RM confirman el diagnóstico de ictericia nuclear. Su imagen típica es una señal de alta densidad bilateral y simétrica en el globo pálido. También, a veces, se puede observar en el hipocampo y el tálamo. Se están efectuando estudios sobre el metabolismo de los ganglios basales, con RM espectroscópica, para aumentar los conocimientos de la afectación neuronal por hiperbilirrubinemia grave neonatal.

PRONÓSTICO

Cuando existen signos neurológicos evidentes, el pronóstico es malo. Una gran parte de estos RN que los presentan fallecen y de los que sobreviven, un tanto por ciento elevado van a quedar con afectación grave. Esta afectación puede disminuir en intensidad en los 2-3 primeros meses de vida, puede incluso parecer que existe una recuperación pero, posteriormente y durante el primer año, reaparecen los signos, ya de forma progresiva, hasta el tercer año aproximadamente, en que se establece el síndrome neurológico completo. En los casos leves el síndrome se puede caracterizar exclusivamente por una incoordinación débil, hipoacusia o lo que se denomina, quizás incorrectamente, "síndrome de lesión cerebral mínima" o "disfunción cerebral mínima". Aunque raramente, las secuelas de la ictericia nuclear también pueden padecerla niños que no presentaron signos evidentes de encefalopatía bilirrubínica en el período neonatal.

PREVENCIÓN

Las principales medidas preventivas a tener en cuenta son: 1) identificación de los RN con riesgo de padecer hiperbilirrubinemia y tratamiento correcto de ella; 2) aplicación de las medidas de prevención de las ictericias hemolíticas, en especial la isoimmunización Rh; 3) efectuar el tratamiento adecuado de todas y cada una de las alteraciones que puedan favorecer el riesgo de toxicidad de la bilirrubina (Fig. 2.19.1); 4) interrumpir cualquier medicación que pueda interferir la unión de la bilirrubina a la albúmina (Cuadro 2.19.1); 5) valorar el alta precoz de los RN de las maternidades ya que es un factor importante de riesgo para la aparición de la ictericia nuclear. Si se efectúa el alta precoz (antes de las 48 horas de vida) habrá que tener en cuenta (debido a que habitualmente los RN alcanzan el nivel máximo de bilirrubinemia a partir de las 36 horas de vida) dos recomendaciones importantes: citar a las 24 horas del alta, para control de bilirrubina (si existió necesidad de efectuar niveles de bilirrubinemia en ese momento y las cifras no eran indicativas de fototerapia), así como continuar con controles hasta comprobar que no existe tendencia ascendente de dichos niveles y que sea valorado por un pediatra al segundo/tercer día de salir del hospital; 6) si los RN a término son dados de alta con cifras de bilirrubina igual o mayor a 18 mg/dL y están alimentados con leche materna, se debe aconsejar la sustitución por leche de fórmula durante 2-3 días, hasta demostrar el descenso de los niveles. Al reanudarse la alimentación materna es necesario

que sea controlado por un pediatra. Existe la alternativa de no suspender la alimentación materna siempre que no exista hipogalactia (pérdida de peso excesiva), aumentando la frecuencia de las tomas; pero si se confirma el ascenso de los niveles de bilirrubinemia se aconsejará la sustitución de la lactancia materna por leche de fórmula y se actuará como se ha indicado anteriormente.

TRATAMIENTO

Constará de: 1) al igual que el de la ictericia neonatal (véase cap. 2.18), de una serie de medidas para disminuir la cifra de bilirrubinemia (fototerapia, activadores enzimáticos, exanguinotransfusión); 2) de medidas encaminadas a tratar algunas de las manifestaciones clínicas que aparecen en el transcurso de la ictericia nuclear genuina (convulsiones, apneas, vómitos); 3) en el período de secuelas el niño necesitará de un equipo multidisciplinario (pediatra, neuropediatra, psicólogo, pedagogo, logopeda, rehabilitador) para afrontar sus problemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirrubinemia. Management of hyperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.

- Blackmon LR, Fanaroff AA, Raju NK. Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development Conference Executive Summary. *Pediatrics* 2004; 114: 229-33.
- Cruz M, Pedrola D. Parálisis cerebral infantil. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1734-44.
- Groenendaal F, Van der Grond J, Vries L. Cerebral metabolism in severe neonatal hyperbilirrubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 291-4.
- Ip S, Lau J, Chung MS et al. Hiperbilirrubinemia and kernicterus: 50 years later [commentary]. *Pediatrics* 2004; 114: 263-4.
- Jiménez R, Krauel X. Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia). En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 165-81.
- MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Toxicidad de la bilirrubina, encefalopatía e ictericia nuclear (kernicterus). En: Ballard T. Tratado de neonatología de Avery. 7ª ed. Madrid: Ed Harcourt, 2000. p. 1008-13.
- Maisels MJ. Hiperbilirrubinemia neonatal. En: Fanaroff K. Cuidados del recién nacido de alto riesgo. 5ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2001. p. 359-400.
- Rodríguez R. Kernicterus. En: Rodríguez R. Manual de Neonatología. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2001. p. 264-73.
- Rodríguez Miguélez JM, Figueras J. Ictericia neonatal. En: Vento M, Moro M. De guardia en Neonatología. Madrid: Ergon, 2003. p. 479-90.
- Ruud Hansen TW. Mecanismos de toxicidad por bilirrubina: repercusiones clínicas. *Clin Perinatol* 2002; 4: 751-76.

2.20 Colestasis neonatal. Hiperbilirrubinemias conjugadas

M. López-Santamaría, J.A. Tovar

Las hiperbilirrubinemias conjugadas pueden ser debidas en primer lugar a una obstrucción del flujo biliar. Se trata de las ictericias obstructivas del RN por obstáculo al flujo biliar, sea intrínseco (agenesia, atresia, estenosis, obstrucción intraluminal) o extrínseco (compresión). También se denominan ictericias colestásicas.

ATRESIA DE LAS VÍAS BILIARES

Es la causa más frecuente de hiperbilirrubinemia conjugada en el período neonatal, la principal indicación de trasplante hepático en el niño (40-60% del total) y un cuadro responsable de gran número de fallos hepáticos, a pesar de los intentos de restablecimiento del flujo biliar con intervenciones quirúrgicas. Su incidencia se estima entre 1 de cada 8.000 a 15.000 nacidos vivos, lo que supone aproximadamente una media de 40-50 casos nuevos por año en España.

Etiopatogenia. Abandonado el concepto de malformación congénita como origen de la enfermedad, se considera como un proceso inflamatorio-esclerosante, que primero lesiona y, finalmente, destruye una vía biliar extrahepática previamente desarrollada, y que durante algún tiempo ha sido normal. Se trata además de un proceso panductal, que afecta tanto a la vía biliar extrahepática como a la intrahepática, y dinámico, lo que explicaría la evolución progresiva para desarrollar un daño hepático irreversible y una insuficiencia hepática terminal, incluso en muchos casos

en los que se consigue un adecuado restablecimiento del flujo biliar mediante la operación de Kasai. Aunque se desconoce la causa, existen indicios que sugieren que la atresia biliar puede no ser una única entidad y que, por el contrario, es el fenotipo común resultante de una serie de agresiones diferentes, no necesariamente autoexcluyentes. De acuerdo con estudios experimentales y epidemiológicos, se supone que la atresia biliar puede tener una base genética (predisposición a desarrollar la enfermedad), infecciosa (especialmente vírica) o inmunológica. Actuarían como sustrato, al menos en algunos casos, la inmadurez metabólica, inmunológica y hepática propia del RN, que provocaría respuestas exageradas o aberrantes ante determinados agentes etiológicos, hoy día desconocidos. En las formas asociadas a malformaciones congénitas, existen datos que apoyan la hipótesis de un defecto en la morfogénesis y diferenciación de la vía biliar (malformación de la placa ductal).

Clínica. La enfermedad es algo más frecuente en niñas y cursa con hiperbilirrubinemia conjugada, acolia y coluria, presentes desde el nacimiento o, más frecuentemente, a partir de las primeras semanas de vida. Habitualmente incide en niños nacidos a término, que inicialmente se alimentan y engordan normalmente, pero que progresivamente se desnutren como consecuencia del daño hepático y déficit de vitaminas liposolubles. Existe hepatomegalia importante desde el inicio, palpándose el hígado de consistencia dura (Fig. 2.20.1). La esplenomegalia es más variable, y se relaciona con la hipertensión portal que se desarrolla en fases más evolucionadas. Los síntomas tardíos de la enfermedad están en relación con la gravedad del daño hepático e hipertensión portal secundaria, e incluyen hemorragias, principalmente de origen gastrointestinal (varices esofágicas habitualmente), ocasionadas por déficit de síntesis hepática de factores de coagulación (protrombina principalmente), ascitis, desarrollo de circulación colateral e insuficiencia renal (síndrome hepatorenal). En ausencia de tratamiento, la tendencia natural de la enfermedad es hacia cirrosis biliar y muerte antes de los dos años de vida, habitualmente por insuficiencia hepática, hemorragia o infección.

En cuanto a la forma de presentación, se describen dos formas clínicas, la *forma postnatal*, más frecuente (65-90% de los casos), caracterizada por un período libre de varias semanas entre la ictericia fisiológica del RN y el comienzo de la ictericia conjugada, por la presencia de vestigios de estructuras biliares en el ligamento hepatoduodenal demostrable durante la laparotomía y la infrecuencia con que se asocia a otras mal-

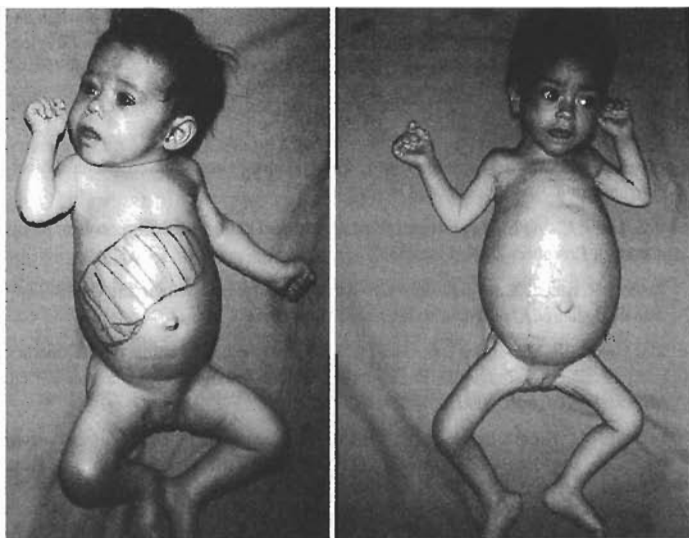


Figura 2.20.1. Atresia de vías biliares sin tratamiento quirúrgico:
a) hepatomegalia intensa, dura y precoz. La esplenomegalia y la afectación del estado general son tardías; b) ascitis y otros síntomas de cirrosis hepática biliar.

formaciones. La *forma embrionaria o fetal* ocurre entre un 10 a un 35% de los casos, y se caracteriza por ausencia de intervalo libre tras la ictericia fisiológica, por la ausencia de vestigios de vías biliares en el ligamento hepatoduodenal, y por la asociación con otras malformaciones, muchas de ellas relacionadas con alteraciones de la simetría corporal formando un espectro conocido como *síndrome de polisplenia*, que incluye polisplenia, asplenia (más infrecuente) y situs inverso (abdominal o total).

Diagnóstico. Además de la atresia biliar, son diversas las causas que pueden producir colestasis en el período neonatal, y que deben ser descartadas. Entre ellas, el déficit de α -1-antitripsina, fibrosis quística, infecciones congénitas (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple –TORCH–, varicela neonatal), infecciones por virus hepatotropos (A, B y C), (virus entéricos especialmente echovirus, *Coxsackie*, adenovirus, virus de inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, herpes virus humano-6 y paramixovirus). Asimismo, sífilis congénita, infecciones bacterianas localizadas o sistémicas, hipotiroidismo e hipopituitarismo, galactosemia y tirosinemia (véase cap. 2.18).

Hay algoritmos diagnósticos dirigidos a discriminar a los niños con alto índice de sospecha de la enfermedad, y que deben ser explorados quirúrgicamente para la práctica de una colangiografía intraoperatoria y eventual portoenteroanastomosis (operación de Kasai), de aquellos en los que se puede evitar la exploración quirúrgica. Una característica común de todos los algoritmos ha de ser la prontitud en la obtención de todas las exploraciones, ya que la precocidad con que se realice la intervención quirúrgica está relacionada con el éxito de la intervención, siendo además la única variable que puede ser modificada. La batería de determinaciones y exploraciones diagnósticas incluye:

Bioquímica hepática. Es poco específica, ya que todas las colestatias infantiles cursan con grados variables de daño hepatocelular. Existe hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de las aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina y γ -glutamil transpeptidasa.

Ultrasonografía hepática. Permite descartar otras causas obstructivas como el quiste de colédoco y el síndrome de bilis espesa, pero es también poco específica en el diagnóstico de atresia biliar. La existencia de una vesícula biliar pequeña y de paredes gruesas, así como ausencia de visualización de las vías biliares extrahepáticas, son signos sugestivos, aunque en un 25% de niños afectados la exploración es interpretada como normal. Recientemente se ha descrito el *signo de la cuerda triangular*, como específico de la enfermedad. Consiste en la visualización de una estructura hiperecogénica inmediatamente por encima de la bifurcación portal, que representa el vestigio fibroso de las vías biliares.

Biopsia hepática percutánea. Asociada a la exploración clínica y observación de las características de las heces, la biopsia percutánea permite identificar la mayoría de los casos con una sensibilidad del 95%, evitando laparotomías innecesarias en casos de colestasis intrahepáticas. Son signos habituales la existencia de proliferación ductal, trombos biliares intracanaliculares e intracelulares, edema de tractos portales en fases iniciales seguido de fibrosis portal. Un 25 a 40% de los casos muestran infiltrado inflamatorio en los espacios porta y transformación giganto-celular de los hepatocitos, indistinguible de la que se produce en la hepatitis neonatal.

Gammagrafía hepática. Se practica usando análogos del ácido iminodiacético marcados con tecnecio radioactivo. En la atresia biliar la función hepatocitaria está intacta al principio de la enfermedad, por lo que la captación hepática es normal, no visualizándose excreción intestinal del trazador. La administración oral de fenobarbital (5 mg/kg/día) 3-5 días previos a la exploración, estimula la excreción biliar e incrementa considerablemente la sensibilidad del procedimiento.

Otras exploraciones. El *sondaje y aspiración duodenal* son, rara vez, utilizadas en países occidentales, aunque está ampliamente difundida en Japón, en donde se refiere un 98% de eficacia, asociada a la administración de un marcador radioactivo, y midiendo la radioactividad en el contenido de aspirado duodenal. La *laparoscopia*, que permite inspeccionar la vesícula y conductos biliares, así como la colangiografía han sido usadas ocasionalmente, así como la *pancreático-colangiografía endoscópica retrógrada*. El papel de la colangiorresonancia no ha sido aún suficientemente evaluado.

TRATAMIENTO

Los dos únicos procedimientos que han demostrado ser eficaces son quirúrgicos: la *portoenteroanastomosis* y el *trasplante hepático*. Con el primero de los procedimientos (*operación de Kasai*) se consigue el restablecimiento completo del flujo biliar en un 40-50% de los casos, con desaparición de la ictericia. Se trata de un signo de buen pronóstico, pues es requisito imprescindible para alcanzar supervivencias a largo plazo. Los niños en los que no se consigue un adecuado drenaje biliar del intestino evolucionan hacia enfermedad hepática terminal antes del primer año de vida, y la única alternativa en ellos es el trasplante hepático. En estos casos es habitual el uso de técnicas alternativas de trasplante hepático (reducción hepática, bipartición o *split* así como uso de injertos procedentes de donante vivo), dada la escasez de donantes adecuados para trasplantar a este tipo de niños, habitualmente de corta edad y bajo peso.

Los *episodios de colangitis* son frecuentes en niños tratados con éxito tras la operación de Kasai, especialmente durante el primer año postcirugía, y producen un deterioro brusco y, en ocasiones, irreversible de la función hepática. El concepto de infección ascendente por emigración de gérmenes intestinales intraluminales explica, sólo en parte, el cuadro, pudiendo estar ocasionada por infecciones a través de la circulación portal, o incluso se ha sugerido que pudiera tratarse de cuadros de reactivación del componente intrahepático de la enfermedad. El tratamiento es empírico, y se basa en antibioterapia de amplio espectro.

Con el tiempo, muchos enfermos que restablecen un flujo biliar adecuado evolucionan a largo plazo hacia *hipertensión portal* y *enfermedad hepática progresiva*, en parte como consecuencia de la obstrucción biliar previa a la cirugía, pero también por progresión del componente intrahepático de la enfermedad. En qué medida cada una de estos factores contribuye al daño hepático e hipertensión portal es un asunto aún no suficientemente clarificado. La hipertensión portal es de tipo sinusoidal, y es consecuencia de la progresión de la fibrosis hepática. Se trata de un signo de mal pronóstico, pues indica un grado importante de deterioro de la función hepática, que puede no ser evidente por la clínica, calidad de vida del enfermo y datos de laboratorio, dada la gran reserva funcional del hígado. Cuando aparece, es *indicación de trasplante hepático*. Un cuadro de hipoxia con disnea, cianosis, dedos en palillo de tambor, etc. puede también aparecer a largo plazo, y es consecuencia del desarrollo de *shunt* intrapulmonares que cortocircuitan la circulación menor. Este

cuadro, conocido como *síndrome hepatopulmonar*, es también frecuente en otras enfermedades crónicas del hígado, y es indicación de trasplante hepático. El desarrollo de hipertensión pulmonar, así como la aparición de tumoraciones malignas (hepatomas y colangiocarcinomas) han sido también descritos como complicaciones tardías.

Los malos resultados obtenidos con la operación de Kasai, junto al éxito del trasplante hepático con supervivencias en niños próximas al 95% a 5 años, han arrojado la duda sobre si el trasplante hepático debiera ser el tratamiento inicial de la atresia biliar. No obstante, actualmente la oferta de donantes cadavéricos es insuficiente para cubrir las necesidades de órganos para trasplante, problema que tiende a agravarse con el tiempo. Además, son aún desconocidas las complicaciones a largo plazo (varias décadas) del trasplante hepático, así como los riesgos derivados de una inmunosupresión prolongada. Por ello la *portoenteroanastomosis* (operación de Kasai) y el trasplante hepático, más que técnicas rivales, son consideradas actualmente como complementarias, siendo precisamente el uso secuencial y combinado de ambas técnicas, lo que ha contribuido a que el pronóstico a largo plazo sea excelente.

Agnesia intrahepática de vías biliares

Se diferencia por el curso más atípico (ictericia variable, heces cambiantes) y más benigno, dado que suele tratarse de una hipoplasia, lo que permite una larga supervivencia. La ictericia aparece en el mismo momento y es igualmente persistente, pero suele haber menos hepatomegalia. A menudo cuando el curso es prolongado surge xantomatosis cutánea, que fluctúa según el contenido lipídico del suero. La anatomía patológica muestra ausencia de conductos biliares en el parénquima hepático. Los capilares biliares están dilatados y contienen tapones de bilis impactada. No hay pericolangitis y la fibrosis es mínima. La evolución a cirrosis es lenta. El diagnóstico diferencial con las ictericias pseudoobstructivas es más difícil. Hay que distinguir los cuadros de *hipoplasia ductular aislada*, de los que asocian otras anomalías, es decir, la *hipoplasia ductular sindrómica*, que incluye:

Enfermedad de Byler. Cursa con grave ictericia obstructiva, presentación familiar, disminución de los conductos biliares intrahepáticos y evolución rápida mortal. Se caracteriza por cifras bajas de gamma-glutamyl transpeptidasa y es una enfermedad genética localizada en 18q12.

Síndrome de Alagille. En la *displasia arteriohepática* existe hipoplasia ductal asociada a facies característica (frente prominente, hipertelorismo), malformaciones vasculares (hipoplasia o estenosis de la arteria pulmonar), malformaciones vertebrales y retraso en el desarrollo psicomotor y mental.

Colestasis recurrente familiar. Existen formas benignas y asociadas con linfedema (*síndrome de Aagaens*).

Enfermedad poliquística hepatorenal. Asocia síntomas hepáticos y renales, con lesiones quísticas.

Síndrome de Zellweger. El *síndrome cerebrohepatorrenal* presenta, entre otras, anomalías cerebrales, intensa hipotonía, defectos faciales y oculares, quistes corticales renales y aumento de los depósitos de hierro.

Síndrome familiar de ictericia obstructiva. La colestasis va unida a enanismo, deficiencia mental, ataxia y manos peculiares, mostrando también la biopsia la escasez de conductos biliares intrahepáticos.

Déficit enzimáticos. La deficiencia de delta-4-3 oxisteroide-5beta reductasa y 3beta hidroxil C₂₇ esteroide de hidrogenasa isomerasa cursan con colestasis.

QUISTE CONGÉNITO DEL COLÉDOCO

La dilatación idiopática del colédoco es afección rara, que sólo en el 5% se manifiesta en el lactante pequeño, y de etiología oscura: defecto congénito de la pared, válvula mucosa o trayecto anómalo a través de

la pared duodenal. Puede existir ictericia obstructiva en el RN e incluso evolucionar hacia la cirrosis biliar, pero lo típico es que aparezcan los signos clínicos en niños mayores (véase cap. 15.31). La generalización de la práctica de ecografía prenatal en mujeres embarazadas ha hecho que actualmente muchos casos de quiste de colédoco sean diagnosticados prenatalmente. Aunque los niños estén asintomáticos y puedan permanecer en esta situación durante un período indeterminado, es práctica habitual el *tratamiento quirúrgico* ante la tendencia a malignización documentada en los quistes de colédoco. El momento en que se ha de realizar la cirugía es controvertido; lo recomendable es posponerlo hasta los 6 meses-1 año de vida.

SÍNDROME DE LA BILIS ESPESA O ICTERICIA PSEUDOObSTRUCTIVA (COLESTASIS NO ORGÁNICA)

Se observa en cualquier enfermedad hemolítica grave, pero especialmente en RN con eritroblastosis fetal que han sido tratados con transfusión intrauterina. Recientemente se han comunicado casos en pacientes sometidos a ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea): suele durar unas semanas y se considera secundaria a la hemólisis durante la ECMO. También se ha descrito en niños tratados con nutrición parenteral, diuréticos, o que han sufrido episodios de deshidratación, como consecuencia de la tendencia de estos cuadros y tratamientos a incrementar la viscosidad de la bilis y disminuir la solubilidad de sus sales. Este cuadro puede derivar en el desarrollo de coledolitiasis y coledocolitiasis. El síndrome de bilis espesa habitualmente se resuelve espontáneamente, aunque en ocasiones el desarrollo de complicaciones obliga al tratamiento quirúrgico.

Otras ictericias obstructivas neonatales

Tienen menos importancia las siguientes formas clínicas de colestasis de origen orgánico, con posible presentación neonatal:

Compresión extrínseca de vías biliares por adenopatías: se han descrito en casos de tuberculosis congénita, sífilis y enfermedad de Niemann-Pick. **Compresión por bridas peritoneales:** a veces son consecutivas a peritonitis fetal o neonatal, incluida la meconio-peritonitis, relacionada con mucoviscidosis. Esta afección conduce también a la ictericia por espesamiento biliar y fibrosis hepática. **Tumoraciones congénitas:** tanto hepáticas como extrahepáticas, a veces afectan a las vías biliares. **Páncreas anular:** predomina el cuadro de obstrucción duodenal, siendo rara la ictericia. **Pinzas vasculares congénitas:** a veces producen una estenosis incompleta, que se agrava por el espesamiento biliar.

HIPERBILIRRUBINEMIAS CONJUGADAS POR LESIÓN DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS

Prácticamente toda infección del RN puede cursar con ictericia. Las principales causas se resumen en el Cuadro 2.20.1.

Hepatitis neonatal idiopática

Llamada también hepatitis de células gigantes, tiene un destacado interés clínico por constituir una importante porción de casos de ictericia de aspecto obstructivo en esta edad, y presentar un cuadro clínico muy parecido al descrito en la atresia de vías biliares. Se cree que la hepatitis neonatal de células gigantes y la atresia de vías biliares pueden ser manifestaciones distintas de un mismo proceso patológico. En la histopatología se aprecian desorganización de la estructura lobulillar, fibrosis, infiltración de células gigantes y hematopoyesis extramedular. No hay proliferación significativa de conductos biliares. Un 34% de los RN con ictericia colestásica presentan este síndrome. Del resto, el 60% corresponde a la atresia de vías biliares y un 6%, a causas variadas.

Etiología. Se cree que su origen sea, probablemente, vírico. Es importante el diagnóstico diferencial con la atresia de vías biliares, ya que la evolución y, sobre todo, el tratamiento deben ser muy diferentes.

Cuadro clínico. A las 3-4 semanas está totalmente establecido un síndrome de ictericia obstructiva prolongada: las heces blancas revelan

Cuadro 2.20.1. Infecciones que pueden cursar con ictericia neonatal

Citomegalovirus
Rubéola congénita
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis no A, no B
Virus herpes simple
Coxsackie A9, B
Adenovirus
Reovirus tipo III
Virus Epstein Barr
Virus varicela zoster
Psitacosis
Infección bacteriana
Listeria
Treponema pallidum
Toxoplasma gondii
Malaria
SIDA
Tuberculosis

la acolia, aunque el laboratorio puede demostrar que se trata más bien de una hipocolia. La coluria es evidente. La hepatoesplenomegalia, con predominio de la primera, existe siempre. El estado general se mantiene relativamente bien en las primeras fases, pero a la larga puede sufrir las mismas alteraciones que en la atresia.

Laboratorio. Puede ayudar a diferenciar el cuadro de hepatitis del de atresia. En la hepatitis la bilirrubina suele disminuir después del ascenso inicial. La alfafetoproteína suele estar elevada, la prueba del rosa de Bengala y las pruebas radioactivas (PIPIDA) muestran mayor eliminación especialmente tras la administración de fenobarbital o colestiramina. Es importante descartar otras enfermedades capaces de provocar hepatopatía, como déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia, tirosinemia o enfermedad fibroquística. Algunos neonatos requerirán exploración quirúrgica (preferentemente laparoscopia), colangiografía y biopsia para establecer el diagnóstico.

Ictericia en las infecciones bacterianas

En estos procesos a veces interviene un *factor hemolítico*, por ejemplo, en la sepsis estreptocócica, o una *obstrucción biliar* verdadera cuando cursan con adenopatías en el pedículo hepático, pero casi siempre hay, además, una *alteración hepática*.

Hepatitis neonatal viral

Aunque a veces sigue otros cursos clínicos (formas ictericas fulminantes, anictéricas de curso agudo con ictericia discreta), evoluciona a menudo en este período con un cuadro pseudoobstructivo. El agente principal es el virus B de la hepatitis. También el virus A puede ser el responsable, así como otros virus, como el de la mononucleosis infecciosa, la infección herpética, los gripales, los enterovirus, el de la enfermedad de las inclusiones citomegálicas y el VIH (Cuadro 2.20.1). A veces hay antecedentes de hepatitis en la madre, pero su ausencia no permite rechazar esta causa. La *transmisión al feto*, cuando se trata del virus B se produce, sobre todo, durante el parto, aunque es posible a través del cordón umbilical o la leche, o simplemente por contacto (saliva) con la madre HBsAg positiva. Para más datos, véanse los capítulos de hepatitis (15.26 y 15.29).

Infección parasitaria. Para toxoplasmosis congénita, consultar los capítulos 2.24 y 10.13.

Ictericia tóxica

Incluye todas las ictericias patológicas motivadas por la acción tóxica de ciertos fármacos, como vitamina K₁, sulfisoxazol, novobiocina, clorpromazina, furosemida a altas dosis, oxitocina y otros ya citados. Algunos actúan por un mecanismo competitivo en la glucuronoconjugación,

como la cortisona, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, mentol, salicatos, isoniazida, etc. Igual mecanismo se ha atribuido a los detergentes fenólicos, utilizados como desinfectantes. El diazepam operaría a través de su disolvente, el benzoato sódico, que compite en la unión albúmina-bilirrubina.

Ictericia pseudoobstructiva por colestasis no inflamatoria

Su etiología puede ser adquirida o congénita. Se ha observado ictericia obstructiva en el curso de la *administración de algunos fármacos*, como la metiltestosterona, la toluendiamina, la isfenamina, la ajmalina y, sobre todo, la clorpromazina; se le ha denominado hepatitis tóxica, si bien la presencia de colestasis es más frecuente cuando hay, además, infección generalizada. El *déficit de alfa-1-antitripsina* (fenotipo PiZZ) es una posible causa, así como una *hiperpermeabilidad biliar anormal de los canalículos*, en cuya determinación podrían intervenir diversos factores: trastornos de la nutrición, intoxicaciones y reacción a medicamentos. En el RN esta situación se produce como consecuencia de un *trastorno funcional* de la excreción biliar, propio de la edad neonatal y favorecido por el escaso desarrollo de los capilares biliares, por la *deshidratación perinatal* y por otras causas menos conocidas (exceso de secreción de bilis anormalmente espesa, moco anormal). También se observa, a veces, como manifestación precoz de la FQ. La clínica es similar a la propia del síndrome de bilis espesa.

Hepatopatía por nutrición parenteral

La nutrición parenteral (NP) prolongada puede producir colestasis, daño intracelular que puede evolucionar a cirrosis y cáncer si se prolonga. La incidencia de colestasis en los neonatos con nutrición parenteral es inversamente proporcional a la edad de gestación. Hasta un 15% de los prematuros de menos de 32 semanas con NP presentan colestasis. Las soluciones de aminoácidos, dextrosa e hidrolizados de proteínas, pueden condicionar aumento de las fosfatasa alcalinas, hiperaminoacidemia, acidosis o hiperamoniemia y las soluciones de lípidos, aumento de la lipoproteína X. Además de una toxicidad directa por los componentes de las soluciones (fitoesteroles) y el desbalance del aporte de aminoácidos, se han invocado otros mecanismos: ausencia de elementos traza, endotoxinas, hipoxia crónica, toxinas liberadas por los catéteres centrales, hipersensibilidad a fármacos y falta de estimulación intestinal para la secreción biliar (se ha observado que la ingesta de pequeñas cantidades de nutrientes por vía enteral disminuye su frecuencia y gravedad). En las biopsias se demuestra estasis biliar en hepatocitos, canalículos y células de Kupffer, así como acúmulo de pigmento PAS positivo. Los hepatocitos están aumentados de tamaño y pueden tener varios núcleos. Hay infiltrado inflamatorio en los espacios porta, proliferación de conductos biliares y tejido fibroso pericelular, que puede evolucionar a fibrosis generalizada y cirrosis. El primer signo clínico suele ser la aparición de una hiperbilirrubinemia conjugada y hepatomegalia. Las pruebas de función hepática son anormales y, aunque la nutrición parenteral se interrumpa, pueden persistir siendo anormales durante varios meses. Para más datos véase el capítulo 11.8.

Errores congénitos del metabolismo

Dado que múltiples metabolopatías (Cuadro 2.20.2) pueden manifestarse como un síndrome de hepatitis colestásica, es muy importante que cuando se realice una biopsia hepática se congele una muestra a -70 °C para realizar los estudios etiológicos pertinentes.

Enfermedad de Dubin-Johnson

Es una afección hereditaria AR, consistente en una ictericia crónica por trastorno primitivo del hepatocito, que produce una *deficiencia en la pigmentoforesis* (transporte) de la bilirrubina conjugada. Los síntomas clínicos son escasos, ya que la ictericia aparece en el niño mayor (en el RN y lactante sólo en el 10% de los casos), evoluciona de forma crónica, no es intensa y no siempre se acompaña de síntomas funcionales, como dispepsia, astenia y fatigabilidad. En ocasiones, existe hepatomegalia discreta. Los *exámenes de laboratorio* confirman la existencia de hiperbilirrubinemia moderada (2-4 mg/dL), a veces más intensa, de predominio directo y con posible aumento discreto de la fosfatasa alcalina. La orina es oscura con bilirrubinuria constante o intermitente.

Cuadro 2.20.2. Enfermedades congénitas del metabolismo que pueden asociarse a trastorno hepático

Galactosemia
Fructosemia
Tirosinemia
Deficiencia de alfa-1-antitripsina
Fibrosis quística
Enfermedad de Niemann-Pick
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Wolman
Síndrome de Zellweger
Reticulosis eritrofagocítica
Hemocromatosis neonatal
Defecto de síntesis de ácidos biliares primarios

Las heces, unas veces son decoloradas y otras, normales. La prueba de eliminación de la bromosulfaleína (BSF) tiene un interés fundamental. Se considera bastante típico el aumento de excreción urinaria del isómero 1 de la coproporfirina. La prueba de depuración plasmática/minuto (dosificación del colorante en el plasma a los 10, 30, 45, 75 y 120 minutos) se caracteriza por un descenso rápido de la tasa sanguínea, con aumento secundario (rebote) desde los 45 hasta los 120 minutos. La *laparoscopia* mostrará un hígado de coloración oscura y la *biopsia hepática* pone en evidencia la existencia de un pigmento intrahepatocitario, en forma de gránulos muy pequeños de color ocre. Son más evidentes después de la coloración argéntica o el tricrómico de Masson. El pigmento está compuesto por lipofucsina y melanina. En el microscopio electrónico se han descrito alteraciones del polo biliar. La *patogenia* sería el déficit de una enzima, necesaria para el transporte y excreción de la bilirrubina conjugada. El pronóstico es favorable, aunque la ictericia dure toda la vida.

Enfermedad de Rotor

Es muy parecida al síndrome de Dubin-Johnson y da lugar a una ictericia crónica, no acompañada de hepatomegalia, que comienza en la infancia o al llegar la pubertad, pero que, excepcionalmente, puede presentarse ya en el período del RN, habiéndose comprobado en todos los RN disminución de los depósitos hepáticos de aniones. Le distingue del síndrome de Dubin-Johnson el hecho de que en los estudios histológicos del hígado no se aprecian pigmentaciones. De ahí que se la conozca también con el nombre de "ictericia crónica idiopática familiar no pigmentada". También ayudan a diferenciarlas la colecistografía, que sólo muestra captación en la enfermedad de Rotor, el test de la BSF, más alterado en esta enfermedad, y la excreción de coproporfirina I en orina, inferior al 80% en la enfermedad de Rotor. La hiperbilirrubinemia es también de tipo directo o conjugado y el mecanismo patogénico radicaría en un tras-

torno AR de la excreción hepatobiliar. Se ha descrito un fallo en el depósito hepático de las proteínas Y y Z.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA POR SOBRECARGA CRÓNICA DE BILIRRUBINA

Colestasis por enfermedad hemolítica. En la clásica eritroblastosis fetal está motivada por la reacción inflamatoria de las paredes de los conductos biliares, secundaria a la excesiva eliminación de bilis y formación de trombos. Interviene también la compresión por los focos hematopoyéticos hepáticos secundarios a la intensa hemólisis. Aparece rara vez complicando al MHN (*morbus hemoliticus neonatorum*) y otras ictericias hemolíticas de esta edad, como son: *deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa*, otras deficiencias enzimáticas de los eritrocitos (véanse caps. 2.22 y 18.3). *Esfereocitosis*, *eliptocitosis* y *picnocitosis* (véanse capítulos 2.22 y 18.3 de anemias hemolíticas). *Porfiria eritropoyética congénita* (véase cap. 12.10). En gran parte corresponde al síndrome de bilis espesa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Academia Americana de Pediatría. Subcommittee on neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 108: 764.
- Ahlfors CE. Bilirubin-albumin finding and free bilirubin. *J Perinatol* 2001; 213 (Suppl): 40.
- Bull LN, Roche E, Song EJ et al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagaens syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 994-9.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001; 138: 224-8.
- Cruz-Hernández M, Jiménez R. Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia). En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 187.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581.
- Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694.
- Jansen PLM, Muller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gnt* 2000; 47: 1-5.
- Jiménez R, Krauel X. Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia). En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 165 (autores del capítulo en la anterior edición).
- Kotb MA, Sheba M, El Koofy N et al. Evaluation of the "triangular cord sign" in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001; 108: 416-20.
- Miga D, Sokol RJ, MacKenzie T et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291-6.
- Van Mourik IDM, Beath SV, Brook GA et al. Long-term nutritional and neurodevelopmental outcomes of liver transplantation in infants aged less than 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 269-75.

2.21 Enfermedad hemolítica del recién nacido

S. Ansó-Oliván, M. Ferrer-Arriazu, A. Valls i Soler

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o eritroblastosis fetal ha sido una causa frecuente de fallecimiento neonatal, aborto recurrente y lesión cerebral permanente. Las medidas de prevención con

inmunoglobulina anti-D a las mujeres Rh (-) han hecho que sea una enfermedad excepcional y, en los casos en que aparece, hay un tratamiento efectivo de la misma, que incluye transfusión fetal en los casos más graves. En la actualidad, la incompatibilidad ABO es la causa más frecuente. Esta patología se produce por la exposición materna a antígenos de los hematíes fetales, provocando la producción y el paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos específicos dirigidos contra los antígenos de los hematíes fetales con su acelerada destrucción. La hemólisis puede manifestarse intraútero, en el momento del nacimiento o al poco de nacer.

Se han identificado más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria en un receptor adecuado, pero la enfermedad hemolítica fetal se relaciona sobre todo con el antígeno D del sistema Rh y con los antígenos A y B. De forma excepcional, la hemólisis puede deberse a los antígenos C o E, o por otros antígenos

como el Kell, Duffy, S, P, MNS, Lutheran y Kidd. Los anticuerpos anti-Lewis nunca producen hemólisis.

ISOINMUNIZACIÓN RH

La incidencia de incompatibilidad Rh en una población depende de la prevalencia de los antígenos Rh (-), que oscila entre el 15-16% en la raza blanca (11% en finlandeses y 35% en vascos), 5% en la raza negra y casi inexistente en las poblaciones china, japonesa e indígena norteamericana. Aproximadamente, en un 9% de embarazos la madre es Rh (-) y el niño Rh (+), pero sólo 1 de cada 15 embarazos incompatibles se sensibiliza, y solamente el 80-85% de los nacidos de madre sensibilizada presentan clínica. Los términos de “Rh positivo” y “Rh negativo” son confusos, debido a que únicamente se refieren a la presencia o ausencia del antígeno D. La sensibilización materna frente al antígeno D del sistema Rh ha dado lugar a la mayor parte de los casos de enfermedad grave. El 90% se debe al *antígeno D* y el resto, al C o al E, como se adelantó.

Etiopatogenia

Los genes determinantes del sistema Rh se encuentran situados en el brazo corto del cromosoma 1 (1 p36.2-p34); son heredados de cada progenitor, determinando el tipo de Rh y controlando la producción de una serie de factores del sistema Rh. Existen tres grupos de antígenos alélicos en el sistema Rh; C y c, E y e, D y ausencia de D. Así, una persona puede ser homocigota o heterocigota para cada grupo de estos alelos. Una mujer D (-) puede sensibilizarse después de una *transfusión de sangre Rh (+)*, pequeñas cantidades de sangre fetal Rh (+) que entren en la circulación materna atravesando la placenta, durante un aborto, en los trimestres 2º y 3º de la gestación o durante el parto, con formación de anticuerpos anti-D. Una vez que se ha producido la sensibilización, dosis mínimas de antígeno pueden provocar un aumento del título de anticuerpos. Primero aumentan los anticuerpos IgM, y luego los IgG, que atraviesan con facilidad la placenta y provocan las manifestaciones hemolíticas.

La inmunización Rh es más frecuente en embarazos complicados por traumatismo, toxemia, cesárea, maniobras o exploraciones obstétricas, debido a que en estos casos las hemorragias transplacentarias son más frecuentes y de mayor volumen. Generalmente, los anticuerpos maternos aparecen en los primeros seis meses tras el embarazo en el que tuvo lugar la sensibilización, aunque también se puede observar sensibilización ya en el primer embarazo. Cuando el padre es homocigoto para el antígeno D, todos los fetos van a ser heterocigotos y capaces de sensibilizar a la madre. Si el padre es heterocigoto, la posibilidad de que un feto presente el antígeno es del 50%. En embarazos sucesivos de fetos D (+) aumenta el título de anticuerpos en la madre, dando lugar a una enfermedad progresivamente más grave.

Una mujer sensibilizada genera *anticuerpos IgG* frente al antígeno, que atraviesan la placenta mediante un mecanismo de transporte activo en el que están implicados los receptores Fc de la placenta, que aumentan en el tercer trimestre. Los eritrocitos fetales con anticuerpos maternos unidos a los antígenos son detectados, retirados del torrente sanguíneo y hemolizados en el sistema retículo-endotelial. La mayor parte de la bilirrubina no conjugada originada por esa hemólisis atraviesa la placenta, y es conjugada y excretada por la madre. Si coexiste una incompatibilidad ABO, hay una protección parcial frente a la sensibilización Rh por la rápida eliminación de las células Rh (+) de la circulación materna por los anticuerpos anti-A o anti-B, IgM naturales preexistentes, que no atraviesan la placenta. Al ser eliminadas estas células Rh (+), no se induce la respuesta inmunitaria. El *feto responde a la anemia* con un aumento extraordinario de la eritropoyesis medular y extramedular. Hay proliferación intensa de precursores eritroides en bazo, hígado y médula ósea, dando lugar a una organomegalia. Debido a los mecanismos de compensación cardiocirculatorios del feto ante la anemia, aumenta la velocidad del flujo sanguíneo, al aumentar el gasto cardíaco y disminuir la viscosidad sanguínea. Se produce también una redistribución del flujo sanguíneo hacia corazón, cerebro y glándulas suprarrenales, por un aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Cuando se sobrepasa la capacidad compensadora del sistema hematopoyético, aumenta la anemia intensa, con signos de descompensación cardíaca (cardiomegalia,

Cuadro 2.21.1. Formas clínicas de la enfermedad hemolítica del neonato por incompatibilidad Rh

a) <i>Forma leve → moderada</i>	
La más frecuente (45-50%)	
Hemólisis mínima	
Anemia no significativa	
Hb en cordón > 14 g/dL	
Bilirrubina en cordón (< 4 mg/dL)	
Bilirrubina indirecta: no suele exceder los 16-20 mg/dL	
Terapéutica: Fototerapia	
Controlar velocidad incremento bilirrubina	
Exanguinotransfusión: poco frecuente	
Evolución: Control del nivel de hemoglobina	
Riesgo de anemia importante a las 3-6 semanas	
b) <i>Forma moderada → grave</i>	
Incidencia (25-30%)	
Hemólisis más o menos importante	
Anemia en cordón (Hb ≤ 13 g/dL)	
Bilirrubina en cordón elevada	
Bilirrubina indirecta: puede alcanzar valores altos con riesgo de kernicterus	
Frotis periférico: numerosos eritrocitos nucleados	
Plaquetas: pueden estar disminuidas	
Leucocitos: Pueden presentar reacción leucemoide, con incremento en el número de granulocitos	
Terapéutica: Exanguinotransfusión	
Evolución: Riesgo de anemia	
c) <i>Forma muy grave</i>	
Incidencia (20%)	
<i>Hydrops fetalis</i> o anasarca feto-placentaria	
Terapéuticas antenatales preventivas	
Transfusiones intrauterinas de concentrados de hematíes	

Cuadro 2.21.2. Signos de anasarca fetoplacentaria

<i>Clínicos</i>	Edemas, ascitis. Hidrotórax Palidez intensa Hepatomegalia. Esplenomegalia Hipertensión venosa Síndrome hemorrágico
<i>Biológicos</i>	Anemia grave con eritroblastosis Trombocitopenia. Trastorno de la coagulación Hipoproteinemia. Hipoglucemia. Acidosis Bilirrubinemia elevada
<i>Anatómicos</i>	Timo y bazo: depleción linfocitaria Suprarrenales: sobrecarga lipoidea Hígado: fibrosis, depósitos de hierro Eritropoyesis extramedular Alteración placentaria Anasarca
<i>Prenatales</i>	Signos ecográficos: actitud de nadador Edema. Ascitis

dificultad respiratoria), acúmulo excesivo de líquidos en dos o más compartimentos y colapso circulatorio, cuadro que se conoce como anasarca fetal o *hydrops fetalis*.

Clínica

El gran espectro de manifestaciones de enfermedad hemolítica depende de la respuesta inmunitaria individual. Existen varias formas clínicas, que traducen la intensidad de la isoinmunización (Cuadro 2.21.1):

Hydrops fetalis. Se manifiesta con anasarca generalizada, insuficiencia cardíaca, anemia grave, hipotensión y dificultad respiratoria (Cuadro 2.21.2). Actualmente, gracias a las medidas profilácticas, el *hydrops* es casi siempre debido a otras causas, no isoinmunes.

Ictericia grave. Es precoz y prolongada e intensa, acompañándose de hepato-esplenomegalia, cuyo tamaño va paralelo a la gravedad. Sin

Cuadro 2.21.3. Diagnóstico diferencial de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO y Rh anti-D

	<i>Isoinmunización Rh-anti D</i>	<i>Isoinmunización ABO</i>
<i>Aparición en los primogénitos</i>	Excepcional (< 5%)	Frecuente (40-50%)
<i>Aumento sensibilización en los siguientes embarazos</i>	Sí	No
<i>Síntomatología clínica</i>		
Anemia	Intensa	Escasa (microesferocitosis)
Ictericia	Precoz (< 24 h) e intensa (2 ^a -3 ^a días)	Precoz (< 24 h) y, en general, menos intensa
Hydrops	Frecuente	Raro
Ictericia nuclear	Frecuente	Excepcional
<i>Prueba de Coombs en el niño</i>		
Directa	Positiva	Con frecuencia negativa
Indirecta	Rara vez positiva	Más veces positiva, en especial usando el eluido de los hematíes del RN
<i>Prueba de Coombs en la madre</i>		
Indirecta	Positiva	Frecuentemente positiva
<i>Isoanticuerpos</i>		
Naturales	Ausentes	Normales o moderadamente aumentados
Inmunes	Aumentados	Muy aumentados (más en el suero de la madre)
<i>Acetilcolinesterasa eritrocitaria</i>	Normal	Reducida
<i>Esferocitosis</i>	No	Frecuente
Presencia anemia tardía	Frecuente	Rara
Utilidad fototerapia	Escasa	Positiva

un tratamiento adecuado, la hiperbilirrubinemia puede originar ictericia nuclear o *kernicterus* (véase cap. 2.19).

Anemia hemolítica aislada. Es la forma más benigna, que se manifiesta tardíamente, pasadas unas semanas. El neonato presenta palidez por anemia hemolítica progresiva, causada por la persistencia de anticuerpos maternos anti-Rh.

Los niños con hemólisis grave presentan con frecuencia hipoglucemia, que se relaciona con un hiperinsulinismo por hipertrofia de los islotes pancreáticos.

Formas asintomáticas. Aparecen en el 15-20% de niños Rh (+), nacidos de madres Rh (-) y sensibilizados con un Coombs directo (+).

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico definitivo de eritroblastosis fetal, se debe demostrar la incompatibilidad del grupo sanguíneo Rh, la existencia del correspondiente anticuerpo unido a los hematíes del niño y descartar otras incompatibilidades (Cuadro 2.21.3).

Diagnóstico prenatal. En todos los embarazos debe tipificarse el factor Rh y un cribaje de anticuerpos atípicos en la primera visita prenatal, así como el grupo sanguíneo del padre. Esto identificará a las madres Rh (-), y detectará cualquier anticuerpo Rh o a cualquier otro de los denominados "raros". Dicho cribaje se realiza con la *prueba de Coombs* indirecta en el que, se incuban hematíes Rh (+) con el suero problema (materno), y en una segunda fase se añade antiglobulina humana (suero de Coombs), que causará aglutinación si los hematíes se han unido a anticuerpos del suero problema. Si se produce la aglutinación, la prueba será positiva. El algoritmo de la Figura 2.21.1 detalla el *diagnóstico prenatal* actualmente recomendado. Se puede observar la actuación según el factor Rh materno, paterno y fetal. Los objetivos son descartar o confirmar en todos los embarazos una posible incompatibilidad teórica entre la madre y el feto y, si existe, determinar su intensidad y diagnosticar con precisión la anemia antes de que se desarrolle el *hydrops* (estadio final), ya que el tratamiento prenatal mediante transfusiones intrauterinas tiene mejores resultados antes de la aparición de éste.

Con relación a las técnicas diagnósticas en los casos de afectación fetal, la *ecografía* es de utilidad para detectar los casos graves con *hydrops* (engrosamiento de la placenta, dilatación de la vena umbilical por compresión a nivel hepático; hepato-esplenomegalia y cardiomegalia, ascitis y derrame pleural o pericárdico, signo de la doble pared intestinal, edema cutáneo o del cuero cabelludo). Además, el eco-Doppler puede

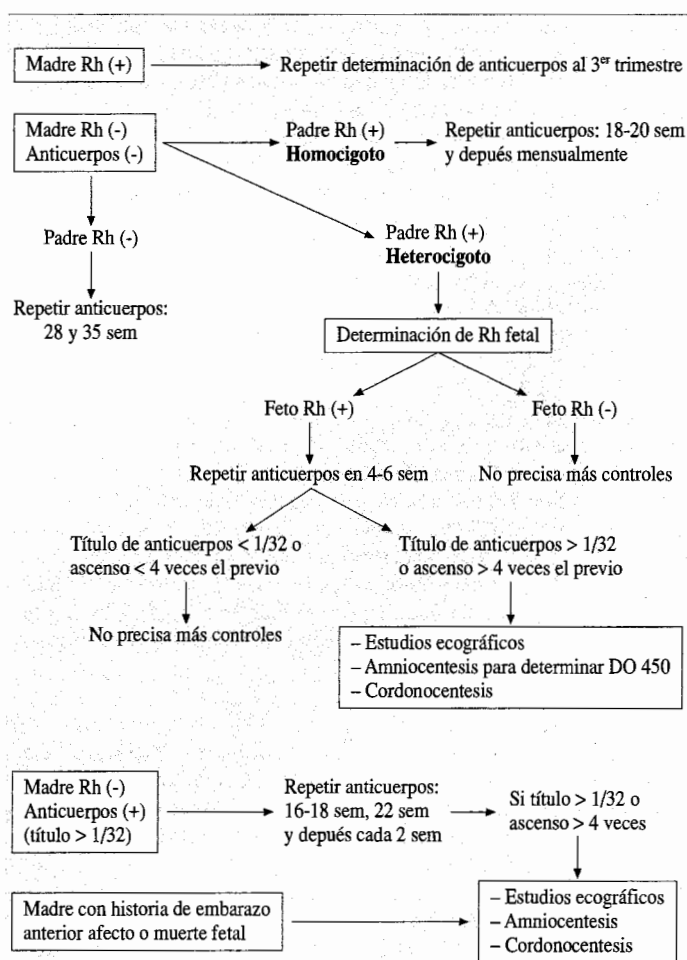


Figura 2.21.1. Algoritmo para el diagnóstico prenatal de isoinmunización Rh. DO: densidad óptica.

predecir la gravedad, por la velocidad sistólica del flujo sanguíneo de la vena umbilical o, mejor, de la arteria cerebral media. Sin embargo, la idea de reemplazar las técnicas agresivas, si bien es atractiva, no aporta aún resultados consistentes. Así, si existen signos ecográficos de afec-

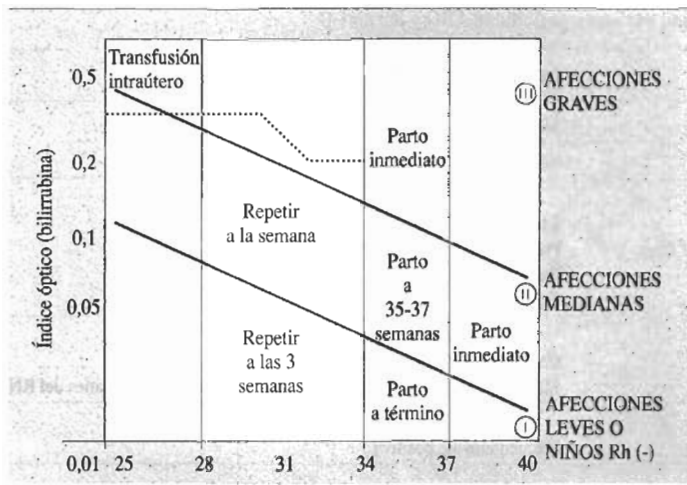


Figura 2.21.2. Diagrama de Liley para valoración de la bilirrubina amniótica y deducciones terapéuticas.

tación fetal, de sensibilización materna o historia de afectación en embarazos anteriores, está indicada la amniocentesis, para medir el nivel de bilirrubina en líquido amniótico.

La *amniocentesis* (Liley, 1961) permite mostrar la asociación entre el grado de anemia fetal y la elevación de la densidad óptica (DO) en líquido amniótico, medida por espectrofotometría, a una longitud de onda de 450 nm. Esta determinación fue la primera evaluación analítica directa del feto humano. Se basa en que la hemólisis fetal eleva la bilirrubina antes de que aparezca una anemia intensa. Si bien la placenta elimina parte de la bilirrubina, una fracción llega al líquido amniótico. La desviación de la DO a 450 nm refleja el nivel de bilirrubina fetal y, por tanto, el grado de hemólisis e intensidad de la anemia. Se puede realizar a partir de las 18-20 semanas de gestación, teniendo más valor desde las 27-28 semanas. El riesgo de muerte fetal con esta técnica es del 0,5-1%. La bilirrubina en líquido amniótico disminuye al avanzar la gestación, por lo que la DO 450 debe ser interpretada en función de la edad gestacional, definiéndose tres zonas de afectación y la terapéutica indicada (Figs. 2.21.2 y 2.21.3).

La *cordocentesis* se utiliza para valorar el grado de anemia y para realizar transfusiones fetales intravasculares, que están indicadas si la DO 450 se sitúa en la zona III, si hay indicios de *hydrops* o un aumento del pico de velocidad máxima en la arteria cerebral media. Se puede realizar a partir de las 20-21 semanas, pero tiene una tasa de pérdida fetal del 1-2%. Mediante punción con aguja guiada por ecografía, en el lugar de implantación de la vena umbilical en la placenta, se obtiene una muestra de sangre fetal que permite analizar: hematocrito, hemoglobina, grupo sanguíneo y Rh, Coombs directo, recuento de reticulocitos y bilirrubina total.

Diagnóstico postnatal. Al nacer, a todo hijo de madre Rh (-) se le debe analizar en sangre de cordón el grupo sanguíneo y factor Rh, hematocrito, hemoglobina y Coombs directo. Si el Coombs es positivo, debe determinarse la bilirrubina total y solicitar pruebas cruzadas con sangre de donante. También estará indicado realizar: recuento leucocitario, plaquetario, de reticulocitos, frotis de sangre periférica, proteínas totales, albúmina y glucemia. Habrá que continuar con los controles de hematocrito y bilirrubina cada 4-6 horas.

El *Coombs directo* consiste en poner en contacto los hematíes del neonato con el suero de Coombs: si hay anticuerpos unidos a su membrana, al añadir la anti-globulina humana (*suero de Coombs*) se producirá aglutinación, que indicará la positividad de la prueba. Puede haber falsos negativos si el título de anticuerpos es bajo, y falsos positivos por acción de algunos fármacos, como las cefalosporinas.

La *hemoglobina* en cordón es proporcional a la gravedad de la enfermedad. En el *hydrops* suele ser de 3-4 g/dL, valor que puede ser normal a pesar de la hemólisis si la hematopoyesis compensa la destrucción eritrocitaria. Hay aumento de reticulocitos y eritroblastos, así como trom-

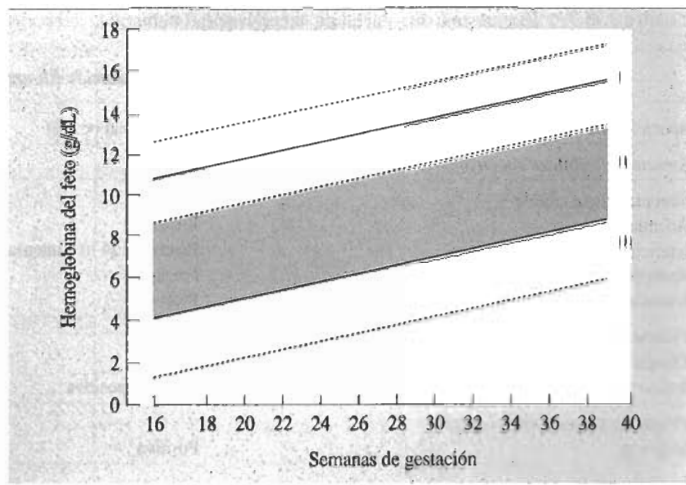


Figura 2.21.3. Diagrama para valoración de la hemoglobina del feto con las indicaciones terapéuticas: zona I: observación, zona II: transfusión intraútero o parto y zona III: necesidad urgente de transfusión intraútero o parto.

bocitopenia en casos graves. El recuento leucocitario puede ser normal o elevado, y en sangre periférica suele aparecer policromasia y eritroblastosis marcada. En los neonatos que hayan recibido transfusiones intrauterinas, existe un predominio de hematíes adultos Rh (-), siendo la concentración de hemoglobina normal, los reticulocitos bajos o ausentes (por supresión de la hematopoyesis por las transfusiones) y el Coombs directo, negativo o débilmente positivo.

La *bilirrubina en la sangre de cordón* suele ser de 3-5 mg/dL con aumento sobre todo de la fracción indirecta (no conjugada), aunque puede haber también una elevación directa (conjugada). Durante las primeras 6 horas la bilirrubina indirecta alcanza rápidamente niveles elevados y la cifra máxima aparece al 3-4º día de vida, por lo que se deben realizar mediciones seriadas. Puede haber también hipoglucemia por hiperinsulinismo y, en el *hydrops*, hipoalbuminemia.

Prevención

El riesgo de sensibilización de las madres Rh (-) ha pasado del 10-20% a menos del 1%, por la administración de IgG anti-D, por lo que la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh es, hoy, una rareza. Su administración evita la sensibilización materna, con lo cual los próximos embarazos no se verán afectados, pero es incapaz de "desensibilizar" a las madres ya sensibilizadas. La IgG anti-D debe administrarse a toda madre Rh (-), no sensibilizada (con un Coombs indirecto negativo), en las 72 h posteriores a todo parto de un feto Rh (+) o desconocido, a una dosis de 300 µg (1 mL por vía IM). La eficacia de esta estrategia es cercana al 90%. Se aplicará además ante un aborto, embarazo ectópico, hemorragia anteparto, traumatismo abdominal durante el embarazo, amniocentesis, cordocentesis o biopsia de vellosidades coriales. Las mujeres Rh (-) pueden desarrollar anticuerpos anti-Rh antes o inmediatamente después del parto, siendo el riesgo del 1,5%. Se ha demostrado que este riesgo disminuye hasta 0,2% si se administra una dosis de IgG anti-D entre las 28-34 semanas de gestación, repitiéndose de nuevo tras el parto. Esta estrategia debe repetirse en cada embarazo.

Tratamiento

Los objetivos son prevenir la muerte intra o extrauterina por anemia e hipoxia, y evitar la neurotoxicidad de la hiperbilirrubinemia.

Tratamiento prenatal. Liley (1963) describió la *transfusión intra-peritoneal intrauterina* para prevenir la muerte fetal por isoimmunización grave, siendo el primer tratamiento fetal efectivo. Desde entonces se ha venido utilizando hasta que en los años 1980 se iniciaron las primeras *transfusiones directas en la circulación fetal*. Con ello, la supervivencia se dobló, por ser el método más eficaz, fácil y seguro; sobre todo en fetos hidrópicos, en los que la absorción peritoneal está comprometida. La transfusión directa se realiza por la vena umbilical mediante cordo-

centesis, cuando el hematocrito es $< 30\%$. Las transfusiones intraútero se pueden realizar a partir de la 17 semana, pero es preferible esperar al menos a la 20-22 semana, con ello se corrige la anemia, disminuye la hemólisis y la hematopoyesis fetal. La sangre empleada será Rh (-), tipo O o ABO idéntico al feto, CMV negativo, irradiada (para destruir los linfocitos y evitar la enfermedad del injerto contra huésped), de menos de 48 horas y con un hematocrito del 75-85%, pudiendo ser preciso repetirla. La supervivencia se estima en un 84% (70% fetos hidróticos y 92% no hidróticos).

Tratamiento del recién nacido

Exanguinotransfusión. Es ya un procedimiento excepcional. En el parto estará presente un equipo experto en reanimación neonatal, y deberá disponerse de sangre fresca grupo O Rh (-), irradiada y compatible con el suero materno.

Si al nacer hay signos de anemia grave o de *hydrops*, será preciso aplicar reanimación con intubación traqueal, evacuación de la ascitis y el derrame pleural, para facilitar la asistencia respiratoria. Se deben canalizar los vasos umbilicales, y medir de inmediato hematocrito y hemoglobina de cordón. Si el hematocrito es $< 30\%$ y/o la hemoglobina < 10 g/dL, se realizará una exanguinotransfusión parcial con 50-80 mL/kg de sangre, para aumentar el hematocrito al menos al 25%. Luego, puede ser preciso realizar pequeñas transfusiones repetidas. La situación se agrava si el neonato es pretérmino y tiene inmadurez pulmonar.

Si la anemia es leve o moderada, los cuidados se centran en mantener la bilirrubina en niveles seguros y en prevenir la hipoglucemia. Se controlará el hematocrito y la bilirrubina cada 4-6 horas, y la velocidad de incremento de ésta indicará el momento en que se deberá realizar una exanguinotransfusión. Así, un incremento horario de 0,5 mg/dL se considera alarmante. El tratamiento inicial es la fototerapia, pero no será empleada para evitar la exanguinotransfusión, sino como tratamiento coadyuvante.

Los neonatos que han recibido transfusiones intraútero evolucionan más favorablemente, ya que la mayoría de sus hematíes son células adultas Rh (-), procedentes de las transfusiones. En ellos, la hemólisis es escasa, la hemoglobina suele ser normal y la hiperbilirrubinemia grave es infrecuente.

Técnica de la exanguinotransfusión. Es el tratamiento etiopatogénico para eliminar los anticuerpos circulantes y el 90% de los hematíes sensibilizados, sustituyéndolos por hematíes de donante que carecen del antígeno sensibilizante. Se consigue sustituir el 80% del volumen sanguíneo por sangre nueva, se corrige la anemia y hace disminuir hasta un 50% la bilirrubina circulante. A medida que la bilirrubina se elimina, se produce un desplazamiento rápido de ésta desde el espacio extravascular al plasma, uniéndose a la albúmina originando un rebote, típico tras la exanguinotransfusión. Las indicaciones de exanguinotransfusión están en el Cuadro 2.21.4.

Debe usarse sangre total reconstituida, irradiada y fresca (< 5 días, preferiblemente de < 48 horas), citomegalovirus negativa, preparada con concentrado de hematíes y plasma fresco congelado, anticoagulada con citrato-fosfato-dextrosa, con hematocrito del 45-50%. Si se prepara antes del parto, debe ser de tipo O Rh (-), compatible con la madre; y, si lo es tras éste, debe ser compatible también con la del neonato. La cantidad total de sangre a trasfundir será del doble de la volemia (2×85 mL/kg). El RN estará en una cuna de calor radiante, con monitorización de las constantes, se vacía el estómago y se inmovilizan las extremidades. Es necesaria la presencia de un ayudante competente para la vigilancia del paciente, registrar el volumen de sangre recambiada y realizar los procedimientos de urgencia. Se canaliza la vena umbilical o, mejor la arteria y vena umbilicales, para realizar un recambio isovolumétrico, extrayendo sangre de la arteria e introduciéndola por la vena, de forma simultánea. De emplearse sólo la vena umbilical, los recambios están en relación con el peso del niño: 5 mL para los de < 1.500 g, 10 mL entre 1.500-2.500 g; 15 mL entre 2.500-3.500 g y 20 mL en > 3.500 g. La duración total recomendada no será inferior a 45-60 minutos. Se recomienda administrar 1 mL de gluconato cálcico al 10% cada 100 mL de sangre recambiada, para prevenir la hipocalcemia secundaria a los anticoagulantes empleados, que son quelantes del calcio. En la primera sangre

Cuadro 2.21.4. Indicaciones de la exanguinotransfusión

1. *Hydrops* (exanguinotransfusión parcial inmediata)
2. Bilirrubina de cordón o inmediata al nacimiento igual o mayor a 5 mg/dL y hemoglobina menor de 10-11 g/dL (hematocrito menor del 30-33%)
3. Aumento horario de bilirrubina igual o mayor a 1 mg/dL, a pesar de la fototerapia
4. Aumento horario de bilirrubina igual o mayor de 0,5 mg/dL y hemoglobina entre 11-13 g/dL, a pesar de la fototerapia
5. Bilirrubina igual o mayor de 20 g/dL o impresión de que alcanzará esa cifra con la velocidad a la que asciende
6. Progresión rápida de la anemia aunque la bilirrubina esté controlada por fototerapia

extraída y al finalizar la técnica, se medirán bilirrubina, hematocrito, glucemia, calcio iónico, ionograma y gasometría. Después, se debe continuar con la fototerapia y cuantificar la bilirrubina cada 4 horas, ya que puede producirse un rebote del 40-50% a las pocas horas, incluso puede ser preciso repetir la exanguinotransfusión.

La técnica no está exenta de complicaciones, sobre todo al ser ahora poco utilizada, estimándose el riesgo de muerte en un 0,3%. Entre las precoces están: *hipocalcemia* e *hipomagnesemia*, al unirse el citrato utilizado como anticoagulante al calcio y magnesio iónicos. *Hiperglucemia* por aporte de glucosa en la sangre del donante, seguida de hipoglucemia reactiva. *Acidosis metabólica* por la sobrecarga ácida de la sangre citrada; la metabolización posterior del citrato en el hígado puede provocar una alcalosis metabólica. *Hiperpotasemia*, que puede evitarse usando sangre fresca de menos de 48 horas.

Pueden producirse, además, bradicardia y vasoespasmos transitorios, trombosis de los vasos umbilicales, trombopenia, infección por CMV, VIH y virus de la hepatitis C, enfermedad del injerto contra el huésped y enterocolitis necrosante.

Entre las complicaciones tardías puede darse una anemia tardía hemolítica o hiporregenerativa y el llamado síndrome de bilis espesa (véase cap. 2.20).

Por otra parte, altas dosis de IgG pueden disminuir la hemólisis y la necesidad de exanguinotransfusión, por competencia a nivel de los receptores Fc del sistema reticuloendotelial, si bien los estudios no son del todo concluyentes.

En niños con enfermedad hemolítica, que hayan precisado transfusiones intraútero o exanguinotransfusión, se realizarán controles de hemoglobina y reticulocitos cada 7-14 días, hasta 2-3 meses de vida, por el riesgo de desarrollar una *anemia tardía*, debida a la disminución de la estimulación de la médula ósea secundaria a un descenso de la EPO y al incremento en la hemólisis. A esta edad comienzan a producir sus propias células Rh (+), que son atacadas por anticuerpos maternos residuales. El Coombs directo se hace positivo, si previamente era negativo. Pueden requerir transfusiones si la hemoglobina es menor de 5-6 g/dL. En este tipo de anemia, de mecanismo fundamentalmente hipoplásico, parece indicado el tratamiento con EPO humana recombinante, junto a suplementos de sulfato ferroso y ácido fólico. En el resto de niños, la anemia se debe fundamentalmente a la persistencia de anticuerpos circulantes maternos que producen hemólisis; no es raro que requieran transfusiones de hematíes durante las primeras 6-8 semanas.

ISOINMUNIZACIÓN ABO

La incompatibilidad ABO es la causa actual más frecuente de enfermedad hemolítica del RN, si bien es más leve que la incompatibilidad Rh.

Etiopatogenia

La incompatibilidad ABO es el resultado de la reacción de los anticuerpos maternos anti-A o anti-B, frente al antígeno A o B de los hematíes del feto y del neonato. Sólo se observa en neonatos de los grupos A o B, nacidos de madres de tipo O. La incompatibilidad OA es la más habitual, la OB es rara pero más grave. Estas madres producen anticuerpos anti-A y anti-B, que se encuentran en las fracciones IgA, IgM e IgG del plasma. Sólo los anticuerpos IgG atraviesan la placenta y

son responsables de la enfermedad. Estos anticuerpos aparecen de manera "natural", siendo el resultado del estímulo inmunológico continuo por sustancias A y B, presentes en alimentos y en bacterias gramnegativas. No se conoce por qué algunas mujeres desarrollan títulos altos de anti-A o anti-B, pero puede ser debido a infecciones asintomáticas reiteradas. La enfermedad hemolítica puede ocurrir ya en la primera gestación, debido a la exposición materna a los antígenos A y B. En madres con grupo A o B y con hijos B o A las incompatibilidades sanguíneas fetales son excepcionales.

La incompatibilidad ABO aparece en un 10-20% de embarazos, sin embargo la enfermedad hemolítica por incompatibilidad anti-A o anti-B se presenta sólo en el 13% de embarazos teóricamente incompatibles. La tasa real de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO es del 2%.

Clínica

La mayor parte de casos son leves, siendo la ictericia en las primeras 24 horas de vida la única manifestación. Es más leve que la enfermedad Rh, pudiendo generalmente controlarse mediante fototerapia. El niño no suele estar afectado al nacer, existiendo diferencias con la clínica de la incompatibilidad Rh (Cuadro 2.21.3); la anemia es menos intensa, los edemas son raros y existe frecuentemente microesferocitosis.

Diagnóstico

Es a menudo difícil, y puede requerir primero la exclusión de otras causas de ictericia. Se sospecha cuando un neonato de grupo A o B ha nacido de una madre del grupo O. El Coombs directo suele ser débilmente positivo o negativo, debido a que los eritrocitos neonatales presentan menos receptores antigénicos A y B. El Coombs indirecto de la madre será negativo, pudiendo realizarse la titulación de anti-A o anti-B inmunes (IgG), tras neutralizar los anticuerpos naturales (IgM). El diagnóstico se basa también en la presencia de esferocitosis y reticulocitos. Estos pueden ser del 10-15%, y existe importante policromasia e incremento del número de hematíes nucleados. La hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) precoz suele ser la única anomalía analítica adicional.

Tratamiento

Se orienta a la prevención de la hiperbilirrubinemia con la *fototerapia*, que permite disminuir la bilirrubina, reduciendo la necesidad de exanguinotransfusión. La fototerapia profiláctica es beneficiosa cuando la bilirrubina del cordón es ≥ 4 mg/dL. En los infrecuentes casos graves, el tratamiento pretende corregir los niveles peligrosos de bilirrubina, mediante la *exanguinotransfusión* con sangre O Rh (-) o Rh compatible con la madre y el neonato, y títulos bajos de anti-A y anti-B. Se recomienda el uso de hematíes tipo O y plasma AB, para garantizar la ausencia de anticuerpos anti-A o anti-B. Las indicaciones son similares a las ya descritas para la incompatibilidad Rh. En algunos casos es necesario realizar transfusiones de concentrado de hematíes después de varias semanas por una anemia de lenta instauración, por lo que es necesario seguir los valores de hemoglobina y hematocrito después del alta. No son precisos el diagnóstico o tratamiento prenatal, ni adelantar la fecha del parto.

INCOMPATIBILIDADES RH ANTI-C, RH ANTI-E, ANTI-KELL Y OTRAS

Debido a la prevención de la isoimmunización Rh (D), se ha incrementado la proporción de casos de incompatibilidad frente a otros antígenos del grupo Rh (Rh E, Rh C) y frente a otros grupos Kell, Duffy, Kidd. Estos grupos tienen una baja antigenicidad, apareciendo en menos del 1-3% de los casos. Deben sospecharse en neonatos con anemia hemolítica y un Coombs directo positivo, cuya madre sea Rh (+), tras descartar la incompatibilidad Rh y la ABO. La confirmación diagnóstica se hace identificando los anticuerpos específicos en suero materno o en el estudio de los eritrocitos del neonato, y con la tipificación antigénica en los eritrocitos de la madre y del neonato.

Clínicamente se manifiesta de forma similar a la incompatibilidad ABO, aunque en algunos casos raros la gravedad puede ser mayor. La sensibilización al antígeno Kell es un caso especial, siendo responsable del 10% de los casos de afectación fetal. Estos anticuerpos pueden afectar a los precursores eritrocitarios además de a los eritrocitos maduros, dando lugar a una anemia grave, con recuento bajo de reticulocitos y menor producción de bilirrubina. También puede aparecer *hydrops fetalis*. En el sistema Lewis, la incompatibilidad es muy frecuente pero no tiene significación clínica alguna, debido a que el antígeno es una IgM, que no atraviesa la placenta y, además, este antígeno está poco desarrollado en los hematíes fetales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Library* 2003; Issue 3, 2003.
- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 1087-107.
- British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; 124: 433-53.
- Dukler D, Oepkes D, Seaward G et al. Noninvasive test to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1310-4.
- Fraga Bermúdez JM, Cruz Hernández M. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Anemias y Poliglobulias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Barcelona: Ed. Espaxs, 2001. p. 182-95 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F6-10.
- Harrington K, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 177-85.
- Joy SD, Rossi KQ, Krugh D et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 24-8.
- Martin CM, Cloherty P. Neonatal Hyperbilirubinemia. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 5ª ed. Filadelfia: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 185-221.
- Moise KJ Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 600-11.

2.22 Anemias del recién nacido

J.M. Fraga-Bermúdez

El avance de los estudios hematológicos con posibilidad de una mayor precisión diagnóstica ha alcanzado también a la época neonatal: si inicialmente este capítulo se resumía en considerar la isoimmunización Rh como principal representante, ahora es posible el diagnóstico de hemoglobinopatías, enzimopatías, alteraciones de la membrana eritrocitaria, así como otros tipos de inmunización y diversas etiologías, responsables de un síndrome anémico neonatal. En todo caso hay que tener en cuenta las peculiaridades hematológicas del RN.

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DEL NEONATO

El glóbulo rojo producido por el feto y presente en el neonato es fundamentalmente diferente del que se encuentra en el resto de la vida. Estas diferencias son probablemente fisiológicas, como consecuencia de que el feto se desarrolla en un ambiente relativamente hipóxico y éstas le proporcionan ventajas para mantener una oxigenación célula-tisular óptima en este período y en el neonatal inmediato. El número, su vida media, su tamaño y forma, la relación área/volumen, el contenido y la composición lipídica, su metabolismo y la actividad de sus enzimas, su hemoglobina y su permeabilidad van a presentar cambios diferenciadores en esta etapa del desarrollo. Algunas de estas características probablemente están interrelacionadas. Así, la vida media más corta del hematíe se ha relacionado con un incremento en la susceptibilidad a los radicales libres producidos por la agresión oxidativa relacionada con el incremento de la PO_2 postnatal y con la disminución en la concentración de glutatión peroxidasa y catalasa, así como con el alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de los lípidos de la membrana y del hierro libre intracelular, sumándose a la característica inestabilidad de la hemoglobina fetal.

El RN nace en un estado de plétora sanguínea. En ningún otro período de la vida se va a encontrar una mayor volemia (80-95 mL/kg), o cifras más altas de hematíes y de hemoglobina (Hb), salvo en niños mayores o adultos con carácter patológico. El volumen sanguíneo de los neonatos pretérmino está entre 89-110 mL/kg durante los primeros días de vida (véase cap. 18.1 sobre Desarrollo de la hemopoyesis).

Hematíes. La cifra media de hematíes circulantes en el neonato es de 5,2 millones por μ L con un rango entre 4,4-6.

Características morfológicas. Los hematíes neonatales presentan una gran heterogeneidad morfológica, que es más acusada en los pretérmino. Los neonatos presentan un 40% (18-62) de discocitos, mientras que en los adultos esta cifra es del 78% (42-94). En el microscopio de fase se observa que hasta un 50% de los hematíes del pretérmino y hasta un 35% de los del neonato a término presentan fositas o depresiones que se cree que son vacuolas citoplásmicas producidas por una hipofunción del SRE o del bazo, aunque no está clara su exacta significación. En el adulto éstas aparecen en un 2,6% de los casos.

Índices eritrocitarios. El tamaño de los hematíes, alrededor de 8,5 micras de diámetro, es superior al habitual en los adultos que es de 7,5 micras, aunque existe una gran anisocitosis, llegando algunos hasta un tamaño de 17 micras. Al sexto mes el diámetro se corresponde al tamaño normal del adulto. El volumen corpuscular medio (VCM) está entre 105-125 fentolitros (fL, 10^{-15} L), considerándose microcitosis cuando es inferior a 95. El VCM es mayor cuanto menor es la edad gestacional. Este valor disminuye paulatinamente durante los 4-6 meses para ir después incrementándose lentamente hasta alcanzar los valores del adulto alrededor del primer año de vida (88 ± 8 fL). La hemoglobina corpuscular media (HCM) oscila entre 33 y 41 picogramos (pg, 10^{-12} g), siendo hipo-

cromía cifras inferiores a 32; habitualmente su asociación con microcitosis es indicativa de síndromes talasémicos o déficit de hierro (hemorragias crónicas, anemia del prematuro). En general, los parámetros eritrocitarios señalados no muestran relación con las reservas de hierro, a diferencia de lo conocido en otras edades. La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) de los neonatos y de los pretérmino es prácticamente igual a la de los adultos. Este parámetro puede ser utilizado como prueba específica y sensitivo para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria.

En el momento del nacimiento la cifra de reticulocitos es de 3 a 7% (valores absolutos entre 200.000-400.000/ μ L) descendiendo a la semana a cifras ya normales del 0,5-2% (25.000-100.000/ μ L). Esto no ocurre en el prematuro; las cifras iniciales son mayores de 6 a 10% (valor absoluto entre 400.000-550.000/ μ L) y generalmente permanecen elevadas durante bastante tiempo. Hay normalmente eritroblastos en sangre periférica: 3 a 5 por 100 leucocitos o 500 por μ L en el primer día de vida del RN a término y de 20 por 100 leucocitos o 1.000-1.500 por μ L en el primer día de vida del pretérmino, tendiendo a desaparecer a partir del tercer día. La persistencia de estas células y el aumento de reticulocitos debe hacer sospechar, como en todas las edades, la posibilidad de una hemólisis o de una hemorragia.

Hemoglobina. La concentración de hemoglobina es relativamente constante durante las últimas semanas de la gestación. El valor medio de Hb en el neonato es de 16,8 g/dL con un rango entre 14 y 20 dL. Su concentración durante las primeras horas de vida se incrementa sobre la cifra que presenta en el cordón umbilical debido a la disminución del volumen plasmático. Durante la primera semana este valor apenas varía en el RN a término sano, aunque puede ser normal una disminución de hasta 3 g/dL, sobre todo en el prematuro de menos de 1.500 g. La Hb del cordón umbilical en el RN de muy bajo peso es de 1 a 2 g menor que en el RN a término.

Su concentración durante el período neonatal va a modificarse fisiológicamente. En el momento del nacimiento es influenciada por el manejo del feto durante el parto. La colocación de éste respecto al plano de la placenta inmediatamente después de la salida del canal del parto y el tiempo transcurrido hasta pinzar el cordón pueden hacer variar la concentración de hemoglobina en varios g/dL; la masa de eritrocitos en un tercio y el volumen de sangre en hasta algo más del 30% (o hasta el 50 o 60% según algunos autores), que es la diferencia que existiría entre un pinzamiento precoz del cordón (menos de 30 segundos postsalida del feto) y un pinzamiento tardío de más de 3 minutos. El mantener al feto unos cm por debajo del canal del parto y el pinzar el cordón entre 30 y 60 segundos facilitan que el neonato nazca con un equilibrio sanguíneo normal. Los vasos de la placenta y del cordón contienen aproximadamente entre 75 y 125 mL de sangre, parte de la cual es transferida rápidamente al feto en el momento del nacimiento. En los 15 segundos inmediatos a la salida pasa al feto un cuarto de ese volumen y antes de un minuto pasa algo más de la mitad. El volumen sanguíneo promedio de los neonatos a término a los que se ha pinzado el cordón precozmente es de 70-78 mL/kg en contraste con los 90-93 mL/kg que presentan aquellos en los que la oclusión se hace más tarde. Los neonatos pretérmino tienen mayores volúmenes sanguíneos (85-105 mL/kg) debido a su mayor volumen plasmático. Si el feto es mantenido sobre el nivel de la placenta, sin pinzar el cordón después del parto, puede pasar sangre a la placenta (20-30 mL en un minuto) y nacer anémico.

Una de las características que identifican al eritrocito neonatal es su alto contenido, entre el 60 y 90%, en hemoglobina fetal (HbF) o alcalinorresistente, con mayor apetencia por el oxígeno que la propia de edades posteriores o hemoglobina adulta (HbA), de lo que se deriva su utilidad fisiológica y, probablemente, la razón de su elevado porcentaje. El resto corresponde a la hemoglobina adulta en sus dos variedades, la HbA1 y la HbA2, esta última en pequeñas proporciones (menos de un 3%). La HbF es más inestable que la HbA lo que la hace más sensible a la desnaturalización ante diferentes situaciones, favoreciendo la presencia de los llamados cuerpos de Heinz y la disminución de la estabilidad de la membrana. Ésta también puede estar afectada por el hecho de que la HbF no interacciona con el 2,3-DPG y éste queda libre, intercambiándose en la membrana y alterando su estabilidad.

Hematocrito (Hto). Su valor también es elevado, generalmente entre el 55 y 64% (media, 59%) de modo que la masa eritrocitaria es mayor que el volumen plasmático a esta edad, en contraposición a lo que sucede más adelante. Debe diferenciarse si es central o periférico. Las determinaciones del Hto periférico están sujetas a errores y no deberían usarse para diagnosticar o controlar las poliglobulias. Su desviación es del 5-20% con respecto al hematocrito central. El Hto en el RN de cesárea es más bajo.

ANEMIA FISIOLÓGICA

Durante el período neonatal precoz se considera síndrome anémico, y por tanto tributario de estudio, cuando aparecen cifras de hematíes inferiores a 5 millones, Hto central menor del 45% y cifras de hemoglobina por debajo de 14 g/dL. Múltiples son las causas que pueden motivarlo: en la mayoría de ocasiones una pérdida sanguínea o una hemólisis cuando es de aparición precoz, mientras la anemia tardía varía desde la fisiológica hasta las secundarias a una hemoglobinopatía o hipoplasia medular. No obstante esta gran variedad etiológica, una correcta valoración de la historia familiar, materna y perinatal, así como una completa exploración clínica, orientan ya inicialmente sobre el tipo de anemia.

La anemia fisiológica es una situación para fisiológica neonatal. Se da tanto en los nacidos a término como en los prematuros, si bien en los segundos con mayor frecuencia e intensidad. El descenso de los parámetros eritrocíticos comienza a las 48 horas de vida, para ser máximo al final del primer trimestre. El número de hematíes baja de medio a un millón a partir de la poliglobulia previa o inicial, situación que deja al RN en una cifra de cuatro millones de hematíes, siendo fisiológico que los lactantes pequeños tengan un recuento eritrocitario de algo menos de 4 millones de hematíes. Igual sucede con las cifras de Hb, con la particularidad de que su descenso es más rápido y más intenso, por lo que la anemia fisiológica del RN y lactante pequeño es una anemia hipocroma. La cifra de Hb baja a 14 g/dL al noveno día y sigue disminuyendo de manera que al segundo mes la media normal es de 11-12 g/dL y la mínima puede llegar a 9,5-11 g/dL. El valor Hto va disminuyendo, los reticulocitos bajan a sus cifras normales, los eritroblastos desaparecen, la proporción de hemoglobina fetal disminuye lentamente para ser, al tercer mes, inferior al 30%.

En los *prematuros* el problema es más acusado y de aparición más precoz, de manera que el descenso de hematíes llega a veces a 2 ó 2,5 millones y su hemoglobina puede quedar en valores de 7 u 8 g/dL, con un descenso máximo que ocurre entre las 4 y las 10 semanas de vida. Las cifras de Hb serán tanto más bajas y el momento de máximo descenso, tanto más precoz cuanto menor sea la edad gestacional y el peso de nacimiento del prematuro, y cuanto más grave haya sido la patología perinatal. La recuperación espontánea de esta anemia fisiológica vendrá señalada por la crisis reticulocitaria. Ésta suele empezar a partir del tercer mes de vida, más tardíamente en el prematuro, iniciándose la normalización de las cifras hacia el 5^º-6^º mes de vida.

Mecanismo patogénico. Para algunos quedaría limitado a la crisis hemolítica fisiológica, relacionada con las variaciones en la tensión de saturación del oxígeno en la sangre del RN, muy distinta de la existente en la sangre fetal. En el feto, en el momento de nacer, la sangre del cordón umbilical tiene una tensión de saturación de oxígeno del 50-60% pero, cuando inicia la respiración, la tensión sube al 95%. El RN estaba preparado con su poliglobulia y la gran cantidad de hemoglobina fetal para vivir en unas condiciones relativas de anoxia que siempre se acentúan en el momento del parto. En cuanto nace y respira, no es necesario el mecanismo compensador poliglobulico y hemoglobínico, que ha de desaparecer mediante la destrucción de los hematíes sobrantes (*hemólisis fisiológica*). Sin embargo, si bien se admite que esta hemólisis está algo aumentada y es tanto más intensa cuanto más inmaduro es el neonato, no parece que ésta sea suficiente para explicar el descenso intenso de eritrocitos y hemoglobina. El incremento en el contenido de oxígeno sanguíneo y el mayor suministro de oxígeno a las células provocan la disminución en la producción de eritropoyetina o epoetina (EPO), lo que induce una supresión momentánea y fisiológica de la eritropoyesis, que

es más acusada en el prematuro, posiblemente porque la eritropoyetina hepática, que predomina en el período neonatal, tenga menos actividad que la producida a nivel renal. La hemoglobina desciende hasta que las necesidades de oxígeno exceden la oferta, lo cual ocurre alrededor de las 6-12 semanas de vida, que es cuando la hemoglobina alcanza la cifra más baja. En cuanto la demanda de oxígeno es mayor y ésta es detectada por los sensores de oxígeno hepáticos y renales la producción de eritropoyetina se incrementa e inmediatamente lo hace la eritropoyesis.

También se considera la acción de un *factor de dilución* puesto que, si la médula produce hematíes y hemoglobina con cierta pereza, y al mismo tiempo ha de mantenerse una determinada volemia con relación al rápido crecimiento, el aumento de ésta se hace a expensas de un mayor porcentaje de plasma, descendiendo proporcionalmente el Hto, la hemoglobina y el recuento de hematíes. En el prematuro intervienen los mismos factores pero con mayor intensidad, debido a que el ritmo de crecimiento es más rápido y a que proporcionalmente tienen una volemia mayor.

Otro aspecto etiológico, sobrevalorado en otro tiempo, es la *falta de depósitos de factores eritropoyéticos*. En el último mes de la gestación, sobre todo, el feto almacena en sus órganos de depósito fundamentalmente hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂. Durante la hemólisis fisiológica se ha producido un acúmulo suficiente de materiales, sobre todo de hierro depositado en el sistema tisular reticuloendotelial, para satisfacer las demandas eritropoyéticas normales, según han demostrado los estudios de eritro y ferrocínica con isótopos, de ahí que no sea necesaria su administración. El acúmulo de hierro en los depósitos es suficiente para la síntesis de hemoglobina hasta aproximadamente los 20 meses de edad. Por ello el suministro de hierro no previene la disminución fisiológica de la hemoglobina, que no representa, anemia en el verdadero sentido del término; no significa más que una *situación fisiológica normal* que refleja el ajuste óptimo entre la capacidad de suministrar y de liberar oxígeno a los tejidos y la de satisfacer las necesidades metabólicas aeróbicas de éstos y, por ello, a esta fase evolutiva se la ha denominado nadir fisiológico. Por lo tanto ninguna terapéutica es requerida.

Anemia del neonato pretérmino

La anemia fisiológica del neonato que se presenta en el prematuro es más precoz y más intensa. En muchas ocasiones presenta clínica, por lo que esta anemia no puede ser considerada fisiológica. Algunos son asintomáticos, mientras que otros presentan signos de anemia, tales como escaso y lento progreso ponderal, taquicardia, episodios de apnea y bradicardia, incremento en los requerimientos de oxígeno y elevación de las cifras de lactato.

Etiología. La *causa es multifactorial*: disminución de las reservas nutricionales que se acumulan fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo y que engloban elementos necesarios para la multiplicación celular y para la producción de células eritropoyéticas (vitamina B₁₂, folatos, vitamina E, hierro, cobre), disminución del período de vida de los eritrocitos, incremento de las demandas provocadas por el rápido crecimiento y por la patología que muchas veces acompaña a la inmadurez y por la subóptima respuesta en la producción de eritropoyetina a la demanda, que es mayor cuanto menor es la edad gestacional y que parece obedecer a una inadecuación en las sensibilidades de los sensores hepáticos y renales para el oxígeno en el pretérmino y por el incremento de las pérdidas por las extracciones analíticas. Por estas causas la anemia del prematuro, especialmente en los que al nacer pesaron menos de 1.500 g, se caracteriza por ser hiporregenerativa, cursar con reticulocitopenia, presentar grados variables de hipoplasia eritroide en médula ósea y cursar con niveles bajos de eritropoyetina en plasma. En cuanto el sensor renal madura, se incrementa la producción de EPO y la síntesis de hemoglobina y reticulocitos, ya que la respuesta eritroide es en todo momento normal.

La depleción de depósitos citada puede intervenir en la anemia ferropénica del prematuro recuperado, por lo que es obligado adoptar en éstos una serie de medidas profilácticas. Tampoco los estudios con ácido fólico, correlacionándolo con la anemia fisiológica, han podido demostrar relación con las cifras de hemoglobina; pero, dado que los folatos y la coba-

lamina intervienen en la proliferación celular, son necesarios en el pretérmino. También en el prematuro se ha invocado el papel etiopatogénico de la vitamina E, de la que siempre es deficitario; dada su acción antioxidante, resulta un componente vital para la integridad del hematíe; en su ausencia se agrava la lipoperoxidación de la membrana con la consecuente hemólisis, de ahí la necesidad de administrarla. Sin embargo, anemia de la prematuridad ha sido considerada “nutricionalmente insensible” y, por lo tanto, con escasa o mala respuesta a la administración de hierro, folatos o vitamina E.

Prevención y tratamiento. En el prematuro para prevenir, en lo posible, la aparición de anemia se aconseja administrar una leche con un contenido no excesivo de ácido linoleico ni de ácidos grasos poliinsaturados, vitamina E a la dosis de 25 mg/día por vía oral hasta los 2-3 meses de vida, momento en que se inicia la ferroterapia oral a 2 mg/kg/día (junto con ácido fólico) para prevenir la anemia ferropénica tardía de los prematuros. Cuando se instaura la anemia del prematuro, suelen ser necesarias las transfusiones de sangre, aprovechando, junto a su acción estimulante general y de elevación inmunitaria, el incremento que proporcionan del número de hematíes y cantidad de hemoglobina. Sin embargo, tienen inconvenientes: sobrecarga, infecciones y, sobre todo, inhibición medular, apareciendo así una anemia hipoplásica o anemia pseudoaplásica postransfusional, de mayor rebeldía al tratamiento. La eritropoyetina puede evitarla.

La anemia de la prematuridad, que aparece entre las 6-8 semanas de vida, debe ser diferenciada de la anemia precoz que presentan los neonatos de bajo peso y los pretérmino enfermos durante las primeras semanas de vida y que es debida a diversas causas, aunque un factor importante suelen ser las extracciones necesarias para la correcta evolución y tratamiento de su proceso.

Transfusiones. Existe una gran variabilidad en los criterios a aplicar en el período neonatal en cuanto a la necesidad de transfusiones de sangre. La tendencia actual es a minimizar, en lo posible, el volumen de las extracciones y a ser restrictivos en el número de transfusiones, marcando la práctica clínica la conducta resultante de la misma. Se utilizan, como normas generales, las siguientes pautas para la *transfusión de concentrado de hematíes en los neonatos*: Hb < 13 g/dL (Hto < 40%) con clínica cardiopulmonar grave o en situación de ventilación asistida; Hb < 10 g/dL (Hto < 30%) con clínica cardiopulmonar moderada o necesidad de intervención quirúrgica; Hb < 8 g/dL (Hto < 24%) con anemia sintomática; Hb < 7 g/dL (Hto < 20%) y, en los casos en que existió pérdida sanguínea, de un 25% del volumen estimado o más. Factores tales como el ritmo cardíaco, la tensión arterial, los requerimientos de oxígeno y la situación metabólica, son considerados en la determinación para llevar a cabo una transfusión o no en un neonato enfermo o durante su evolución.

Tratamiento con eritropoyetina. La utilización de la epoetina o EPO humana recombinante (rHm-EPO) en la anemia del prematuro ha abierto nuevas perspectivas. Sus indicaciones, dosis y el momento de inicio del tratamiento, no están aún claramente establecidos. Unos autores la emplean precozmente para prevenir la aparición de la anemia y disminuir el número de transfusiones y otros la utilizan tras la aparición de la anemia al objeto de corregirla. En general la tolerancia a la epoetina exógena, con la administración de suplementos de hierro por vía oral, es buena en estos niños, aunque la respuesta en los diferentes grupos de pretérmino en que se empleó no es uniforme. Parece más eficaz la epoetina beta. No todos responden positivamente aunque, de forma general, se eleva la cifra de hemoglobina y se disminuye el número de transfusiones. Cuando se utiliza EPO es obligado administrar hierro. Los neonatos tratados con EPO presentan una curva ponderal ligeramente más lenta que los no tratados. Actualmente también se está evaluando el efecto de la administración precoz de EPO en la incidencia de ductus arterioso sintomático en los pretérmino, dado que su empleo parece disminuir su aparición.

ANEMIA FETAL

Las modernas técnicas diagnósticas y terapéuticas han hecho posible la identificación precoz y tratamiento de la anemia en el período fetal.

Cuadro 2.22.1. Anemias fetales tratables con transfusión intraútero

Imunes

- Enfermedad hemolítica del feto por incompatibilidad de grupo

No inmunes

- Hemolíticas: enzimo y hemoglobinopatías (deficiencia en G6PD, en piruvatoquinasa, alfa talasemia)
- No hemolítica: hipoplasias medulares

Otras

- Transfusión feto-fetal (donante)
- Hemorragia feto-materna intensa
- *Hydrops fetalis* por hígroma quístico y otras causas
- Infección intrauterina por parvovirus 19

El desarrollo del diagnóstico prenatal y de la técnica de la toma de muestras del cordón umbilical por vía percutánea materna ha hecho que se disponga de un patrón de valores hematológicos fetales; al mismo tiempo la experiencia adquirida en el tratamiento intraútero de la enfermedad hemolítica de incompatibilidad Rh se ha generalizado y aplicado a otras entidades. Los fetos con *hydrops fetalis* y anemia tienen hallazgos sonográficos característicos. Las causas más importantes de las anemias fetales tratables intraútero figuran en el Cuadro 2.22.1.

El grupo de alteraciones hematológicas secundarias a anomalías cromosómicas no son tratables en el momento presente.

ANEMIAS NEONATALES PATOLÓGICAS

Durante la época neonatal las anemias tienen diversas peculiaridades. Por ejemplo, algunas tan frecuentes en otras épocas de la vida como las carenciales raramente se presentan en este período de la vida. Por otro lado, hay que relacionar los estados anémicos neonatales con los de la madre. Así ocurre cuando éstas tienen carencias de hierro y, sobre todo, de ácido fólico o vitamina B₁₂: sus RN estarán más predispuestos a padecer anemia a partir del tercer mes, cuando se agotan los escasos depósitos neonatales. Por ello, los principales grupos de anemias neonatales son: hemolíticas, hemorrágicas y aplásicas. Las causas principales están resumidas en el Cuadro 2.22.2 y en la Figura 2.22.1. Para más datos, consúltense los capítulos 18.3 y 18.6. de Anemias.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS NEONATALES SIN ISOINMUNIZACIÓN

Anemias hemolíticas infecciosas. Las infecciones del RN ocasionan con facilidad una anemia de tipo hemolítico, a veces ligada al proceso microangiopático causado por la CID asociada y, en otras ocasiones, la hemólisis se relaciona con la secuestración eritrocitaria debida a la hiperplasia reticuloendotelial. Prácticamente todas las infecciones neonatales pueden cursar con este tipo de anemia, incluso las localizadas (onfalitis), como sucede también en las ictericias neonatales. Las *infecciones generalizadas*, como la sepsis por estreptococos, estafilococos o *E. coli*, motivan con mayor frecuencia la aparición de una anemia hemolítica, que suele quedar enmascarada por el mal estado general, la cianosis o la ictericia. Igual sucede con las infecciones por virus, principalmente la enfermedad por CMV, que produce un cuadro a veces parecido al de la enfermedad hemolítica del RN, con anemia, ictericia, hepatomegalia, fenómenos hemorrágicos, eritroblastosis. Se pueden añadir calcificaciones cerebrales, que obligan a plantear el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis. También deben destacarse las infecciones por virus herpético, *Coxsackie* y otros enterovirus, varicela congénita, mononucleosis infecciosa, etc., así como la toxoplasmosis y la sífilis connatal. Aparte del posible tratamiento etiológico, pueden requerir exanguinotransfusión si la hiperbilirrubinemia es elevada, o pequeñas transfusiones repetidas (7-10 mL/kg), a ser posible con sangre recién extraída.

Anemias hemolíticas de origen tóxico. Pueden aparecer cuadros anémicos en el RN por la acción de algunos tóxicos, ya que sus hematíes

Cuadro 2.22.2. Causas de anemia en el recién nacido

Hemorrágicas	Antes y durante el parto	Hemorragia placentaria (placenta previa, desprendimiento placentario) Hemorragia del cordón umbilical (ruptura vasos aberrantes) Hemorragia fetal (fetomaterna, fetoplacentaria, yatrógena)
	Período neonatal	Enfermedad hemorrágica del recién nacido Anemia yatrógena (extracciones múltiples)
Hemolíticas	Incompatibilidad de grupo y Rh (isoimmune)* Autoimmune materna Infecciones** Constitucionales (esferocitosis hereditaria y otras anomalías de membrana, enzimopenias, hemoglobinopatías)** Tóxicos (immune, farmacoinducida) Alteraciones mecánicas de los hematíes (CID, hemangioma) Carenia de vitamina E y ácido fólico***	
Hipoplásicas	Anemia fisiológica hipoplásica***	Recién nacido a término Prematuro
	Anemia aplásica congénita	Eritrogénesis imperfecta (Blackfan-Diamond) Anemia de Fanconi Diseritropoyética Estren-Damashek Aplásica idiopática Albers-Schönberg Tipo Benjamin Leucemia congénita Postransfusión
	Anemia aplásica secundaria	

*Aparecen en el 1º día.
**Aparecen durante el primer mes.
***Se suele detectar en el primer trimestre.

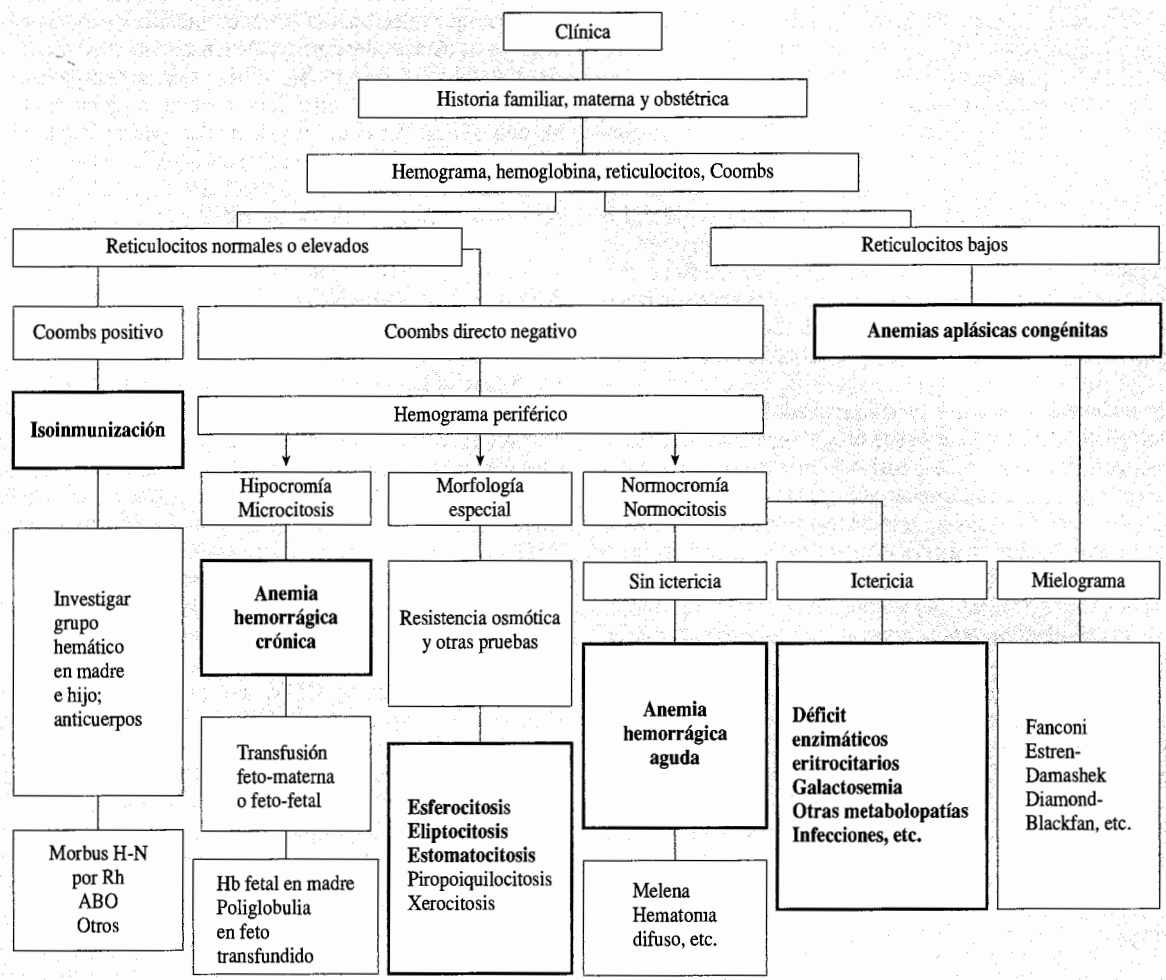


Figura 2.22.1. Diagnóstico diferencial de las anemias neonatales. En negrita los cuadros más frecuentes o característicos.

son especialmente sensibles a las drogas oxidantes y se destruyen rápidamente, apareciendo una anemia hemolítica aguda, a veces grave y acompañada a menudo de una ictericia intensa, hasta el punto de motivar encefalopatía, si no se hace a tiempo una exanguinotransfusión. Característica especial de este grupo de anemias es la aparición de *corpúsculos de inclusión*, corpúsculos de Heinz, derivados de la desintegración de la hemoglobina, que con las tinciones vitales (azul cresil brillante) se aprecian sobre todo en la periferia de la mayoría de hematíes en forma de esférulas de color azul oscuro. En estas anemias hemolíticas tóxicas existirá el antecedente de la administración, inhalación o simple contacto (naftalina) con una serie de sustancias. Fue muy conocida la ocasionada por la vitamina K₂, que además presenta otros fenómenos tóxicos sobre el RN. Pueden provocarla también la resorcina, naftalina, antipirina, sulfas e incluso algunos antibióticos de espectro amplio y otras sustancias como la fenilhidrazina, las anilinas o el nitrobenzol. En algunos casos la acción del tóxico se realiza por agresión directa al hematíe. Más veces la hemólisis se debe a un trastorno metabólico primario del hematíe, que sólo se evidencia ante la presencia de un tóxico, tratándose de un *déficit de glutatión reducido* (posiblemente el factor que justifica la anemia hemolítica neonatal por vitamina K, naftalina y otros tóxicos), interviniendo asimismo en la "anemia con cuerpos de inclusión e hipoplasia esplénica" y el cuadro acompañado de malformaciones múltiples.

En casos más frecuentes el déficit se refiere a la enzima *glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa*, como ocurre en la anemia hemolítica producida por antipalúdicos de síntesis, como la primaquina y otras sustancias como sulfas, antipirina, furodantina o PAS. Finalmente, la acción hemolítica de ciertos tóxicos puede estar favorecida por la presencia de una *hemoglobina anormal*, como la Hb H, Colonia o Zurich, que en algunas ocasiones puede motivar una gran sensibilidad a las sulfas, precisamente las del tipo sulfisoxazol. Ha sido descrita hemólisis tóxica en hijos de madres alérgicas a la penicilina, cuando se les administra el antibiótico. Por ello debe contraindicarse en RN si hay el citado antecedente. El *tratamiento* se basa en eliminar el tóxico cuando sea posible, practicar transfusión si el descenso de hematíes es alarmante o exanguinotransfusión cuando la ictericia es intensa y para disminuir el efecto tóxico cabe administrar corticosteroides (acción dudosa).

Anemia hemolítica del prematuro con carencia de vitamina E. El prematuro absorbe mal el tocoferol (que no atraviesa la placenta), cuyo déficit entre otras anomalías aumentaría la fragilidad del eritrocito. Esta anemia se acentúa con la ferroterapia y la lactancia artificial, ya que la leche de vaca contiene 30-40 mg/dL de vitamina E, mientras que la de mujer 240 mg/dL y además las fórmulas comerciales se suplementan con ácidos grasos poliinsaturados. Se asocia con frecuencia a edemas y trombocitopenia. Aparece cuando la vitamina E sérica es inferior a 0,6 mg/dL. Esta vitamina tiene un efecto antioxidante y su ausencia origina en los prematuros hemólisis ante el peróxido de hidrógeno (test diagnóstico). Se previene administrando vitamina E a dosis de 25 mg/día por vía oral, hasta los 2-3 meses de edad, o alcanzar los 2.000 g de peso. Se aconseja también administrar una dieta con pocos ácidos grasos poliinsaturados y sin adición de suplemento férrico.

Anemias hemolíticas constitucionales en el período neonatal. Son afecciones de carácter hereditario, estudiadas más extensamente en otro lugar de la obra. Ahora conviene adelantar que se producen por tres mecanismos patogénicos: defecto de la morfología y membrana del hematíe, déficit enzimático o trastorno de la hemoglobínogénesis (véase cap. 18.5). Entre las anemias hemolíticas por una *alteración morfológica predominante* con anomalías de la membrana, la más conocida es la *esferocitosis hereditaria* que puede manifestarse ya en el RN, motivando anemia grave e ictericia con posible encefalopatía bilirrubínica. Existe esplenomegalia, urobilinuria y cuadro hemático periférico típico en especial por presencia de esferocitos, apareciendo en número suficiente para el diagnóstico a partir del cuarto mes. La resistencia globular osmótica es menos demostrativa en el período neonatal por su mayor resistencia fisiológica. Por esto debe efectuarse una incubación previa, demostrándose así claramente la disminución de la fragilidad. El diagnóstico es fácil, en especial si hay antecedentes familiares claros, ya que aparece con herencia AD en el 70% de los casos. La actitud terapéutica más importante es pre-

venir los efectos de la hiperbilirrubinemia. Raramente van a ser necesarias transfusiones durante el primer mes. La esplenectomía debe postponerse hasta los 5 años como mínimo, siempre que la evolución clínica lo permita. La *eliptocitosis* es rara en el período neonatal. Su curso clínico es muy variable, no suele asociarse a hemólisis intensa y se sospecha por la anormal morfología de los hematíes. La *picnositosis* suele tener una evolución hacia la curación en 3-4 semanas. Sobre piroplasmocitosis y xerocitosis, véase el capítulo 18.4.

De las *anemias hemolíticas enzimopénicas*, que cursan con una resistencia globular osmótica normal sin esferocitos en la extensión de sangre periférica y con Coombs negativo, interesa ante todo el *déficit de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa* (G-6-PD), ya comentado. Se transmite hereditariamente ligado al cromosoma X y presenta un definido predominio por ciertas razas y áreas geográficas, entre ellas la mediterránea. En el RN puede producir una enfermedad hemolítica grave con kernicterus, aparecida al 3-5 días, sin hepatoesplenomegalia. Surge de forma espontánea o por diversos desencadenantes: acidosis, estrés, fármacos, incluidos los antisépticos umbilicales o tóxicos, como el naftaleno. Debe sospecharse ante la presencia de *hydrops*. Existen otras enzimopatías y alteraciones metabólicas eritrocitarias menos interesantes en el RN. Las *anemias hemolíticas hemoglobinopáticas*, a excepción de la *alfa talasemia* que cursa con un *hydrops fetal* y su forma heterocigota que se presenta como anemia leve o ictericia, se manifiestan rara vez en el período neonatal. Existe en ellas una inhibición en la síntesis de la hemoglobina A normal, no afectando a la producción de hemoglobina fetal. Por ello, hasta el descenso normal de la hemoglobina fetal a partir del tercer mes, suele faltar la sintomatología. Puede sospecharse ante una anemia hipocroma microcítica en ausencia de déficit de hierro. La *drepanocitosis* se manifiesta hacia el cuarto o quinto mes de edad. Con frecuencia, el primer síntoma es el llamado síndrome mano-pie por infarto de los huesos del metacarpo y metatarso (dactilitis). Los hijos de madre con drepanocitosis suelen presentar patología importante. La mortalidad fetal es hasta del 50%. La mayoría de los nacidos vivos son prematuros, debido a las importantes alteraciones placentarias (infartos placentarios) (véase cap. 18.5).

Anemias hemolíticas por auto-anticuerpos. Se suele tratar de los llamados auto-anticuerpos de tipo caliente y, excepcionalmente, de tipo frío (crioaglutininas). La rareza de estas anemias en el neonato radica en la misma inmadurez de los mecanismos inmunitarios y alérgicos del RN. Cursan con cifras elevadas de esferocitos en sangre periférica, induciendo a un posible error diagnóstico con la esferocitosis hereditaria, la anemia hemolítica por incompatibilidad ABO y otras anemias hemolíticas esferocíticas (véase cap. 18.3).

ANEMIAS APLÁSICAS NEONATALES

En otras edades las posibilidades patogénicas son muchas, pero en este momento destacan las *anemias aplásicas congénitas*. Para otros datos y otros tipos menos conocidos (anemias diseritropoyéticas) se debe consultar el capítulo 18.6. La forma más frecuente en el RN es la eritroblastopenia de Diamond-Blackfan que, en la tercera parte de los casos, ya manifiesta anemia al nacimiento y la mayoría aparece durante el primer mes. Suelen ser RN con retraso del crecimiento intrauterino, raramente con malformaciones y sin pigmentaciones cutáneas. El análisis comprueba la anemia, con disminución de reticulocitos (inferior al 0,1%), aumento de la Hb F y ausencia de precursores de eritrocitos en médula ósea. Se ha descrito en el período neonatal la *eritroblastopenia transitoria* de causa desconocida. Se cree que va asociada a la presencia de un anticuerpo que suprime la normal eritropoyesis. Habitualmente cede en pocas semanas. Aparte de la terapéutica sustitutiva con transfusiones y otras medidas paliativas, los mejores resultados en este grupo se obtuvieron con la administración de corticoides por su acción estimulante medular y con anabolizantes hormonales tipo oximetolona. Más adelante se añadió el trasplante de médula ósea y los factores de crecimiento de colonias hematopoyéticas. En cuanto a las *anemias aplásicas secundarias*, la llamada anemia aplásica de Benjamin, asociada a retraso mental y a prematuridad, para muchos clínicos sólo sería una forma crónica

hiporregenerativa en estos niños frecuentemente enfermos, con carencia nutritiva. Son muy raras las anemias aplásicas como manifestación inicial de leucemia congénita, de la osteopetrosis, neoplasias o intoxicaciones. Son mucho más frecuentes las anemias aplásicas falsas o de regulación, transitorias, consecutivas a transfusión o exanguinotransfusión.

ANEMIAS HEMORRÁGICAS

Dentro de las anemias neonatales, las hemorrágicas ocupan un destacado papel y en ocasiones van a requerir una terapéutica inmediata. Se han dado múltiples clasificaciones de tipo clínico (aguda o crónica), según la intensidad de la anemia (leve, moderada o grave) y según el momento y causa que la motiven (fetal, placentaria, cordón umbilical o postparto). Todavía la enfermedad hemorrágica del RN sigue siendo un factor etiológico destacado, ya que en muchas ocasiones causa hemorragia oculta clínicamente.

Anemia por hemorragia placentaria

Es frecuente la anemia debida a placenta previa, desgarro y desprendimiento prematuro (3-6% partos), que pueden poner en peligro la vida de la madre y del niño, por provocar una pérdida hemática en ambos. Igual ocurre en la placenta multilobulada, en la que las comunicaciones interlobares son muy frágiles, rompiéndose con frecuencia durante el parto (hemorragia aguda grave). A veces se trata de raras heridas en la placenta durante la cesárea, accidentes ligados a las técnicas de la amniocentesis, monitorización, cordocentesis y transfusión intraútero.

Anemia por hemorragia del cordón umbilical

Puede tratarse de la *rotura del cordón umbilical normal*, con motivo de traumatismo, aplicación incorrecta de fórceps, escasa longitud, vueltas circulares o en parto espontáneo sin asistencia. Otras veces se produce la *rotura de un cordón anormal*, con degeneración aneurismática de sus vasos que se rompen con facilidad o con necrosis y vasculitis consecutivas a un proceso infeccioso cordonal o en fetos dismaduros. En la llamada *inserción velamentosa del cordón*, éste no se inserta directamente en la placenta, sino en las membranas, existiendo desde éstas a la placenta un largo trayecto donde los vasos quedan desprovistos de la protección de la gelatina de Wharton, lo cual, unido a su distribución irregular, facilita su ruptura. Puede, asimismo, motivar una anemia hemorrágica la existencia de vasos aberrantes, como los *vasa praevia*, localizados encima del orificio interno del útero, y que se rompen al salir la cabeza del feto.

Anemia por hemorragia fetal

Transfusión feto-placentaria. Puede ocurrir cuando, antes de cortar el cordón, el niño se sitúa en un plano superior al de la madre. También se ha descrito en un 3% de RN a término con nudos del cordón, por compromiso del retorno de la sangre desde la placenta por compresión de la vena umbilical, llegando a perder hasta el 10-20% de su volumen sanguíneo.

Transfusión feto-materna. Motivada por paso de sangre fetal a la materna. Prácticamente en más de la mitad de los embarazos, incluso ya a la quinta semana de gestación, se pueden detectar eritrocitos fetales en la circulación materna que servirá incluso para la determinación del grupo sanguíneo fetal y estudios genéticos. No obstante, debe tenerse en cuenta que en el 8% el volumen de sangre transferida llega a 40 mL y en el 1% es superior a esta cifra, siendo lo más habitual encontrar cifras inferiores a 2 mL.

Se sospechará cuando existe una anemia importante en el RN, con los datos clínicos y hematológicos correspondientes, y sin signos de hemólisis o hemorragia. En casos de gran intensidad puede llegar a motivar *hydrops*. Se trata muchas veces de partos gemelares: la transfusión feto-materna va a afectar más al niño nacido en segundo lugar. También es posible después de una amniocentesis traumática o de una versión externa previa al parto. Cuando esta transfusión tiene lugar en un embarazo con incompatibilidad materno-fetal, el paso de la sangre a la madre puede originar una crisis hemolítica, incluso con fiebre intraparto. Se diagnos-

tica al determinar en sangre periférica de la madre la HbF (*prueba de Kleihauer*).

Transfusión feto-fetal. Es una situación exclusiva de embarazos gemelares o múltiples con placentas monocoriales. El trastorno anémico suele apreciarse en el niño nacido en primer lugar, que actúa como feto transfusor, mientras que el nacido después –feto transfundido– se presentará con franca policitemia. El mecanismo patogénico consiste en la presencia de anastomosis vasculares en las placentas monocoriónicas. Cuando la transfusión es significativa, la diferencia entre las hemoglobinas de los gemelos supera los 5 g/dL. Es posible la corrección por cirugía intrauterina.

Hemorragia intraútero. Incluye la amniocentesis traumática con lesión fetal, *hemorragia en calota* secundaria a punciones para monitorización del parto y la *melena intraútero*, expresión precoz de enfermedad hemorrágica del RN o de ciertas anomalías congénitas del tubo digestivo. Las pruebas de Kleihauer y de Apt permiten conocer el origen fetal o materno de la sangre vaginal.

Hemorragias después del parto

Cuando se presenta una anemia en las primeras 24-72 horas sin signos de hemólisis (ictericia) está motivada generalmente por hemorragia. Partos traumáticos, presentaciones anómalas y aplicación de ventosa, pueden provocar cefalohematoma o hemorragias subaponeuróticas. Igualmente los partos de nalgas se asocian, sobre todo si son traumáticos, con hemorragia suprarrenal, comprobable por ecografía. Sin embargo, la causa más frecuente es yatrógena por extracciones de sangre para determinaciones analíticas. Hay que tener en cuenta que, en pretérminos de menos de 1.500 g, 1 mL de sangre extraída equivale a un 1% de su volumen sanguíneo y a partir de 25 mL se presenta clínicamente anemia.

Tratamiento de la anemia hemorrágica. Dependerá del grado de anemia y de la rapidez de su instauración. En la *anemia aguda* con choque hipovolémico se administran 20 mL/kg de sangre isogrupo o bien Rh negativo, de los que 5 mL/kg se inyectan rápidamente y el resto en unas 2 horas; en su defecto puede sustituirse por plasma, seroalbúmina al 5%, expansores plasmáticos (dextrano) o solución salina fisiológica. Si existe insuficiencia cardíaca es preferible practicar una exanguinotransfusión o administrar furosemida, 1 mg/kg, antes de la transfusión. Cuando la causa de la hemorragia está controlada, la mejoría clínica será inmediata mientras que, si continúa sangrando, persistirán los síntomas clínicos y el descenso del Hto. Es útil en la fase inicial la administración de O₂ y el control de presión venosa central y Hto para efectuar, si fuera necesaria, una nueva transfusión de sangre compatible. En la *anemia crónica*, cuando es intensa, se administra concentrado de hematíes (10 mL/kg), y, en casos leves y sin clínica, es suficiente la feroterapia prolongada (6 mg/kg/día de hierro, oral, durante 3 meses). En las *restantes anemias se procurará un enfoque etiológico de la terapéutica*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson C. Critical haemoglobin thresholds in premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2001; 84: F146.
- Baptista HA, Ramírez A, Rosenfeld F et al. Variaciones en la ferritina sérica e índices eritrocitarios en las primeras ocho semanas de vida en recién nacidos a término. *An Pediatr* 2005; 62: 433-40.
- Fraga Bermúdez JM, Cruz-Hernández M. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Anemias y poliglobulias. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Fraga JM, Cruz-Hernández M. Enfermedad hemolítica del recién nacido, anemias y poliglobulias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 182 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusion in very and extremely low birth-weight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed 2001; 84: F96.
- Hermansen MC. Nucleated red cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child* 2001; 84: F211.

- Kaplan M, Hammerman C, Ureman HJ et al. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in Glucose-6-Phosphate D-hydrogenase-deficient heterozygotes. *J Pediatr* 2001; 139: 137-40.
- Kumar D, Greer FR, Super DM et al. Vitamin K status of premature infants: implications for recurrent recommendations. *Pediatrics* 2001; 108: 117.
- Marier RE, Obladen M, Mueller-Hansen L et al. Early treatment with erythropoietin ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002; 141: 8.
- Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight. *Pediatrics* 2001; 1008: 934.
- Rabe H, Wacker A, Hulskamp G et al. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 775.
- Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr* 2002; 91 (Suppl): 124-9.
- Saade GR. Non invasive testing for fetal anemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 52.

2.23 Poliglobulia neonatal

M. Iriondo-Sanz

La poliglobulia o policitemia se define como el aumento anormal del número de hematíes por unidad de volumen plasmático, acompañado de un incremento del valor del hematocrito. Se presenta en el 1-5% de los RN, aumentando al 15% en los neonatos de bajo peso para la edad gestacional y hasta al 50% en los retrasos de crecimiento intrauterinos graves. En situaciones de deshidratación puede existir una policitemia relativa que debe diferenciarse de la poliglobulia absoluta. Un valor del hematocrito venoso central superior al 65% y/o una hemoglobina superior a 20 g/dL se aceptan como criterios diagnósticos de poliglobulia neonatal. La utilización del hematocrito periférico puede inducir a error (falsos positivos). Según los valores del hematocrito venoso central, la poliglobulia se clasifica en:

- *Fisiológica* (valores de 60-65%).
- *Parafisiológica* (66-70%).
- *Patológica* (por encima del 70%).

Estos valores son máximos a las 2 horas de vida, intermedios a las 6 horas y se estabilizan a las 12-24 horas. Es recomendable la práctica sistemática del hematocrito en sangre de cordón. Policitemia e hiperviscosidad no son sinónimos. La viscosidad sanguínea depende del grado de deformabilidad de las células rojas, viscosidad plasmática y hematocrito, siendo este último el que tiene más peso en el período neonatal. El 80% de los neonatos con hematocrito venoso central superior al 71% presentan un síndrome de hiperviscosidad, en tanto que el 94% de pacientes con valores inferiores de hematocrito mantienen la viscosidad sanguínea dentro de los valores normales.

Etiopatogenia. Se debe distinguir la *poliglobulia absoluta* (hiper o normovolémica) de la *relativa* (hipovolémica) secundaria a situaciones de deshidratación. La *etiología* de la poliglobulia absoluta se muestra en el Cuadro 2.23.1. De todas estas causas las más frecuentes son la fisiológica, los síndromes transfusionales, el hijo de diabética, el hijo de toxémica y los neonatos de bajo peso. La *patogenia* es parcialmente común para todos los tipos de poliglobulias. Parte de la sintomatología puede derivar de la situación de hipervolemia que padecen algunos pacientes. Se acepta que el principal responsable del síndrome clínico es la *hiperviscosidad* sanguínea, que provoca enlentecimiento circulatorio, hipooxigenación tisular, aumento de la superficie de contacto de los elementos formes sobre la pared vascular y una mayor resistencia vascular con vasoconstricción reactiva.

La *hiperviscosidad* se define como todo valor por encima de 14,6 centipoises a una tasa de impulso de 11,5 Pa/seg medida con un viscosímetro. La viscosidad sanguínea, no sólo depende del número de glóbulos rojos, sino también de su deformabilidad (es menor conforme disminuye la edad gestacional, lo que hace que se incremente la viscosidad), así como del volumen plasmático, de factores endoteliales, de las plaquetas y de las proteínas plasmáticas, especialmente del fibrinógeno. Este incremento en la viscosidad, que acompaña a la policitemia, con su

capacidad potencial de afectar al flujo sanguíneo y provocar isquemia tisular por la formación de microtrombos, es la causa de la mayoría de síntomas y complicaciones.

Clínica. Las manifestaciones clínicas pueden derivar de la hipervolemia, de la propia policitemia y de la hiperviscosidad (Cuadro 2.23.2). La mayor parte de neonatos presentan una sintomatología mínima y parecen asintomáticos. El *signo guía* es la presencia de plétora vascular que produce enrojecimiento de las mucosas, palmas de las manos y plantas de los pies asociado a un mayor o menor grado de cianosis, inicialmente peribucal y en ocasiones generalizada. La ictericia, si está presente, es secundaria a la hemólisis. El resto de signos y síntomas expuestos en el Cuadro 2.23.2 aparecen en los pacientes más graves. Las complicaciones principales son la aparición de fenómenos trombóticos en diferentes territorios vasculares (vasos cerebrales, vena renal, arteria mesentérica con enterocolitis necrotizante), la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la aparición de convulsiones y la ictericia hemolítica.

Diagnóstico. Ante todo RN con algún factor de riesgo o sintomatología compatible debe realizarse una determinación del hematocrito central que, si es superior al 65%, confirma el diagnóstico. Como datos de laboratorio en la poliglobulia con hematocrito de 65-70%, son suficientes la viscosidad y el hemograma completo. En las formas más patológicas con valores de hematocrito superiores al 70% se solicitará la glucemia, calcemia, equilibrio ácido-básico, bilirrubina, urea, creatinina, ionograma y pruebas de coagulación. Además se puede realizar una radiografía de tórax si existe clínica de insuficiencia cardíaca o de dificultad respiratoria, ecografía cerebral si hay afectación neurológica y ecografía renal si se sospecha trombosis de la vena renal.

Cuadro 2.23.1. Etiología de la poliglobulia neonatal absoluta

Transfusión hemática (hipervolémica)

Transfusión materno-fetal
Transfusión feto-fetal
Transfusión placentario-fetal (ligadura funicular tardía)
Yatrogénica

Eritropoyesis fetal aumentada (normovolémica)

Secundaria a hipoxia intrauterina

Enfermedades maternas (respiratorias, cardíacas, hematológicas, etc.)
Disfunción placentaria (hijo diabética, toxémica CIR, postmaduro)
Tabaquismo materno
Diabetes pregestacional

Secundaria a estímulo medular aumentado

Síndrome adrenogenital
Tirotoxicosis neonatal
Diabetes gestacional
Yatrogénico (anabolizantes)
Tumoral

Otras

Fisiológica
Cromosomopatías (trisomías 13, 18, 21)
Síndrome de Beckwith-Wiedeman
Situación geográfica de gran altitud

Sintomatología derivada de la hipervolemia

Taquipnea
Taquicardia
Insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar: cianosis, cardiomegalia

Sintomatología derivada de la policitemia

Ictericia hemolítica

Sintomatología derivada de la hiperviscosidad

Neurológicas (letargia, temblores, trastorno del tono, apneas, convulsiones, coma)
Gastrointestinales (rechazo del alimento, vómitos, enterocolitis necrotizante)
Renales (insuficiencia renal, oliguria, hematuria)
Hematológicas (trombocitopenia, CID)
Genitales (priapismo)

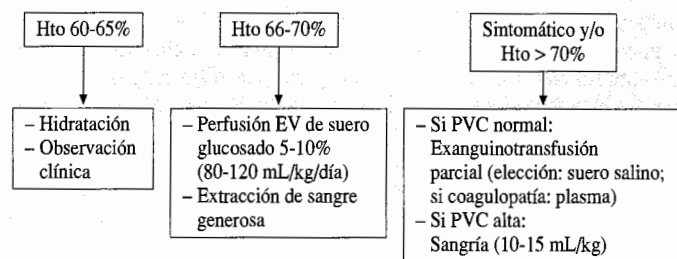


Figura 2.23.1. Algoritmo terapéutico de la poliglobulia neonatal.

Tratamiento. El objetivo principal es disminuir el hematocrito venoso central a cifras inferiores al 60% y comprende la corrección del factor etiológico y la aplicación de medidas sintomáticas de la poliglobulia. La actuación terapéutica depende básicamente de los valores del hematocrito y de la sintomatología acompañante (Fig. 2.23.1).

- **Poliglobulia fisiológica (Hto del 60-65%):** debe asegurarse una hidratación correcta por vía oral, observación clínica y valorar repetir el hematocrito según la presencia de factores de riesgo.
- **Poliglobulia para fisiológica (Hto del 66-70%):** en pacientes asintomáticos se administrará un perfusión de suero glucosado al 5-10% (80-120 mL/kg/día) según la edad del RN. En caso de presentar sintomatología se tratará como en el apartado siguiente.
- **Poliglobulia patológica (Hto > 70%) y/o pacientes sintomáticos:** para evitar la hiperbilirrubinemia y otras complicaciones debidas a

la hiperviscosidad, debe insertarse un catéter venoso umbilical y medir la presión venosa central (PVC). Si la PVC es normal (6-10 cm H₂O) debe indicarse un tratamiento precoz mediante una *exanguinotransfusión* parcial con suero fisiológico (de elección) o con plasma si existe coagulopatía asociada. No se recomienda el uso de seroalbúmina en la actualidad. Si la PVC es alta (> 10 cm H₂O) se debe realizar una sangría de 10-15 mL/kg. Al normalizarse la PVC, se debe determinar nuevamente el hematocrito central y reconsiderar la situación. En caso de poliglobulia relativa secundaria a deshidratación (PVC < 6 cm H₂O) el tratamiento consiste en rehidratación intravenosa. El cálculo del volumen de sangre total que debe extraerse en la exanguinotransfusión parcial se realiza por la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a recambiar (mL)} = \frac{\text{Peso} \times \text{Volemia}^* \times (\text{Hto central obtenido} - \text{Hto deseado}^{**})}{\text{Hto central obtenido}}$$

*Volemia: 80-100 mL/kg; **Hto deseado: 55-60.

Para realizar la exanguinotransfusión se puede utilizar un catéter venoso periférico o umbilical (o ambos). El volumen de cada recambio debe ser de 3-5 mL/kg. La técnica consiste en extraer la sangre del paciente e infundir la misma cantidad de suero salino o plasma. Al finalizar la exanguinotransfusión se administra una perfusión intravenosa de suero glucosado al 5-10%. Se debe valorar el hematocrito 30 minutos después de terminado el intercambio. Si la sintomatología persiste o recidiva, puede ser necesario repetir el procedimiento. Las complicaciones serán tratadas adecuadamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fraga JM, Cruz Hernández M. Enfermedad hemolítica. Anemias. Poliglobulias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 182.
- Pappas A, Delaney-Black V. Differential diagnosis and management of polycythemia. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1063-86.
- Roithmaier A, Arlettaz R, Bauer K et al. Randomized controlled trial of Ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 53-6.
- Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 515-27.
- Rothenberg T. Partial plasma exchange transfusion in polycythaemic neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 60-2.
- Wong W, Folk TF, Lee CH et al. Randomised controlled trial: comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F115-8.

2.24 Etiología y diagnóstico de las infecciones neonatales

M. Moro

En el RN la infección, localizada o generalizada, ocupa un lugar muy destacado. En el acrónimo TORCH se alude a las siguientes infecciones: T de toxoplasmosis, R de rubéola, C de citomegalovirus y H de herpes. La O correspondía a "otras infecciones" no especificadas. Se ha propuesto abandonar dicho acrónimo por no incluir infecciones tan importantes como la sífilis, las infecciones por parvovirus B19, virus de Epstein-Barr o el VIH. En los últimos años se prefiere el término de TORCHES o, mejor, "Torch ampliado" para englobar todas las infecciones congéni-

tas o intrauterinas posibles. Las infecciones bacterianas neonatales, localizadas o generalizadas (sepsis o meningitis), siguen siendo responsables en la actualidad de altas tasas de mortalidad. En el estudio multicéntrico de la Sociedad Española de Neonatología sobre sepsis la mortalidad en infecciones de transmisión vertical fue del 8,8% y en las de transmisión horizontal, del 9,9%. Para disminuir esas tasas el pediatra debe identificar precozmente a los RN infectados, basándose en cuatro pilares básicos: 1) identificación de factores de riesgo de transmisión vertical u horizontal; 2) interpretación de la clínica, en no pocas ocasiones sutil; 3) cocientes predictivos de las pruebas complementarias indirectas; 4) búsqueda de los agentes responsables (cultivos), sus antígenos o sus toxinas en los líquidos orgánicos. Su hallazgo constituye, en cualquier caso, "el patrón oro" del diagnóstico de las infecciones neonatales.

ETIOLOGÍA

Entre los microorganismos más habituales figuran el estreptococo beta hemolítico del grupo B y *Escherichia coli*, por su frecuente pre-

Cuadro 2.24.1. Etiología de la sepsis neonatal

Patógenos	Sepsis vertical		Patógenos	Sepsis nosocomial	
	Nº casos	%		Nº casos	%
Grampositivos			Grampositivos		
EGB	259	79,9	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	240	47,6
<i>Streptococcus faecalis</i>	167	51,5	<i>Streptococcus faecalis</i>	156	30,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	5,8	<i>Staphylococcus aureus</i>	41	8,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	8,0	<i>Streptococcus viridans</i>	18	
<i>Streptococcus viridans</i>			EGB	9	
<i>Listeria monocytogenes</i>			Otros	6	
Otros				10	
Gramnegativos			Gramnegativos		
<i>Escherichia coli</i>	65	20,0	<i>Escherichia coli</i>	183	36,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	43	13,2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	9,5
<i>Klebsiella</i>	6	1,8	<i>Pseudomonas</i>	28	5,5
Otros			<i>Enterobacter cloacae</i>	36	7,14
			Enterobacterias	34	
			<i>Serratia</i>	6	
			Otros	7	
				10	
			<i>Candida</i> sp	50	9,9
			<i>Sacharomyces</i>	1	

sencia en el canal vaginal y en el recto, respectivamente. Otros agentes entéricos cuya frecuencia ha disminuido notablemente son *Proteus*, *Salmonellas*, *Serratias*, *Pseudomonas* y *Klebsiellas*, al igual que van perdiendo importancia algunos que en épocas anteriores eran especialmente importantes, tales como gonococo, neumococo, estreptococo del grupo A, *Staphylococcus aureus* e incluso *Listerias*, si bien los dos últimos han sido revalorizados últimamente como responsables de pequeñas epidemias en centros neonatales. Preocupa en la actualidad el papel etiológico del estafilococo plasmacoagulasa negativo o *epidermidis*, sobre todo cuando el RN o, más frecuentemente, el prematuro, está sometido a terapéutica agresiva y hospitalización prolongada. Los microorganismos encontrados más frecuentemente en un amplio estudio multicéntrico en España se resumen en el Cuadro 2.24.1. Puede apreciarse que el estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) es el más encontrado en la sepsis de transmisión vertical y el *Staphylococcus epidermidis*, el responsable habitual de las sepsis de transmisión horizontal. La generalización de los protocolos de prevención de la enfermedad perinatal por EGB en la gestante están modificando este listado. Igual cabe decir de otras infecciones prevalentes, como las debidas a hongos.

El feto y el RN son muy sensibles a la infección por espiroquetas y la sífilis congénita adopta un carácter generalizado y genuino. Las infecciones por hongos son muy frecuentes pero, afortunadamente, no graves, presididas por *Candida albicans*. Más raras son las infecciones por anaerobios, que deben sospecharse siempre que exista líquido amniótico maloliente. Cada vez adquieren más importancia las infecciones por virus, que presentan especial gravedad. Ejemplo típico es el virus del herpes simple. Igual ocurre con el CMV. El virus de la hepatitis B, presente a veces en la sangre de la embarazada sin causarle alteraciones evidentes, puede producir en el RN una hepatitis neonatal y sus secuelas correspondientes. También es preciso destacar la importancia de las infecciones producidas por virus *Coxsackie*, adenovirus, echovirus, rotavirus y virus respiratorio sincitial. Igualmente se describen cuadros clínicos por virus Epstein-Barr y parvovirus, sobre todo el B19. Entre los protozoos, junto al papel clásico del paludismo, hay que subrayar la significación de las infecciones por *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis*.

PATOGENIA

Factores predisponentes. Deben distinguirse de los antecedentes de riesgo o "factores de riesgo" que se enumeran más adelante. Actúan como factores predisponentes el nivel socioeconómico bajo, la mala nutrición y salud maternas, antecedentes obstétricos patológicos, embarazo no controlado, prematuridad o bajo peso de nacimiento, asfixia perinatal, sín-

dromes de aspiración y necesidad de punciones venosas y maniobras especiales de diagnóstico y tratamiento (reanimación, cateterismo umbilical).

Contagio

Infecciones prenatales. Los microorganismos llegan al RN de dos maneras: a) vía hematógena transplacentaria o infección funicular, seguida por ciertas infecciones como la tuberculosis, paludismo, infecciones tíficas y otras que tienen capacidad de atravesar la placenta por sus especiales características, como son los virus, o bien lesionando previamente la placenta para llegar al feto y producir la infección prenatal, como ocurre en la sífilis congénita; b) a través del líquido amniótico, partiendo la infección de lugares próximos. El líquido amniótico dispone de factores protectores (lisozima, transferrina, inmunoglobulinas del tipo A y M), detectados a partir de la 26ª semana de gestación, pero insuficientes ante una invasión masiva de gérmenes, como sucede en la infección previa del tracto genital. Igualmente las pielitis y anexitis dan lugar por continuidad a una infección del líquido amniótico. De éste la adquiere el feto, bien a través de su tubo digestivo (el feto realiza movimientos de succión y deglución durante su vida en el claustro materno) o pasando al aparato respiratorio, porque también realiza movimientos respiratorios antes de nacer. La infección del líquido amniótico suele afectar a la placenta y cordón, que sufren así alteraciones no primitivas, como en el caso anterior, sino secundarias.

Infección natal, intranatal o intrapartum. Se produce fundamentalmente en dos condiciones: a) *rotura precoz de la bolsa*, cuando ha tenido lugar 24 horas antes del parto, en especial si existe dinámica uterina (RN con riesgo alto de infección) y prácticamente cierta si han transcurrido 3 días; b) *aspiración a vías respiratorias o deglución de secreciones del canal del parto*, frecuentes en distocias. Según el estado de la vía genital de la mujer, la duración del parto y los cuidados postnatales, su acción patógena será más o menos intensa; de ahí que se aconseje la cesárea cuando existe contaminación vaginal por algunos agentes como estreptococo, listeria y herpes.

Infección postnatal. La adquirida después del parto tiene como fuente de contagio frecuente a las personas (madre, padre, médicos, enfermeras, enfermos) que rodean al RN, en forma de portadores de gérmenes o si padecen un proceso infeccioso evidente. El contagio del adulto al niño se producirá unas veces directamente por su manipulación, otras veces indirectamente a través de la infección del ambiente, atmósfera, alimentos o ropa. Las *puertas de entrada* van a ser múltiples. La más frecuente será la herida umbilical, lo que obliga a hacer una exploración

muy detenida de la cicatriz umbilical, visualizando los pliegues y el fondo, con objeto de diagnosticar la posible infección. Otras puertas de entrada son el tubo digestivo, rinofaringe y vías respiratorias, en general, la conjuntiva ocular, la piel y las dependientes de punciones venosas y otras maniobras diagnósticas y terapéuticas, en especial la ventiloterapia y la alimentación parenteral con catéter central y, en ciertas ocasiones, las transfusiones de sangre y hemoderivados.

Respuesta del recién nacido a la infección

En el feto existen unas características propias de su inmunidad que le permiten vivir como huésped dentro del útero materno, pero que motivan una mala capacidad de localización de las infecciones y una deficiente defensa general contra ellas. Afectan, tanto a la inmunidad inespecífica (defensa de superficie, properdina, fibronectina, complemento, fagocitosis), como a la específica: celular y humoral, como será expuesto en el capítulo de fisiología y desarrollo de la inmunidad. La IgM tras el nacimiento aumenta rápidamente, para alcanzar el nivel del adulto muy pronto, hacia el año o 2 años. La IgA madura más lentamente: al año el niño tiene sólo el 20% de la del adulto y el 100% se alcanza en la pubertad. El desarrollo de la inmunidad fetal, del RN, lactante y niño mayor, sigue una similar cronología: primero se produce IgM, luego IgG y, por último, IgA.

El prematuro y RN de bajo peso para su edad gestacional tendrán menos cantidad de IgG materna, por falta de paso placentario en el prematuro y por disfunción placentaria en el RN de bajo peso. En las infecciones prenatales se producen, a partir de la 9ª semana de gestación, anticuerpos IgM en cantidad elevada, naciendo el niño con una cifra superior a 40 mg/dL. La producción de IgM es variable, dependiendo de la intensidad de la infección, del agente causal (la rubéola y la lúes producen respuesta intensa) y de la madurez fetal. Una infección muy precoz no producirá respuesta antigénica y lesionará, incluso, el sistema inmunitario de forma definitiva. De esto se deduce que la madre transmite anticuerpos de tipo IgG como ocurre con el sarampión, pero esta inmunidad pasiva será muy deficiente para aquellas enfermedades de inmunidad básicamente celular (o ligada a anticuerpos IgM o IgA) como ocurre con la tos ferina. El número de linfocitos totales en el RN oscila entre 3.000 a 6.000/mm³ y es superior en cifras absolutas a los del adulto. La población T supresora (T8 = 30%) está aumentada en relación con la T cooperadora (T4 = 70%). El porcentaje de linfocitos B está elevado a expensas de un menor porcentaje de linfocitos T, comparados con el niño mayor y el adulto. El aumento de la función supresora existente en el feto constituye un importante mecanismo para el mantenimiento del embarazo: evita la posible aparición de enfermedad injerto contra huésped, producida por los linfocitos T maternos que acceden al feto.

Condiciones de tipo general. Algunas facilitan la evolución tórpida de la infección, como el brusco cambio del medio ambiente, muchas veces no correcto y responsable, en gran parte, de las características fisiológicas del RN, que corresponden a las alteraciones descritas en el olvidado síndrome general de adaptación. Todo ello condiciona que infecciones banales y bien localizadas en otras edades, en el RN sean graves y se generalicen rápidamente, y que al reaccionar de forma pobre y siempre atípica, las manifestaciones clínicas no respondan a un patrón clásico.

Respuesta inflamatoria sistémica. Cuando es de origen infeccioso lo importante no es tanto que existan bacterias en un foco o un hemocultivo positivo, sino la presencia de sustancias liberadas por las membranas bacterianas. El lipopolisacárido de la *E. coli* o el ácido lipoteicoico del estreptococo B estimulan las células inflamatorias y endoteliales del RN, que a su vez producen una serie de sustancias o “mediadores primarios” que tienen como finalidad primordial compensar y resolver la infección. En los casos graves, o en aquellos otros en que el estímulo o la agresión son muy intensos o largamente mantenidos, los mediadores primarios dan lugar, a su vez, a la liberación en cascada de una nueva serie de “mediadores secundarios” que inducen una hiperrespuesta con pérdida de la reactividad vascular, disfunción endotelial y edema tisular, consecuencias todas ellas características del choque séptico precoz. Más tarde se añade hiporrespuesta a los agentes vasopresores que es lo típico

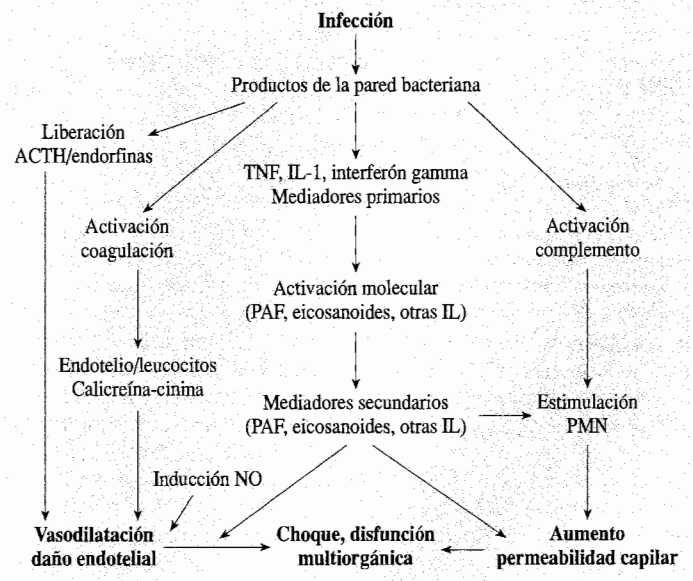


Figura 2.24.1. Respuesta inflamatoria sistémica en la sepsis.

del choque séptico tardío o refractario, que termina en disfunción y fracaso multiorgánico. La compleja interrelación de sustancias agonistas y antagonistas, de mediadores primarios y secundarios, receptores y bloqueadores, de antígenos y anticuerpos, que se esquematizan en la Figura 2.24.1, constituyen la esencia de la *respuesta inflamatoria sistémica*. De ella surge un nuevo concepto de sepsis entendida como *conflicto entre mediadores e inhibidores*, donde intervienen el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor activador de plaquetas (PAF), interleucinas (IL), polimorfonucleares (PMN) y otros, citados en la Figura 2.24.1.

SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal tiene lugar en niños menores de un mes de edad corregida, que presentan trastornos clínicos y en cuyo cultivo sanguíneo es hallado un germen. El concepto debe ampliarse en la actualidad, debido al papel etiológico de los virus. La presencia de manifestaciones clínicas distingue esta condición de la *bacteriemia transitoria* observada en algunos neonatos sanos. Su incidencia media es de 1 a 3 por 1.000 RN vivos a término y de 1 por 10 en los menores de 1.000 gramos. Desde el punto de vista clínico presenta un conjunto de síntomas poco específicos, pero frecuentes, que se suelen describir como hábito séptico del RN: pierde la apetencia por el pecho o los alimentos, presenta vómitos, diarrea y un vientre voluminoso; su piel es pálida, grisácea, el peso desciende rápidamente y su capacidad de llanto y actividad disminuyen considerablemente. Falta la elevación térmica en la mayor parte de los casos; la fiebre de causa infecciosa en el RN sólo representa un tercio de la totalidad de procesos febriles en esta edad y debe hacer sospechar la presencia de meningitis o infección del tracto urinario. A estos síntomas suelen añadirse otros con mala significación pronóstica, como son ictericia o hemorragias, por lesión del hígado y médula ósea. Es posible la existencia de exantemas diversos y esplenomegalia. Pueden establecerse tres situaciones:

Riesgo de infección. Debe ser establecido cuando existan uno o más de los “antecedentes o factores de riesgo” (Cuadro 2.24.2) o bien sólo uno de los “signos clínicos de infección neonatal” (Cuadro 2.24.3). En estos casos es aconsejable ingresar al RN y practicar algunos análisis: hemograma con fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas y equilibrio ácido-básico cada 12 horas durante las siguientes 72 horas; cultivos periféricos (frotis faríngeo, ótico; estos últimos si tiene menos de tres horas de vida); proteína C reactiva; frotis placentario, si es posible; cultivo del aspirado gástrico (en posible infección *intrapartum*); IgM si tiene menos de 7 días y radiografía de huesos largos. Estos dos últimos exámenes son útiles para el diagnóstico de infección prenatal. Si se comprueban en las primeras 72 horas una o más “alteraciones analíticas de sospecha”

Cuadro 2.24.2. Factores de riesgo en la sepsis neonatal

<i>Sepsis de transmisión vertical</i>	<i>Sepsis de transmisión horizontal</i>
Rotura prolongada de membranas	Catéter venoso
Fiebre materna	Alimentación parenteral
Parto prematuro espontáneo	Ventilación mecánica
Corioamnionitis	Antibióticos previos
Infección tracto urinario	Lípidos intravenosos
Hipoxia grave	Cirugía previa
	Infección previa

Cuadro 2.24.3. Signos clínicos de infección neonatal

Niño que “no va bien”
Rechazo del alimento, pérdida de peso
Trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea, distensión abdominal)
Distrés respiratorio. Apneas
Hepatoesplenomegalia creciente
Hipotonía, convulsiones, letargia
Ictericia iniciada o recrudecida después del quinto día
Palidez, cianosis
Fiebre o hipotermia

(Fig. 2.24.2) se considera al neonato como portador de una *infección probable*, revisada a continuación.

Infección probable. Se considera así cuando, a los datos clínicos y anamnésticos, *se suman una o más alteraciones analíticas de sospecha*. En estos casos se debe practicar: hemocultivo, urinocultivo, cultivo y bioquímica del LCR, además de los citados cultivos periféricos; examen y sedimento de orina, hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, hematocrito y datos de equilibrio ácido-básico. Según el síndrome acompañante se solicitarán también: radiografía de tórax, pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de cefalina o trombo-plastina parcial, productos de degradación del fibrinógeno), bilirrubinemia, uremia, glucemia, calcemia e ionograma. En el diagnóstico precoz del probable agente causal tiene interés la detección de antígenos solubles de *E. coli* K₁, estreptococo del grupo B y *Haemophilus influenzae* b, mediante contrainmuno-electroforesis, coaglutinación o látex. De manera precoz se iniciará el tratamiento general y el antibiótico. A la recepción de los resultados de los cultivos internos, si todos son negativos y no hay clínica, se suspenderá la terapia.

Infección neonatal cierta. Este diagnóstico es confirmado al recibir uno o más cultivos internos positivos o bioquímica del LCR compatible con meningitis. En estos casos el diagnóstico es el de “*sepsis o meningitis comprobada*”. Por el contrario, el diagnóstico será de “*sepsis clínica*” cuando, existiendo manifestaciones clínicas y de laboratorio de infección, los cultivos han sido negativos. Esto puede ser debido a que se trate de una virosis sistémica, a la administración de antibióticos a la madre durante el parto, a una mala recogida o transporte de la muestra o bien a su cultivo exclusivo en medios aerobios. El niño será colocado en incubadora y se proseguirá o someterá a tratamiento antibiótico.

Evolución. A menudo cursa la sepsis neonatal de forma fulminante, pudiendo acabar con fracaso multiorgánico y la muerte en el curso de pocas horas. Son las *formas hipertóxicas* o con choque séptico refractario, que se caracterizan por bajo gasto cardíaco, hipotensión sistémica rebelde a los fármacos vasoactivos e hipertensión pulmonar intensa y resistente a los vasodilatadores inhalados, como el óxido nítrico. Otras veces la sepsis cursa de *forma atenuada*, destacando el peso estacionado, la poca vitalidad y la desnutrición progresiva. En algunos casos, bien por la acción del tratamiento, bien porque el niño tenga una capacidad defen-

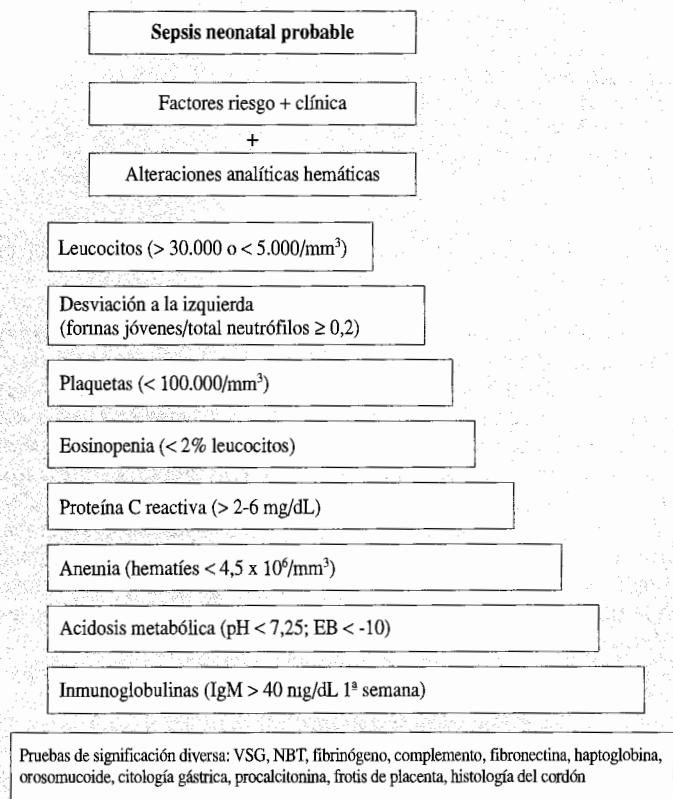


Figura 2.24.2. Criterios diagnósticos de sepsis neonatal probable.

siva mayor, el proceso séptico tiene una evolución más lenta. Entonces permite la aparición de otro grupo de síntomas que orientan el diagnóstico con más facilidad por sus *localizaciones*. Estas pueden ser cutáneas (abscesos), osteoarticulares, en forma de osteoartritis múltiples, respiratorias, dando una bronconeumonía abscesificante, y nerviosas, con frecuente meningitis (en 1/3 de las sepsis). En los casos con buena evolución, el control de curación se efectuará según criterios clínicos y de laboratorio.

Diagnóstico diferencial. Debe efectuarse especialmente con los cuadros neonatales que conllevan mala evolución y mal estado general. Sintomatología común: a) *RN que “no va bien”*: se suele hablar así ante la presencia de dificultad en la alimentación, llanto débil, hipotonía o trastornos de la temperatura. Entre sus numerosas causas, aparte de las infecciones, destacan las alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, alteraciones del EAB), nerviosas (malformaciones, síndrome de sufrimiento cerebral) y cromosómicas (trisomías); b) *RN con vómitos y distensión abdominal*; c) *RN con otros síntomas o síndromes comunes*: ictericia, púrpura, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis o neumopatía.

SEPSIS POR MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS

Sepsis estafilocócica. El *Staphylococcus aureus* del grupo fago I produce un cuadro séptico asociado, en la mayoría de ocasiones, a mastitis, forunculosis, artritis y osteomielitis. Estas pueden aparecer también de forma aislada, ya que la sepsis es habitualmente secundaria a un foco localizado. El tipo fago II produce una exotoxina exfoliativa responsable de formas graves de impétigo bulloso, necrólisis epidérmica, enfermedad de Ritter y cuadros de escarlatina no estreptocócica. Más recientemente van adquiriendo importancia otros dos tipos de estafilococos: el metilcín resistente (MRSA) y el epidermidis, ya mencionado. Ambos han sido descritos, fundamentalmente, en las unidades de cuidados intensivos, sobre todo prematuros de menos de 1.500 gramos con cateterización de vasos sanguíneos, ventiloterapia, alimentación parenteral o ciru-

Cuadro 2.24.4. Prevención de la enfermedad perinatal por *Streptococcus agalactiae* (EGB)

Tratamiento intraparto de la madre

Recomendado: penicilina (5 mU/EV; 2,5 mU/EV/4 h)

Alternativa: ampicilina (2 g/EV; 1 g/EV/4 h)

Alergia penicilina: eritromicina (500 mg/6 h)

gía. La clínica es inespecífica, destacando la tendencia a producir infecciones focales y fiebre.

Sepsis estreptocócica. El microorganismo más frecuente todavía es el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (*Streptococcus agalactiae*). Se encuentra en el 5-35% de los cultivos de vagina o recto de gestantes asintomáticas y también en los cultivos uretrales del marido (transmisión venérea). Si bien se colonizan el 42-72% de RN sólo aparecerá sepsis en el 2-4% de estos niños. Se conocen varias formas clínicas: a) *Forma septicémica aguda*. Se presenta como un *distrés respiratorio* con o sin choque en las 12 primeras horas de vida, con elevada mortalidad (50%), sobre todo si la cifra de neutrófilos es inferior a 450/mm³, en menos de 24 h; la radiografía muestra imágenes de neumonitis, parecidas a las propias de la enfermedad de la membrana hialina, asociando a veces enfisema y derrame cistural, si bien lo más importante es la progresión de las condensaciones pulmonares. Es frecuente la asociación a síndrome de per-

sistencia de la circulación fetal. b) *Forma meningítica tardía*. Aparece entre las 2 y 12 semanas de vida y es indistinguible de otras formas de meningitis purulenta neonatal. La mortalidad es del 20%, y los casos curados pueden recidivar, por lo que se aconseja tratarlos durante 3-4 semanas. c) *Cuadros menos comunes*. Son los de predominio de artritis, osteomielitis, celulitis, etmoiditis y bacteriemias asintomáticas.

Para el diagnóstico precoz de la sepsis estreptocócica es útil el hallazgo de antígenos estreptocócicos en sangre, orina o LCR. El método más eficaz para prevenir la transmisión es administrar a la gestante penicilina como primera elección o ampicilina endovenosa durante el parto. Esta medida está especialmente indicada en embarazadas colonizadas (26-28 semanas de gestación), con una edad gestacional inferior a 37 semanas, corioamnionitis, rotura prematura de membranas y fiebre intraparto. Actualmente la Sociedad Española de Neonatología (SEN) aconseja la prevención de la enfermedad perinatal por *Streptococcus agalactiae* (EGB) según protocolos específicos para la gestante y para el RN (Cuadro 2.24.4, y Figuras 2.24.3 y 2.24.4).

El estreptococo A, si bien es poco frecuente en el neonato, puede motivar desde meningitis y encefalitis hasta sepsis fulminante, que suelen aparecer en forma epidémica en la *nursery*. Las infecciones por estreptococo D también aparecen a esta edad, debiéndose tener precaución por su resistencia a la penicilina, si bien, en general, son de evolución benigna. El *Streptococcus viridans* suele motivar una infección parecida a la del estreptococo B, pero más benigna, con menor tendencia al choque y menor gravedad pulmonar. El *Streptococcus pneumoniae* se transmite verti-

Profilaxis antibiótica intraparto (PAI) (c)

¿Signos de sepsis?	Sí	Evaluación del diagnóstico completo (a) Tratamiento empírico (b)
	No	
Estado de gestación	< 35 semanas	Evaluación limitada (d)
	< 35 semanas	Observación ≥ 48 horas (e)
	≥ 35 semanas	Si se sospecha que existe sepsis, evaluación del diagnóstico completo (a) y tratamiento empírico (b)

a) Incluye hemograma completo (HC) y fórmula leucocitaria, hemocultivos y radiografía de tórax si existen síntomas respiratorios. La realización de la punción lumbar dependerá del estado vital del recién nacido.

b) La duración del tratamiento dependerá de los resultados del hemocultivo y de los hallazgos en el LCR (si se disponen), así como de la evolución clínica del lactante. Si, tanto los resultados del laboratorio como la evolución clínica son normales, la duración podrá ser de 48-72 horas.

c) Se aplica la quimioprofilaxis con penicilina o ampicilina; mínimo, dos dosis.

d) Fórmula del HC y hemocultivo.

e) No puede ser de menor duración.

Figura 2.24.3. Prevención de la enfermedad por estreptococo del grupo B (EGB) en el recién nacido.

Factores de riesgo

¿Nacimiento de un hermano anterior con enfermedad EGB invasiva?	Sí	Administrar penicilina durante el parto
¿Bacteriuria de EGB durante este embarazo?		
¿Parto prematuro de < 37 semanas de gestación?		
No		
Recoger frotis vaginal y rectal para cultivo de EGB a las 35-37 semanas de gestación	EGB+	Aconsejar penicilina durante el parto (a)
No realizado, incompleto o sin resultados		
Factores de riesgo:		
¿Temperatura de intraparto ≥ 38 °C	Sí	Administrar penicilina en el parto (b)
¿Rotura de la membrana ≥ 18 horas?		
No	No se precisa profilaxis intraparto	

a) No se precisa profilaxis si el resultado del cultivo a las 35-37 semanas es negativo.

b) Deben considerarse los antibióticos de amplio espectro a discreción del facultativo según las condiciones clínicas.

Figura 2.24.4. Prevención de la enfermedad por estreptococos del grupo B (EGB) por evaluación mediante cultivos prenatales de la 35 a la 37 semanas de gestación y de los factores de riesgo.

calmente y produce una clínica indistinguible del estreptococo B con una mortalidad también elevada, del 50%.

Sepsis por enterococo. Cursa como las demás. Cuando existe sepsis por dos microorganismos diferentes y uno es el enterococo, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de contaminación perineal (heces).

Sepsis por listerias (listeriosis). *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo, que puede afectar a más de 30 especies de animales, entre ellos todos los domésticos que actúan, lógicamente, como reservorios. En edades posteriores tienen gran importancia epidemiológica, al igual que los alimentos contaminados. En el niño mayor se presenta como saprófito o subclínicamente, mientras que las situaciones de mala capacidad inmunitaria, como ocurre en el RN, o la asociación con virus, aumentarían extraordinariamente su poder patógeno. La infección materna en ocasiones motiva, durante días o semanas antes del parto, un estado febril, a veces catalogado de pielitis, durante el cual el microorganismo atraviesa la placenta y motiva un estado septicémico del feto. A través de la orina de éste se contamina el líquido amniótico que con frecuencia aparece teñido de meconio de aspecto amarillado, dato importante cuando la gestación es inferior a 35 semanas. También cabe la posibilidad de un contagio extrauterino del RN y del lactante (véase cap. 7.8).

Forma septicémica. Es de aparición precoz, en las primeras horas de vida o algo más tardíamente, a partir del tercer día con la variada sintomatología (general, digestiva, respiratoria y circulatoria) de la sepsis neonatal. La ictericia y fenómenos purpúricos son frecuentes, así como los trastornos respiratorios y esplenomegalia moderada. Como síntomas más específicos se puede encontrar un exantema cutáneo especial en forma de pápulas violáceas y a veces pústulas en tronco y extremidades inferiores. Corresponden a las lesiones anatomopatológicas específicas de la enfermedad o "listeriomas", de tipo granulomatoso, con infiltrado histiomonocitario y gran cantidad de gérmenes en el interior. La afectación de las suprarrenales confiere especial gravedad al cuadro clínico por la posibilidad de desencadenar *shock*. A nivel de la mucosa de la pared posterior de la faringe a veces aparecen lesiones similares en forma de nódulos blanquecinos. El estudio radiológico del tórax muestra a menudo la existencia de un velamiento difuso, de tipo miliar, si bien la evolución clínica es más subaguda que en la neumopatía por estreptococo. En sangre periférica destaca la elevación de los monocitos (7-21% del recuento leucocitario).

Forma meningítica. De comienzo menos precoz a partir de la 2ª semana de vida y hasta la 5ª semana, destacan los síntomas de sufrimiento cerebral con somnolencia o bien agitación, fontanela tensa, parálisis oculares, convulsiones y otros signos más típicamente meníngeos. A veces hay estreñimiento, que hace pensar en una oclusión intestinal, o bien diarrea. La punción lumbar obtiene un líquido cefalorraquídeo hipertenso, turbio, frecuentemente xantocrómico con hipoglucorraquia marcada, aumento de albúmina, pleocitosis de predominio polimorfonuclear, a menudo gran aumento de monocitos y posible hallazgo de listerias. La aparición de esta forma obliga a la búsqueda de portadores, ya que ésta es la forma habitual de contagio.

Diagnóstico. Se debe confirmar en todos los casos por el aislamiento del germen (meconio, líquido cefalorraquídeo, sangre, frotis faríngeo y nasal), pruebas serológicas (aglutinación o, mejor, reacción de desviación del complemento) o PCR.

SEPSIS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS

Sepsis por *Pseudomonas*. Aparece muchas veces como complicación de situaciones patológicas anteriores, en especial en los prematuros sometidos a ventiloterapia. Son agentes patógenos que viven bien en el agua y ambiente húmedo, por lo que infectan con facilidad incubadoras, respiradores, sondas, equipos de aspiración, etc. Su estudio detenido se hace en los capítulos 5.5 y 8.15. Aquí conviene recordar que en el RN las manifestaciones clínicas son muy polimorfas, con un carácter lento e insi-

dioso (ligeros movimientos febriles, alteraciones digestivas y lesiones necróticas de piel), si bien a veces existe un curso en dos tiempos y, en otras, el curso es fulminante. El abdomen suele ser globuloso, con hepatosplenomegalia y edema de pared, especialmente en la porción infraumbilical. En las mucosas son frecuentes las lesiones necróticas, sobre todo a nivel de boca y amígdalas. En la piel existen alteraciones bastante típicas: palidez con cianosis distal, tinte subictérico o francamente ictérico, lesiones hemorrágicas, posible erupción ampollosa, equimótica o pseudovaricelosa e incluso la manifestación cutánea más característica: el "ectima terebrante" en forma de una úlcera de bordes equimóticos y fondo sucio, con tendencia a invadir los tejidos subyacentes. Es frecuente la instauración de un cuadro de coagulación intravascular diseminada.

Sepsis por *Haemophilus influenzae*. Se encuentra en el 1% de las vaginas de las gestantes, sobre todo los biotipos II y III, mientras el I (encapsulado) sólo aparece en el 20 por mil. La forma "invasiva" o septicémica precoz es similar a la causada por el estreptococo B, con mortalidad del 50%, destacando la gran neutropenia. Las infecciones localizadas (abscesos, celulitis, erupciones vesiculares) no son infrecuentes y su pronóstico es bueno. Un tres por ciento de las cepas producen betalactamasas y, por tanto, son resistentes a la ampicilina, recomendándose la cefotaxima. Es de esperar que la disminución epidemiológica de este patógeno llegue también a la etapa neonatal, gracias a los efectos de la vacuna (véase cap. 8.13).

Sepsis por otros microorganismos gramnegativos. *Escherichia coli*, especialmente cuando contiene el antígeno capsular K₁, es uno de los gérmenes más frecuentemente aislados por su presencia habitual en el tracto genital de la madre, lo que se suma a la insuficiencia inmunitaria neonatal del aparato digestivo frente a este germen (escasa presencia de anticuerpos, sobre todo IgA, ausencia de lactobacilos bifidos productores de ácido láctico y acético, etc.). La generalización de la profilaxis de la transmisión vertical de la infección por EGB parece haber desencadenado una tendencia al aumento de la sepsis por *E. coli* (véase cap. 8.11). Es frecuente aislarlo en orina. Su evolución clínica es semejante a la de otras etiologías. El avance en la identificación de los plásmidos, codificadores de resistencias, la eficacia de la inmunoterapia sustitutiva en esta infección y la posibilidad futura de vacunas, hace que su importancia descienda. *Klebsiella* y *Serratia* sólo tienen interés como infección nosocomial.

Sepsis por anaerobios. Son saprófitos de piel y mucosas (incluida la genital). Tienen importancia en el RN por producir sepsis fulminante por *Clostridium*, infecciones secundarias a amnionitis por ruptura precoz de bolsa y sobreinfección de las punciones del cefalohematoma. Deberán sospecharse siempre que existan antecedentes de aguas malolientes o cuando, al explorar al RN, se aprecie un olor pútrido. Para su aislamiento microbiológico deben utilizarse medios de cultivo especiales para anaerobios. Con un diagnóstico y tratamiento correctos la mortalidad es pequeña por la amplia sensibilidad antibiótica de estos gérmenes.

Sepsis por hongos

Interesa recordar, ante todo, la candidiasis generalizada, que suele seguir a tratamientos antibióticos prolongados y puede complicar la alimentación parenteral (véase cap. 10.3).

INFECCIONES VIRALES

Las más conocidas entre ellas, la rubéola congénita, y el SIDA, serán revisadas en otros capítulos, lo mismo que la varicela congénita y las infecciones neonatales por los virus de la hepatitis. Se analizan ahora las infecciones herpética, citomegálica, por parvovirus y virus *Coxsackie*.

Infección herpética neonatal. El contagio a veces sucede en los primeros días y horas de vida si la madre padece una infección herpética, aunque sea mínima. También es posible un contagio intrauterino por vía diaplacentaria (se ha comprobado viremia materna en la primoinfección)

o por contaminación ascendente del líquido amniótico a partir de una vulvovaginitis herpética producida por reinfecciones del virus tipo 2 (herpes genital). Sin embargo, la vía principal es el contagio *intrapartum*. La escasa frecuencia de esta afección en el RN, a pesar de la gran difusión del virus del herpes simple, se justifica porque muchos neonatos tienen inmunidad pasiva transmitida por la madre. Los prematuros suelen presentar, quizás en relación con su déficit inmunitario, la mayoría de las formas mortales.

Manifestaciones clínicas. En la forma diseminada hay que distinguir si afecta o no al sistema nervioso central, de lo que depende la posibilidad de secuelas futuras, presentes en la mitad de los casos. La *forma diseminada* suele aparecer al final de la primera semana de vida, siendo característica la erupción cutánea de tipo herpético generalizada y la afectación hepática en forma de hepatitis necrotizante con clínica de ictericia, hematemesis y hepatomegalia. La afectación meningoencefálica produce apatía y convulsiones. Como *manifestaciones localizadas o mucocutáneas* destacan la afectación de las mucosas bucal y ocular, como queratoconjuntivitis e incluso coriorretinitis.

Diagnóstico. En la embarazada lo más importante es la existencia o ausencia de lesiones genitales. En el RN interesan las lesiones histológicas típicas: necrosis hemorrágica, focos de carácter fibrinoide, residuos nucleares y ausencia de infiltración en los diferentes órganos. Para ello pueden resultar particularmente útiles la TC o la RM. Debe procurarse la demostración de antígenos virales en frotis celulares usando anticuerpos monoclonales. Lógicamente la seguridad diagnóstica requiere el aislamiento del virus en cultivo de tejidos que puede detectarse por su efecto citopático, presente ya en las primeras 24-48 horas en forma de corpúsculos de inclusión intracelulares. El virus puede aislarse de faringe, conjuntiva, lesiones cutáneas, líquido cefalorraquídeo e incluso de sangre y orina. En la afectación encefálica el EEG muestra una disritmia periódica típica. (Para más datos véase el capítulo 6.3).

Infección por CMV. Esta infección alcanza su mayor interés en el RN, ya que se detecta hasta en el 3-5% de los casos. Puede producir una forma generalizada, muchas veces mortal, y son frecuentes las secuelas, entre las que destaca la hipoacusia neurosensorial. El agente etiológico CMV es un virus herpético, demostrado por cultivo en tejidos humanos y pruebas serológicas. Se diferencia del herpes simple y varicela por la ausencia de la enzima timidina-cinasa; de ahí su resistencia al aciclovir. La embarazada, al padecer la primoinfección de forma asintomática, ocasionará en el 60% de casos el paso del virus a través de la placenta (en la que produce también alteraciones citomegálicas) al feto, motivando su nacimiento prematuro o con los síntomas de la enfermedad. El diagnóstico se establece en el RN al lograr un cultivo positivo del virus o su detección por PCR antes de los 15 días de vida. Aunque el padecimiento de la infección produce inmunidad humoral duradera en la madre, los hijos siguientes pueden, en ocasiones, resultar afectados. Esto es debido a un defecto de la inmunidad celular exclusivo ante este virus o por reinfecciones en el canal del parto, si bien con mucha menor frecuencia y gravedad que si fuera una primoinfección. Posteriormente, podrá adquirirse también mediante transfusiones de sangre o a través de la leche humana, si bien estas posibilidades pueden minimizarse con el uso de filtros para leucocitos y con el control de la leche materna.

Infección por parvovirus B19. Tiene una gran afinidad por la célula eritropoyética en médula ósea, dando lugar a aplasia medular: cuando la transmisión es precoz, originará una anemia aplásica fetal, consecutivamente insuficiencia cardíaca, que finalizará en el desencadenamiento de *hydrops fetalis*. El diagnóstico viene dificultado por la corta vida media de los anticuerpos y porque su búsqueda no viene incluida en los paneles habituales. Su inclusión debe solicitarse al laboratorio cuando menos en 4 situaciones: 1) gestantes expuestas al contacto con enfermos por parvovirus B 19; 2) gestantes con exantema similar a la rubéola en la que ésta se haya descartado; 3) aumento de niveles maternos de alfa-fetoproteína; 4) *hydrops* fetal no inmune. Los cultivos es necesario practicarlos en suspensión de médula ósea de personas afectas de anemia hemolítica, por su mayor riqueza en eritroblastos. Se ha correlacionado el

aumento de alfa fetoproteína en una madre que ha padecido la infección con la afectación fetal. No hay terapéutica etiológica, sólo sintomática, mediante transfusión intraútero.

Infección por virus *Coxsackie B*. Se presenta, generalmente, en niños por contacto con personas afectas de infecciones agudas, con predominio estacional. En ocasiones se produce ya en época intrauterina. Clínicamente cursa como un cuadro séptico, destacando la mayor frecuencia de afectación miocárdica, del sistema nervioso central en forma de meningitis aséptica y respiratoria. Se ha descrito también participación digestiva en forma de diarrea y enterocolitis necrotizante. El diagnóstico requiere efectuar estudios virales en sangre y LCR; debe practicarse sistemáticamente un ECG y radiología de tórax, donde suele haber cardiomegalia e infiltrados focales.

INFECCIONES POR PROTOZOOS

Los cuadros debidos a *Pneumocystis* son expuestos a propósito de las neumopatías del RN. El paludismo congénito se estudia junto con la infestación palúdica en general (véase cap. 10.12).

Toxoplasmosis congénita. Suele ser ya evidente en los primeros días de la vida, caracterizándose por cuatro tipos de síntomas principales (tétrada sintomática de Sabin): coriorretinitis, acompañada a veces de microftalmia y cataratas; hidrocefalia interna, con megacefalia evidente y, rara vez, microcefalia; calcificaciones intracraneales y convulsiones, coincidentes a menudo con otras alteraciones neurológicas, psíquicas y sensoriales. Esta sintomatología corresponde a secuelas de una meningoencefalitis prenatal, que se comprueba también en el líquido cefalorraquídeo, con disociación albuminocitológica y xantocromía. Junto a ella pueden coexistir los síntomas de una infección generalizada, cuando la infección se adquiere en los últimos meses de embarazo. En ella destaca la hepatoesplenomegalia, ictericia, fiebre, los trastornos cardíacos, los respiratorios y otros diversos, como púrpura, exantema y linfadenitis (véase cap. 10.13).

Diagnóstico. Aparte de los datos clínicos, oftalmológicos, humorales y radiológicos citados, se debe basar en las pruebas serológicas: el llamado Dye-test, o prueba del color de Sabin y Feldmann y, sobre todo, el test de inmunofluorescencia. Los anticuerpos toxoplásmicos atraviesan la barrera placentaria, por lo que sólo tienen valor reacciones serológicas de elevado título y no descendentes de IgG o una titulación positiva de IgM o IgA específica antitoxoplasma. Ésta es producida por el feto, teniendo en cuenta que puede positivizarse por la presencia de factor reumatoideo. Actualmente la mayor especificidad corresponde a la IgM ISAGA en el RN (ISAGA: inmunoabsorbente - aglutinación - análisis), ayudado a veces de IgE ELISA. Cuando se tiene la noción de un contagio fetal se puede diagnosticar durante este período por la detección de anticuerpos IgM antitoxoplasma en sangre fetal o por PCR en líquido amniótico. Entre las 20-26 semanas es posible el aislamiento del parásito mediante la inoculación al ratón. La ecografía fetal suele mostrar hidrocefalia o calcificaciones intracraneales. La cuarta parte de los RN afectados mueren en los primeros días. Los restantes quedan, a menudo, con diversas secuelas: oculares, epilepsia, parálisis cerebral, etc. El *tratamiento en la embarazada* reduce la transmisión y debe hacerse con espiramicina o con pirimetamina y sulfadiazina, si hay afectación fetal. En la actualidad se desaconseja el *screening* rutinario de la toxoplasmosis en la gestante y se preconiza la educación sanitaria, para evitar el contagio y la infección. La disminución de la incidencia de la toxoplasmosis en la actualidad está en relación con la congelación generalizada de los productos cárnicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 157.
- Arar-Boger R, Baggett HC, Spevak PJ et al. Leukocytosis caused by prostaglandin E1 in neonates. *J Pediatr* 2001; 138: 263-5.

- Benjamin DK, Miller W, Garges H et al. Bacteremia, central catheter and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107: 1272-6.
- Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001; 107: 97-104.
- Goldenberg RL, Haut JL, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
- Hyde TB. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early onset sepsis. *Pediatrics* 2002; 110: 690-5.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345: 1660-6.
- Kenion SL, Taylor DJ, Tarnow-Mord W. Broad spectrum antibiotics for preterm, pre-labour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979.
- Kimberlin DW. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-8.
- Kimberlin DW. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108: 223-9.
- Kinger G, Chin CN, Beyene J et al. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 106: 477-82.
- Kramel MS. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000; 284: 843-9.
- Levy O. Impaired innate immunity at birth: deficiency of bactericidal/permeability increasing protein in the neutrophils of newborns. *Pediatr Res* 2002; 51: 667.
- López Sastre JB, Coto D, Fernández B. Neonatal sepsis of vertical transmission. An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinatal Medicine* 2000; 28: 309-15.
- López Sastre JB, Coto D, Fernández B. Neonatal sepsis of nosocomial origin. An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinatal Medicine* 2002; 30: 147-57.
- Mylonakis E, Paliou M, Hohmann E et al. Listeriosis during pregnancy. *Medicine* 2002; 81: 260.
- Pitter D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. *Lancet Infect Dis* 2001; 4: 9-11.
- Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2006.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319.
- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr* 2001; 139: 821.
- Schrag SJ. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347: 233-9.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroll AA et al. Changes in pathogens causing early onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 240-7.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130.

2.25 Prevención y tratamiento de las infecciones neonatales

M. Iriondo-Sanz

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA NEONATAL

Las medidas profilácticas son fundamentales para disminuir la incidencia de infección vertical (transmisión madre-hijo) y de infección horizontal que afecta habitualmente a neonatos ingresados en las unidades neonatales hospitalarias. El control de la infección del RN debe ser contemplado como un "empeño colectivo".

Prevención prenatal e intraparto. Coincidiendo con la vacunación sistemática de la población, las infecciones relacionadas en el RN (tétanos, rubéola y otras) son excepcionales en la actualidad. El objetivo principal del tratamiento profiláctico materno comprende una serie de medidas encaminadas a eliminar o disminuir la infección materna y el contagio prenatal (la investigación sistemática y tratamiento oportuno de la sífilis materna, toxoplasmosis o del virus de la inmunodeficiencia humana, son ejemplos conocidos) o intraparto (administración de antibióticos a la madre en caso de rotura precoz de la bolsa, corioamnionitis o infección materna al final de la gestación). En los últimos años, la medida más eficaz para disminuir la incidencia de *sepsis neonatal precoz* ha sido, sin lugar a dudas, el tratamiento antibiótico intraparto en madres portadoras de *S. agalactiae* o *Streptococcus B*.

Prevención postnatal. La aplicación de una normativa clara y consensuada de medidas de asepsia estandarizadas por todo el equipo de profesionales que intervienen en la manipulación de los RN es imprescindible para disminuir la incidencia de infección postnatal. En este sentido, las medidas principales son:

Lavado de manos y antebrazos. Es la medida principal para prevenir la infección cruzada entre pacientes ingresados. Debe realizarse con agua y una solución antiséptica, como clorhexidina, al entrar a la Unidad, y siempre que se manipule al RN (antes y después de tocarlo). Las manos y antebrazos estarán libres de ropa y joyas. La duración del lavado entre diez y quince segundos es suficiente. Las soluciones alcohólicas patentadas para este fin pueden sustituir un lavado con agua y solución antiséptica en caso de situación de emergencia, por ejemplo, ante una crisis de apnea de un prematuro que requiera estimulación física.

Asepsia en la inserción y mantenimiento de procedimientos agresivos. En la colocación de una vía venosa, catéter umbilical, drenaje, punción lumbar y otros procesos especiales, se seguirán normas estrictas de asepsia como el lavado aséptico de manos con una solución antiséptica durante al menos 1 minuto, uso de guantes, batas estériles, mascarilla y gorro. La piel del paciente o el cordón umbilical se desinfectarán con una solución antiséptica de povidona yodada durante 1-2 minutos y lavado posterior con alcohol de 70°. También es útil la clorhexidina alcohólica al 0,5%. Asimismo, es muy importante el mantenimiento adecuado de los sistemas de infusión. La manipulación de las conexiones (pulsos o llaves de tres pasos) debe realizarse con una asepsia estricta.

Otras normas para prevenir la infección. No se debe permitir la entrada en la Unidad neonatal a toda persona que presente fiebre, gastroenteritis o cualquier enfermedad infectocontagiosa. Se debe aislar a los RN que presenten signos de infección. Las incubadoras y cunas se lavarán minuciosamente con solución antiséptica por lo menos una vez a la semana y luego de ser usadas; los equipos se guardarán esterilizados. Cada incubadora dispondrá de material propio (termómetro, fonendoscopio, cinta métrica). La administración antibiótica sistemática con finalidad profiláctica está contraindicada por sus conocidos riesgos y se restringirá solamente para algunas técnicas más agresivas. Sólo en los casos que reúnan los criterios de "infección probable" se pautarán antibióticos precozmente, suspendiéndose a las 48 horas si los cultivos resultan negativos y el paciente está asintomático. La administración de *inmunoglobulinas intravenosas* (IGIV) profilácticas en RN muy inmaduros provoca una reducción de sepsis en un 3% y de infección grave en un 4%, pero no disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante. A pesar de estos datos, no se puede recomendar de forma generalizada el uso de IGIV profilácticas y dependerá de la incidencia de sepsis nosocomial, de los costes y de los valores asignados por la evolución clínica. Se ha demos-

trado que el cumplimiento de las medidas higiénicas por parte de todo el personal que manipula a estos pacientes es el procedimiento más útil para reducir la incidencia de *sepsis nosocomial en prematuros*.

Medidas específicas. Son expuestas en los capítulos correspondientes (rubéola, sífilis, VIH). En el caso de los RN de alto riesgo como los prematuros extremos cabe tomar en consideración medidas preventivas más enérgicas, tanto para las infecciones bacterianas como para las micóticas.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES NEONATALES

Para que un RN afecto de un cuadro infeccioso consiga recuperarse de las múltiples alteraciones funcionales propias del cuadro séptico es imprescindible, además de las medidas específicas, aplicar una serie de medidas generales.

Medidas generales

Aislamiento en incubadora. En ella el RN estará aislado, se le podrá administrar calor (temperatura neutra) y oxígeno, si es preciso, permitiendo mantenerlo desnudo y observarlo más detenidamente. Debe procurarse una manipulación mínima con normas de asepsia rigurosa.

Alimentación. Será, en lo posible, materna y, en su defecto, una fórmula adaptada a la edad neonatal. Es útil la administración inicial de calostro por su riqueza en IgA secretora y lactobacilos. Cuando la gravedad del estado general no permite la succión enérgica del pecho, se puede utilizar la nutrición enteral con sonda gástrica o el uso de biberón, según los casos. El aporte calórico mínimo será de 100 kcal/kg/día. Si no es posible administrarlo en su totalidad por vía oral o enteral o se prolonga el estado crítico, se recurrirá a la alimentación parenteral mixta o completa. En situaciones de *shock* o de inestabilidad hemodinámica, es preferible suspender transitoriamente la vía enteral.

Hidratación y corrección de la acidosis. Es importante mantener una hidratación correcta, mediante un mínimo de aporte de líquidos a 80-150 mL/kg, dependiendo de la edad y madurez del RN. Frecuentemente se tiene que recurrir a la vía parenteral. Si existe acidosis metabólica descompensada, debe corregirse con bicarbonato sódico, siendo su uso restringido en neonatos muy inmaduros por el riesgo de hemorragia intraventricular.

Tratamiento patológico y sintomático. Comprende el control de la hipertermia, que se trata con medidas físicas y paracetamol. La hipotermia se corrige aumentando la temperatura ambiental en la incubadora. Los inotrópicos están indicados en casos de inestabilidad hemodinámica, con hipotensión y oliguria. La oxigenoterapia es útil en toda infección neonatal grave con descenso de la PaO₂. La ictericia, CID, choque séptico, insuficiencia renal aguda y convulsiones, serán tratadas con las medidas oportunas, citadas en otros capítulos. Las formas más graves de sepsis se caracterizan por una disminución intensa de la tensión arterial y del gasto cardíaco y por aumento de las resistencias vasculares pulmonares e hipertensión pulmonar con hipoxia grave y refractaria. Estos casos, que pueden terminar en fracaso multiorgánico, necesitan de un *soporte hemodinámico*, sólo posible en las unidades de cuidados intensivos neonatales que disponen de sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Transfusiones. Se está evaluando la utilidad de la administración de inmunoglobulinas EV para disminuir la mortalidad en neonatos con sospecha de infección o sepsis cierta. Algunos estudios randomizados muestran una disminución de la mortalidad en los neonatos con sepsis tratados con inmunoglobulinas, pero no se pueden recomendar de forma generalizada. Con los datos actuales su uso debe restringirse a los procesos sépticos graves. El uso de factores *estimulantes de colonias hematopoyéticas* (G-CSF o GM-CSF) en pacientes neutropénicos puede ser útil para disminuir la mortalidad (tratamiento) o la incidencia de infección en el medio hospitalario.

Actualmente, algunas medidas terapéuticas de gran predicamento hace unos años, como las transfusiones de sangre fresca, la exanguinotransfusión, la transfusión de granulocitos en pacientes neutropénicos o la administración de inmunoglobulinas enriquecidas con IgM específica a *S. agalactiae* no se utilizan de forma rutinaria, pues su utilidad para disminuir la mortalidad en pacientes sépticos no queda sustentada por los ensayos clínicos randomizados realizados hasta la fecha.

Medidas específicas o etiológicas

Sepsis de etiología desconocida. Se basa en la antibioticoterapia precoz y enérgica. Como pauta inicial, en la *primera semana de vida* se utilizarán: ampicilina EV, 50-100 mg/kg/día repartida cada 12 horas (< 2.000 g) o 75-150 mg/kg/día repartida cada 8 horas (> 2.000 g) asociada a gentamicina EV, 2,5 mg/kg/dosis cada 18-24 horas (< 2.000 g) o 2,5 mg/kg/dosis cada 12 horas (> 2.000 g). En caso de administración EV deberá diluirse 1 mg/mL y ser inyectada durante 1-2 horas, siendo conveniente en todos los casos la monitorización de niveles plasmáticos (< 10 µg/mL). Como alternativa puede utilizarse ampicilina + cefotaxima (vía EV, 100 mg/kg/día cada 12 horas) en caso de meningitis, insuficiencia renal o sordera familiar. Ante una sospecha de infección por anaerobios (líquido amniótico maloliente), se puede añadir a la asociación de ampicilina y gentamicina un tercer antibiótico, como cefoxitina (50 mg/kg/día, en 2 dosis). Si la clínica es compatible con sepsis por *S. agalactiae*, es válido sustituir la ampicilina por penicilina G sódica, por vía EV, 100.000 U/kg/día repartida cada 12 horas (< 2.000 g) o 150.000 U/kg/día repartida cada 8 horas (> 2.000 g). Cuando es probable la infección por *S. aureus* (penfigoide, mastitis) se recomienda utilizar cloxacilina (50 mg/kg/día repartida cada 12 horas en < 2.000 g y 75 mg/kg/día repartida cada 8 horas en > 2.000 g) o vancomicina y gentamicina.

A partir de los 7 días de vida la infección será, probablemente, nosocomial, por lo que cada servicio de neonatología deberá controlar periódicamente (cada 6-12 meses) los antibiogramas y adecuar el tratamiento antibiótico a las sensibilidades de los patógenos más frecuentes. Es conveniente asociar los dos antibióticos (uno, activo preferentemente frente a los grampositivos y otro, para los gramnegativos) que mejor cubran el espectro bacteriano hallado. Hay que seleccionar los que atraviesan la barrera hematoencefálica y sean poco tóxicos para el RN. En nuestro medio la asociación inicial recomendada en pacientes ventilados o con procesos agresivos es vancomicina (vía EV en 1 hora, 20 mg/kg/día repartida cada 12 horas en < 2.000 g ó 30 mg/kg/día repartida cada 8 horas en > 2.000 g) y ceftazidima (vía EV, 150 mg/kg/día repartida cada 8 horas). La cefotaxima EV, 150 mg/kg/día en 3 dosis y amikacina EV lenta, 20-30 mg/kg/día distribuida cada 8 horas, se recomiendan en pacientes ingresados sin procedimientos agresivos.

Sepsis de etiología conocida. El tratamiento se procurará adaptar al antibiograma del microorganismo aislado. Los antibióticos más indicados, según el tipo de agente, son: *Staphylococcus aureus* (cefazolina, cloxacilina, gentamicina), *Staphylococcus plasmacoagulasa* negativo (vancomicina, teicoplanina), *Pseudomonas* (ceftazidima, meropenem, carbamicilina, ticarcilina), *Klebsiella* (amikacina, gentamicina, meropenem), *Serratia* (amikacina, cefotaxima), *Streptococcus faecalis* y *Listeria monocytogenes* (ampicilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* (penicilina G, ampicilina, cefazolina), *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella* (ampicilina, cefotaxima, gentamicina, amikacina), *Bacterioides* sp (penicilina, ampicilina), *Bacterioides fragilis* (cefoxitina, clindamicina, metronidazol, cloranfenicol). Las dosis pueden ser consultadas en los capítulos correspondientes a cada microorganismo o en el de dosificación de fármacos (véase cap. 27.12).

Infección herpética generalizada. En la actualidad el tratamiento de elección es el *aciclovir* EV a dosis de 30 mg/kg/día repartido cada 8 horas, durante 14-21 días. En casos graves se han utilizado dosis de 60 mg/kg/día. También puede aplicarse tópicamente en los ojos. En las madres con infección herpética hay que prevenir el cuadro evitando el parto vaginal y el uso de monitores internos. Está indicada la cesárea, si la ruptura de bolsa es superior a 4-6 horas, ya que el riesgo por parto vaginal

se eleva al 40%. Si las lesiones herpéticas maternas no afectan a los genitales puede indicarse el parto vaginal.

Enfermedad de inclusiones citomegálicas. El tratamiento con *ganciclovir* puede estar indicado en pacientes con gran replicación viral, pues se ha observado una disminución de las secuelas neurológicas en los pacientes tratados (hipoacusia). La dosis es de 6 mg/kg/dosis cada 12 horas por vía endovenosa durante 6 semanas. Puede provocar exantemas, leucopenia, aplasia y, a largo plazo, quizás esterilidad. Actualmente no se recomiendan la citosina arabinósido, adenina arabinósido, aciclovir, alfa interferón, factor de transferencia que contenga linfocitos activos frente al CMV y la globulina gamma hiperinmune. El foscarnet y el cidofovir no se pueden recomendar en el RN, con los datos disponibles en la actualidad.

Toxoplasmosis. No existe un tiempo óptimo de duración del tratamiento de la toxoplasmosis detectada en el período neonatal. Se acepta un mínimo de un año, con objeto de evitar las recidivas, en especial de la coriorretinitis. Los fármacos indicados son la espiramicina (100 mg/kg/día) en dos tomas por vía oral durante 4 semanas, alternando con tandas de sulfadiazina y pirimetamina con adición de ácido fólico, durante 3 semanas (véase el capítulo 10.13). Es útil la asociación de corticoides ante una alteración lcuoral, coriorretinitis o ictericia grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 157.
- Baltimore RS, Huie SM, Mech JL et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001; 108: 1094.
- Bedford-Russell AR, Emmerson AJB, Wilkinson N et al. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor reduced mortality in very low birth weight infants with sepsis. *Arch Dis Fetal Neonatol* 2001; 84: 172-6.
- Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA et al. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in neonates with septicemia. *J Pediatr* 2001; 138: 917.
- Cruz M, Jiménez R, Figueras J. Infecciones neonatales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría, 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 220.
- Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002; 7: 283-91.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, pre-labour rupture of fetal membranes. The ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979.
- Kinger G, Chin CH, Beyene J et al. Predicting the outcome of Neonatal Bacterial Meningitis. *Pediatrics* 2002; 106: 477-82.
- Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2006.
- Krauel X, Iriando M. Avances terapéuticos en la sepsis neonatal. *RELAN*. 1999; Suppl 1: 140-4.
- Makhoul IR, Sujo P, Smolkin T et al. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002; 109: 34-9.
- Mancilla J. Utilidad de las citocinas en el diagnóstico de sepsis neonatal. Medicina basada en evidencia. *Bol Med Inf Mex* 2000; 57: 581-8.
- Moro M. Infecciones neonatales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 196 (con más citas de años anteriores).
- Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2001.
- Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 50-9.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birthweight neonates. *Pediatrics* 2002; 110: 285.
- Von Marter LJ, Dammann O, Alfred EN et al. Choriomnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171-6.

2.26 Afecciones umbilicales y de la pared abdominal

L. Morales-Fochs, F. Botet-Mussons

Es éste un capítulo eminentemente pediátrico, que abarca desde graves malformaciones incompatibles con la vida a temas de atención diaria en la pediatría básica. Las afecciones del ombligo, además de su trascendencia local, pueden ser el punto de partida de procesos sépticos generales o de patología vascular, como la trombosis portoesplénica. Otras veces ayudan a poner en la pista de síndromes malformativos o afecciones generales: hematológicas, metabólicas o endocrinológicas, al mostrar aquí hemorragias, hernia u otros síntomas. Las onfalopatías infecciosas, la patología de la cicatrización, las hemorragias, tumores y hernias umbilicales, se complementan con la patología de la pared abdominal, por razones de proximidad, de génesis embriológica y de ciertas concomitancias clínicas.

Embriología

La formación de la pared abdominal empieza en el embrión al final de la tercera semana. El disco germinal compuesto de endodermo, mesodermo y ectodermo se pliega en la cavidad amniótica sobre el saco germinal. La capa más externa (ectodermo) dará lugar a la piel y la capa intermedia (mesodermo) dará lugar a la musculatura de la pared abdo-

minal. Este pliegue se forma en cuatro sentidos: craneal, caudal y bilateral, dejando el anillo umbilical que contiene parte de alantoides, los vasos umbilicales y conducto vitelino, que se irá estrechando para formar el cordón umbilical. En el interior del cordón a la 8ª semana todavía persiste el canal vitelino onfalomesentérico (comunicación de la vesícula umbilical con el intestino primitivo) y el alantoides o uraco, que comunica con el seno urogenital. La cavidad abdominal aumenta rápidamente de tamaño hasta la semana 12ª, dejando el cordón umbilical que contiene ya tan sólo la vena umbilical izquierda y las dos arterias umbilicales. Tanto la persistencia del conducto onfalomesentérico como del uraco dan lugar a procesos patológicos citados más adelante.

La musculatura abdominal se forma a partir de las somitas toracolumbares, que avanzan en sentido ventral siguiendo los pliegues de delimitación del embrión. Un fallo en la fusión media de los pliegues da lugar a la aparición de diversas malformaciones de la pared abdominal, centradas en la persistencia de la hernia vitelina que contiene el asa umbilical y que es fisiológica entre la 6ª y la 9ª semanas de vida intrauterina. La falta de fusión del pliegue cefálico con los laterales formaría la celosomía superior, con la aparición de onfaloceles altos y de la pentalogía de Cantrell. Si se afectan sólo los pliegues laterales, se produce la celosomía media responsable de la mayoría de los onfaloceles y que representaría la persistencia postnatal de la hernia vitelina fisiológica. Si se afecta el pliegue caudal aparecerá una grave malformación: la *celosomía inferior*, llamada también fisura vésico-intestinal o extrofia cloacal. La ruptura aislada del saco amniótico de la hernia vitelina alrededor de la 6ª semana de la vida intrauterina daría lugar a la evisceración del asa umbilical, que en el momento del nacimiento aparecería bajo la forma de una gastrosquisis o laparosquisis (Cuadro 2.26.1).

Cuadro 2.26.1. Características, incidencia y pronóstico de las malformaciones de la pared abdominal

Anomalía	Defecto estructural	Cariotipo	Frecuencia	Pronóstico
Aplasia pared abdominal	Ausencia de cordón Defecto pared anterior Malformación de extremidades, craneofacial	Normal	1/14.000	Letal
Gastrosquisis	Defecto pared paraumbilical derecha Evisceración intestinal Edematosas, rígidas y adheridas	Normal	0,3-2/10.000	Supervivencia 70-75%
Pentalogía de Cantrell	Defecto toracoabdominal, ectopia cordis Cardiopatía	Trisomías 13, 18, 21	1/100.000	Letal
Extrofia cloacal	Onfalocele, extrofia vesical, ano imperforado, defectos espinales	Normal	1/200.000	Habitualmente letal, puede haber formas moderadas
Extrofia vesical	Ausencia de la pared anterior de la vejiga	Normal	1/40.000	Tratable quirúrgicamente
Onfalocele	Herniación en la base del ombligo de intestino e hígado, recubiertos de peritoneo	Puede asociarse a trisomías 13, 18, 21 y otras cromosomopatías	1-3/10.000	Según aneuploidía Buen pronóstico si el cariotipo es normal

DEFECTOS DE LA PARED ABDOMINAL

Diástasis de rectos

La separación de los músculos rectos de la pared abdominal es relativamente frecuente; aparece como una propulsión ventral longitudinal entre el xifoides y el ombligo y es visible al esfuerzo o al contraer la musculatura abdominal. Aunque preocupa a los padres, normalmente evoluciona espontáneamente hacia la curación con el refuerzo aponeurótico y la aproximación fisiológica de los rectos hacia la pubertad.

Hernia epigástrica

Se presenta como pequeñas tumoraciones en la línea media, por encima del ombligo; a veces son dolorosas si el epiplón se fija en ellas. Acostumbran a no ser reductibles y el tratamiento es la reparación quirúrgica.

Hernia umbilical

La cicatriz umbilical se refuerza en el plano musculoaponeurótico por la fibrosis del uraco, vena umbilical, arterias umbilicales y por la extensión de la fascia de Richet, que se prolonga desde la *fascia transversalis*. Cuando la resistencia fascial resulta insuficiente y se combina con aumento de la presión abdominal aparece una hernia umbilical. Se presenta con frecuencia en los primeros días de vida por la salida de asas intestinales o epiplón a través del anillo umbilical. Se manifiesta como una tumoración que propulsa a nivel del ombligo que aparece evertido (Fig. 2.26.1). Es fácilmente reductible, palpándose entonces un orificio herniario rodeado de bordes duros (anillo umbilical). Debe ser diferenciada del *ombligo cutáneo*, simple eversion de la piel umbilical sin la presencia de hernia. La incidencia a los pocos días del nacimiento es superior en la raza negra (30%) respecto a la blanca (4%). Al año de vida las cifras se reducen a menos de la mitad, demostrando la tendencia espontánea hacia la curación. La frecuencia es muy alta en prematuros (75% en menos de 1.500 gramos), síndrome de Down, hipotiroidismo, síndrome de Hurler y en las trisomías 13 y 18. En algunos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann una gran hernia umbilical sustituiría al onfalocele.

Tratamiento. La hernia umbilical del RN y lactante pocas veces se encierra o estrangula y la producción de dolor es dudosa. El mejor criterio es la conducta expectante hasta los dos años de edad. A esta edad se considerará el tratamiento quirúrgico si persiste con un diámetro superior a 1,5 cm.

Aplasia e hipoplasia de la pared abdominal

Es una malformación rara (1/14.000 nacidos) y grave. Se origina entre las 4 y 6 semanas probablemente tras un insulto isquémico por lo que raramente se presenta aislada. En su etiología (disrupción vascular) se ha relacionado, en algunos casos, con el consumo de cocaína y es frecuente encontrar bridas amnióticas. Se asocia a anomalías congénitas urinarias

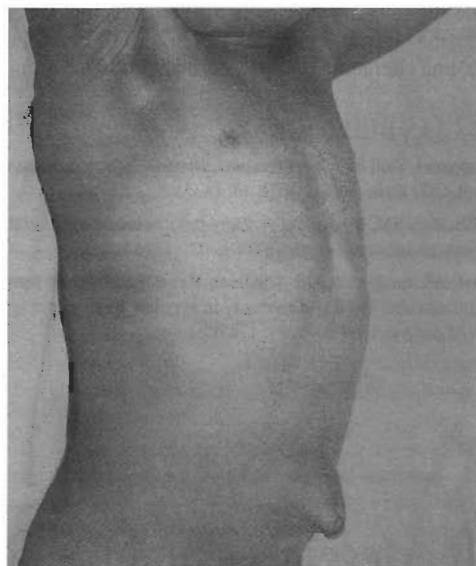


Figura 2.26.1. Hernia umbilical.

y a criptorquidia formando el llamado síndrome de la triada o de Eagle-Barrett. Puede asociarse también con alteraciones de las extremidades, columna y cráneo. En la aplasia la pared abdominal está abierta con salida de estructuras abdominales, con ausencia de cordón umbilical y también puede estar abierto el tórax (toracosquisis). Puede asociar encefalocele. La hipoplasia de la musculatura abdominal probablemente se trata de una secuencia en la que la malformación inicial es urinaria (véase cap. 3.10). El abdomen del niño tiene un aspecto arrugado con la piel formando surcos, lo que le da el aspecto de ciruela pasa (*prune belly*). Al nacer, el abdomen puede estar en tensión por líquido ascítico, pero al vaciarse adopta el mismo aspecto arrugado. Las malformaciones urinarias asociadas consisten en una megavejiga a menudo centrada en un uraco permeable, megauréteres e hidronefrosis uni o bilateral. Tanto la vejiga como las asas intestinales pueden ser palpadas fácilmente a través de la piel y de la fina capa muscular presente en la mayoría de los casos. En el 90% de los casos existe malformación intestinal y en los genitales una fimosis muy acentuada acompañada, a veces, de una grave estenosis del meato y una criptorquidia con testis intraabdominales. Con frecuencia existen otras malformaciones musculoesqueléticas y cardíacas.

Tratamiento. La aplasia es una malformación que, aun en formas leves, es incompatible con la vida por lo que puede ofrecerse a los padres la posibilidad de interrupción del embarazo. En el caso de que ésta no sea una alternativa aceptable para ellos hay que controlar la gestación regularmente y en muchos casos se da espontáneamente la muerte fetal. En la hipoplasia (*prune belly*) está en función del grado de la malfor-

Cuadro 2.26.2. Diagnóstico diferencial entre onfalocele y laparosis o gastrosquisis

	<i>Onfalocele</i>	<i>Gastrosquisis</i>
Implantación del cordón	Sí	No
Asas intestinales	Aspecto normal	En la pared abdominal Edematosas, rígidas y adheridas
Evisceración	Intestino delgado; a veces colon, hígado, bazo	Sólo intestino delgado
Malformaciones mayores de otros órganos	Sí	No

mación urinaria. De entrada debe ser tratada la fimosis y, si es preciso practicar una meiotomía. El tratamiento quirúrgico varía desde una reconstrucción y reimplantación ureteral precoces hasta derivaciones urinarias externas, para intentar conservar la función renal en los casos más graves.

Laparosis o gastrosquisis

Las asas de intestino delgado salen al exterior a través de un orificio de dimensiones reducidas situado en el borde medial de los músculos rectos abdominales, más frecuentemente en el lado derecho. La malformación afecta a las tres capas de la pared abdominal por lo que el "paquete" herniado aparece libre sin estar recubierto por un saco de peritoneo como el onfalocele (Cuadro 2.26.2). El cordón umbilical se implanta directamente en la pared abdominal en su situación normal, generalmente a la izquierda de la malformación, de la que queda separado. La etiología podría estar en una disrupción vascular de la vena umbilical derecha o de la arteria onfalomesentérica derecha. Es más frecuente en hijos de madres adolescentes.

Sintomatología. Las asas intestinales evisceradas aparecen edematosas, con paredes rígidas, adelgazadas y con serosa deslucida, adheridas a menudo entre sí, y cubierto a veces por una capa gelatinosa, como consecuencia de la exposición prolongada al líquido amniótico. El aspecto visual del intestino es de cortedad, aunque ello no se confirme al medirlo. Prácticamente nunca se evisceran el hígado ni otras vísceras. Se asocia con frecuencia a malformaciones intestinales, malrotación, atresia y persistencia del divertículo de Meckel. En cambio, es muy poco frecuente su asociación con malformaciones mayores de otros órganos o sistemas. Existe retraso del crecimiento intrauterino. El diagnóstico prenatal mediante ecografía permite conocer el estado de las asas intestinales y adelantar el parto si muestran signos de sufrimiento.

Tratamiento. Es similar al descrito para el onfalocele; consiste básicamente en la reintroducción de las asas intestinales evisceradas a la cavidad abdominal y cierre de la pared. La dificultad técnica viene dada por el tamaño de las vísceras herniadas y del orificio de la pared. Posteriormente pueden quedar algunas alteraciones funcionales del intestino, pero el pronóstico a largo plazo es bueno, con una supervivencia superior al 70%.

Onfalocele

El onfalocele (*amniocoele* o *exónfalo*) tiene una frecuencia aproximada de 1/5.000 RN vivos; es el resultado de un fallo en el cierre del ectodermo. Aparece como una tumoración formada por una hernia a través del anillo umbilical agrandado, recubierto por una membrana derivada del amnios en su parte exterior y del peritoneo en su parte interna y con gelatina de Wharton entre los mismos. La membrana es translúcida en las primeras horas, lo que permite ver el contenido, formado siempre por asas intestinales ileales y a veces por otros segmentos intestinales. En el 75% de los casos hay también hígado en su interior. El anillo de implantación en la pared abdominal (anillo umbilical) tiene un tamaño variable de 2 a 15 cm; cuanto mayor sea, más frecuente será la asociación con falta de desarrollo de la pared muscular. Para algunos autores, en los defectos inferiores a 4 cm no existiría hipoplasia muscular, por lo que, más que onfalocelos, serían *hernias del cordón umbilical*. La tumoración aumenta de diámetro en su parte central, adquiriendo una forma esférica. El cordón umbilical se implanta en la membrana del onfalocele y, según su situación

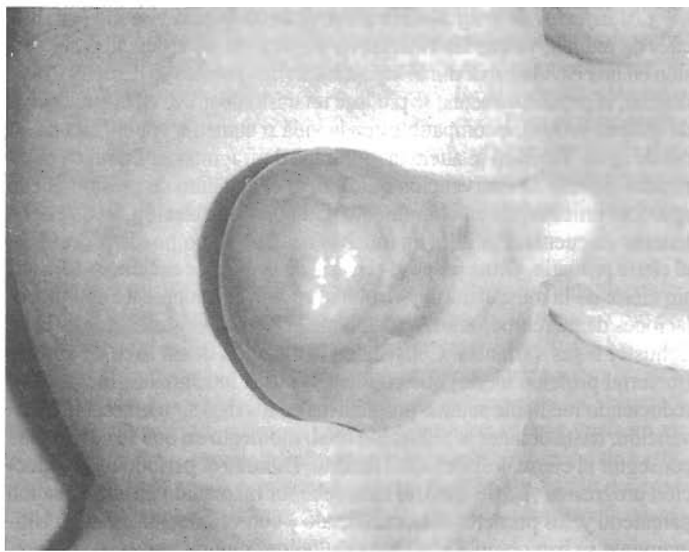


Figura 2.26.2. Onfalocele aislado. Aspecto al nacer.

(superior, media o inferior), se puede orientar en sentido inverso la participación en el defecto de los pliegues caudal, medio o superior, citados en el desarrollo embriológico. El onfalocele se asocia siempre en mayor o menor grado a una disminución del tamaño de la cavidad abdominal, que no ha recibido el estímulo y presión necesarios de las asas exteriorizadas. El defecto de cierre del pliegue caudal da un onfalocele, que se puede asociar a extrofia vesical y a imperforación anal. Puede asociarse, en un 30-50% de los casos, a otras anomalías congénitas cardíacas, defectos del tubo neural, defectos de la línea media facial, renales, gastrointestinales o esqueléticas. Puede también aparecer en trisomías 13 y 18 y, con menor frecuencia, trisomía 21 y otras aneuploidías. No se conoce ningún teratógeno relacionado y el riesgo de recurrencia es inferior al 1%.

Formas clínicas. Puede presentarse como la única malformación visible (Fig. 2.26.2) externamente u onfalocele aislado (80% de los casos), secundario a un defecto en el cierre de las hojas laterales, o bien formar parte de síndromes malformativos visibles en el momento del nacimiento, como la pentalogía de Cantrell y el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El onfalocele, aparentemente aislado, puede unirse también a otras malformaciones no visibles externamente. Las más graves son las cardíacas (10%) y las más frecuentes, las digestivas. Dentro de las últimas, los defectos de rotación son la regla, por la falta de fijación embrionaria. Con menor incidencia se observan atresias intestinales, duplicaciones y hernias diafragmáticas. Sin embargo, el onfalocele aislado acostumbra tener un buen pronóstico (supervivencia del 70-80%), con la excepción del grupo con anomalías cardíacas. En éste la mortalidad se eleva al 80%; igual ocurre en los onfalocelos de gran tamaño.

Tratamiento. La ecografía prenatal permite el diagnóstico en el 90% de los casos y la alfa-feto-proteína en suero materno está elevada en el 89% de los casos, por lo que ambas técnicas son útiles en el diagnóstico aunque, antes de las 12 semanas de gestación, debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hernia umbilical grande. En fases más avanzadas de la gestación la resonancia magnética permite obtener imágenes

adecuadas para valorar la extensión y el contenido de la lesión. Si se confirma el diagnóstico es necesario descartar otras malformaciones y cromosomopatías. En el RN el tratamiento quirúrgico depende del tamaño del defecto abdominal y, sobre todo, de la cantidad de vísceras herniadas. Hasta el cierre quirúrgico el onfalocele debe permanecer cubierto con gasas estériles y con material plástico para evitar la pérdida de calor y de agua. Debe mantenerse una sonda nasogástrica abierta, para evitar el llenado intestinal de aire, un alto aporte de líquidos y cobertura con antibióticos de amplio espectro. Los defectos de pequeño tamaño (inferiores a 7 u 8 cm de diámetro) con pocas vísceras en su interior son fácilmente reductibles sin aumento excesivo de la presión intraabdominal y el cierre quirúrgico del orificio puede hacerse, de forma primaria.

Los defectos de gran tamaño y con gran contenido visceral son difíciles de reducir, ya que las vísceras no pueden ser reintroducidas sin presión en una cavidad abdominal hipoplásica (han perdido su derecho a resistencia); la presión aumenta, se produce un trastorno grave en la circulación de retorno venoso, incompatible con la vida si aumenta por encima de 20 cm de agua. También se altera la motilidad diafragmática. En niños curados durante la intervención quirúrgica, el aumento de presión puede aparecer únicamente en el momento de la descuarización, lo que debe tenerse en cuenta. Por ello, en muchas ocasiones, no puede procederse al cierre primario. Gross propuso el cierre de la piel por encima de las asas, sin cierre de la musculatura, y Grobb introdujo el tratamiento con pincelaciones de mercurocromo. Actualmente la técnica más utilizada es la de Schuster o sus variantes. Consiste en la creación de un saco de silastic (material proteico inerte) que contiene las asas intestinales; luego se va reduciendo mediante suturas progresivas en los días siguientes a la intervención, hasta obtener la reducción total, momento en que se extrae para conseguir el cierre definitivo del defecto. Durante el período de la reducción progresiva (7 a 20 días), el niño debe ser mantenido en alimentación parenteral y, los primeros días, curarizado y con ventilación asistida. Últimamente se han obtenido buenos resultados con una reducción progresiva con el propio saco amniótico sin necesidad de bolsa de silastic.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Estudiado en otros capítulos (cap. 3.10 y 13.10), el síndrome se define por exónfalo-macroglia-gigantismo. El onfalocele está presente en la mayoría de los casos, aunque no es obligatorio para aceptar el diagnóstico. Suele ser esporádico, pero existen casos de herencia autosómica recesiva. El tratamiento incluye la corrección quirúrgica del onfalocele y el control de la hipoglucemia persistente en el período neonatal.

Pentalogía de Cantrell

Conocida también como síndrome de Cantrell-Haller-Ravitch o síndrome toracoabdominal con ectopia cordis, es extremadamente rara. El mayor defecto es el esternón abierto con ectopia cordis, asociado a defecto de la pared abdominal, diafragma y cardiopatía. Se puede asociar a otras malformaciones, especialmente de la línea media: fisura palatina, labio leporino o encefalocele. No se conocen teratógenos asociados a esta malformación y en su etiología se invoca un mecanismo vascular. Se ha descrito en un gemelo monocorial monoamniótico. Puede asociarse a aneuploidías 13, 18 ó 21 y existe un caso de recurrencia familiar en tres hermanos. Aunque existen casos aislados de supervivencia, en general se considera una malformación letal e incompatible con la vida.

Tratamiento. Ante el diagnóstico prenatal es aconsejable practicar ecocardiografía por la frecuente asociación de cardiopatía estructural y cariotipo en líquido amniótico. La alfa-fetoproteína puede estar elevada al igual que la acetilcolinesterasa en líquido amniótico, lo que hace pensar, además, en algún defecto del sistema nervioso no visible en la ecografía. Tras esta información, si los padres deciden continuar la gestación se puede dejar llegar a término y, después del nacimiento, intentar el tratamiento quirúrgico.

Extrofia cloacal

Malformación conocida también como *extrofia esplácica*. El fallo en el desarrollo de la membrana cloacal y de la formación del septo urorrectal y de la fusión de los miotomas mesodérmicos produce la asociación de extrofia vesical, onfalocele, ano imperforado y defecto del

tubo neural. Es una malformación esporádica aunque podría tener una base genética. No se conocen teratógenos relacionados con la entidad. La incidencia se considera muy baja, de 1/200.000 nacidos.

La ecografía prenatal permite el diagnóstico a partir del hallazgo de un onfalocele. La alfafetoproteína en suero materno y la acetilcolinesterasa en líquido amniótico suelen estar elevadas. En la mayoría de los casos es una malformación incompatible con la vida y suele plantearse la interrupción del embarazo. En casos moderados puede intentarse la corrección quirúrgica en el período neonatal, que suele necesitar varias intervenciones con un pronóstico malo en cuanto a calidad de vida.

Extrofia vesical

Tiene su origen en el defecto de cierre en la línea media de ambos miotomas laterales y puede ir desde una epispadias hasta la forma más grave de vejiga urinaria completamente abierta. Dentro de su rareza (1/40.000) es más frecuente que la extrofia cloacal. Y de dos a tres veces más frecuente en niños que en niñas. Secundariamente se pueden asociar malformaciones renales. Tiene un patrón de herencia multifactorial y, en caso de uno de los padres afectados, el riesgo es de 1/70. El diagnóstico ecográfico prenatal es difícil y puede poner en la pista de esta malformación la presencia de alfafetoproteína elevada en suero materno.

Si la gestación prosigue hasta el término, el tratamiento quirúrgico postnatal requiere en general varias intervenciones correctoras, en algunos casos incluso la reconsideración de asignar un sexo y con pronóstico variable en cuanto a la continencia urinaria.

DEFECTOS CONGÉNITOS DEL CORDÓN UMBILICAL

En el cordón umbilical normal, existen la vena umbilical, dos arterias umbilicales y algunos vasos linfáticos, todos ellos envueltos en la llamada gelatina de Wharton que, a su vez, está cubierta por una formación de origen amniótico. También van a encontrarse restos del alantoides, del conducto onfalomesentérico y del uraco. Cuando el niño nace y se corta el cordón umbilical, rápidamente las arterias se contraen y se produce en ellas una oclusión anatómica y funcional, para quedar convertidas en los ligamentos laterales vesicales. El uraco, que tiene una disposición media, se ocluye ya normalmente antes de que nazca el niño y se transforma en el ligamento vesical medio. La vena umbilical sigue una dirección ascendente y se comunica, por un lado, con la porta y por una pequeña ramificación con la cava inferior (conducto venoso de Arancio).

Persistencia del uraco

Puede ser total o parcial (Fig. 2.26.3). En la primera, la vejiga comunica, a través de un trayecto, con el ombligo; en el RN, después de la caída del cordón umbilical, se aprecia la existencia de un ombligo continuamente húmedo, por el cual sale un líquido de reacción ácida (orina), que aumenta durante la micción. La administración de azul de metileno por vía oral puede colorear la orina y también el líquido que fluye por el ombligo. El diagnóstico se confirma en la exploración radiológica mediante el sondaje de la fístula umbilical e inyección de contraste que visualizará el conducto existente.

Persistencia parcial de restos del uraco

Da lugar a la formación de los quistes del uraco: son tumoraciones infraumbilicales que pueden pasar desapercibidas hasta que se infectan, apareciendo entonces en forma de inflamación y edema infraumbilical. Acostumbran a drenar, a través del ombligo, en forma de supuración. Otras veces, el quiste comunica con la vejiga y se ha descrito litiasis en su interior. Cuando persiste, la zona paravesical aparece como divertículo de vejiga.

Tratamiento. Es siempre quirúrgico con la exéresis del trayecto fistuloso y del quiste, en general con buenos resultados.

Persistencia del conducto onfalomesentérico

Consiste en un resto embrionario del conducto vitelino, que comunica el intestino primitivo con la vesícula vitelina a través del cordón umbilical. Puede adoptar diversas formas clínicas según la longitud y per-

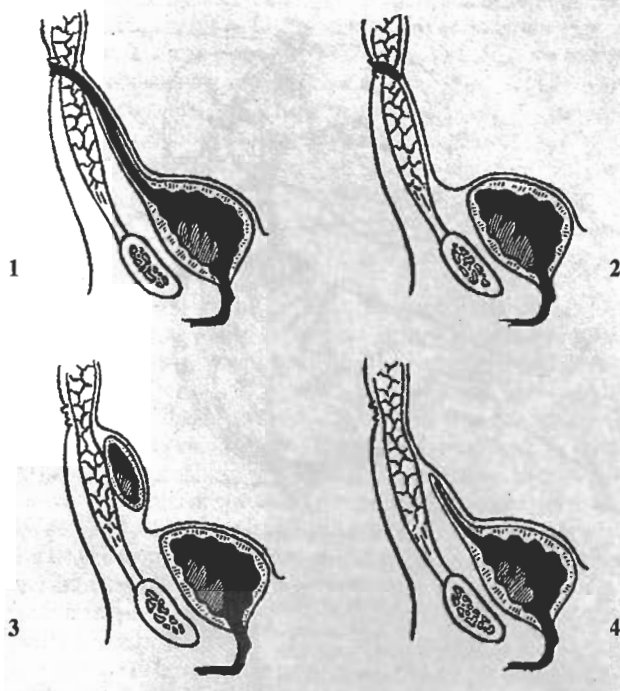


Figura 2.26.3. Formas de persistencia del uraco: 1) comunicación de la vejiga y ombligo con eliminación de orina por el segundo; 2) seno umbilical, revestido de uroepitelio, sin comunicación interna, pero con secreción mucosa; 3) quiste del uraco, de forma tumoral, con posible aumento de tamaño a causa de una infección; 4) resto del uraco comunicado con la vejiga, complicado a veces con infección o litiasis.

meabilidad del segmento persistente (Fig. 2.26.4). En el caso de que persista todo el conducto onfalomesentérico se produce una *fístula umbilical-entérica*: si es grande, es visible en el ombligo en forma de una tumoración mucosa circular con una fístula en su interior, a través de la cual salen heces o gases; a veces, a través de la misma se produce un prolapso intestinal de considerable longitud. Cuando el orificio externo es pequeño, la fístula puede pasar desapercibida al principio (Cuadro 2.26.3). Una supuración mucosa persistente o una onfalitis que tarda en curar obliga a pensar en esta patología. La reacción alcalina de la secreción ayudaría a la sospecha diagnóstica. La administración de colorantes tipo rojo carmín consigue comprobar la coloración de la supuración umbilical. Sin embargo, el método diagnóstico de elección es la fistulografía con medio de contraste que permita poner de manifiesto la comunicación, a través del conducto onfalomesentérico, del ombligo con un asa ileal. Esta forma de persistencia total representa sólo del 6 al 10% de la patología derivada del conducto onfalomesentérico.

Cuadro 2.26.3. Diagnóstico diferencial de la patología del ombligo

Lesión	Origen	Clínica	Fístula	Exudado	Diagnóstico
Granuloma	Infección Cuerpo extraño	Pequeña masa rojiza (0,5-2 cm)	(-)	Purulento	Curación con nitrato de plata
Fístula entérica	Conducto onfalomesentérico permeable	Dermatitis erosiva Drenaje fecal	(+)	Gas o heces	Fistulografía. El rojo carmín administrado por vía oral se elimina por la fístula
Fístula del uraco	Uraco permeable	Dermatitis piel próxima Infección urinaria	(+)	Orina	Fistulografía Eliminación del azul de metileno administrado por boca
Pólipo intestinal	Mucosa intestinal o gástrica	Rojo claro (2-10 cm)	(-)	Mucoide	Histología (mucosa intestinal)
Pólipo del seno umbilical	Restos de conducto onfalomesentérico o de la zona periférica del uraco	Pequeña masa mucosa secretante	(+)	Mucoide	Fistulografía
Quiste del uraco	Persistencia parcial no comunicante del uraco	Tumoración umbilical Infecciones vesicales	(-)	(-)	Cistografía Ecografía
Quiste del conducto onfalomesentérico	Resto no periférico del conducto onfalomesentérico	Tumor abdominal	(-)	(-)	Palpación e histología Ecografía

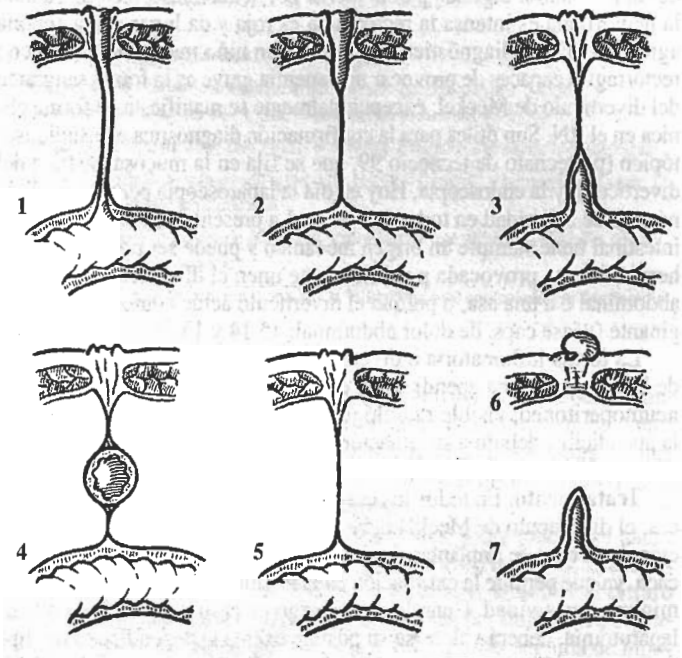


Figura 2.26.4. Representación gráfica de las anomalías por persistencia del conducto onfalomesentérico: 1) fístula umbilical-entérica, con eliminación fecal; 2) fístula umbilical mucosa; sin comunicación intestinal, unida por cordón fibroso; 3) divertículo de Meckel, fijado al ombligo por tracto fibroso; 4) resto del conducto en forma de cordón fibroso, con formación quística en su centro; 5) resto del conducto en forma de cordón fibroso, con frecuencia causa de volvulación; 6) quiste o pólipo umbilical; 7) divertículo de Meckel.

Tratamiento. Exéresis de la fístula hasta la zona de implantación ileal, que debe también resecarse por la posible existencia de mucosa gástrica o tejido pancreático heterotópico. A veces sólo persiste la parte distal del conducto y da lugar a cuadros de quiste o pólipo umbilical.

Divertículo de Meckel

Aunque la clínica de esta anomalía no tiene que ver con el ombligo, su génesis es muy parecida, ya que se debe a la persistencia de la parte proximal del conducto onfalomesentérico. Puede ser totalmente asintomático (está presente en el 2% de la población) o cursar con patología abdominal (riesgo calculado del 4% de todos los divertículos), presentando una clínica hemorrágica (40%), oclusiva (30%) o infecciosa (20%). La frecuente existencia en sus paredes de mucosa gástrica y tejido pancreático provoca una secreción ácida y un úlcus de la mucosa intestinal vecina que sangra. La cantidad de sangre varía desde pequeñas cantidades a hemorragias masivas. Son típicas las hemorragias rectales en forma

de sangre bicolor digerida parcialmente por la misma secreción. Cuando la hemorragia es intensa la rectorragia es roja y da lugar a una anemia aguda: el primer diagnóstico a pensar en un niño menor de 5 años con rectorragias capaces de provocar una anemia grave es la forma sangrante del divertículo de Meckel; excepcionalmente se manifiesta de forma clínica en el RN. Son útiles para la confirmación diagnóstica el estudio isotópico (pertecnato de tecnecio 99, que se fija en la mucosa gástrica del divertículo) y la endoscopia. Hoy en día la laparoscopia permite un diagnóstico de seguridad en todos los casos. La presentación como oclusión intestinal tiene siempre un origen mecánico y puede ser por torsión, por hernia interna provocada por bridas que unen el divertículo a la pared abdominal o a una asa, o porque el divertículo actúe como cabeza invaginante (véase caps. de dolor abdominal: 15.14 y 15.15).

La forma inflamatoria o diverticulitis es indistinguible, la mayoría de las veces, de una apendicitis y el diagnóstico es operatorio. Origina neumoperitoneo, visible radiológicamente, con mayor frecuencia que la apendicitis, debido a su situación anatómica.

Tratamiento. En todos los casos en que provoca alteraciones clínicas, el divertículo de Meckel debe ser extirpado con una amplia resección de su base de implantación. La técnica laparoscópica es la más indicada, ya que permite la extirpación en el mismo acto diagnóstico con una mínima invasividad. Cuando su hallazgo es casual en el curso de una laparotomía, deberá valorarse su posible exéresis, dependiendo del tipo de intervención, especialmente cuando la indicación de operar haya sido un cuadro de dolor abdominal no explicable por los demás hallazgos quirúrgicos.

ONFALOPATÍAS ADQUIRIDAS

En el momento de nacer se ocluyen funcionalmente los vasos umbilicales, aunque su cierre anatómico se produce 20-25 días después. Se puede aprovechar esta permeabilidad para tener una vía central para perfusión, transfusión o exanguinotransfusión, si bien al mismo tiempo constituye una posible puerta de entrada para las infecciones generalizadas. La vena umbilical, al ocluirse, formará por la parte fundamental el ligamento redondo y, el llamado conducto de Arancio se va a convertir en el pequeño ligamento venoso. Los demás elementos y la gelatina de Wharton sufren rápidamente el proceso normal de cicatrización del ombligo o "necrosis aséptica umbilical" (Fig. 2.26.5).

Anomalías vasculares

Arteria umbilical única. El cordón de dos vasos es una anomalía frecuente; aparece en el 1% de los RN y en el 7% de los niños de partos múltiples. Suele ser evidente en la ecografía prenatal. La arteria izquierda falta más a menudo que la derecha y también se asocia con mayor frecuencia a otras malformaciones. Es considerada como una malformación menor, que puede asociarse a otras, en especial renales y digestivas, hasta en un 10-20% de los casos y también a aneuploidías. Por ello debe realizarse un cuidadoso control ecográfico prenatal que incluya la ecocardiografía y, si se detectan otras anomalías, un cariotipo por biopsia del corion o en el líquido amniótico.

Persistencia de la vena umbilical derecha. Se ha sobrevalorado su valor como hallazgo patológico y parece ser más frecuente de lo que se creía (1/400). Aparece en muchos casos ante la falta de desarrollo de la vena umbilical izquierda y va a la porta o directamente a la aurícula. Asocia otras malformaciones en 1/69 de los portadores de esta malformación menor. Se describe típicamente en el síndrome de Cruveilhier-Baumgarten: cirrosis hepática, hipertensión portal, soplo venoso y *thrill* de localización epigástrica.

Insersión velamentosa y vasa previa. La insersión velamentosa de cordón consiste en la desaparición de los tejidos que protegen el cordón en el tramo próximo a la placenta de manera que la inserción se produce a través de una membrana donde los vasos se abren en abanico. Es una situación difícil de diagnosticar por ecografía prenatal. Puede estar relacionada con restricción del crecimiento intrauterino y, en el momento del

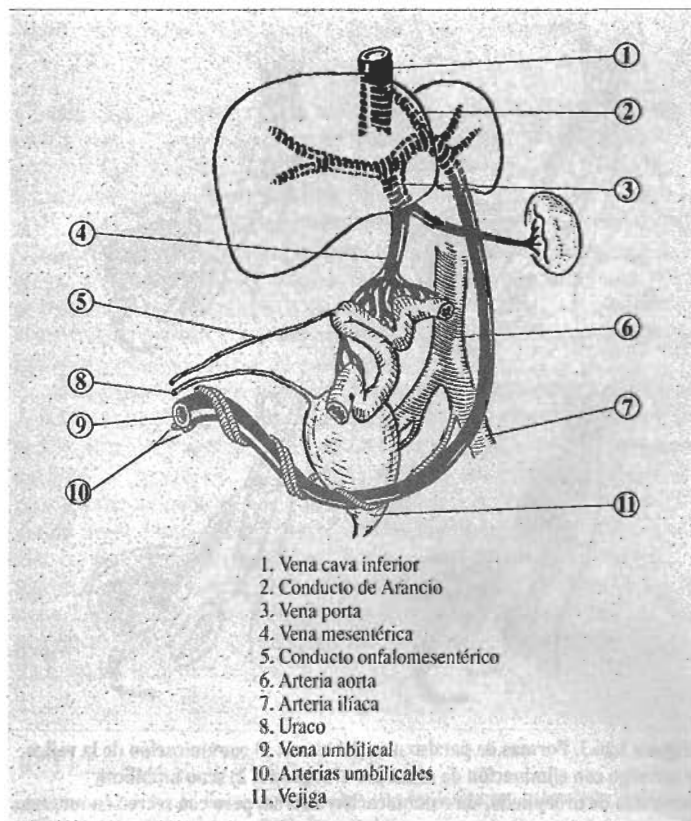


Figura 2.26.5. Esquema de la constitución de los elementos del cordón umbilical.

parto, puede romperse accidentalmente o por maniobras del parto. Cuando estos vasos se interponen entre el lóbulo correspondiente de placenta y la presentación se denomina *vasa previa* y naturalmente, en esta situación, existe un mayor riesgo de complicaciones durante el parto.

Trastornos de cicatrización

Se refieren, fundamentalmente, a la prolongación del proceso de cicatrización del ombligo, que normalmente dura de 7 a 10 días. El retraso en la caída del cordón, superior a dos semanas, puede ser manifestación de disfunción neutrófila. Para favorecer esta cicatrización no se debe someter el ombligo a condiciones excesivas de humedad, de modo que los vendajes húmedos estarán contraindicados; se aconseja la cura umbilical dos o tres veces al día con alcohol 70°, pero manteniendo siempre seca la cicatriz umbilical. No son aconsejables los preparados pulverulentos capaces de producir una desecación rapidísima del ombligo, en el espacio de dos o tres días causantes, en numerosos casos, de heridas umbilicales sangrantes durante 15 o más días, o de onfalitis al producirse una cicatrización anormal por esta desecación externa, mientras que el fondo queda abierto. Tampoco los antisépticos yodados por el riesgo de absorción. En la evolución corriente de la cicatriz umbilical, la necrosis del cordón se produce lentamente y queda limitada al llegar a la pared abdominal, exactamente al anillo de implantación del cordón umbilical en el abdomen, lugar donde se forma una cicatriz que se va a epitelizar, dejando los pliegues característicos. Esta normal evolución se puede alterar por tres variantes: el llamado ombligo cutáneo, el amniótico y los trastornos cronológicos de la cicatrización. Una falta de fusión a nivel del plano muscular da lugar a la hernia umbilical simple o postnatal.

Ombligo cutáneo. En este trastorno el tejido de epitelización no se limita a la parte de implantación umbilical, sino que asciende por el cordón y motiva que la cicatriz del ombligo quede como un pequeño muñón. De esta forma se constituye el ombligo cutáneo, con aspecto de dedil o dedo de guante, que a veces se confunde con una hernia umbilical. En el ombligo cutáneo no hay contenido intestinal ni abdominal; solamente está constituido por la piel. Con el tiempo suele retraerse y queda, a menudo, una cicatriz umbilical normal.

Ombbligo amniótico. El proceso de necrosis es rápido e intenso, invadiendo, en parte, la piel de la pared abdominal, produciendo una herida amplia y, posteriormente, una cicatriz atrófica grande, parecida a la motivada por la vacuna antivariólica (erróneamente se atribuye a dejar un muñón de cordón corto). Con el tiempo, a veces disminuye hasta adoptar el ombbligo una configuración normal o poco alterada, si bien esta evolución favorable espontánea es poco frecuente y suele necesitar corrección quirúrgica.

Trastornos cronológicos de la cicatrización. Como anomalía yatrógena se debe recordar la cicatrización demasiado rápida ocasionada por medicamentos que motivan la citada falsa cicatrización del ombbligo, favorecedora de infecciones umbilicales y sus graves consecuencias. La cicatrización lenta del cordón umbilical o de la herida umbilical debe hacer sospechar la existencia de infección o de alguna anomalía congénita, aunque es frecuente que se produzca por una cura umbilical inadecuada o demasiado húmeda. El desprendimiento tardío del ombbligo debe hacer sospechar la *enfermedad Anchor*, con infecciones bacterianas de repetición por alteración de la quimiotaxis neutrófila.

Infecciones umbilicales

Pueden ser el origen de sepsis, infecciones localizadas en otros órganos por diseminación hematógena (meningitis), trastornos digestivos y nutritivos, así como de ictericia neonatal. En términos generales se pueden distinguir tres tipos de infecciones en el ombbligo: la infección del cordón, la infección umbilical propiamente dicha, es decir, de la herida o cicatriz umbilical (onfalitis, granuloma umbilical) y la infección de los vasos.

Infección del cordón umbilical. En este caso el cordón evoluciona hacia una necrosis séptica. Suele estar en relación con infecciones ante-

parto (corioamnionitis) o durante el parto, cuando se presenta precozmente. La forma más frecuente es la tardía en relación, casi siempre, con escaso cuidado del cordón umbilical.

Infección de la cicatriz umbilical. Puede ser producida por gérmenes inespecíficos o específicos. La onfalitis por gérmenes inespecíficos más corriente es la llamada *onfalitis catarral* o *blenorrea umbilical*. Se trata de ombligos húmedos que eliminan un ligero exudado seroso o sanguinolento, sin reacción inflamatoria importante en su base, pero que sigue manchando el apósito pasados los 8-10 días. Desaparece fácilmente con los cuidados habituales del ombbligo. Se tendrá especial cuidado de que el agua del baño, la orina o las heces, no mojen el ombbligo hasta que esté completamente cicatrizado. Esta conducta es la mejor profilaxis y constituye medida obligada para el tratamiento de la onfalitis catarral.

Granuloma umbilical. Es una alteración frecuente y benigna, que consiste en una pequeña tumoración de color rojo vivo que se observa al abrir los pliegues del ombbligo. Suele tener un tamaño oscilante entre el de una lenteja y un garbanzo, obligando al diagnóstico diferencial con los tumores umbilicales. Coexisten síntomas correspondientes a la blenorrea umbilical. El tratamiento es el indicado anteriormente más unos toques de nitrato de plata sobre el granuloma.

Onfalitis supurada. Es un grado más intenso de infección umbilical. La secreción es purulenta y se produce infiltración de la pared abdominal cercana al ombbligo, signo inexistente en los casos anteriores. Es obligado agregar al tratamiento local una terapéutica general con antibióticos cubriendo al estafilococo. En la onfalitis necrótica, más rara, aparece una úlcera (*ulcus umbilici*), por la acción de gérmenes más virulentos (anaerobios, etc.). Cursa con gravedad especial y requiere un

Cuadro 2.26.4. Cateterización de vasos umbilicales

Indicaciones	
Exanguinotransfusión	
Tomas de muestras de sangre arterial para gasometría	
Administración de líquidos en pacientes graves o prematuros extremos	
Control de presión venosa central y monitorización de presión arterial	
Reanimación neonatal, principalmente en formas con acidosis grave	
Técnica	
<i>Cuidados generales</i>	
Colocación del RN en ambiente térmico adecuado, extremidades superiores e inferiores con una férula almohadada	
Lavado cuidadoso de manos y antebrazos. Colocación de guantes estériles	
Catéter radioopaco, agujeros laterales, punta redondeada, tapón final y tamaño adecuado, a ser posible de silastic (produce menos trombos)	
Empalmar el catéter con una jeringa y rellenarlo con suero fisiológico heparinizado, enrasándolo según la distancia que se desea introducir (Fig. 2.26.6)	
Limpieza del área con antiséptico	
Tallas estériles cubriendo el resto del campo y utilizar una de orificio circular para circunscribir la zona	
<i>Identificación de los vasos</i>	
Tomar el cordón con una gasa estéril, seccionándolo a 1-1,5 cm de la pared abdominal	
Vena: pared delgada, gran tamaño respecto a las arterias, forma ovalada	
Arterias: en número de dos, pequeñas, redondeadas, con luz vascular colapsada. La vena umbilical se limpiará cuidadosamente, extrayendo cualquier coágulo que contenga. La arteria umbilical será dilatada mediante el punzón hasta una distancia de 0,5 cm	
<i>Introducción del catéter</i>	
Primera resistencia: en la pared abdominal. Vencerla con presión suave durante unos 30 segundos, mientras se tira del cordón hacia arriba	
Vena umbilical: segunda resistencia: en el sistema portal. Retirar un poco el catéter, girar suavemente y reintroducirlo para intentar alcanzar la vena cava inferior a través del conducto venoso	
Arteria umbilical: segunda resistencia: a nivel de la vejiga urinaria. Intentar superarla con suave presión constante durante unos 30 segundos. Si falla, intentar cateterizar la otra arteria. Si la pierna del lado cateterizado presenta signos de colapso circulatorio (palidez, cianosis, pulso disminuido o ausente) debe retirarse inmediatamente	
Comprobación: mediante radiografía en proyección anteroposterior y lateral. Si ha sido colocado demasiado lejos, retirar lentamente y con suavidad hasta colocarlo en la zona deseada	
Cuando el catéter está situado por debajo de la localización deseada, debe retirarse completamente, y con las condiciones ya reseñadas introducirlo de nuevo	
<i>Fijación y cuidados de la sonda</i>	
Para evitar su desplazamiento, aplicar un punto de sutura en el muñón o, si es preciso, en la pared abdominal (Catgut 000-0000). Proceder siempre a la limpieza del catéter con suero fisiológico antes y después de la extracción de muestras, así como tras la administración de fármacos. Evitar dejar restos de sangre en la sonda; nunca dejarla al aire, sin tapar, por peligro de embolia gaseosa	
<i>Retirada del catéter</i>	
Lo más pronto posible en cuanto no sea necesario para evitar complicaciones	
Vena: se retira fácilmente. Cualquier hemorragia se controla simplemente por presión o por punto de sutura	
Arteria: dos pasos: 1) Retirar el catéter 1-2 cm. Esperar uno o dos minutos (tiempo suficiente para que se colapse la porción de arteria libre de catéter). 2) Retirarlo completamente. Si sangra, se pinza la arteria en su porción terminal presionando en la misma línea de la arteria por debajo del muñón umbilical	
Al retirar el catéter, enviar muestra del mismo, tomada de forma estéril, para efectuar estudio microbiológico	
Complicaciones	
<i>Vena umbilical</i>	
Infección: los microorganismos más frecuentes son los presentes en el muñón umbilical	
Penetración en cavidad peritoneal por maniobras forzadas	
Áreas de necrosis hepática por colocación en una rama de la vena porta y tras administración de soluciones hipertónicas	
Trombosis de la vena porta (con o sin infección)	
Perforación espontánea del colon por necrosis local de la pared, consecutiva a una infartación hemorrágica secundaria a microembolia retrógrada o cambios hemodinámicos obstructivos	
Arritmias por introducción excesiva hasta la aurícula derecha	
<i>Arteria umbilical</i>	
Introducción en la cavidad peritoneal por maniobras forzadas	
Oclusión de la arteria renal, trombosis o infarto renal por alcanzar el área de origen de la arteria renal	
Trombosis de los vasos alrededor del catéter, con formación de microémbolos	
Hemorragia por desprendimiento del tapón final del catéter o por salida de todo él	
Peligro de infección, pero menor que en la manipulación de la vena umbilical	

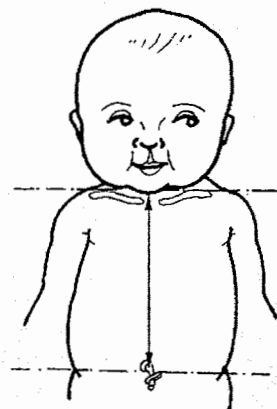
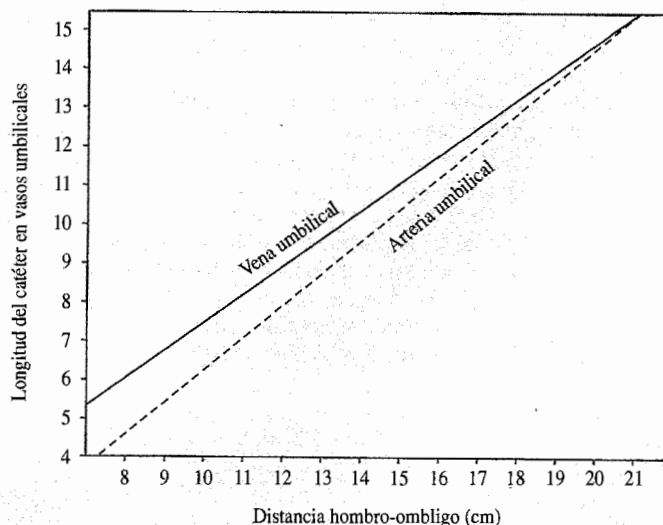


Figura 2.26.6. Cálculo de la longitud del catéter a introducir en la cateterización de vasos umbilicales (vena umbilical: unión cava y aurícula derecha. Arteria umbilical: bifurcación aórtica).

tratamiento local y general intenso. Esta afección se acompaña muchas veces de la constitución de un verdadero *flemón umbilical*, es decir, un absceso en la pared abdominal, de significación clínica más grave.

Otras infecciones umbilicales. La sífilis congénita, la difteria umbilical, el tétanos neonatal o la erisipela umbilical son, actualmente, excepcionales. Entre las *infecciones de los vasos umbilicales* la más frecuente es la afectación de la vena umbilical, ya que permanece abierta durante más tiempo. Suele acompañarse de onfalitis supurada importante, y va a constituir un absceso, generalmente en la parte superior del abdomen, que motivará un abdomen tenso, doloroso, con piel enrojecida y venas superficiales dilatadas. En algunos casos se producirá una verdadera peritonitis y, cuando el trombo progresa, una hepatitis supurada neonatal. Existe el riesgo de sepsis si el trombo sobrepasa la barrera hepática. Cuando el tratamiento es ineficaz hay peligro de trombosis de la vena esplénica con esplenomegalia, síntomas propios de hiperesplenismo (trombocitopenia, leucopenia, anemia) y, sobre todo, gastrorragias repetidas con hematemesis y melenas (véase cap.18.18 Afecciones del bazo). Los casos de *infección de las arterias umbilicales* producen también una onfalitis importante, mal estado general y reacción peritoneal en la parte baja del vientre. Un síntoma inicial es la aparición de un *edema en el pubis del RN*, aunque a veces no tiene significación grave y se debe, únicamente, al enfriamiento. Por último, cabe citar la *infección de los linfáticos umbilicales*, en la que destacará la tumefacción difusa de toda la pared abdominal, sobre todo en su parte superior, con tendencia necrótica y afectación general grave.

Otras patologías umbilicales

Hemorragias del ombligo. Ocurren por trastornos en la coagulación sanguínea, concretamente la enfermedad hemorrágica por hipoprotrombinemia y, más raramente, por otras coagulopatías. Existen también hemorragias umbilicales relacionadas con procesos infecciosos, tóxicos, etc., pero rara vez por una mala ligadura del cordón o factores traumáticos.

Tumores del ombligo. Son raros. Consisten ante todo en quistes dermoides, mixosarcomas, teratomas de diferentes tipos y angiomas, que se confunden con el pólipo umbilical y con los granulomas típicos de los procesos infecciosos del ombligo. Si se diagnostican en el período prenatal, debe controlarse que no obstruyan los vasos umbilicales mediante ecografía Doppler seriada. Además, en los hemangiomas es aconsejable practicar ecocardiografía (sobrecarga derecha) y vigilar la aparición de *hydrops fetalis*.

CATETERIZACIÓN DE LOS VASOS UMBILICALES

Si bien en el cordón del RN existe una sola vena umbilical, en la etapa embriofetal hay dos que terminan, por un lado, en los sinusoides vitelinoplacentarios y, por otro, en los sinusoides hepáticos. La vena umbilical derecha queda atrofiada durante el desarrollo y la sangre llega al hígado por la izquierda. Gracias al conducto venoso, la sangre sigue directamente al corazón, sin pasar por la glándula hepática. Las dos arterias umbilicales del cordón fetal existen normalmente en el RN. Procedentes de ramificaciones de la aorta, tienen menor tamaño que las venas, pero su pared es más gruesa. Las indicaciones, técnica y complicaciones de la cateterización de los vasos umbilicales están resumidas en el Cuadro 2.26.4. La frecuencia de complicaciones y la posibilidad de controles de constantes de forma incruenta motiva que su indicación sea cada vez más selectiva. La patología primaria fue expuesta antes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Ugarte DA, Asch MJ, Hedrick MH et al. The use of tissue expanders in the closure of a giant omphalocele. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 613-5.
- Donlon CR, Furdon SA, Clark DA. Look before you clamp: delivery room examination of the umbilical cord. *Adv Neonatal Care* 2002; 2: 19-26.
- Gibbin C, Touch S, Broth RE et al. Abdominal wall defects and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 334-7.
- Heider AL, Strauss RA, Kuller JA. Omphalocele: clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 135-41.
- Hossain GA, Islam SM, Mahmood S et al. Abdominal wall defect: a case report and review. *Mymensingh Med J* 2003; 12: 64-8.
- Koivusalo A, Lindahl H, Rintala RJ. Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: a questionnaire survey. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1594-601.
- Leon G, Chedraui P, San Miguel G. Prenatal diagnosis of Cantrell's pentology with conventional and three-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 209-11.
- Lockridge T, Caldwell AD, Jason P. Neonatal surgical emergencies: stabilization and management. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31: 328-39.
- Morales L, Botet F. Afecciones umbilicales y de la pared abdominal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 210 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Robinson JN, Abuhamad AZ. Abdominal Wall and Umbilical Cord Anomalies. *Clin Perinatol* 2000; 27: 947-78.
- Verswijvel G, Gyselaers W, Grieten M et al. Omphalocele: prenatal MR findings. *JBR-BTR* 2002; 85: 200-2.

SECCIÓN 3. GENÉTICA. PATOLOGÍA PRENATAL

3.1 Conceptos básicos. El genoma humano

F. Ballesta, M. Cruz-Hernández

Genoma es el contenido total de material genético característico de una especie. El *genoma humano* está formado por los 23 pares de cromosomas del núcleo y por el cromosoma circular de la mitocondria. En ellos están los *genes* o unidades de información que representan el soporte material de los caracteres hereditarios, conjunto de propiedades y funciones transmitidos a través de las generaciones, que les permite perpetuar la especie. El estudio de los genes en conjunto es objetivo de la *genómica*, mientras que la *genética*, como ciencia, estudia las variaciones existentes en el genoma y la herencia de todos los seres vivos.

La parte de la genética humana que trata de las repercusiones médicas debidas a las alteraciones genéticas constituye la *genética médica*. Dentro de ella hay diferentes campos, según las áreas de especialización: estudio de los cromosomas (citogenética), estudio de la función y de la estructura de los genes (genética bioquímica y molecular), su aplicación al diagnóstico (genética clínica), el tratamiento (farmacogenética), genética de poblaciones y, de más reciente creación, la *proteómica*, que estudia el conjunto de proteínas de una célula. Todas ellas tienen una gran importancia médica, en especial en la comprensión y prevención de las enfermedades de causa genética, cuya frecuencia cada día es mayor.

Además de los aspectos clínicos, la genética médica se ocupa también del cuidado de los pacientes mediante *consejo genético*, *screening* o *cribado de poblaciones*, *identificación de personas con riesgo de enfermedad genética* y *para el diagnóstico prenatal*. La rápida expansión de las técnicas moleculares en la pasada década y los resultados del proyecto genoma humano, con la secuenciación total del genoma, han permitido un mejor conocimiento de las enfermedades genéticas, de la estructura y función de muchos genes y la secuenciación de los nucleótidos de nuevos genes. El desorden molecular responsable de numerosas enfermedades (digestivas, respiratorias, circulatorias, oncológicas, hematológicas, etc.) es conocido y el análisis del ADN puede ser utilizado para investigar y diagnosticar las familias afectadas. Estos nuevos conocimientos están repercutiendo en la comprensión y en la conducta a seguir frente a ellas, por lo que el clínico necesita actualizar continuamente sus conocimientos. Aunque la genética médica concierne a todos los médicos y está relacionada con la mayoría de las especialidades, *se asocia de forma especial con la pediatría* de ahí la importancia que tiene para el pediatra disponer de unos conocimientos básicos de genética.

Objetivo destacado de la moderna genética es todavía determinar en cada enfermedad la parte que corresponde al *genotipo*: las enfermedades debidas ante todo a herencia patológica por mutación no adaptativa quedan en un extremo (fenilcetonuria, galactosemia, talasemia) y en el otro aparecerán las claramente ambientales, como pueden ser el sarampión o la tuberculosis, pero muchas ocuparán un lugar intermedio del espectro, como ocurre con la diabetes mellitus, cáncer, hipertensión arterial, obesidad y tantos otros procesos. La pediatría actual debe reclamar un puesto en estos cambios al recordar que las alteraciones genéticas suelen ser de aparición precoz, pero debe contribuir con una destacada cuota de estudios, descubrimientos e investigaciones, máxime cuando, en buena medida, el “verdadero culpable” del acortamiento de la vida media del ser humano es el genoma, es decir, un terreno predispuesto por los genes sobre el cual actuarían los factores patógenos externos. Gracias al mejor cono-

cimiento del genoma se pretende conocer este “presunto culpable” mediante la identificación de los más de veinticinco mil genes repartidos entre los tres mil millones de pares de bases que contiene el genoma humano, procediendo a su aislamiento y subsiguiente secuenciación y clonación, en lo que ha sido descrito como la mayor aventura científica de los tiempos modernos: el “proyecto genoma humano”, lo que está permitiendo identificar *nuevas enfermedades de base genética*, su diagnóstico y consejo genético, así como nuevas estrategias de tratamiento, siendo de especial relieve las investigaciones encaminadas a este logro (Cuadro 3.1.1).

BASE QUÍMICA DE LA HERENCIA. EL GENOMA HUMANO

El material genético en el que residen los genes portadores de la información para la transmisión de los caracteres hereditarios es un ácido

Cuadro 3.1.1. Descubrimientos genéticos galardonados con el Premio Nobel desde 1962

Año	Ganadores	Descubrimiento
1962	Francis Crick James Watson Maurice Wilkins	Estructura molecular del ADN
1965	François Jacob Jacques Monod André Lwoff	Regulación genética en la síntesis de enzimas
1968	Robert Holley Gobind Khorana Marshall Nirenberg	Se descifra el código genético
1969	Max Delbrück Alfred D. Hershey Salvador E. Luria	Mecanismo de replicación y estructura genética de los virus
1975	Renato Dulbecco Howard Temin David Baltimore	Interacción entre virus oncogénicos y el ADN nuclear
1978	Werner Arber Daniel Nathans Hamilton Smith	Endonucleasas de restricción
1980	Baruj Benacerraf George Snell Jean Dausset	Control genético de la respuesta inmunológica
1983	Barbara McClintock	Transposones
1985	Michael Brown Joseph Goldstein	Receptores celulares en la hipercolesterolemia familiar
1987	Tonegawa Susumu	Aspectos genéticos de los anticuerpos
1989	Michael Bishop Harold Varmus	Origen celular de los oncogenes retrovirales
1993	Richard J. Roberts Philip A. Sharp	División genética <i>splicing</i> de genes (eliminación de intrones, unión de exones)
1995	Edward B. Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric Wieschaus	Genes homeóticos en el control genético del desarrollo embrionario
1997	Stanley Prusiner	Descubrimiento de los priones
2002	Sydney Brenner John Sulton Robert Horvitz	Control genético del desarrollo de los órganos y la apoptosis
2004	Richard Axel Linda B. Back	Familia de genes de los receptores olfatorios

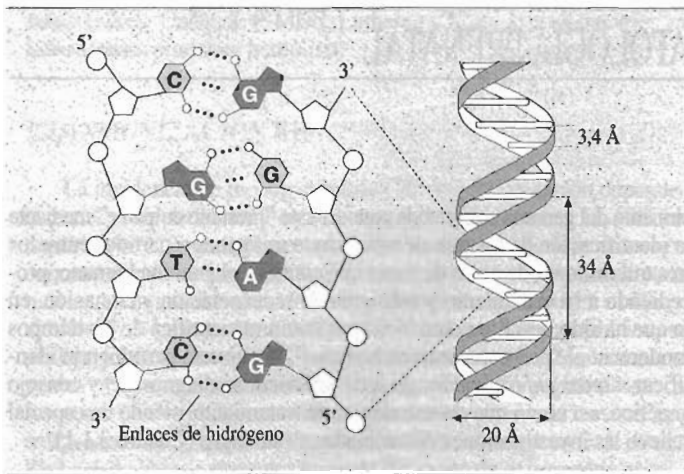


Figura 3.1.1. Esquema de la molécula de ADN.

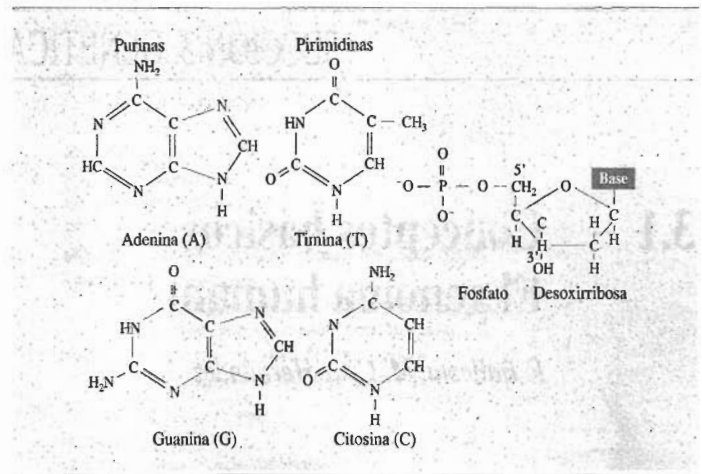


Figura 3.1.2. Estructura de las cuatro bases del ADN y su forma de unión con la desoxirribosa y el grupo fosfato.

Cuadro 3.1.2. Código genético. Se representan los tripletes del ADN y sus codones complementarios del ARNm (en paréntesis), que codifican los aminoácidos

Primera base	Tripletes cuando la segunda base es									
	A	(U)	G	(C)	T	(A)	C	(G)		
A (U)	AAA	(UUU)	AGA	(UCU)	ATA	(UAU)	ACA	(UGU)	}	cis
	AAG	(UUG)	AGG	(UCC)	ATG	(UAC)	ACG	(UGC)		
	AAT	(UUA)	AGT	(UCA)	ATT	(UAA)	ACT	(UGA)		
	AAC	(UUG)	AGC	(UCG)	ATC	(UAG)	ACC	(UGC)		
G (C)	GAA	(CUU)	CGA	(CCU)	GTA	(CAU)	GCA	(CGU)	}	arg
	GAG	(CUC)	CGT	(CCC)	GTG	(CAC)	GCG	(CGC)		
	GAT	(CUA)	GGT	(CCA)	GTT	(CAA)	GCT	(CGA)		
	GAC	(CUG)	GGC	(CCG)	GTC	(CAG)	GCC	(CGG)		
T (A)	TAA	(AUU)	TGA	(ACU)	TTA	(AAU)	TCA	(AGU)	}	ser
	TAG	(AUC)	TGG	(ACC)	TTG	(AAC)	TCG	(AGC)		
	TAT	(AUA)	TGT	(ACA)	TTT	(AAA)	TCT	(AGA)		
	TAC	(AUG)	TGC	(ACG)	TTT	(AAG)	TCC	(AGG)		
C (G)	CAA	(GUU)	CGA	(GCU)	CTA	(GAU)	CCA	(GGU)	}	gli
	CAG	(GUC)	CGG	(GCC)	CTG	(GAC)	CCG	(GGC)		
	CAT	(GUA)	CGT	(GCA)	CTT	(GAA)	CCT	(GGA)		
	CAC	(GUG)	CGC	(GCG)	CTC	(GAC)	CCC	(GGG)		

nucleico, el ADN o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*); su molécula constituye la base química de la herencia y es fundamental para el metabolismo y la división celular. Se localiza en el núcleo celular y en la mitocondria. La información del ADN nuclear será trasladada por otro ácido nucleico, el ácido ribonucleico mensajero ARNm (RNA, *ribonucleic acid*) fuera del núcleo de la célula para la síntesis proteica.

En el núcleo celular, la molécula del ADN, cuyo modelo fue descrito por Watson y Crick en 1953, está formada por dos largas cadenas de polinucleótidos unidas entre sí por puentes de hidrógeno y arrolladas sobre sí mismas en espiral (Fig. 3.1.1). Una cadena de ADN consta de moléculas de desoxirribosa unidas por grupos fosfato, cuya orientación está definida por las terminaciones 5' y 3' de la molécula. Las dos cadenas están orientadas en dirección contraria, una en sentido 5' → 3' y otra en sentido 3' → 5'. Las bases puricas del nucleótido, adenina (A) y guanina (G) y las pirimidínicas citosina (C) y timina (T), están unidas a las unidades de desoxirribosa (Fig. 3.1.2). Se sabe que el código genético reside en el orden o secuencia de los nucleótidos a lo largo de la cadena del ADN, cuya lectura determina la síntesis de proteínas que son la base de la estructura y función de la célula. La unidad del código o "codón" consta de tres bases nucleótidas o triplete, que codifica para un aminoácido, el cual está unido al ácido ribonucleico de transporte ARNt, que posee un triplete de bases complementarias del codón o anticodón. Dado que con las cuatro bases se pueden formar 64 codones posibles (61 para aminoácidos y 3 de terminación o stop) y sólo hay 20 aminoácidos, la mayoría

de ellos son codificados por más de un codón, por lo que se dice que el código es degenerado (Cuadro 3.1.2). Algunos codones, además, actúan como señales para el inicio o terminación de la síntesis proteica sobre el ARNm; así el triplete ATG codifica para la metionina y también actúa como señal para iniciar la síntesis de la proteína; otros tres tripletes, TAA, TAG y TGA, actúan como señales de terminación. El código genético es un alfabeto de 4 letras que forma 64 palabras de 3 letras cada una, capaces de codificar los 20 aminoácidos esenciales. Con excepción de la mitocondria (excepción dudosa), todos los seres vivos utilizan el mismo código.

El orden de las bases en una cadena de ADN es complementario de la otra. La adenina (A) de una cadena siempre se une a la timina (T) de la otra y la citosina (C) a la guanina (G). Las bases se unen entre sí por puentes de hidrógeno, los cuales permiten a las cadenas unirse y separarse (Fig. 3.1.3). Este apareamiento es fundamental para la replicación del ADN. Durante ella las dos cadenas se separan y cada una actúa como un molde para la síntesis de otra nueva, proceso en el que intervienen diferentes enzimas (helicasa, ADN polimerasa, ligasa, primasa). La cadena conductora es la orientada en sentido 5' → 3' y sobre ella el ADN se sintetiza de forma continua mientras que en la orientada en sentido 3' → 5' lo hace de forma fragmentaria. El código genético es así mantenido durante la división celular de forma semiconservadora, dado que siempre hay una cadena antigua y una nueva. Las lesiones del ADN se reparan de forma similar, existiendo enfermedades en las que esto no es posible (xeroderma pigmentoso). Cada célula somática humana contiene en sus cromosomas 3 x 10⁹ pares de bases (6 x 10⁹ en el genoma diploide). Esto equivale a

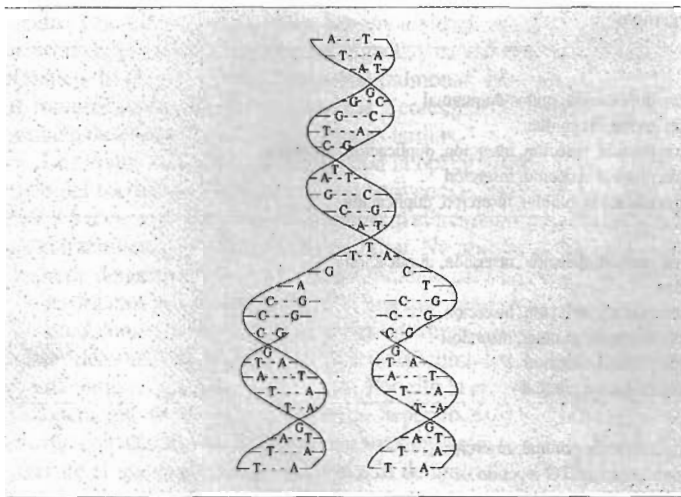


Figura 3.1.3. Esquema de replicación del ADN, mostrando la formación de dos cadenas complementarias.

unos 2 metros de ADN estirado. Este ADN está arrollado y plegado entre las proteínas nucleares (*histonas*), formando *nucleosomas* (estructura básica de la cromatina) y estructuras secundarias llamadas *solenoides*. Estas se empaquetan a su vez en asas o dominios entre las proteínas, quedando de esta forma almacenado el ADN en el cromosoma observado en la metafase (Fig. 3.1.4). Así el ADN del cromosoma 1, que extendido tendría una longitud de 15 cm, en el cromosoma sólo mide 1,5 cm.

Genoma mitocondrial. Es haploide (sólo contiene una copia de cada gen). El ADN mitocondrial (ADNm) localizado en las miles de mitocondrias, consta de un cromosoma circular secuenciado en su totalidad cuyo ADN contiene 16.569 pares de bases, lo que representa el 0,5% del genoma y carece de histonas protectoras, lo que parece influir en el número de mutaciones; contiene genes que codifican para dos ARN ribosómicos, 22 ARN de transporte y 13 ARN mensajeros, cuyos polipéptidos intervienen en el metabolismo oxidativo (otros polipéptidos son codificados por el ADN nuclear). Su forma de herencia es distinta a la del genoma nuclear dado que cerca del 99% de las mitocondrias proceden del *gameto materno*.

Gen. Puede ser definido como la secuencia de ADN cromosómico necesaria para producir un producto final funcional, es decir, una cadena de polipéptido o una molécula de ARN funcionante. En el ser humano existen unos 25.000 genes funcionantes en la eucromatina del cromosoma (menos de los que se pensaba inicialmente y que posiblemente no

superarán los 30.000), que constituyen sólo una pequeña parte del ADN genómico (10%). El 90% del genoma está constituido por ADN que no codifica y cuya función no está claramente definida, si bien parece importante en la regulación de la expresión génica. La mayoría de este ADN consta de una sola secuencia de bases (ADN no repetitivo interpuesto entre los genes y formando los intrones), pero entre el 20-30% tiene secuencias repetitivas que pueden estar repartidas por el genoma formando "familias" (familia Alu, familia L₁), como los elementos SINE y LINE (*short and long interspersed nuclear elements*) intercalados entre las secuencias de copia única, o bien reunidas en regiones (repetición en tándem) que son conocidas como ADN satélite (ADNs) y que según su tamaño se les denomina *mega*, *mini* o *microsatélites* (no debe ser confundido este término con los satélites de los cromosomas acrocéntricos). Por ejemplo, la secuencia AGAGGTGGGCAGGTGG con 16 nucleótidos se repite cientos de veces en docenas de diferentes regiones repartidas por todos los cromosomas. El número de veces que la secuencia central se repite en el ADN varía entre las personas, de forma que no hay dos que tengan el mismo número de copias de secuencias de ADN repetitivo en los lugares donde la secuencia se produce. Se las conoce como regiones con número variable de repetición en tándem (VNTR = *Variable Number of Tandem Repeats*), constituyendo polimorfismos génicos. La enorme variación que presenta el ADN no-codificante entre los diferentes individuos, especialmente en las regiones hipervariables, dan fragmentos de ADN de distinto tamaño cuando se utilizan enzimas de restricción: los llamados RFLPs (*fragmentos de restricción de longitud polimórfica*). Son únicos para cada individuo, lo que permite utilizarlos en procesos de identificación individual. Las variaciones del ADN debidas a diferencias en la secuencia de los nucleótidos que ocurren cerca o dentro de los genes pueden ser utilizadas como marcadores genéticos para seguir su transmisión a través de familias, usando sondas de ADN en estudios de ligamientos (*linkage*). De gran interés son los *polimorfismos de nucleótidos únicos*, SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) de los que ya se han localizado en el genoma ("mapado") más de un millón, esperándose en breve alcanzar los cuatro millones. Su utilización permite detectar portadores y afectados de enfermedades mendelianas (Cuadro 3.1.3), aunque no se conozca con exactitud el gen siempre que se disponga de varios afectados. El ADN se localiza preferentemente en los centrómeros y telómeros de los cromosomas y, si bien no tiene funciones codificantes demostradas, interviene en la estructura del cromosoma, en su duplicación y en la división celular. En las regiones pericentroméricas y subteloméricas, se encuentra otro tipo de ADN con repeticiones de bajo número de copias (*low copy number repeats*), conocidas como duplicones.

Transcripción y traducción. Síntesis proteica

La síntesis de las proteínas tiene lugar en el citoplasma celular y, en consecuencia, se requiere que el mensaje contenido en el ADN (en el

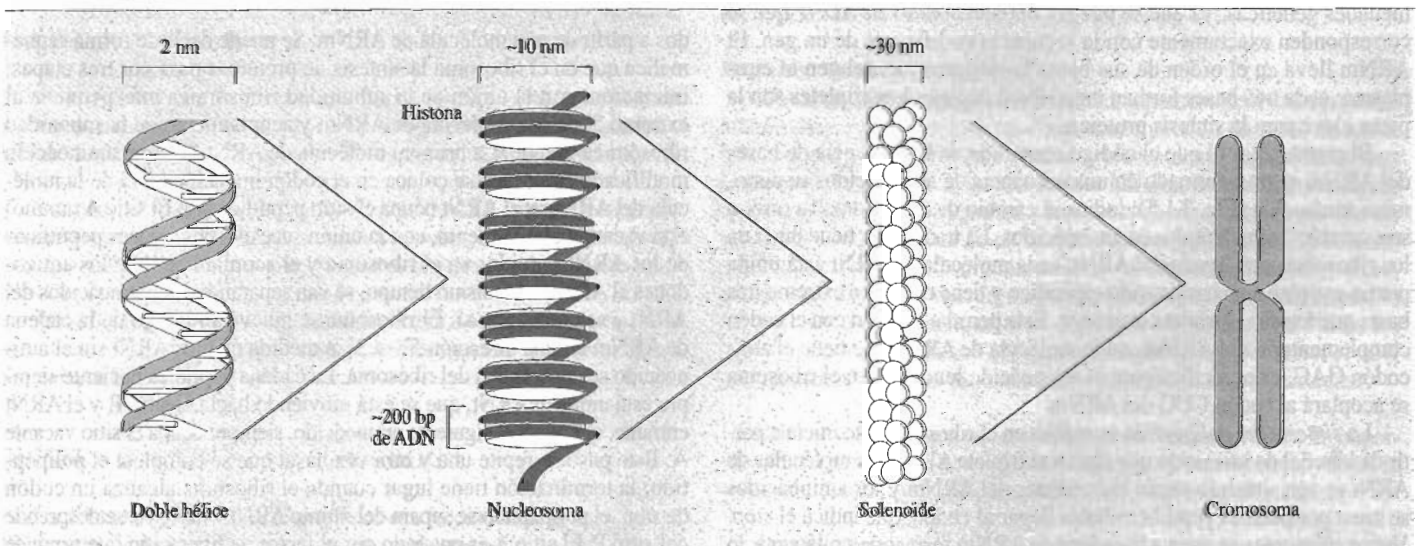


Figura 3.1.4. Niveles del empaquetamiento del ADN de la cromatina en el cromosoma.

Ligadas al X	
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	Delección, duplicación, mutación puntual
Enfermedad granulomatosa crónica	Delección, mutación puntual
Hemofilia A	Mutación puntual, delección, inserción, duplicación, inversión
Hemofilia B	Mutación puntual, delección, inserción
Síndrome de Lesch-Nyhan	Delección, mutación puntual, inserción, duplicación
Autosómicas recesivas	
Déficit de α 1-antitripsina	Mutación puntual, delección, inserción, duplicación
Déficit familiar de GH	Delección
Fenilcetonuria	Mutación puntual, delección, inserción
Fibrosis quística	Delección, mutación puntual, inserción
Hiperplasia suprarrenal congénita	Mutación puntual, delección
Tay-Sachs	Delección, mutación puntual
Autosómicas dominantes	
Deficiencia de antitrombina III	Delección, mutación puntual, inserción
Distrofia miotónica	Expansión: triplete CTG repetido
Enfermedad de Huntington	Expansión: CAG triplete repetido
Hipercolesterolemia familiar	Delección, mutación puntual, duplicación, inserción
Neurofibromatosis I	Delección, mutación, inserción
Osteogénesis imperfecta	Delección, mutación puntual

Además de los distintos mecanismos del defecto molecular (delección, mutación, inserción, duplicación, etc.), de cada uno hay varios tipos.

gen) sea leído y enviado fuera del núcleo (con excepción del cromosoma mitocondrial), proceso que realiza el ARNm. La estructura química del ARNm es similar a la del ADN, pero con tres diferencias: cada nucleótido en el ARN tiene el azúcar ribosa, la timina está sustituida por el uracilo (U) y su molécula tiene una sola cadena. Una cadena de la molécula de ADN actúa como modelo o molde para la síntesis del ARN, del que se conocen centenares de tipos con distintas funciones; de ellos el ARN mensajero (ARNm) lleva la información para la síntesis proteica; el ARN de transferencia o transporte (ARNt), del que hay más de 30 tipos, lleva en un extremo un aminoácido específico y, en el otro, un triplete o anticodón que es complementario de un codón del ARNm; el ARN ribosómico (ARNr), que forma parte del ribosoma y el ARN nuclear (ARNn) que, entre otras funciones, participa en la maduración (*splicing*) del ARNm. El proceso se inicia con la unión al promotor del gen de la enzima ARN polimerasa, que va uniendo ribonucleótidos entre sí en una secuencia complementaria a la de las bases a lo largo del ADN. Este proceso, similar a la replicación del ADN, se denomina *transcripción* (Fig. 3.1.5), y está controlado por secuencias promotoras y secuencias reguladoras (factores de transcripción, activadores y represores) que pueden actuar sobre genes próximos o lejanos, incluso situados en otros cromosomas. En el campo experimental esta reacción se realiza a la inversa, es decir, se sintetiza ADN llamado complementario (ADNc) a partir de ARNm que actúa como modelo, gracias a la enzima *transcriptasa reversa*. Este método es de gran valor para la investigación de las enfermedades genéticas, ya que se pueden obtener *sondas de ADNc* que se corresponden exactamente con la secuencia codificante de un gen. El ARNm lleva en el orden de sus bases la información del gen al citoplasma; cada tres bases forman un codón o triplete. Los tripletes son la pieza clave para la síntesis proteica.

El proceso por el que el código contenido en la secuencia de bases del ARNm es transformado en una secuencia de aminoácidos se denomina *traducción* (Fig. 3.1.5): indica el cambio de un “idioma” a otro, o sea, cambio de nucleótidos en aminoácidos. La traducción tiene lugar en los ribosomas con ayuda del ARNt, cada molécula de ARNt está unida por un extremo a un aminoácido específico y tiene en el otro extremo tres bases que forman el triplete anticodón. Éste permite la unión con el codón complementario del ARNm, así la molécula de ARNt, que tiene el anticodón GAC, es específica para el aminoácido leucina y en el ribosoma se acoplará al codón CUG del ARNm.

La *síntesis del polipéptido* se realiza en el ribosoma y se inicia a partir de la señal de iniciación que marca el triplete AUG. Las moléculas de ARNt se van situando según los codones del ARNm y los aminoácidos se unen por puentes peptídicos hasta llegar al codón, que indica el *stop*. Varios ribosomas se unen a la cadena de ARNm formando polisomas, lo que permite la producción simultánea de varias cadenas de polipépti-

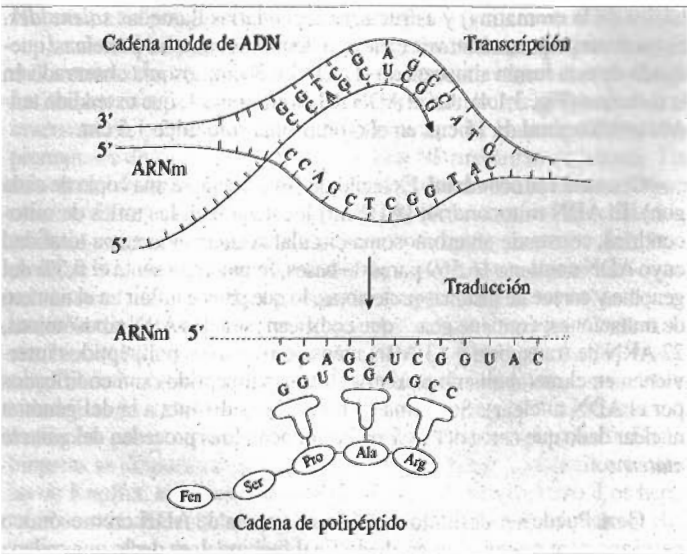


Figura 3.1.5. Síntesis proteica. Esquema de la transcripción y la traducción del mensaje. La cadena de ARN es complementaria de una de las del ADN. En el citoplasma, el ARNt con los aminoácidos seguirá el orden de los codones del ARNm, acoplándose según el anticodón correspondiente.

dos a partir de una molécula de ARNm. Se puede decir de forma esquemática que en el ribosoma la síntesis de proteínas pasa por tres etapas: iniciación, con la unión de la subunidad ribosómica más pequeña al extremo 5' de una molécula de ARNm y acoplamiento de la subunidad ribosómica grande. La primera molécula de ARNt lleva un aminoácido modificado fMet, que se coloca en el codón iniciador AUG de la molécula del ARNm y el ARNt ocupa el sitio peptídico (P). El sitio A (amino) está vacante; alargamiento, con la unión sucesiva por enlaces peptídicos de los ARNt reunidos en el ribosoma y el acoplamiento de los anticodones al ARNm. Al mismo tiempo, se van separando los aminoácidos del ARNt y se unen entre sí. El ribosoma se mueve a lo largo de la cadena de ARNm en una dirección 5' → 3', a medida que los ARNt sin el aminoácido se desprenden del ribosoma. La cadena peptídica naciente siempre está unida al ARNt, que se está moviendo hacia el sitio P, y el ARNt entrante, que lleva el siguiente aminoácido, siempre ocupa el sitio vacante A. Este paso se repite una y otra vez hasta que se completa el polipéptido; la terminación tiene lugar cuando el ribosoma alcanza un codón de *stop*, el polipéptido se separa del último ARNt y el ARNt se desprende del sitio P. El sitio A es ocupado por el factor de liberación que produce la disociación de las dos subunidades del ribosoma. La secuencia u orden

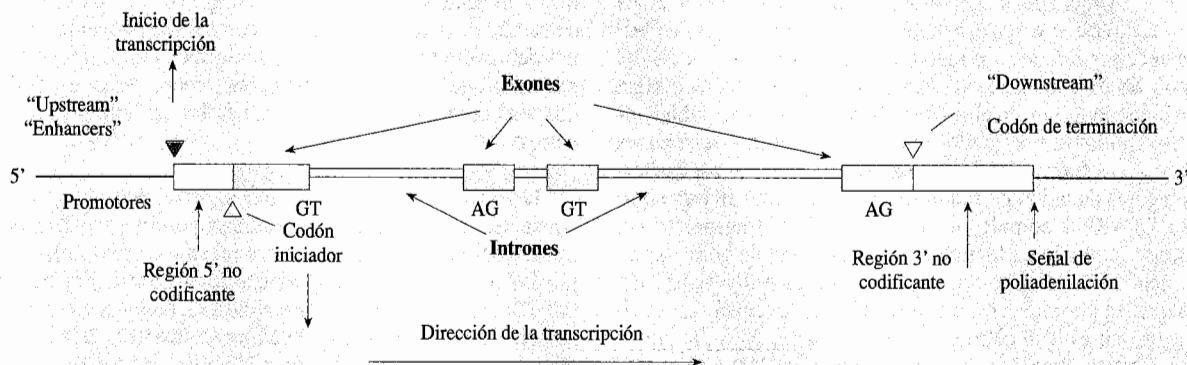


Figura 3.1.6. Esquema de un gen estructural humano. Se representan tres exones y tres intrones, los genes promotores y estimuladores y las señales de iniciación para la transcripción (véase también el texto).

de los aminoácidos determina la interacción entre los mismos y son los responsables de la manera en que la proteína formada se pliega y adopta su conformación en el espacio, si bien en ocasiones precisan la intervención de otros complejos proteicos. La frase “*un gen codifica una proteína*” significa que las secuencias de tripletes del ADN proporcionan información por medio del ARNm para la unión secuencial entre aminoácidos a través de las sucesivas uniones de tripletes (apareamiento de bases). Hoy se sabe que un gen puede codificar para diferentes proteínas y, en consecuencia, la frase no es completamente correcta; en ocasiones, una forma distinta de procesamiento del ARNm (*splicing*) o la existencia de promotores distintos, puede conducir a que un determinado gen origine varios productos proteicos; también la reordenación génica en algunas células somáticas puede darlos. Así sucede con la molécula de las inmunoglobulinas en los linfocitos, justificando la enorme variabilidad de los anticuerpos. El término *un gen un polipéptido* se adapta más a la realidad.

El gen puede ser también definido en términos moleculares como “la secuencia de nucleótidos que determinan o dictan el orden de los aminoácidos en un polipéptido a partir de la transcripción del ARNm”.

Los alelos son formas alternativas del gen que se encuentran en los cromosomas homólogos y, por lo tanto, a nivel molecular el producto de los alelos puede ser idéntico o diferir, a menudo en un solo aminoácido, lo que puede tener un efecto significativo sobre el organismo sometido al cambio.

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN GÉNICA

La secuencia codificante de un gen, es decir, aquella que será leída en el ribosoma, no es continua, sino que está interrumpida por un número variable de secuencias interpuestas no codificantes. Las secuencias codificantes se denominan *exones* y las interpuestas no codificantes, *intrones* (Fig. 3.1.6). Las primeras son secuencias expresadas, las segundas no lo son. El tamaño y complejidad de los genes humanos son variables, oscilando entre los 500 pares de bases (pb) del gen de la protamina, uno de los más pequeños, y los más de 2 millones de pb del gen de la distrofina, el más grande conocido responsable de la distrofia muscular de Duchenne, el tamaño medio oscila entre las 3.000 y 8.000 pb. Muchos genes, cuyas secuencias de nucleótidos o las mismas secuencias de aminoácidos del polipéptido que codifican están fuertemente relacionadas, forman “familias” (*clusters*), que pueden estar situadas en cromosomas distintos. En ellas hay secuencias génicas no codificantes que se denominan pseudogenes, originados por duplicaciones de genes funcionantes y que posteriormente se han inactivado: *cluster génico* de la alfa-globina en el cromosoma 16, y de la beta-globulina en el 11; *cluster génico* del pigmento de la retina en los cromosomas 3, 7 y X; superfamilia de las inmunoglobulinas que incluyen cientos de genes distribuidos entre los cromosomas 2, 7, 14 y 22. Además de los intrones, hay regiones no codificantes en los extremos terminales 5' y 3', *dirección ascendente y descendente*, respectivamente (*upstream* y *downstream*) de

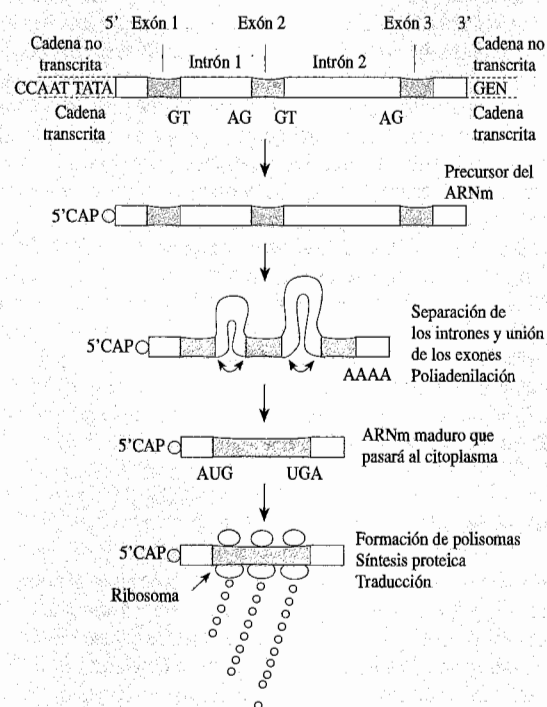


Figura 3.1.7. Procesado de la cadena de ARNm tras su síntesis en el núcleo.

los genes, cuyas secuencias son necesarias para la adecuada expresión del gen y marcan el inicio y el fin de la síntesis del ARNm. Hay también secuencias reguladoras de su función dentro y alrededor de él; en el límite con el extremo 5' hay dos regiones conocidas con el nombre de box TATA rico en adeninas y timinas, y box CAT (CCAAT). Están relacionadas con el control de la transcripción del ARNm. Son los *promotores*, lugar donde las ARN polimerasas interaccionan para iniciar la síntesis o transcripción del ARN (ARN polimerasa I para el ARNr; la II para el ARNm y la III para el ARNt); ésta se inicia con la adición de una guanina metilada en el extremo 5' (se denomina CAP, de *capping*), una vez terminada la síntesis, el ARN es cortado en su extremo 3' en el que se añade una secuencia de poliadenina (poliadenilación, poli-A), la metilación de los nucleótidos citosina tiene también un papel en la regulación de la actividad del gen. Otras secuencias estimuladoras más distantes (conocidas como *enhancers*) aumentan la transcripción y también regulan la función génica. Tanto las secuencias codificantes como las no codificantes del gen son inicialmente transcritas en ARN primario, precursor o inmaduro (Fig. 3.1.7).

El proceso de maduración o modificación postranscripcional se inicia con la separación de los intrones que son separados de la cadena desde

el dinucleótido GT (inicio del intrón) al AG (final del intrón) conocidos como *secuencias de consenso*; en el extremo 5' se une una estructura CAP cuyo papel parece ser reconocer o identificar el primer codón AUG del ARNm, como sitio para iniciar la síntesis proteica (este codón codifica también para la metionina) y en el extremo 3' tiene lugar una poliadenilación (AAAAA); una vez separados los intrones y unidos los exones entre sí (*splicing*), se forma el ARNm maduro. Las secuencias conservadas en los lugares de unión permiten su reconocimiento en este complejo proceso. El ARNm completamente procesado es transportado al citoplasma donde tendrá lugar la traducción. En una célula no se expresan todos los genes, los activos están en una cromatina de configuración accesible, lo que les permite ser transcritos. Hay *genes tejido-específicos*, que se expresan sólo en ciertos tejidos o tipos celulares, mientras otros lo hacen a niveles bajos en todas las células. El ARNm es producido sólo cuando el producto génico es necesario.

En resumen, un *gen estructural* (responsable de la síntesis de una cadena de polipéptido) estaría formado por secuencias o codones de iniciación y de terminación, secuencias promotoras (*boxes*) y secuencias activadoras a distancia (*enhancers*). Su expresión, es decir, el paso de la información desde el gen al polipéptido, comporta una serie de etapas: *transcripción* iniciada en el extremo 5' de la secuencia codificante y que continúa a lo largo del cromosoma en una longitud variable (desde pocos cientos a más de un millón de pares de bases) a través de los intrones y exones. Tras separar los intrones, los exones se unen y el ARNm maduro (sólo lleva la parte codificante del gen), pasa al citoplasma, donde codifica el polipéptido (traducción). La interrelación informativa entre ADN, ARN y la proteína es circular. El ADN dirige la síntesis y secuencia de ARN, éste dirige la síntesis y secuencia del polipéptido, y las proteínas específicas están envueltas en la síntesis y metabolismo del ADN y ARN. A este "flujo" de información se le conoce como el "dogma central" de la biología molecular. Como expresó Crik "el ADN hace el ARN, el ARN produce las proteínas, y las proteínas nos hacen a nosotros". Cada una de estas etapas está expuesta a errores. Son las *mutaciones* que interfieren con cualquiera de ellas y son responsables de algunas enfermedades genéticas. El ADNmt replica y transcribe en el interior de la mitocondria, proceso que está regulado por genes nucleares.

MUTACIONES Y POLIMORFISMOS

Mutación. Es un proceso que origina cambios en el genoma sea cual sea su tamaño y que si afecta a genes estructurales o a su regulación puede causar cambios en el polipéptido y tener repercusiones patológicas. Se puede definir como "cualquier cambio permanente en el ADN, por alterarse la secuencia de nucleótidos o por reordenaciones del ADN en el genoma"; su frecuencia se calcula entre 10^{-5} y 10^{-6} mutaciones por *locus* y por generación. Teniendo en cuenta el número de genes, se puede deducir que *una de cada 10 personas es probable que reciba una mutación de uno de los progenitores*. La mayoría de mutaciones no tienen repercusiones patológicas; afectan a las secuencias no codificantes del gen y han permitido que a lo largo de la evolución se cree un alto grado de diversidad genética, lo que se conoce como *polimorfismos*.

Polimorfismo. Se define como la presencia de dos o más formas genéticas (alelos) en una población con una frecuencia superior al 1%; cuando la frecuencia es inferior al 1% se habla de variantes raras (como los polimorfismos del ADN citados anteriormente para los que ya existen diferentes mapas). Los cambios en el ADN que no alteran la secuencia primaria del polipéptido (*mutación silenciosa*) o el cambio resultante en la secuencia de aminoácidos en un punto no crítico pueden dar lugar a la presencia de proteínas con función normal, pero con estructura diferente y genéticamente distinta (*polimorfismo proteico*). Así sucede, por ejemplo, con los grupos sanguíneos y numerosas enzimas de las que existen diferentes isoenzimas. También se consideran polimorfismos las variaciones en la cantidad de la heterocromatina de los cromosomas (véase cap. 3.6). Los polimorfismos son ampliamente utilizados en genética médica como *marcadores*: en estudios familiares, para distinguir diferentes formas de transmisión de un gen; en la detección de heterocigotos portadores de enfermedades genéticas; en el diagnóstico presintomá-

tico y prenatal; en la obtención del mapa génico en el cromosoma; en la detección de personas con alto o bajo riesgo para enfermedades comunes del adulto (enfermedad coronaria, cáncer, diabetes); en pruebas de paternidad de aplicación en medicina forense; en los trasplantes de órganos y en la identificación parental de las aneuploidías cromosómicas, entre otras.

Grupos de mutaciones. Algunas, poco frecuentes ("raras"), son responsables de enfermedades genéticas, porque perturban el proceso de transcripción o de traducción: producen un ARNm inestable o que no puede ser traducido por un polipéptido funcional. Hay tres grandes grupos de mutaciones: las *cromosómicas* (alteraciones estructurales del cromosoma), las *genómicas* (alteraciones numéricas del cromosoma) y las *génicas* (alteraciones de los pares de bases), si bien suelen incluirse las dos primeras bajo el término de cromosomopatías (véase cap. 3.6). Las mutaciones pueden ocurrir en cualquier célula somática o germinal. Las *mutaciones germinales* pueden ser transmitidas a la descendencia (salvo en el caso de mutación letal) y ser origen de enfermedades hereditarias. Las *mutaciones somáticas* pueden causar mosaicos con repercusiones fenotípicas y son responsables de un elevado número de neoplasias (cáncer) y de la variabilidad de los anticuerpos.

Mutaciones génicas

Numerosas enfermedades genéticas humanas son debidas a diferentes mutaciones génicas en las que están implicadas, desde una sola base (mutaciones puntuales por sustitución, delección o inserción) (Fig. 3.1.8), hasta cientos de pares de bases. Las mutaciones se presentan con mayor frecuencia en unas regiones del genoma conocidas como *puntos o zonas calientes* y pueden causar pérdida o ganancia de función en la proteína, crear una función nueva, alterar la expresión génica o interferir con la actividad del producto normal (mutación negativa dominante). La misma enfermedad en diferentes familias puede ser debida a distintas mutaciones. Así, por ejemplo, la beta talasemia puede ser debida a cualquiera de las mutaciones citadas, pero en cada familia es la misma. Las mutaciones tienen un amplio espectro de efectos dependiendo de su localización y tamaño; por ejemplo, una *mutación puntual* puede causar la sustitución de un aminoácido *por otro* (mutación de sentido erróneo o *missense*), interrumpir la secuencia de un promotor, alterar un codón de iniciación, generar un codón de *stop* donde no existía (*mutación sin sentido o nonsense*) o cambiar el codón en un lugar de unión. Las delecciones pueden quitar una parte del gen, o pueden alterar el armazón o patrón de lectura (*frameshift*) si el número de bases perdidas no es múltiplo de tres lo que repercutirá en la síntesis de la proteína. Por ejemplo, las delecciones en el gen de la distrofinina: cuando se cambia el armazón o patrón de lectura se produce la enfermedad de Duchenne pero si no se cambia el esquema de lectura, resultará la más benigna enfermedad de Becker. Algunas enfermedades pueden originarse por la *expansión de secuencias repetitivas*, por lo general cortas que, una vez transcritas en ARNm, vuelven a reinserirse en el genoma, alterando el código genético. Son ejemplos algunas formas de hemofilia causadas por este mecanismo. También tienen interés las *delecciones de gran tamaño que pueden englobar varios genes* y ocasionar cuadros complejos que asocian clínica de diferentes enfermedades, conocidos como *síndromes de genes contiguos*.

Interesa recientemente la *mutación por expansión de trinucleótidos* (CGG/CCG)_n, (CAG/CTG)_n, (GAA/TTG)_n o mutación dinámica. Está originada por la inestabilidad somática o germinal de las secuencias repetitivas y polimórficas del ADN (repeticiones en tándem, microsatélites) que, cuando superan el polimorfismo, pueden causar patología por afectar a la normal expresión del gen. El aumento numérico las hace inestables y la propia inestabilidad favorece el aumento del número de repeticiones que, al llegar a un determinado número o "umbral", favorecen la metilación (inactivación) del gen o de sus promotores bloqueando la producción de proteína. Su localización puede ser extra o intragénica y estas últimas estar o no estar en zonas codificantes (intrones). En ocasiones, el paso a través de las generaciones incrementa el número de repeticiones o lo disminuye (menos frecuente), estando sujetas algunas de ellas a *imprinting*.

Algunas enfermedades con la misma clínica son causadas por *mutaciones en diferentes genes* (distintos *loci*) y siguen un patrón de herencia distinto (heterogeneidad de *locus*), por diferentes mutaciones en un mismo

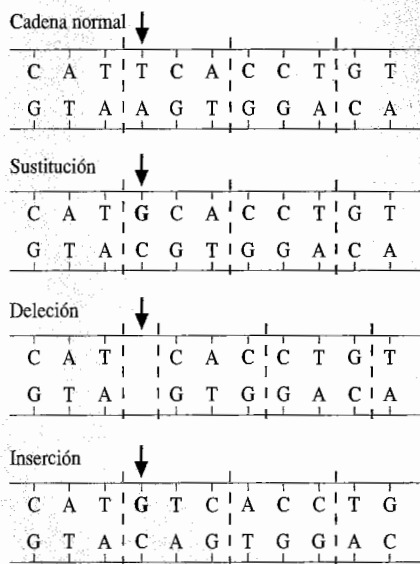


Figura 3.1.8. Esquema mostrando mutaciones en la primera base del segundo triplete. Como consecuencia se cambian los tripletes y se altera la transcripción.

gen (heterogeneidad alélica), e incluso la misma alteración puede dar clínica diferente (heterogeneidad fenotípica). El Cuadro 3.1.4 muestra la frecuencia de mutaciones para algunas enfermedades.

Mutaciones en el ADNmt. Suelen ser delecciones, duplicaciones o mutaciones puntuales y, dado que en la mitocondria hay varias copias de ADNmt, la mutación determina que en la célula haya diferentes poblaciones de ADNmt (heteroplasmia).

Hay tres principales categorías de enfermedades genéticas: las monogénicas, las poligénicas y las cromosómicas, así como dos grupos de patología relacionadas con las mutaciones somáticas: cáncer y mutaciones mitocondriales.

PATRONES DE HERENCIA PARA GENES ÚNICOS

La carga genética que está determinada por los genes constituye el *genotipo*. La apariencia del organismo, aquello que se ve o las propiedades capaces de ser medidas, constituyen el *fenotipo*. Los rasgos genéticos, junto a la influencia de factores ambientales, determinan el fenotipo. Cambios complejos en el fenotipo pueden resultar de mutaciones en genes únicos, dando lugar a las *enfermedades genéticas monogénicas* que siguen una herencia mendeliana, es decir, cumplen las *leyes de Mendel*. El lugar que ocupa un gen en el cromosoma se denomina *locus* (*loci* en plural). Está localizado en el mismo sitio y en el mismo cromosoma del padre y de la madre; cada uno de los genes que ocupan el mismo *locus* se denomina *alelo* o *forma alternante del gen*. En condiciones normales sólo se tienen dos alelos para cada *locus* dado que sólo se tienen dos cromosomas homólogos (excepción, los gonosomas del varón). Si los dos alelos de un *locus* son iguales, el individuo es homocigoto; si son diferentes, heterocigoto; si un *locus* está sobre el cromosoma X, el varón será hemicigoto para los *loci* situados en él. Un alelo es dominante cuando se expresa en *heterocigosis*, dominando al otro alelo y recesivo cuando para manifestarse necesita estar en *homocigosis*. Cuando los dos alelos de un gen son distintos y se expresan a la vez, son denominados *codominantes*, como es el caso del grupo sanguíneo ABO, del sistema HLA y de los polimorfismos del ADN. Si los genes están en los *gonosomas* se dice que están ligados al sexo. Pero, si están en los *autosomas*, serán autosómicos. Las enfermedades monogénicas son debidas a *genes únicos dominantes* o *recesivos*, situados en los autosomas o en los gonosomas. El número de entradas o cuadros genéticamente determinados recogidos en marzo de 2005 en el catálogo de OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) es de 15.898, se ha establecido su localización cromosó-

Cuadro 3.1.4. Frecuencia de mutación para algunas enfermedades monogénicas

Gen	Herencia	Frecuencia de mutación	Nuevas mutaciones por 10 ⁶ gametos
Acondroplasia	AD	1,4 x 10 ⁻⁵	6-40
Aniridia	AD	2,9-5 x 10 ⁻⁶	2,5-5
Distrofia muscular	XR	3,5-10,5 x 10 ⁻⁴	43-105
Hemofilia A	XR	3,2-5,7 x 10 ⁻⁵	32-57
Hemofilia B	XR	2-3 x 10 ⁻⁶	2-3
Neurofibromatosis tipo I	AD	4-10 x 10 ⁻⁵	44-100
Poliquistosis renal	AD	6,5-12 x 10 ⁻⁵	60-120
Neuroblastoma	AD	5-12 x 10 ⁻⁶	5-12

Cuadro 3.1.5. Características de las enfermedades autosómicas dominantes

El enfermo es heterocigoto para el gen

El riesgo teórico para su descendencia es del 50% en cada embarazo, independientemente del número de afectados

Los hermanos de un afecto tienen un riesgo del 50%, si un progenitor está afecto

La transmisión es vertical y presente en todas las generaciones, salvo variaciones en la penetrancia y expresividad (véase el texto)

El riesgo para los familiares de un afecto varía en forma directa con el número de genes que tengan en común

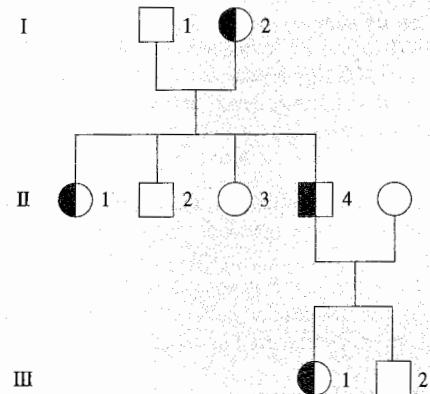


Figura 3.1.9. Gen autosómico dominante: todos los que reciben el alelo mutado son portadores obligados y enfermos. ○: mujer; □: varón.

mica, el *mapa genético*, para más de 9.000 *loci*, y se conoce la secuencia de muchos de ellos así como la existencia de diferentes formas mutantes responsables de patología.

Herencia autosómica dominante. Unos 3.000 cuadros siguen este tipo de herencia y se sospecha para otros 1.400, conociéndose la alteración molecular en unos 400; los genes AD se expresan en estado de heterocigosis, es decir, un solo alelo mutado es capaz de producir la enfermedad y el portador estará enfermo (los enfermos son portadores obligados así como los que tienen un progenitor y un hijo afectados). Las enfermedades que siguen este tipo de herencia son fácilmente identificadas y su patrón de herencia es característico (Cuadro 3.1.5 y Fig. 3.1.9), si bien son frecuentes una expresividad y penetrancia variables que puedan dificultar su identificación.

Herencia autosómica recesiva. Sus características básicas están resumidas en el Cuadro 3.1.6. Se conocen unos 2.800 *loci* que siguen este mecanismo de herencia y se sospecha su participación en muchos otros conociéndose el defecto molecular responsable de 390 enfermedades; los genes AR se expresan en estado de homocigosis, es decir, precisan los

Cuadro 3.1.6. Características de las afecciones con herencia autosómica recesiva

El enfermo es homocigoto para el gen
 Los padres del enfermo son heterocigotos
 El riesgo teórico de recurrencia es del 25%
 Riesgo para los hijos de un afecto no valorable salvo frecuencia elevada de la mutación en la población
 De la unión de dos enfermos todos los hijos serán afectados
 Para un enfermo el riesgo de tener hermanos afectados es mayor que el de tener hijos afectados
 El riesgo es el mismo en cada embarazo

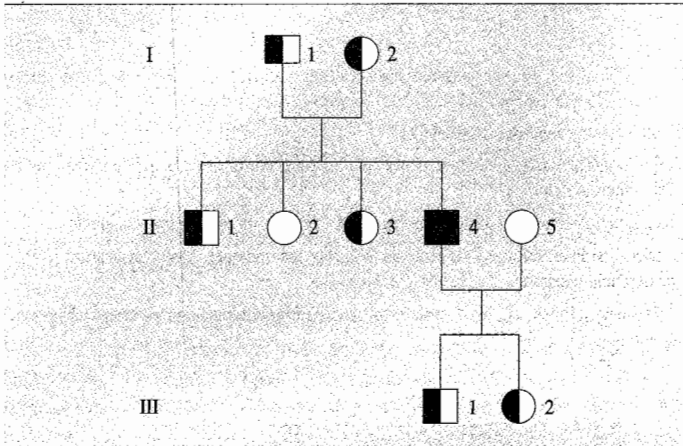


Figura 3.1.10. Gen autosómico recesivo. El enfermo (II-4) es homocigoto para el gen; los padres (I-1 y I-2) son portadores obligados heterocigotos y en su descendencia hay un 50% de portadores (II-1 y II-3), uno sano (II-2) y un enfermo (II-4). Los descendientes de este último son todos portadores heterocigotos (III-1 y III-2).

dos alelos mutados para manifestar la enfermedad y su penetrancia suele ser completa; el enfermo ha heredado de ambos progenitores heterocigotos, el gen mutado (Fig. 3.1.10), salvo en los casos excepcionales en que ambos alelos proceden de un solo progenitor heterocigoto (*disomía uniparental*). La consanguinidad suele ser más frecuente cuanto menos frecuente es la enfermedad entre la población.

Herencia ligada al gonosoma X. Sus características han sido resumidas en el Cuadro 3.1.7. Se han identificado más de 700 rasgos cuyos *loci* están de forma segura sobre el cromosoma X, otros 153 están asignados de forma provisional y en más de 300 se conoce la secuencia del gen responsable de la enfermedad. En este tipo de herencia es preciso tener en cuenta que el varón es *hemigigoto*, puesto que sólo tiene un gonosoma X; por este motivo, los genes recesivos se manifiestan en él como si fuesen dominantes, al faltar el alelo normal del otro cromosoma. En la mujer, por el *fenómeno de la lionización* se inactiva un gonosoma X al azar y, cuando es portadora de un gen patológico y se inactiva el X portador del alelo normal, se puede manifestar un gen recesivo y presentar manifestaciones clínicas; el mismo efecto puede tener cuando hay alteraciones del gonosoma X que lleva el alelo normal (deleciones, translocaciones, monosomía), pudiendo estar afecta de enfermedades recesivas ligadas al X, dado que se comportará como hemigigota, igual que el varón.

Gen dominante ligado al X. La enfermedad se manifiesta en el varón hemigigoto y en la mujer heterocigota, es decir, se afectan los dos sexos. El hombre enfermo transmite la enfermedad a todas sus hijas (les da el X alterado), mientras que todos los varones son sanos (reciben el Y); la mujer enferma tendrá la mitad de hijos e hijas afectados y la otra mitad, sanos. Los hijos sanos siempre tendrán hijos sanos. En principio, cuando se estudia el árbol genealógico de estas enfermedades (Fig. 3.1.11) parece tratarse de genes AD, puesto que se afectan ambos sexos; la diferencia está en que aquí hay un exceso de niñas afectas y nunca se transmite la

Cuadro 3.1.7. Características de las enfermedades ligadas al cromosoma X

Dominantes

Se afectan hombres y mujeres
 Descendientes de varones afectados:
 Todas las mujeres enfermas
 Todos los varones sanos
 Descendientes de mujeres afectadas:
 50% de varones y mujeres sanas
 50% de varones y mujeres enfermos
 Individuos no afectados: hijos siempre normales

Recesivas

Mujeres portadoras: varones enfermos
 Descendencia de mujeres portadoras:
 50% de varones enfermos
 50% de mujeres portadoras
 Descendencia de varones enfermos:
 100% hijos varones sanos
 100% niñas portadoras
 Posible detección de portadoras
 Excepciones en estos riesgos cuando hay alteraciones del gonosoma X

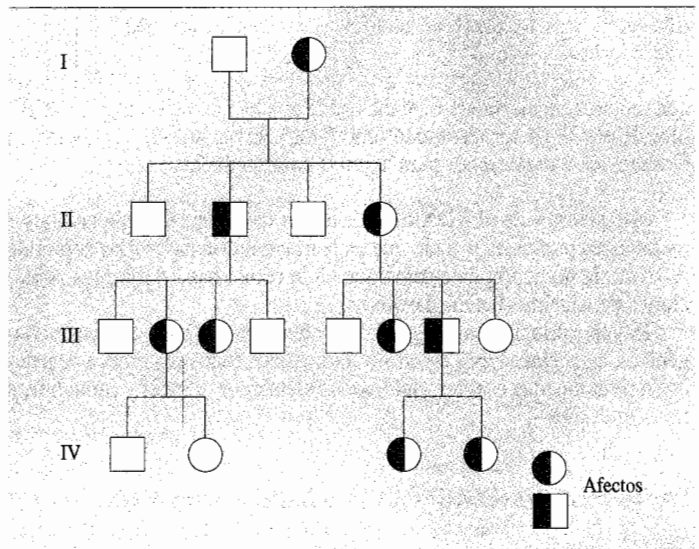


Figura 3.1.11. Gen dominante ligado al X. Hay transmisión vertical de la enfermedad, pero se observa un exceso de mujeres afectas y ausencia de transmisión de varón a varón.

enfermedad de varón a varón. Algunos genes dominantes (incontinencia pigmenti, hipoplasia dérmica focal) son letales, es decir, conllevan una elevada mortalidad en el varón y, en consecuencia, los enfermos suelen ser niñas; se observa en los antecedentes la presencia de pocos varones, hay un exceso de abortos y la distribución de la enfermedad es vertical como en la herencia AD.

Gen recesivo ligado al X. En este caso vale, en general, la conocida frase de "enfermedades que padecen los hombres y las transmiten las mujeres". Los varones que reciben el X con el gen mutado están enfermos y, en caso de llegar a edad fértil, lo transmiten a todas sus hijas que serán portadoras, mientras que todos sus hijos varones serán sanos. La mujer portadora tendrá la mitad de sus hijos enfermos y la mitad de sus hijas, portadoras como ella misma (Fig. 3.1.12). En algunas enfermedades la portadora femenina presentará algunos datos clínicos o de laboratorio debido a la inactivación aleatoria del gonosoma X (*lionización*) que puedan hacer sospechar que lo es, y pueden ser útiles para establecer riesgos. Precisamente el interés del consejo genético se centra en poder diferenciar en una familia dónde hay un hombre enfermo por estos genes, qué mujeres son sanas sin riesgo valorable de hijos afectados, y cuáles son sanas heterocigotas (portadoras), con riesgo para sus descendientes (véase cap. 3.2 sobre Asesoramiento genético).

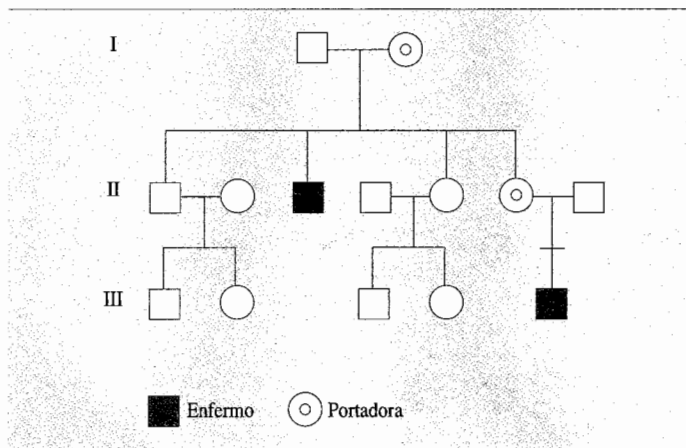


Figura 3.1.12. Trastorno recesivo ligado al X. El varón enfermo (si es fértil) lo transmitirá a todas sus hijas, que serán portadoras. Éstas tendrán la mitad de hijos varones afectados y la mitad de hijas portadoras.

Herencia ligada al gonosoma Y (holándrica). El gonosoma Y es el cromosoma que tiene menor número de genes y la mayoría están implicados en la reproducción. El total de *loci* que se han localizado sobre él es de 46 y se conoce la secuencia de 38. Contiene en la región pseudoautosómica de sus brazos cortos, homóloga con el gonosoma X, genes cuyas mutaciones causan la *discondroostosis de Leri-Weill*, que sigue herencia AD, y la *displasia mesomélica de Langer* con herencia AR, que para algunos sería la forma homocigota del cuadro anterior; de hecho son cuadros con herencia parcialmente ligada al sexo. En los brazos cortos está el gen SRY relacionado con el *factor determinante testicular* (DTF), sus mutaciones o las translocaciones del gen a otro cromosoma pueden ser responsables de disgenesias gonadales, como los individuos XY con fenotipo femenino (mujeres XY) o si la translocación es con el X, individuos XX con fenotipo masculino (varón XX); la oligospermia o azoospermia, una forma de retinitis pigmentosa, y la hipertricosis del hélix, también siguen herencia ligada al Y, si bien la hipertricosis parece tener también otros mecanismos de herencia. Las mutaciones de genes que intervienen en la espermatogénesis raramente se transmiten dado que asocian esterilidad, pero deberán tenerse en cuenta ante las técnicas de reproducción asistida. El patrón de herencia de las enfermedades ligadas al Y, cuando hay fertilidad, se caracteriza porque *sólo la padecen los varones y se transmite a través de ellos*.

PROPIEDADES GÉNICAS Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA

Las repercusiones clínicas de las mutaciones nocivas permiten en la mayoría de casos hacer un diagnóstico y poder establecer su mecanismo de herencia. Sin embargo, en ocasiones, algunas propiedades de los genes pueden dificultar la identificación del patrón de herencia: la falta de penetrancia (el gen, a pesar de estar presente, no se manifiesta), la expresividad variable (la intensidad clínica varía de unos pacientes a otros), según el sexo de los portadores (herencia limitada o influida por el sexo), los cambios en la cronología de comienzo y el pleiotropismo de algunos genes (presencia de síntomas en órganos y funciones aparentemente no relacionados) son algunos ejemplos; muchas de estas propiedades están relacionadas con la localización y tipo de mutación, y pueden plantear dificultades para establecer la *relación genotipo-fenotipo*.

Penetrancia. La penetrancia es la probabilidad de que un gen tenga alguna expresión fenotípica. *Es la capacidad que tiene el gen para manifestarse y, en caso de mutación nociva, producir la enfermedad*. Se expresa en porcentajes y se dice que es completa cuando todo el que tiene el gen está afecto, e incompleta cuando no todos los que reciben el gen tienen manifestaciones. Una penetrancia del 80% indica que sólo 80 personas de cada 100 que reciben el gen están enfermas. En general, cuando un gen tiene una penetrancia baja (el gen no se expresa aunque esté pre-

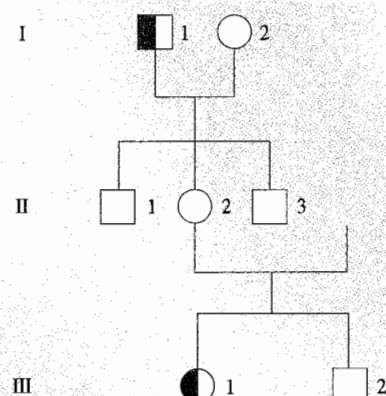


Figura 3.1.13. Pedigrí de una familia afecta de polidactilia. El gen tiene una penetrancia incompleta en II-2 y expresividad variable en III-1.

sente) el riesgo de hijos afectados en los familiares aparentemente sanos es bajo, dado que ellos mismos tienen poco riesgo de enfermar, aunque tengan el gen. Por otra parte, cuando la penetrancia es elevada (la presencia del gen se acompaña de la enfermedad), los aparentemente sanos es poco probable que tengan el gen (si lo tuvieran tendrían clínica). En consecuencia, el riesgo para sus hijos es igualmente escaso. Por ejemplo, con una penetrancia del 60% (de cada 100 individuos que tienen el gen sólo se expresa en 60), el riesgo de hijos afectados en los aparentemente sanos no supera el 10%. Se puede decir que las mutaciones con penetrancia elevada (90-100%) son causa de enfermedad, y que las mutaciones de penetrancia baja (10%) que suelen ser muy frecuentes entre la población, se comportan como factores de riesgo.

Expresividad del gen. La expresividad de una mutación se puede definir como el grado de expresión del fenotipo causado por el gen y se corresponde con la gravedad clínica. Cuando el mismo genotipo se acompaña de fenotipos distintos se dice que el gen tiene *expresividad variable*; ejemplos de esta variabilidad son la neurofibromatosis I y el síndrome de Marfan. En estas familias el cuadro puede aparecer con todas las manifestaciones clínicas en unos miembros (*expresividad completa*) o estar muy atenuado en otros, de forma que pueda pasar inadvertido (*expresividad reducida*). La expresividad del gen sólo puede valorarse cuando tiene penetrancia. En el caso de *expresividad nula* no es posible establecer si se trata de una falta de penetrancia o de expresividad, lo que puede dificultar el diagnóstico y el cálculo de riesgos. Un mismo gen puede tener una penetrancia reducida y una expresividad variable, lo que también puede conducir a error. Así, por ejemplo, la Figura 3.1.13 muestra el pedigrí de una familia con polidactilia; el abuelo (I-1) tenía seis dedos en manos y pies, y una nieta tiene seis dedos en un pie (III-1), siendo la madre aparentemente sana (II-2). En esta familia se da una penetrancia reducida (el gen está presente en II-2 puesto que ha tenido una hija afecta y es portadora obligada, pero no se manifiesta) y su expresividad es variable puesto que en III-1 únicamente un pie presenta seis dedos. Un motivo de error podría ser que la polidactilia de cada uno se debiese a genes distintos (heterogeneidad de *locus*) o bien a la existencia de una fenocopia (de origen ambiental). La variabilidad puede estar relacionada con la presencia de genes modificadores, de mutaciones diferentes en el mismo *locus* (heterogeneidad alélica) o por la influencia de factores ambientales.

Pleiotropismo. Es la propiedad o capacidad de un gen para *causar múltiples fenotipos* (manifestaciones clínicas) aparentemente no relacionados como es el caso de la *neurofibromatosis I*, el *síndrome de Marfan*, la *fibrosis quística*, la *osteogénesis imperfecta* y la *displasia camptomélica*. Se trata de genes pleiotrópicos que tienen funciones en diferentes órganos y tejidos, o que intervienen en varias etapas del desarrollo; sus mutaciones dan clínica en órganos aparentemente no relacionados. El efecto pleiotrópico del gen puede mostrar penetrancia reducida o ausente

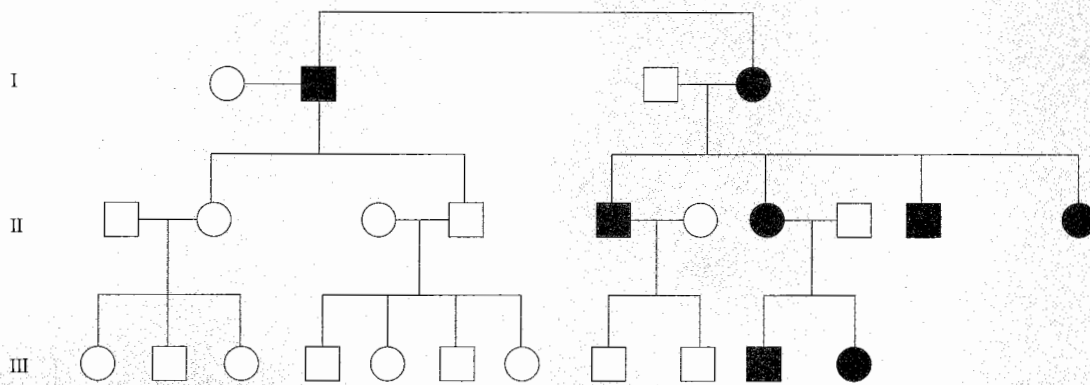


Figura 3.1.14. Herencia mitocondrial. Se afectan varones y mujeres, pero sólo estas últimas la transmitirán a sus descendientes. Entre éstos, sólo las hijas tendrán hijos e hijas afectas. Se establece así un patrón de herencia que remeda el autosómico dominante.

y expresividad variable, pueden plantear problemas diagnósticos dado que una manifestación aparentemente benigna puede ser la única manifestación de la presencia de enfermedad grave.

Anticipación. Algunas enfermedades de causa genética con el paso de las generaciones muestran sus manifestaciones a edades cada vez más tempranas y una mayor expresividad clínica, lo que se conoce como fenómeno de anticipación; la *distrofia miotónica* y la *enfermedad de Huntington* son claros ejemplos relacionados con la expansión de secuencias repetitivas en un triplete inestable. Las *enfermedades con cronología de inicio tardío* pueden plantear dificultades, dado que no es fácil decidir a partir de qué edad un familiar aparentemente sano es genéticamente normal y no desarrollará la enfermedad. El conocimiento de las mutaciones responsables de algunas de estas enfermedades que comienzan en la edad adulta facilita ahora el diagnóstico presintomático (no siempre indicado).

Influencia del sexo. Existen fenotipos debidos a mutaciones autosómicas que se manifiestan en un solo sexo pese a transmitirse según la herencia mendeliana; es lo que se conoce como herencia del fenotipo limitada o influida por el sexo. Ejemplo de delimitación es la *testotoxicosis* responsable de pubertad precoz en el hombre, pero no en la mujer, y que lo transmiten ambos sexos. La influencia hace referencia a las enfermedades que se manifiestan con mayor gravedad en un sexo, si bien el otro puede tener algunas manifestaciones; un ejemplo es el *síndrome adrenogenital congénito* por déficit de 21 hidroxilasa, que en la niña cursa con ambigüedad genital y no en el niño, pero en ambos puede haber manifestaciones de pérdida salina.

EXCEPCIONES A LA HERENCIA MENDELIANA

Algunas enfermedades monogénicas no siguen un patrón mendeliano clásico, dando lugar a lo que se conoce como excepciones a la herencia mendeliana: herencia mitocondrial, mosaicismo germinal, impronta o *imprinting* genómico, disomía uniparental y mutaciones dinámicas. Estos mecanismos de herencia no clásica pueden afectar a la transmisión o a la expresión de genes únicos, su comprensión ha sido posible gracias a los estudios moleculares y son de interés para el consejo genético.

Herencia mitocondrial. Interesa establecer la diferencia entre herencia mitocondrial y enfermedad mitocondrial. En la mitocondria hay funciones controladas por genes nucleares, cuyas alteraciones dan enfermedades mitocondriales que siguen la herencia mendeliana. La *herencia mitocondrial se refiere a enfermedades causadas por alteraciones del ADNmt*. Las mutaciones del ADNmt tienen un patrón de herencia diferente dado que éste replica en la propia mitocondria. Durante la citocinesis las mitocondrias son distribuidas al azar entre las dos células hijas de forma que, si había un ADNmt mutado, las células hijas pueden tener

sólo el mutado, el normal o una mezcla de ambos. Como resultado, el fenotipo de las mutaciones mitocondriales dependerá de la proporción entre el ADNmt normal y el mutado. En consecuencia, hay *expresividad clínica variable*. Dado que el óvulo es rico en mitocondrias (contienen unas 100.000) mientras que el espermatozoide contiene muy pocas (unas 100) y no parece que persistan en el embrión (este punto está actualmente en revisión), el rasgo característico es la *herencia materna*. La madre puede transmitir la enfermedad a toda su descendencia y sus hijas lo harán a su vez, pero no sus hijos (Fig. 3.1.14). La clínica de estas alteraciones (véase cap. 23.26) se manifiesta preferentemente a nivel neurológico y en ocasiones es difícil relacionar sus manifestaciones con la lesión mitocondrial. Son ejemplos la *neuropatía óptica hereditaria de Leber*, el *síndrome de Pearson*, la *enfermedad MELAS* (encefalopatía con acidosis láctica), la *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas o desiguales* y el *síndrome de Kearns-Sayer*.

Mosaicismo germinal. En principio, una mutación dominante aparecida *de novo* no se repite en otro hijo. Sin embargo, en ocasiones esto no es así y aparecen dos o más hijos afectados de padres sanos (la *osteogénesis imperfecta*, es un ejemplo). Descartadas las variaciones en la penetrancia y en la expresividad, una posibilidad es la presencia de un mosaico en la línea germinal de los progenitores. Es decir, se produciría una mutación somática en una célula de la línea germinal de un progenitor, el cual, a nivel gonadal tendrá un mosaico germinal (gametos normales y gametos con la mutación). En consecuencia, podrá tener más de un hijo afecto. Este mecanismo debe ser tenido en cuenta al dar un consejo genético en las enfermedades con herencia AD y en las ligadas al X.

Disomía uniparental. Es la presencia de una línea celular diploide que contiene *dos cromosomas homólogos o dos regiones homólogas procedentes de un mismo progenitor*. Si se trata de un mismo cromosoma repetido, es decir, los dos cromosomas son idénticos por un error en meiosis II, se denomina isodisomía. Cuando los dos cromosomas del progenitor que pasan juntos son diferentes por un error en meiosis I es una heterodisomía. Puede ser responsable de la presencia de enfermedad AR, aunque sólo un progenitor sea portador heterocigoto. La primera observación de este fenómeno corresponde a una niña afecta de *fibrosis quística* (homocigota) con padre normal, había recibido de la madre (heterocigota) dos copias idénticas del cromosoma 7 portadoras del gen. También en las enfermedades ligadas al sexo ha sido demostrada esta herencia: *hemofilia A*, transmitida de un padre a su hijo varón por recibir el niño los gonosomas X e Y del padre y ninguno de la madre sana. La disomía uniparental se observa también en enfermedades causadas por genes sujetos a *imprinting*.

Imprinting genómico. Según la herencia mendeliana las enfermedades debidas a genes autosómicos se transmiten y afectan por igual a ambos sexos, y la madre transmite cualquiera de sus gonosomas X a sus

hijos, independientemente del sexo. En principio, la expresión de los genes de una célula no depende de si el alelo viene del padre o de la madre, sin embargo, hoy se sabe que hay genes inactivos en un sexo que permanecen activos en el otro, es decir, que en unas células se expresa el alelo paterno y en otras el materno (hemiciogisidad); también se conoce que hay genes que están activos sólo en un sexo y, al pasar por el otro sexo se inactivan, determinando que en algunas enfermedades genéticas la expresión fenotípica dependa del origen parental. A este fenómeno epigenético, relacionado con procesos de metilación y con la estructura de la cromatina, se le conoce como *impronta genética* o *imprinting*: modificaciones específicas que sufren ciertos genes normales o determinadas regiones cromosómicas, inducidas en la línea germinal, que originan cambios funcionales en su expresión dependiendo de cuál sea el origen parental: la distrofia miotónica de comienzo precoz y evolución grave se presenta cuando el gen mutante ha sido heredado por vía materna, en la corea de Huntington de comienzo precoz el gen ha sido heredado por vía paterna, un gen está maternalmente “imprimado” si el alelo derivado de la madre está inactivo y paternalmente “imprimado” si el alelo del padre está inactivo.

Las diferencias en la función, que dependen del origen parental del gen, pueden, por lo tanto, repercutir en la expresión de las enfermedades genéticas en caso de mutación y alterar el patrón de herencia, se afectan ambos sexos pero la enfermedad es transmitida en exclusiva o, preferentemente, por un sexo. Como consecuencia, si el alelo activo sufre una mutación, el patrón de herencia mendeliana se modifica, el alelo mutado sigue las leyes mendelianas, pero la enfermedad o expresión fenotípica no lo hace, se afectan ambos sexos pero la enfermedad es transmitida, en exclusiva o preferentemente, por uno. También se originan enfermedades en caso de delección del alelo activo o de disomía del inactivo. Son ejemplo los *síndromes de Angelman* y *de Prader-Willi*. En ambos se ha encontrado una *delección cromosómica en 15q11.1-q13*, región en la que hay unos genes sujetos a *imprinting* paterno y otros al materno. Los estudios moleculares han demostrado en algunos casos de Angelman, que el cromosoma con la delección procedía de la madre y, en el Prader-Willi, del padre. Esto parece indicar que el origen parental del material genético (en este caso del cromosoma 15) tiene un importante efecto sobre la expresión clínica de un defecto, como es la delección. Asimismo, en el síndrome de Prader-Willi sin delección, se ha visto que los dos cromosomas 15 procedían de la madre, es decir, tenía una disomía uniparental, confirmando que el desarrollo normal requiere la presencia del material genético de ambos progenitores. En suma, cuando hay dos cromosomas 15 de la madre o un cromosoma 15 paterno con la delección, aparece el síndrome de Prader-Willi; si hay dos cromosomas 15 normales del padre (disomía uniparental) o un cromosoma 15 materno con delección, se presentará el síndrome de Angelman.

Otros genes a lo largo del genoma están sujetos a *imprinting* y son responsables de cuadros patológicos como la región 11p15.5 del cromosoma 11, donde hay genes sujetos a *imprinting* que están relacionados con algunas observaciones esporádicas del *síndrome de Beckwith-Wiedemann*.

Mutaciones dinámicas. Son las relacionadas con la expansión de repeticiones de nucleótidos y son responsables de enfermedades de carácter neurodegenerativo, que no siguen un patrón mendeliano clásico. En estas familias se encuentran individuos heterocigotos sanos y afectados, posible afectación más de un sexo que del otro, más afectados en la descendencia del hombre o de la mujer, fenómeno de anticipación, etc., lo que hace difícil reconocer la forma de transmisión del gen en las enfermedades debidas a estas mutaciones: *síndrome del X-frágil*, *corea de Huntington*, *distrofia miotónica*, *enfermedad de Kennedy* (atrofia muscular espinobulbar) y *ataxias espino-cerebelosas* (SAC1, SCA2, SCA3, SAC6, SCA7, SCA10, SCA12, SCA17), entre otras.

Simulación del mendelismo. Algunas enfermedades presentan una acumulación familiar, que recuerda la producida por genes únicos, dominantes o recesivos. En realidad obedecen a otros mecanismos, entre los que merecen destacarse los siguientes: a) *alteraciones cromosómicas* en los progenitores no detectadas con las técnicas habituales o no estudiadas, como son translocaciones o inversiones. Éstas causarán gametos en

desequilibrio, que darán más de un hijo afecto, confundiendo con un mecanismo recesivo; b) *enfermedades maternas* que pueden repercutir en más de un hijo, como es la madre fenilcetonúrica, que puede tener hijos con retraso mental, o la hiperbilirrubinemia en el RN por la leche materna; c) *infecciones congénitas* transmitidas a varios fetos como: toxoplasmosis, listeriosis, citomegalovirus, rubéola, sífilis, es decir, fenocopias causadas por virosis. El fenómeno inverso, de enfermedades genéticas que remedan infecciones virales, también debe ser tenido en cuenta; d) *trastornos de origen ambiental* repetidos en varios hijos, como el síndrome alcohólico fetal o la embriopatía hidantoínica; e) *infecciones por virus lentos y priones*, que pueden dar varios hijos afectados, simulando enfermedad genética (Kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y que parecen relacionados con cambios en la proteína prión, que recuerdan las secundarias a mutaciones; e) *enfermedades con herencia poligénica multifactorial* cuando hay más de un afecto. Se debe recordar que la demostración de un factor ambiental en varios miembros afectados de una familia no excluye un mecanismo mendeliano, o su contribución a la etiología (favismo).

Herencia poligénica. Es aquella que depende de la suma de diferentes genes con igual pero escaso poder, que actúan conjuntamente (efecto aditivo) para determinar un rasgo normal o patológico, cuando a este mecanismo poligénico se suman factores ambientales se habla de herencia o mecanismo poligénico multifactorial. La teoría poligénica es aplicable a los caracteres cuantitativos que siguen una distribución normal gaussiana (inteligencia, altura, peso, tamaño de los órganos, presión arterial) y en sus extremos hay un grupo de individuos patológicos “normales”, como serían la talla baja o el retraso mental inespecífico. La mayoría de los defectos congénitos frecuentes (*espina bífida*, *anencefalia*, *estenosis de píloro*, *pie zambo*, *cardiopatía congénita*) y un elevado número de enfermedades “degenerativas” del adulto (hipertensión, diabetes mellitus, intolerancia al gluten, enfermedad coronaria, obesidad, psicosis) con un cierto acúmulo familiar, siguen este mecanismo y se engloban en el término de enfermedad compleja multifactorial. En este tipo de herencia no se conoce siempre cuáles son los factores ambientales o en qué grado influyen y cuáles son los genes implicados. De ahí que el consejo genético deba realizarse a base de riesgos empíricos, la mayoría de veces obtenidos mediante programas computerizados.

En estas enfermedades la aparición de rasgos alternantes (normal/patológico) se explica según la *teoría de Falconer*, aceptando la existencia de un “umbral”. Según esta teoría la suma de factores genéticos y ambientales determina la “labilidad” o predisposición del individuo para que se le manifieste un rasgo o una enfermedad. Esta labilidad se distribuye de forma gaussiana dentro de una población dada. Se va incrementando hacia la derecha de la curva conforme aumentan los factores implicados (genéticos y ambientales), hasta que llegan a un punto o “umbral”. A partir de éste se manifestará la enfermedad (Fig. 3.1.15). El grado en que la labilidad está determinada por factores genéticos en relación con los factores ambientales se denomina “heredabilidad”. Debe ser contemplada siempre para un determinado grupo de población y en condiciones ambientales conocidas, dado que no es un valor fijo para un rasgo: existirán familias con alta o baja heredabilidad (según hayan recibido más o menos genes de sus padres), que requerirán menos o más factores ambientales para incrementar su labilidad, llegar al umbral y presentar la enfermedad. La frecuencia mayor de ciertas enfermedades dentro de una familia indica que la *heredabilidad o predisposición genética* en ellas es alta. En consecuencia, sus miembros tienen mayor riesgo de presentarla. Por el mismo motivo, cuanto más cercano sea el parentesco con un enfermo, más riesgo tendrá de presentar la enfermedad, en cuanto que tendrá más genes en común.

Las *características de la herencia poligénica multifactorial* aparecen reunidas en el Cuadro 3.1.8 y derivan del efecto aditivo de los diferentes genes que determinan la heredabilidad del cuadro. En algunas familias la heredabilidad es tan elevada que los riesgos pueden igualar los de la herencia mendeliana e incluso superarlos, pudiendo confundirse con un trastorno monogénico. Por el contrario, en otras es tan baja que puede decirse que en ellas nunca se presentará la enfermedad. Los estudios moleculares en algunas de estas enfermedades apuntan hacia la existencia de genes mayores y genes de susceptibilidad que favorecen, junto a los

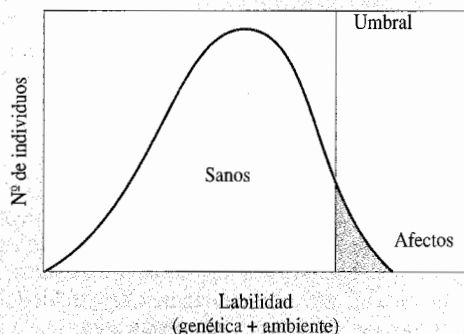


Figura 3.1.15. Modelo de Falconer para la herencia poligénica de los rasgos alternantes. La “labilidad” para un rasgo con distribución “normal” en la población tiene un “umbral” a partir del cual aparece la enfermedad.

factores ambientales, la aparición de la enfermedad. Algunas enfermedades incluidas en la herencia poligénica se pueden observar también siguiendo una herencia mendeliana.

Ligamiento (*linkage*). La segunda ley de Mendel dice que los caracteres controlados por diferentes pares de genes aparecerán en las siguientes generaciones juntos o separados dependiendo del azar. Sin embargo, hay una excepción importante de gran interés en genética. Se trata del ligamiento o *linkage*: si dos genes que están sobre el mismo cromosoma muy próximos se transmiten juntos; se dice que están ligados, y hay ligamiento entre ellos. Cuanto más próximos están, menos probabilidad hay de que durante la meiosis se produzca un *crossing over* y se separen dando gametos recombinantes. El *linkage* puede estar en fase *cis* o acoplado (cuando los dos alelos mutados de dos genes ligados están sobre el mismo cromosoma) o en fase *trans*, en repulsión (cuando están situados sobre el cromosoma homólogo). La unidad de medida para el *linkage* genético es el *Morgan* (del genetista americano T.H. Morgan). Un *centimorgan* (cM) es la distancia cromosómica que separa a dos loci, que presentan una recombinación (*crossing-over*) por cada 100 gametos, en una persona doble heterocigota para los dos genes. Como la longitud física del genoma haploide (23 cromosomas) se calcula en 3×10^9 pares de bases, y la longitud génica calculada por el número de quiasmas vistos en la meiosis es de 3.000 cM, se estima que 1 cM cubre alrededor de un millón de pares de bases.

Los estudios de ligamiento tienen gran utilidad en genética médica y son utilizados para identificar y localizar los genes responsables de enfermedades; se puede diagnosticar con su ayuda una enfermedad genética, incluso en ausencia de información sobre la naturaleza bioquímica o molecular del cuadro. Hay dos requisitos para hacer un análisis de ligamiento: que la familia sea *informativa* para los loci en estudio, por ser un progenitor heterocigoto para el locus de la enfermedad y para los loci marcadores; y que se conozca el orden (fase) de los alelos en el progenitor o que pueda ser determinado. Los loci más informativos en genética molecular para estudios de ligamiento son los detectados por los polimorfismos de las regiones hipervariables: microsatélites, minisatélites, repeticiones cortas en tándem (STRs), y los polimorfismos de nucleótido único (SNPs), dado que suelen ser codominantes, son muy numerosos y su carácter polimórfico favorece la heterocigosidad en un elevado número de individuos. Su eficacia y utilidad son tanto mayores cuanto más ligados o próximos están los loci por ser más bajo el riesgo de recombinación durante la meiosis y, en consecuencia, menor el riesgo de error.

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS

La secuenciación del genoma humano gracias al Proyecto Genoma Humano y las modernas técnicas de biología molecular están permitiendo importantes progresos diagnósticos en un elevado número de enfermedades y facilitando el consejo genético. Una vez identificado y localizado

Cuadro 3.1.8. Características de la herencia poligénica multifactorial

- El grado de concordancia de la enfermedad es mayor en los gemelos monocigotos que en los dicigotos, pero menor que para los rasgos monogénicos
- El riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de un enfermo es mayor que la incidencia del cuadro entre la población general. Las diferencias descienden conforme aumenta entre la población
- El riesgo de recurrencia aumenta con el número de afectos en la familia
- Cuanto más grave es el cuadro más aumenta el riesgo de recurrencia
- Cuando la frecuencia de la enfermedad varía según el sexo, el riesgo de repetición es más elevado si el enfermo es del sexo que se afecta con menor frecuencia
- Si hay consanguinidad, la incidencia de procesos determinados poligénicamente es más alta que en la población general
- El riesgo de reincidencia depende de la incidencia del trastorno entre la población

el gen es posible estudiar sus mutaciones, lo que permite confirmar diagnósticos y detectar portadores. Las técnicas de ADN recombinante proporcionan una más correcta información sobre las enfermedades genéticas y acerca de la etiopatogenia de otras consideradas como idiopáticas, consiguiendo detectar casi un 100% de portadores en numerosas afecciones hereditarias. Una vez identificado el gen de la DMD en el brazo corto del cromosoma X banda p21, ha sido posible su clonación y caracterización. El ADNc del gen DMD que codifica la distrofina, puede ser utilizado usando segmentos de este material para detectar las delecciones propias de la enfermedad, como será expuesto a propósito de los métodos de *screening* en el RN. Los avances han sido, lógicamente, más notorios en las enfermedades monogénicas, en las que centenares de genes han podido ser clonados estableciendo un mapa génico patológico.

El diagnóstico *preimplantación* en la fertilización *in vitro* permite estudiar las secuencias génicas del embrión humano a fin de descartar determinadas enfermedades, como la DMD y FQ. Gracias a la técnica PCR (*polymerase chain reaction*: reacción en cadena mediante polimerasa), que permite amplificar un segmento de ADN, el material necesario es conseguido en pocas horas. Procedimiento similar es utilizado para el diagnóstico del sexo antes de la implantación, superando otros métodos previos. En los casos en que no es posible el estudio directo o cuando se trata de enfermedades complejas, se pueden hacer estudios de ligamiento utilizando los *polimorfismos del ADN*; en una familia con varios afectos en la que se desconoce el gen, se puede delimitar una región del genoma, secuenciar los genes candidatos en el ADN de los enfermos y comparar sus secuencias con las normales, pudiendo identificar el gen mutante. Estos pasos, muy laboriosos hace unos años, se han acortado gracias al conocimiento de la secuencia del genoma. Alguna dificultades se pueden presentar: no siempre es posible el estudio de los polimorfismos empleados como marcadores genéticos; falta en la familia en estudio de un individuo clave; posibles casos esporádicos sin otros afectos; recombinación durante la meiosis; alteraciones durante el envío de muestras; confusiones en la clínica o en el laboratorio; paternidad falsa (fácil de descartar por el estudio molecular).

En el diagnóstico hematológico las sondas específicas de ADN permiten identificar con más seguridad que los métodos citológicos, citoquímicos e inmunológicos los tipos de leucemia, facilitando la orientación diagnóstica y terapéutica. El estudio periódico de algunos *onco-genes* permitiría predecir las recaídas de forma muy precoz, siendo posible su inclusión en los protocolos de seguimiento. El análisis de oncogenes y antioncogenes va dando igualmente resultados interesantes en el caso de los tumores sólidos, como retinoblastoma o tumor de Wilms ya que, al menos, en el 20% de los tumores ha sido detectada la intervención de oncogenes. En *inmunogenética*, el estudio de los genes implicados en el sistema HLA permitirá definir con mayor precisión la predisposición a padecer celiaquía, diabetes mellitus, artritis reumatoidea, LE, esclerosis múltiple, o enfermedades autoinmunes en general, facilitando la selección de donantes en los trasplantes de órganos. Otras aplicaciones (diagnóstico de enfermedades infecciosas, genoma de virus, afecciones cardiovasculares), serán aludidas en los capítulos correspondientes. Para más datos, véase el capítulo 3.2 sobre Asesoramiento genético.

Las inmunizaciones activas están progresando gracias a la obtención de vacunas genéticas o recombinantes, una vez conseguido un antígeno específico mediante la transgénesis del gen como del ARNm, con secuencia de nucleótidos igual a la partícula antigénica del virus o germen. Evita así otros componentes inútiles o posiblemente nocivos (hepatitis B, etc.). Los hibridomas permiten obtener anticuerpos monoclonales con alta especificidad y en cantidades ilimitadas, con repercusiones no sólo diagnósticas, sino también profilácticas y terapéuticas. Las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas están codificadas por segmentos distintos del ADN. El gen codificador de inmunoglobulinas cuenta con exones separados para codificar, tanto la región variable, como la constante de las cadenas ligeras y otros exones para las pesadas con sus regiones constante, intermedia y variable. Gracias al ADN recombinante se obtienen los anticuerpos quiméricos. Las quimeras en investigación están constituidas por componentes distintos: inmunoglobulinas de ratón (región variable) e inmunoglobulina humana (región constante). Los anticuerpos quiméricos han permitido conocer las propiedades funcionales de las inmunoglobulinas humanas. Por ejemplo, las diferencias de acción de los cuatro subtipos de IgG: la mejor fijación del complemento por la IgG3 y la IgG1 se explica por diferencias de longitud y composición de aminoácidos en la región intermedia. También empiezan a ser utilizados en oncología para ayuda en el diagnóstico y tratamiento, al poder obtener anticuerpos específicos frente a antígenos tumorales. Igual ocurre en la preparación de anticuerpos específicos para diversos procesos autoinmunes.

En cuanto a la prevención de la patología prenatal, son pediatría y obstetricia las dos especialidades clínicas más interesadas en asumir estos progresos. En las enfermedades monogénicas la información a dar es relativamente sencilla una vez diagnosticado el trastorno, estudiada la familia y establecido el patrón de herencia mendeliana. Cuando, por una u otra razón, esta actuación preconcepcional no ha sido posible, hay que recurrir al diagnóstico prenatal (véase cap. 3.5). No hay que olvidar, junto a la actuación individual, los métodos aplicables a la población en general o en grupos de riesgo, ya que las enfermedades hereditarias tienen una cierta predilección por áreas geográficas (talasemia en países mediterráneos, drepanocitos en africanos, etc.),

como se insistirá a propósito de los métodos de cribado (véase cap. 3.11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballesta F, Cruz-Hernández M. Conceptos básicos de genética. Consejo genético. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Bentler E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology. *Blood* 2001; 98: 2597-602.
- Casabona R. El convenio de derechos humanos y la biomedicina. Granada: Comares, 2002.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001; 258: 540-4.
- Dipple KM, McCabe ER. Modifier genes convert "simple" mendelian disorders to complex traits. *Mol Gen Metabol* 2000; 71: 43-50.
- Dumont-Driscoll M. Genetics and the general pediatricians. Where do we belong in this exploding field of medicine? *Curr Probl Pediatr* 2002; 32: 1-34.
- Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001; 358: 56-63.
- Giglio S, Graw SL, Gimelli G et al. Deletion of a 5-c M region at chromosome 8p 23 is associated with a spectrum of congenital heart defects. *Circulation* 2000; 102: 432-7.
- Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F et al. Sustained corrective of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1185-93.
- Harper PS. Practical genetic counseling. 5ª ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000.
- Hoyme HE, Greydanus DE. Genetic disorders in adolescents. State of the art reviews. *Adolesc Med* 2002; 13: 213-21.
- McKusick VA. The anatomy of the human genome. *JAMA* 2001; 286: 2289-95.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HP. Thompson Genetics Medicine. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2001.
- Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002; 347: 576-80.
- Strom CM, Levin R, Strom S et al. Neonatal outcomes of preimplantation genetic diagnosis by polar body removal. *Pediatrics* 2000; 106: 650-3.
- Weitzel JN, McCahill WE. The power of genetics to target surgical prevention. *N Engl J Med* 2001; 344: 1942-4.
- Williams RS. Another surprise from the mitochondrial genome. *N Engl J Med* 2002; 347: 609-11.

3.2 Asesoramiento genético

F.J. Ramos, F. Ballesta

Ante un hijo con una enfermedad o malformación grave inevitablemente se preguntan los padres por qué ha ocurrido y si puede pasar lo mismo en futuros descendientes. También pueden preguntarse si sus hijos sanos pueden tener, a su vez, hijos afectados, es decir, si hay riesgo de transmitir la enfermedad a generaciones sucesivas. Estas cuestiones, entre otras, son las que el genetista debe contestar de una forma clara y comprensible para el paciente cuando se trata de enfermedades hereditarias y es la base principal del objeto de este capítulo: el asesoramiento genético (AG), también llamado consejo genético.

DEFINICIÓN

Se define el AG como el proceso no dirigido de comunicación y educación que se ocupa de las cuestiones planteadas por una persona en relación al desarrollo o transmisión de una patología de origen genético. La persona que solicita el asesoramiento genético se denomina *consultante*,

que no necesariamente estará afectada. Cuando el consultante está afectado por la enfermedad en cuestión se le llama *probando* o *sujeto índice*. Durante el proceso de asesoramiento genético el profesional debe asegurarse de que al consultante se le proporciona la información necesaria para: 1) conocer y entender el diagnóstico realizado, su pronóstico y posible tratamiento si lo hubiere; 2) conocer el modo de herencia, así como el riesgo de recurrencia o el riesgo de transmisión; 3) conocer las opciones o alternativas disponibles para hacer frente al riesgo de recurrencia de la enfermedad; 4) elegir una actuación apropiada según el riesgo existente, los deseos de la familia y sus convicciones éticas o religiosas y actuar en concordancia con la decisión adoptada, y 5) aceptar lo mejor posible el diagnóstico por parte de los afectados.

PROCESO DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

El AG es un acto médico que incluye una serie de pasos que deben darse en un orden preestablecido, que no debe ser alterado si se realiza de una forma correcta. Las etapas están resumidas en el Cuadro 3.2.1.

La obtención de un diagnóstico correcto es la base fundamental de todo AG. Para llegar a él debe realizarse, en primer lugar, una *historia clínica* completa, que incluya antecedentes personales prenatales y perinatales detallados. La historia familiar se debe puntualizar, realizando (dibujado) un árbol familiar o *pedigrí*, en el que deben incluirse al menos tres generaciones y en el que se identifiquen claramente los individuos afectados, si los hubiere, de la enfermedad o patología motivo de con-

Cuadro 3.2.1. Etapas del asesoramiento genético*

1. Realizar un diagnóstico correcto
2. Estimar el riesgo de recurrencia
3. Comunicar la información a la familia
4. Discutir las opciones disponibles
5. Seguimiento a largo plazo

*Modificado de Emery, 2001.

sulta. Para realizar el árbol familiar existen unas recomendaciones, publicadas en 1995, por un panel de expertos, con las que se pretendió homogeneizar la simbología y nomenclatura utilizadas (ver figuras).

Otro de los elementos fundamentales en el proceso de diagnóstico de un padecimiento hereditario es la *exploración física completa y detallada* que, en los pacientes con síndromes dismórficos, deberán incluir medidas antropométricas específicas (p. ej., faciales) y toma de fotografías. En el caso de enfermedades hereditarias que afecten a sistemas u órganos específicos debe solicitarse la colaboración del especialista correspondiente (neurólogo, endocrinólogo). Los estudios complementarios son casi siempre necesarios para confirmar una sospecha clínica obtenida a través de la anamnesis y la exploración clínica. Pueden ser pruebas complementarias que buscan datos compatibles con la enfermedad (TC cerebral, estudios bioquímicos, radiografías) o estudios específicos, hoy día generalmente citogenéticos o moleculares, para confirmar un diagnóstico concreto. La existencia de un familiar con un diagnóstico específico confirmado por estudios genéticos es un elemento de gran valor para conocer el posible patrón hereditario de la enfermedad. En ocasiones, a pesar de toda la información obtenida, no es posible llegar a un diagnóstico específico.

INDICACIONES

En el Cuadro 3.2.2 se enumeran las principales causas por las que se solicita AG.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA

El conocimiento del patrón hereditario de una enfermedad o patología hereditaria hace posible ofrecer un asesoramiento genético fiable, que permite en la mayoría de los casos una cuantificación precisa del riesgo de recurrencia.

A continuación se exponen las distintas formas de estimar el riesgo de recurrencia según los diferentes grupos de enfermedades genéticas.

Riesgo empírico

Es el riesgo que se estima basándose en datos de observación. Es el que se aplica a la mayoría de las enfermedades comunes multifactoriales y a las cromosomopatías y suele derivarse de amplios estudios epidemiológicos. El riesgo es generalmente fiable si se ha recogido adecuadamente y en una población comparable a la que pertenece el consultante. En los últimos años las estimaciones clásicas de riesgo empírico se han visto complicadas por el conocimiento de la heterogeneidad genética de algunas patologías, la identificación de ciertos genes o las variaciones biológicas en la frecuencia de enfermedades, como en el mielomeningocele.

Riesgo de recurrencia en enfermedades mendelianas

El AG de enfermedades mendelianas es el más satisfactorio tanto para el profesional como para el consultante, ya que se basa en patrones de herencia bien conocidos y que permiten cuantificar con gran fiabilidad el riesgo de recurrencia, siempre que el diagnóstico sea correcto. También hay que tener en cuenta que existen enfermedades mendelianas que pueden presentar distintas formas de herencia (Cuadro 3.2.3).

Cuadro 3.2.2. Causas más frecuentes de solicitud de asesoramiento genético

1. Hijo previo o familiar con una o varias malformaciones congénitas
2. Hijo previo o familiar con retraso mental
3. Hijo previo o familiar afectado de enfermedad genética conocida
4. Historia familiar de cáncer
5. Feto con malformaciones o marcadores prenatales anormales
6. Abortos de repetición o infertilidad
7. Consanguinidad
8. Exposición a un posible teratógeno (alcohol, fármaco, radiación, etc.)

Cuadro 3.2.3. Enfermedades hereditarias con diferentes tipos de herencia

Ataxia cerebelosa	AD, AR
Microcefalia	AD, AR
Enfermedad poliquística renal	AD, AR
Raquitismo hipofosfatémico	DX, AR
Sordera hereditaria	AD, AR, RX, M
Distrofia muscular	AD, AR, RX
Síndrome de Ehlers-Danlos	AD, AR, RX

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DX: dominante ligada al X; RX: recesiva ligada al X; M: mitocondrial.

Herencia autosómica dominante. El riesgo de recurrencia es del 50% (1/2) para los descendientes de individuos afectados, independientemente del sexo (Fig. 3.2.1). Un factor modificador en este tipo de herencia es la *penetrancia*, que es la proporción de individuos en una fratría que tienen la mutación (dominante) y expresan el fenotipo patológico parcial o totalmente. Para calcular matemáticamente el riesgo de recurrencia en estos casos se utiliza el *teorema o fórmula de Bayes* que modifica el riesgo inicial (previo) si se incorporan al cálculo datos adicionales de la historia familiar o estudios complementarios (riesgo condicional). El riesgo final (posterior) se calcula combinando los dos riesgos anteriores (riesgo conjunto). La existencia de casos llamados *de novo* o únicos en una familia puede complicar la estimación del riesgo de recurrencia. En estos casos los estudios moleculares son imprescindibles para aclarar la situación. En el caso de progenitores aparentemente sanos, debe descartarse la existencia de la enfermedad realizando una exploración física exhaustiva ya que puede haber individuos con baja *expresividad*, es decir, con hallazgos clínicos sutiles o que precisan de estudios complementarios determinados para descubrirlos, como en la esclerosis tuberosa. El *mosaicismo germinal* es otra rara situación que puede complicar el AG en familias con un único hijo afectado y padres clínicamente no afectados pero que uno de ellos puede tener la mutación en algunas de sus células germinales. En estos casos el riesgo de recurrencia dependerá de la proporción de gametos con mutación presentes en la gónada del progenitor. Hay enfermedades dominantes de inicio tardío, posterior a la edad reproductiva (mujeres), cuyo riesgo de recurrencia *a priori* también puede verse modificado. En estos casos se debe tener en cuenta los datos de la literatura en relación con la proporción de individuos afectados a edades determinadas.

Herencia autosómica recesiva. En este tipo de herencia el riesgo de recurrencia *a priori* es del 25% (1/4), en la situación estándar de padres portadores no afectados que han tenido un hijo/a afectado/a. Este riesgo es siempre el mismo independientemente del número de hijos previos afectados o no afectados. En estas familias es importante identificar los portadores sanos quienes pueden transmitir la mutación a generaciones sucesivas. La identificación se realiza con la ayuda de estudios complementarios, especialmente genéticos, ya que los portadores de mutaciones en genes recesivos no suelen presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad. La *consanguinidad* es un dato característico en familias con enfermedades recesivas (Fig. 3.2.2).

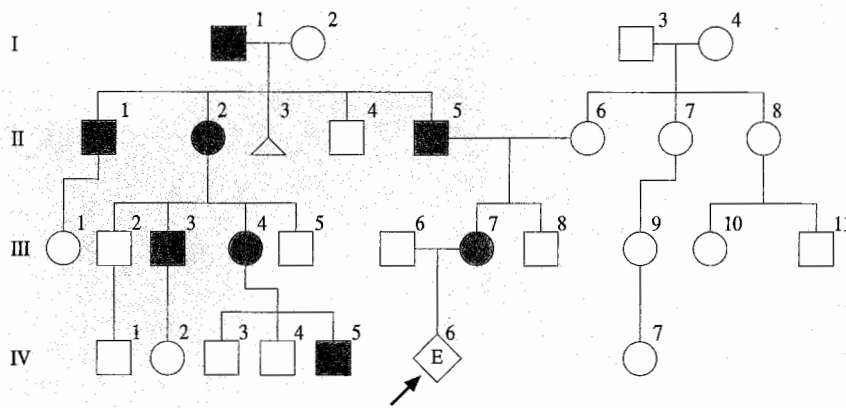


Figura 3.2.1. Herencia autosómica dominante. Obsérvese la transmisión varón-varón (entre I-1 y II-5). El riesgo de que el feto E (IV-6) esté afectado es del 50%.

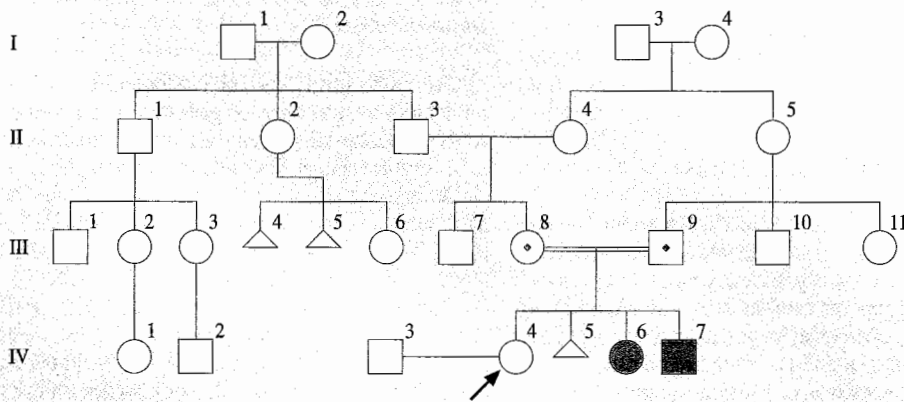


Figura 3.2.2. Herencia autosómica recesiva. Hay consanguinidad entre los individuos III-8 y III-9, ambos portadores sanos. La mujer IV-4 tiene un riesgo del 66% (2/3) de ser portadora ya que, al no estar afectada, la posibilidad de homocigosis se descarta. $\triangle$: aborto.

La ley de Hardy-Weinberg permite calcular el riesgo de recurrencia de enfermedades recesivas en familias no consanguíneas conociendo la frecuencia del gen en la población a la que pertenece el individuo. La fórmula básica es $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, siendo p^2 la frecuencia de no afectados, $2pq$ la de portadores sanos y q^2 la de afectados. Dado que la mayoría de las enfermedades genéticas recesivas son raras en la población (p muy próximo a 1), la frecuencia de portadores ($2pq$) puede considerarse que es igual al doble de la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad en dicha población.

En los casos de matrimonio con un progenitor afectado de enfermedad recesiva, el riesgo de recurrencia inicial dependerá de si el otro progenitor es portador o no lo es, para lo cual deberá realizarse, si está disponible, el correspondiente estudio genético (molecular). En el caso de que fuese portador, el riesgo de recurrencia sería del 50%, es decir, similar al de la herencia dominante.

Herencia ligada al X (recesiva). Las enfermedades ligadas al X (la gran mayoría recesivas) suelen afectar a los varones, siendo las mujeres portadoras sanas. La particularidad de esta herencia es que los genes implicados están en el cromosoma X, del que sólo hay una copia (alelo) en el varón, es decir, es *hemigoto*. En las mujeres, uno de sus 2 cromosomas X suele inactivarse al azar y los X activos con el alelo normal compensarán los X activos portadores de la mutación (véase cap. 3.1). Cuando la inactivación del X no es aleatoria y predominan los cromosomas X activos mutados, la enfermedad podría expresarse en mujeres portadoras. En la herencia recesiva ligada al X, el riesgo de recurrencia depende del sexo del individuo; en el caso típico, una mujer portadora sana tendrá un riesgo del 50% de tener hijos varones afectados. En el caso de las hijas el riesgo será de 0% de afectadas y 50% de portadoras sanas (como ella) (Fig. 3.2.3). En las familias con varones previos afectados se aplica este riesgo estándar, sin embargo, cuando se trata del primer caso

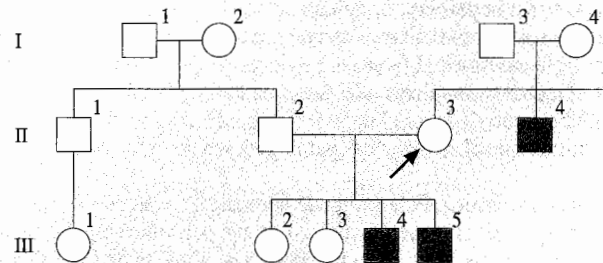


Figura 3.2.3. Herencia recesiva ligada al X. Sólo hay varones afectados. La mujer II-3 es portadora obligada, aunque cabría la posibilidad de mosaïcismo germinal.

dicho riesgo puede ser distinto. Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne aproximadamente 1/3 (33%) de madres de hijos afectados no son portadoras, por lo que el riesgo de recurrencia en dichas familias es muy bajo. Sin embargo, también en este tipo de herencia hay factores modificadores como el *mosaïcismo gonadal*, que hay que tener en cuenta en las familias con un solo hijo afectado.

RIESGO DE RECURRENCIA EN ENFERMEDADES NO MENDELIANAS

Herencia multifactorial (poligénica). En este tipo de patrón hereditario se incluyen enfermedades comunes como diabetes mellitus, hipertensión esencial y enfermedad cardiovascular. En ella han de combinarse factores ambientales, a veces conocidos aunque no siempre cuantifica-

Cuadro 3.2.4. Principales factores que aumentan el riesgo de recurrencia en una enfermedad multifactorial en relación con la población general

- Existe en la familia una persona afectada
- Mayor grado de parentesco con el afectado
- Mayor número de afectados en la familia
- Manifestaciones clínicas graves en individuos afectados en la familia
- Si hay predominio de algún sexo, si los enfermos son del sexo menos afectado

bles, que incluyen principalmente la incidencia de la enfermedad en la población, número de casos afectados en la familia, sexo, forma o grado de afectación de los mismos, o grado de parentesco, y factores genéticos, que pueden estar en relación con uno o varios genes que proporcionan a los portadores un grado distinto de propensión a padecer la enfermedad (*genes de predisposición o susceptibilidad*). En cada enfermedad multifactorial existiría un *umbral de afectación* en cada población, el cual se vería modificado para cada individuo por la presencia o ausencia en la familia de los factores genéticos antes mencionados. En el Cuadro 3.2.4 están resumidas las principales consideraciones a tener en cuenta para establecer el riesgo de recurrencia de las enfermedades multifactoriales.

HERENCIA CON ANTICIPACIÓN GENÉTICA

En 1991 se descubrió una nueva forma de herencia, denominada *anticipación genética* (véase cap. 3.1), en la que las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecían a edades más precoces y con mayor gravedad en los pacientes afectados de generaciones sucesivas. El síndrome X frágil (ligado al X) fue la primera entidad en la que se demostró este tipo de transmisión, que posteriormente también se encontró en otras enfermedades autosómicas dominantes (distrofia miotónica, corea de Huntington, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y ligadas al X (enfermedad de Kennedy). En estas enfermedades la mutación consiste en la expansión excesiva de un trinucleótido repetitivo (CGG, CTG, CAG) en algún punto del gen de la enfermedad dando lugar, desde el punto de vista genético, a tres tipos de individuos: a) normales (sin expansión), b) premutados (expansión parcial por debajo del umbral de afectación), que generalmente son asintomáticos pero que tienen un riesgo incrementado de transmitir la enfermedad (a veces dependiente del número de repeticiones), y c) mutados completos (afectados) en los que la expansión sobrepasa un umbral que da lugar al cuadro clínico. El diagnóstico molecular ha permitido que el AG de estas patologías sea de gran fiabilidad.

Impronta genómica. Esta forma de herencia se puso de manifiesto gracias a los avances en genética molecular que permitieron identificar la base genética de patologías no mendelianas, algunas de ellas diagnosticables por métodos citogenéticos –microdeleciones–, que compartían un locus génico pero que presentaban manifestaciones clínicas distintas. El ejemplo paradigmático lo ofrecen el síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA), ambos con anomalía citogenética (deleción) en la misma región cromosómica 15q11, detectable en el 70-75% de los casos. Sin embargo, en los casos en los que la deleción no era visible, posteriormente se demostró la existencia de dos copias de dicho *locus* procedentes de un mismo progenitor (disomía uniparental), de la madre en el SPW y del padre en el SA. Estos hallazgos eran consistentes con el hecho de que en el SPW la deleción se producía en el cromosoma paterno, mientras que en el SA era en el materno. Para más datos véase el capítulo 3.1.

El riesgo de recurrencia de ambos síndromes en los casos de deleción es similar al de otras cromosomopatías con esa misma etiología, es decir, < 1%. Una recurrencia similar puede establecerse para los casos de disomía uniparental. Aunque también raras (1-5%), en ambas patologías existen casos de mutaciones en la secuencia que controla la impronta genómica (*imprinting center*), en cuyo caso el riesgo de recurrencia puede ser de hasta el 50%. En ambos síndromes también se han descrito casos de mosaicismo germinal.

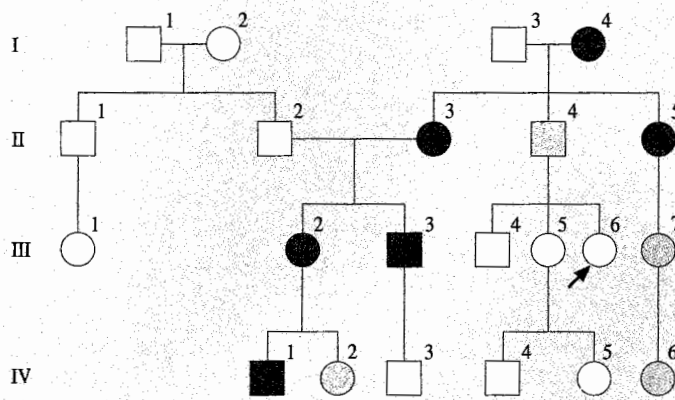


Figura 3.2.4. Herencia mitocondrial. La enfermedad es transmitida por las mujeres a toda su descendencia. Los varones nunca transmiten la enfermedad. Los pacientes con sombreado más claro tienen manifestaciones más leves debido al fenómeno de heteroplasmia (número variable de mitocondrias que portan la mutación).

Herencia mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales pueden ser debidas a mutaciones de genes localizados en el ADN nuclear o en el ADN mitocondrial, presente en las mitocondrias del citoplasma celular. En el primer caso el riesgo de recurrencia dependerá del tipo de herencia de cada enfermedad, con cifras similares a las descritas anteriormente. En el caso de enfermedades con mutaciones del ADN mitocondrial (p. ej., atrofia óptica hereditaria de Leber, enfermedad de MELAS –encefalopatía con acidosis láctica– enfermedad MERRF –epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas–, síndrome de Kearns-Sayre) la transmisión es siempre materna, ya que, como norma, es el gameto femenino el que aporta las mitocondrias, con su ADN, al futuro cigoto. En las familias con enfermedad mitocondrial, todos los descendientes de una mujer afectada estarán afectados en mayor o menor grado, mientras que ninguno de los varones afectados transmitirá la mutación a ninguno de sus descendientes que serán, por lo tanto, no afectados. El grado de afectación de los descendientes de una madre afectada dependerá del porcentaje de mitocondrias con mutación que hereda en relación al total; este fenómeno se denomina *heteroplasmia* y hace que la variabilidad clínica sea amplia, pudiendo haber personas con manifestaciones subclínicas (asintomáticos) de la enfermedad (Fig. 3.2.4). En dichos casos, sólo la identificación de la mutación del ADN mitocondrial permitirá ofrecer un asesoramiento genético fiable. Para más datos, véase el capítulo 23.26.

Cromosomopatías. En general, las anomalías cromosómicas más frecuentes son esporádicas, es decir, no se encuentran anomalías cromosómicas en ninguno de los progenitores y, por lo tanto, su riesgo de recurrencia es bajo, aproximadamente del ≤ 1%. Tal es el caso de las trisomías regulares (síndrome de Down, síndrome de Patau, síndrome de Edwards) y de las anomalías estructurales (deleciones o duplicaciones). Este riesgo puede verse modificado por factores ambientales como edad de los progenitores, como en el caso de la trisomía, cuya frecuencia aumenta con la edad materna. Por ejemplo, en el síndrome de Down, la frecuencia teórica es de aproximadamente 1/1.000 RN en mujeres alrededor de los 30 años, cifra que se incrementa a 1/30 a los 45 años (véase cap. 3.7).

El riesgo de recurrencia es claramente superior en los casos de anomalías cromosómicas estructurales, concretamente translocaciones recíprocas (equilibradas) o inversiones. En las *translocaciones* el riesgo se deriva de la posibilidad de formación de gametos con dotación cromosómica incompleta o en exceso y que, tras la fecundación, dan lugar a fetos con dotación cromosómica desequilibrada. De ellos, algunos tendrán anomalías inviables que darán lugar a abortos espontáneos, mientras que otros serán viables pero patológicos. Las manifestaciones clínicas serán variables y dependen de los cromosomas afectados, pero la mayoría presentarán un fenotipo dismórfico, con malformaciones asociadas y retraso mental. El riesgo de recurrencia de este tipo de cromosomopatías se basa en la segregación de los gametos de los progenitores

que, en general, da lugar a una distribución 1:2:1, es decir, un 50% de riesgo de fetos patológicos con translocación no equilibrada, que podrán o no podrán ser viables, un 25% de fetos con translocación equilibrada (normales como el progenitor portador) y un 25%, normales (fenotipo y cariotipo). Este riesgo de recurrencia estándar puede ser mayor en las siguientes situaciones: a) los puntos de rotura afectan a segmentos distales del cromosoma, b) hay un solo fragmento de la translocación en desequilibrio, c) la translocación da lugar a una trisomía, d) la translocación se ha identificado en un RN patológico, e) la madre es portadora equilibrada de la anomalía y los gametos hacen una segregación 3:1.

Hay que considerar aparte las llamadas *translocaciones robertsonianas* (translocaciones recíprocas entre cromosomas acrocéntricos), en las que el riesgo de recurrencia puede ser diferente según la procedencia del cromosoma translocado. Como ejemplo, en los casos de translocación 14/21, el riesgo es de un 2-3% si la madre es la portadora equilibrada, pero asciende a un 10% si el portador es el padre. Mención especial merece la translocación 21/21 en la que en el 100% de los fetos viables nacerán con síndrome de Down.

En los casos de *inversiones cromosómicas*, sólo las que afectan al centrómero (pericéntricas) pueden dar lugar a descendencia anormal, con un riesgo de recurrencia estándar $\leq 1\%$; en casos de hijo previo afectado, el riesgo puede ser del 5-10%, según sea el padre o la madre, respectivamente, el portador de la inversión.

Mosaicismo cromosómico. Hay individuos que pueden tener más de un tipo o línea de células en su organismo en relación con su dotación cromosómica y a los que se conoce como *mosaicos*. Cuando una de las líneas celulares es normal el fenotipo será intermedio entre el patológico y el normal, pero puede variar en un sentido o en otro si una de dichas líneas predomina claramente sobre la otra. A veces el mosaicismo no se detecta en la sangre, pero está presente en otros tejidos como, por ejemplo, la piel, de la que deberá realizarse biopsia para ponerlo de manifiesto si se sospecha clínicamente. No hay cifras fiables para calcular el riesgo de recurrencia en individuos mosaicos y, aunque el riesgo suele ser bajo, está indicado ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal.

ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES

Los pacientes y familias que consultan por tener riesgo de padecer o transmitir un trastorno genético sufren un grado importante de tensión emocional, personal, familiar y socio-laboral. Muchas veces afloran sentimientos de culpa injustificados, fácilmente desmontables con los conocimientos científicos actuales, pero que condicionan la vida y relaciones

de las familias con enfermedades genéticas. Por ello el acto médico del AG debe reunir una serie de premisas que permitan a la familia comprender lo que se le dice y ayudarles a tomar las decisiones adecuadas, según las opciones disponibles en cada caso. En primer lugar el asesoramiento genético debe ser *no dirigido*, es decir, el profesional debe exponer toda la información disponible sin dirigir al consultante añadiendo opiniones u observaciones de índole personal. La misión del profesional es comunicar, de una forma clara y comprensible para el consultante, los hechos conocidos en relación con su enfermedad para que éste tome sus propias decisiones. Es importante recordar que el profesional, para poder realizar un AG adecuado cuando hay un diagnóstico específico, debe conocer y tener actualizados todos los aspectos clínicos, epidemiológicos, historia natural, herencia, formas de diagnóstico y, si está disponible, tratamiento de la patología en cuestión. El desconocimiento de alguno de estos aspectos puede derivar en decisiones equivocadas con repercusiones indeseables para la familia. Como todo acto médico, el AG está protegido por el derecho a la privacidad del individuo y es éste el que puede comunicar la información dada a terceras personas, especialmente familiares que pudieran desconocer su situación de riesgo de padecer o transmitir la enfermedad. Por último, hay que explicar a las familias que, en general, no hay decisiones “buenas” o “malas”, sino que la decisión que se toma es a la que cada uno tiene derecho en cada situación en particular y que, sea la que sea, deben recibir el apoyo necesario para llevarla a cabo y para asimilar lo mejor posible los resultados de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR. A guide to genetic counseling. Nueva York: Willey-Liss, 1998.
- Bennet RL. The practical guide to the genetic family history. Nueva York: Willey-Liss, 1999.
- Briard ML. Consejo genético. Enciclopedia Médico-Quirúrgica (E) 1992, 4-002 T-50.
- Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. Nueva York: Willey-Liss, 2001.
- Harper PS. Practical genetic counselling. 6ª ed. Londres: Arnold, 2004.
- Kassis M, Galacteros F, Ferec C et al. El consejo genético en medicina fetal. Enciclopedia Médico-Quirúrgica (E) 2005, 4-002 T-10.
- Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. 11ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2001.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genetics in Medicine. 6ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 2001.
- Young ID. Introduction to risk calculation in genetic counseling. 2ª ed. Nueva York: Oxford University Press, 1999.

3.3 Terapia génica

F.J. Ramos

El primer intento reconocido de terapia génica en humanos se realizó en 1989 en el Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda (EE.UU.) en cinco pacientes con melanoma metastásico. El ensayo consistió en utilizar retrovirus para introducir el gen de la resistencia a la neomicina en linfocitos humanos infiltrantes de tumores, los cuales eran posteriormente inyectados a los pacientes. Poco después, en 1990 y en el mismo centro, se realizó el primer intento de terapia génica en pacientes pediátricos, concretamente en dos niñas afectadas de una inmunodeficiencia congénita grave con déficit de adenosina-deaminasa, conocida popularmente como la enfermedad de los “niños burbuja”. Desde

entonces cerca de 1.000 ensayos de terapia génica han sido aprobados en todo el mundo. En los primeros años (década de 1990), el número de estudios creció casi exponencialmente, hasta que la aparición de efectos colaterales graves, a veces mortales, propició un mayor y más riguroso control en los proyectos de terapia génica futuros. El primer efecto adverso documentado ocurrió en 1999: un paciente con déficit de ornitina-transcarbamilasa (OTC) tratado con adenovirus que contenían el gen OTC sano falleció de una reacción inflamatoria masiva. Posteriormente, en 2002, dos niños con inmunodeficiencia grave combinada ligada al X desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda tipo T al tercer año de terapia génica con vectores retrovirales que se habían integrado cerca de una secuencia promotora de un oncogén. A pesar de estos luctuosos acontecimientos, los ensayos de terapia génica siguen adelante. Actualmente se están estudiando vectores más efectivos e inocuos y existen protocolos rigurosos con exhaustivos controles antes de iniciar cualquier ensayo nuevo. Todo ello, junto con los conocimientos actuales del genoma y proteoma humanos, hace pensar que la curación de algunas de las enfermedades genéticas humanas será posible en un futuro no muy lejano.

DEFINICIÓN Y MECANISMOS

La terapia génica se puede definir como “cualquier procedimiento terapéutico por el que se introducen secuencias genéticas exógenas (transgenes) en un paciente para corregir anomalías de su fenotipo o genotipo, o para proporcionar nuevas propiedades funcionales a sus células”.

El proceso de introducción y expresión de un gen se denomina *transducción* (véase cap. 3.1). Una transducción eficaz requiere superar una serie de obstáculos frecuentes principalmente en los sistemas que emplean vectores. El primer problema es la producción del propio vector, que debe realizarse con una metodología eficaz y reproducible que consiga un vector disponible en formas altamente concentradas. Otra dificultad es conseguir una gran especificidad del vector por órgano diana, que evite la incorporación no deseada del gen terapéutico en otras células o tejidos del organismo. Para lograr una expresión estable y prolongada del gen terapéutico es preciso que el vector que lo lleva se integre en el ADN del huésped o se mantenga en sus células como un episoma (partícula estable independiente), especialmente en células que no se dividen. Cuando los vectores se integran en el genoma del huésped hay que considerar los riesgos potenciales de la mutagénesis insercional, que puede dar lugar a modificaciones no deseadas en la expresión de genes cercanos al lugar de inserción. En muchos casos la expresión del gen terapéutico requerirá una exquisita regulación y la unidad transcripcional debe ser capaz de responder a la modificación de sus elementos reguladores. Por último, cualquier proceso de transducción debe evitar la aparición de efectos patogénicos, incluyendo la posible respuesta inmune del huésped.

MÉTODOS DE TERAPIA GÉNICA EN HUMANOS

Terapia génica con células somáticas

Las células a las que se dirige son células somáticas sin capacidad de transmitir la modificación introducida a los descendientes del huésped. Es la que actualmente se utiliza en todos los ensayos clínicos de terapia génica.

Terapia génica con células germinales

Daríá lugar a una modificación permanente y transmisible al introducir material genético en los gametos, en el cigoto o en el embrión durante las primeras etapas del desarrollo. Este tipo de modificación genética no está autorizado en la mayoría de los países desarrollados, incluyendo España, dadas sus potenciales repercusiones biológicas y ético-legales.

En dependencia de la forma de transferencia del gen terapéutico al huésped se distinguen 2 tipos de métodos generales (Fig. 3.3.1):

a) **Terapia génica *ex vivo*.** Se transfiere el gen terapéutico clonado a células en cultivo, de las cuales se seleccionan las que han incorporado dicho gen (células transformadas), que a su vez se vuelven a cultivar *in vitro* y posteriormente se inyectan en el huésped. Para evitar fenómenos de rechazo inmunitario, se suelen utilizar, cuando es posible, células del propio huésped (autólogas). Esta forma de terapia se emplea con células accesibles, cultivables y que pueden sobrevivir largo tiempo tras el reemplazamiento (p. ej., células hematopoyéticas o fibroblastos).

b) **Terapia génica *in vivo*.** Se utiliza cuando las células del tejido diana del huésped no pueden ser cultivadas *in vitro* y obtener así un número suficiente de células transferibles o cuando las cultivadas no pueden ser reimplantadas de forma eficiente en el huésped. En este tipo de terapia la transferencia del gen terapéutico al huésped puede realizarse a través de la circulación general o, preferiblemente, de forma directa sobre el tejido u órgano diana.

La terapia génica supone la modificación directa de las células del paciente para conseguir una finalidad terapéutica. Según la forma de modificar las células somáticas se pueden distinguir diferentes tipos de procesos:

Suplementación génica. Es la inserción de un gen funcionante para sustituir a uno defectuoso y se emplea principalmente en enfermedades

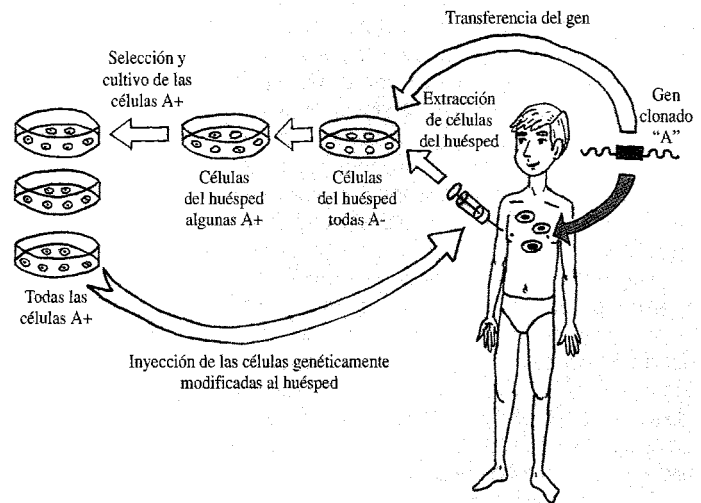


Figura 3.3.1. Tipos de terapia génica. *Ex vivo*: cuando es posible extraer células del huésped, éstas pueden ser modificadas (transfectadas con el gen terapéutico y cultivadas) antes de volverlas a inyectar de nuevo al huésped. ***In vivo*:** cuando no es posible extraer las células del huésped y éstas han de ser modificadas dentro del organismo del propio huésped (flecha oscura).

en las que un gen no funciona en unos determinados lugar y tiempo (pérdida de función). Un ejemplo típico sería la fibrosis quística, aunque también se puede emplear en el cáncer para incrementar la respuesta inmune a un tumor o para sustituir un gen supresor de tumores cuando está inactivado.

Reemplazamiento génico. Con esta técnica se intenta sustituir un gen mutado por su copia funcionante o también corregir una mutación *in situ*. Es la terapia indicada para enfermedades por ganancia de función, en las que el gen mutado tiene una actividad deletérea para el huésped.

Inhibición dirigida de la expresión génica. Su objetivo es anular funciones esenciales del gen problema y se emplea en enfermedades infecciosas, cáncer (silenciación de oncogenes) o enfermedades autoinmunes.

Eliminación dirigida de células específicas. Empleada para combatir algunos tipos de cáncer.

Introducción y expresión de genes normales en el huésped

Las técnicas de suplementación génica (introducción y expresión de genes normales en el huésped) son las más utilizadas y emplean vehículos, llamados vectores, para introducir el material genético en las células del huésped (Fig. 3.3.2). Los vectores más utilizados han sido virus que, además del gen terapéutico, incorporan modificaciones que favorecen su integración al genoma del huésped sin producir efectos deletéreos significativos en el mismo, objetivos que no siempre se conseguían. Alternativamente se desarrollaron vectores no virales que carecían de los potenciales efectos patógenos de los virus, aunque su capacidad de transferencia y duración de la expresión del gen terapéutico eran menores que en los vectores virales.

Tipos de vectores

Como se expone en el cuadro 3.3.1, pueden ser:

Vectores virales. Los virus son los vectores de terapia génica más empleados por su capacidad natural de introducirse en las células de los mamíferos, incorporándose a la maquinaria de replicación, transcripción y traslación del ADN de la célula huésped. Los virus naturales son modificados en el laboratorio, insertándoles material genético ajeno o transgenes. También pueden alterarse algunas de sus propiedades, aumentando su especificidad de unión a las células diana, respondiendo a sustancias activadoras o inhibidoras por medio de secuencias de ADN o ARN reguladoras o minimizando su capacidad de producir una respuesta inmune por parte del huésped.

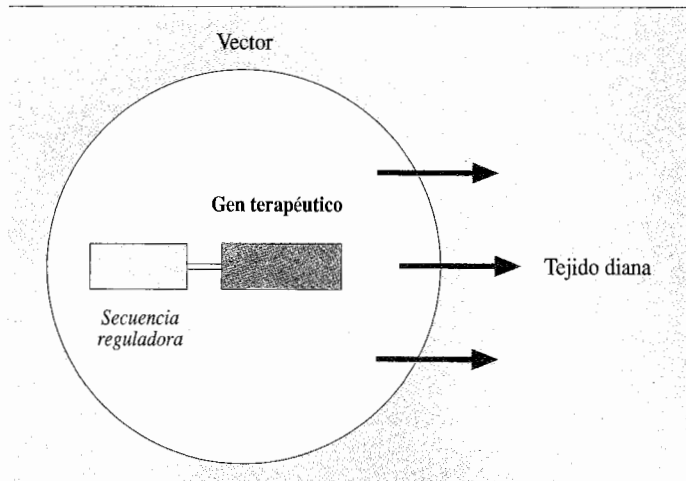


Figura 3.3.2. Representación esquemática de un vector transformado para terapia génica.

Vectores no virales. Para remediar los problemas encontrados con el uso de vectores virales, se desarrollaron vectores no virales que carecían de los efectos indeseados mostrados por los virus como su capacidad de mutagénesis, infección sistémica del huésped, inmunogenicidad de las proteínas capsulares víricas, etc. Los más utilizados son los liposomas catiónicos, los conjugados de polímeros-ADN y las moléculas de ADN “desnudas”.

Ambos tipos de vectores, como otros, están lejos de ser el método ideal para transferir material genético al ser humano, más aún teniendo en cuenta los distintos tipos de patología para los que se pretenden utilizar. Las mejoras necesarias para conseguir el objetivo final incluyen hoy día: a) mayor eficiencia de transducción, b) optimización de la producción y purificación de vectores comercialmente disponibles, c) reducción o eliminación de la patogenicidad y toxicidad del vector, d) mejora de la especificidad dirigida, e) mejora de los métodos de regulación de la expresión transgénica, y e) desarrollo de intervenciones combinadas que incluyan terapia génica y tradicional.

Métodos para reparar o inactivar un gen patógeno en una célula o tejido

Actualmente existen otras formas de terapia génica que utilizan una aproximación conceptual diferente a la de introducir el gen terapéutico en el huésped a través de un vector. Con estas nuevas técnicas se pretende reparar o inactivar un gen patógeno en una célula o tejido en el cual dicho gen está produciendo fenómenos indeseables para el organismo. Esta situación se produce en las enfermedades cuyo mecanismo molecular es la “ganancia de función” de un gen o cuando el gen ejerce un “efecto dominante negativo”; en ellas la única posibilidad terapéutica es la inactivación o eliminación de dicho gen. Entre las enfermedades susceptibles de este tipo de terapia génica se encontrarían las enfermedades mendelianas no causadas por haploinsuficiencia, cánceres debidos a la activación de oncogenes, reacciones inmunes patológicas en enfermedades autoinmunes, o incluso en enfermedades infecciosas.

Existen varias estrategias para conseguir la reparación o destrucción del gen patógeno. Éste puede ser destruido físicamente o se puede anular su expresión interrumpiendo su mecanismo de transcripción, destruyendo el producto de la transcripción o inhibiendo la proteína resultante. En el caso de enfermedades dominantes o de activación de oncogenes es necesario diseñar mecanismos que anulen el alelo mutante del gen sin afectar al alelo normal. Los métodos actualmente empleados son:

Recombinación homóloga. Se intercambia la secuencia que contiene el alelo (cromosoma) mutado con su secuencia homóloga en el alelo (cromosoma) sano. El problema de esta técnica es su baja tasa de eficiencia.

Oligonucleótidos anti-sentido. Se emplean oligonucleótidos de 12-30 pb para formar ARN de doble cadena o complejos ARN-ADN que inhiben la traslación del ARNm complementario. El oligonucleótido uti-

Cuadro 3.3.1. Principales tipos de vectores utilizados actualmente en terapia génica

Virales

- Retrovirus
- Adenovirus
- Virus asociados a adenovirus
- Herpes virus
- Lentivirus
- Otros virus: virus vacuna, poxvirus, virus Sindbis, virus simiano-40

No virales

- Liposomas
- ADN unido a polímeros (dextrano, polietilamina)
- Poliplexos/lipoplexos (complejos ADN-péptidos o proteínas)

lizado suele necesitar una modificación química para resistir la acción de las nucleasas celulares. Los efectos de esta terapia son a veces escasos o no específicos, pudiendo inducir la producción de interferón cuando se emplean oligonucleótidos de más de 30 pb, lo que da lugar a una inactivación general de la traslación celular.

Ribozimas. Son moléculas de ARN que actúan como enzimas celulares y pueden ser diseñadas para degradar ARNm mutante, sin actuar sobre el ARN normal. También pueden ser utilizadas como enzimas reparadoras que cortan la secuencia mutada del ARNm patológico sustituyéndola por una secuencia normal.

Interferencia con ARN. Es una de las técnicas más prometedoras, ya que se puede conseguir una gran eficacia en la inhibición de la expresión génica. Se trata de pequeñas moléculas de ARN de doble cadena (21-23 pb) que forman con la secuencia diana una “pinza” que inactiva el gen que la contiene.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS CON POSIBLE TERAPIA GÉNICA

Actualmente existen, como se adelantó, en todo el mundo más de 1.000 protocolos de terapia génica finalizados, en curso o aprobados. La mayoría tienen como objetivo el cáncer (65%), seguido de las enfermedades monogénicas (10%), patología cardiovascular (8%) y enfermedades infecciosas (6%). El Cuadro 3.3.2 muestra una lista, no exhaustiva, de las enfermedades humanas en las que se están empleando técnicas de terapia génica.

Muchas de las enfermedades y patologías incluidas en el cuadro anterior son eminentemente pediátricas y, aunque los avances en este campo no han llegado aún a la cabecera del paciente, es conveniente que los pediatras conozcan la existencia de estos proyectos, en los que ya en algún caso se han obtenido resultados prometedores.

Inmunodeficiencia combinada grave

Fue la primera enfermedad pediátrica en la que la terapia génica se mostró eficaz. En un primer ensayo, iniciado en 1990, los linfocitos T de niños con déficit de adenosina-deaminasa (ADA) se trataron *ex vivo* con vectores retrovirales que expresaban el ADN complementario (sin intrones) del gen ADA. Se volvieron a introducir, después de cultivarlas, en el propio paciente. En algunos pacientes se produjo una mejoría clínica significativa, aunque el mantenimiento del tratamiento previo con la enzima deficitaria impedía cuantificar el grado de mejoría debido a la transferencia del gen sano. Diez años más tarde, el experimento se repitió en niños afectados de inmunodeficiencia combinada grave ligada al X. En este caso el vector retroviral contenía el gen que codificaba la cadena *gamma-c* del receptor de la citocina IL2R y se introdujo en células hematopoyéticas CD34 de la médula ósea del paciente, las cuales se inyectaron de nuevo al paciente. De los 11 niños tratados con este método, 9 se curaron completamente y hasta la fecha hacen una vida normal. Sin embargo, los 2 restantes no sólo no se curaron sino que desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda de células T, que se produjo por una acti-

Cuadro 3.3.2. Principales enfermedades humanas con protocolos de terapia génica

1. Cáncer

Mama. Ovario
Tumores del SNC (neuroblastoma, glioblastoma, glioma, astrocitoma)
Colorrectal
Próstata
Riñón
Melanoma
Pulmón
Leucemias. Linfomas
Mielomas
Retinoblastoma
Tumores de células germinales

2. Enfermedades monogénicas

Fibrosis quística
Distrofia muscular de Duchenne
Inmunodeficiencia congénita grave
Hemofilias A y B
Anemia de Fanconi
Mucopolisacaridosis (Hurler, Hunter)
Hipercolesterolemia familiar
Enfermedad de Gaucher
Déficit de ornitina-transcarbamilasa
Enfermedad de Canavan
Enfermedad de Fabry
Epidermólisis bullosa
Enfermedad de Huntington

3. Enfermedades cardiovasculares

Enfermedad coronaria
Enfermedad arterial periférica
Úlceras venosas
Complicaciones vasculares de la diabetes mellitus

4. Enfermedades infecciosas

SIDA
Infección por citomegalovirus
Tétanos
Enfermedades por adenovirus

5. Otras enfermedades

Parkinson
Enfermedad intestinal inflamatoria crónica
Artritis reumatoide
Neuropatía diabética
Disfunción eréctil
Retinitis pigmentosa
Glaucoma

vación anómala del oncogén LMO2. Esta circunstancia hizo que se paralizaran los ensayos de terapia génica retroviral en todo el mundo hasta que se aclaran las circunstancias que produjeron tal evento.

Fibrosis quística

Entre las enfermedades mendelianas que se incluyeron en ensayos de terapia génica humana, la fibrosis quística ha sido una de las candidatas con mayores posibilidades de éxito, dados los conocimientos actuales sobre su fisiopatología molecular. El hecho de ser una enfermedad letal a medio plazo incrementó el interés de los investigadores por encontrar un método curativo. Hasta la fecha se han realizado más de 20 ensayos de terapia génica, que se basan en su mayoría en la introducción del gen CFTR (véase caps. 15.19 y 16.17) sano en el epitelio respiratorio del paciente a través de la inhalación de aerosoles cargados con vectores virales (adenovirus o, en los más recientes, virus asociados a adenovirus) o no virales (liposomas). Hasta la fecha los resultados publicados no han sido satisfactorios, debido principalmente a la corta duración de la expresión génica en las células del tejido diana. Otras dificultades añadidas son: a) la barrera física que supone el moco y el glucocálix que cubre el epitelio respiratorio, especialmente denso en pacientes con fibrosis quística, b) la selección de las células diana más adecuadas, ya que fisiológicamente el gen CFTR se expresa más en las células submucosas del tracto respiratorio que en las epiteliales, que son las que infecta el

vector inhalado, y c) la vida media de las células superficiales del epitelio respiratorio tienen una duración aproximada de 120 días, lo que haría necesaria una administración repetida de las inhalaciones, con el consiguiente riesgo acumulado de respuesta inmunológica del huésped. En ensayos más recientes se han utilizado nuevos recursos, como el uso de virus asociados a adenovirus de segunda generación que precisan menor número de inhalaciones, la introducción del vector transferido en los senos maxilares, el diseño de vectores no virales tipo partículas de volumen mínimo con carga positiva, que se inhalan vía nasal y que liberan moléculas de ADN compactado que contiene el gen CFTR sano. A pesar de estas nuevas estrategias más seguras, la eficacia de transferencia del gen sano sigue siendo insuficiente para conseguir la curación de la enfermedad.

Distrofia muscular de Duchenne

Esta enfermedad letal ha sido objeto de numerosos ensayos de terapia génica, todos los cuales se han encontrado con dos dificultades actualmente insalvables: el gran tamaño del gen de la distrofina (2,4 Mb) y la forma de introducirlo en las células de los tejidos diana (músculo esquelético y cardíaco). Teniendo en cuenta que aproximadamente con un 20% de expresión de la *distrofina* el músculo puede tener capacidad de contracción, bastaría conseguir ese porcentaje para obtener un efecto terapéutico aceptable en niños afectados. Incluso el tamaño del ADN complementario (14 kb) es excesivo para incorporarlo a cualquier vector conocido. Para superar este problema se utilizó un "minigén" de 6,3 kb obtenido a partir de la secuencia de la distrofina de un paciente con la forma benigna de distrofia muscular de Becker. Dicho segmento pudo ser incorporado a vectores virales (adenovirus o retrovirus) o a un plásmido, pero aún no se ha conseguido su liberación eficaz en el tejido diana. Un método alternativo es intentar aumentar la expresión de la *utrofina*, una proteína similar a la distrofina codificada por un gen autosómico, que une el complejo actina-miosina a la membrana de la célula muscular a nivel de la placa neuromuscular. Por otro lado, los ensayos de terapia celular con trasplante de mioblastos en músculos de pacientes con DMD no han producido mejoría clínica cierta en los casos tratados. Una opción de futuro es el trasplante de médula ósea con células madre que puedan migrar al músculo y actuar como células madre musculares que se diferencien en miocitos sanos, productores de distrofina (véase cap. 24.7).

LIMITACIONES, SEGURIDAD Y ÉTICA

Limitaciones

Las limitaciones generales más importantes de los ensayos de terapia génica se refieren a propiedades del vector o el gen terapéutico e incluyen: a) transferencia ineficaz: los vectores virales son muy poco eficientes en la transmisión de material genético a células humanas; b) ausencia de especificidad de los vectores virales: los protocolos actuales no permiten la infección específica de células y las que están próximas son infectadas al azar; este problema se ha intentado solucionar, sin demasiado éxito, usando promotores específicos de tejidos, que sólo permiten la expresión del gen transferido en células que puedan activar dicho promotor; c) expresión poco duradera: aunque en algunos ensayos no ha sido un problema significativo, en otros se ha comprobado la necesidad de nuevas dosis cada cierto tiempo para mantener el efecto terapéutico; d) control de la expresión: importante en estrategias que requieren expresión a largo plazo del gen terapéutico, especialmente cuando se utilizan factores de crecimiento o las que inducen una reacción inflamatoria. Para conseguir este control se han diseñado sistemas con promotores inducibles que activan o desactivan el gen terapéutico, aun sin demasiado éxito.

Seguridad

Desde el primer ensayo de terapia génica en 1989, más de 3.000 pacientes han sido tratados con estas técnicas. Las consideraciones relativas a seguridad aparecieron desde los primeros ensayos y se refieren principalmente a los vectores o a la expresión del gen terapéutico. En relación a los vectores, éstos pueden dar lugar a una inflamación o una infección activa, que pueden ser generalizadas o incontroladas cuando aparecen múltiples fenómenos de recombinación o por contaminación de

vectores inactivados con virus “ayudantes” (*helper*). Como ya se mencionó anteriormente en este capítulo, el uso de retrovirus que se incorporan al azar en el genoma del huésped puede dar lugar a fenómenos de mutagénesis (insercional) o de transformación maligna. La expresión de distintos tipos de genes terapéuticos predispone a la aparición de efectos adversos no deseados en los pacientes tratados. Un ejemplo es la utilización de factores de crecimiento en enfermedades neurodegenerativas o de moléculas pro-angiogénicas en la enfermedad coronaria que pueden inducir crecimiento tumoral. En este sentido es preocupante la incapacidad absoluta de eliminar el gen terapéutico una vez integrado en el genoma del huésped. Como riesgo final, demostrado en animales de experimentación, hay que considerar la posibilidad de alterar inadvertidamente las células germinales del huésped.

Consideraciones éticas

La terapia génica, como cualquier tipo de tratamiento, debe ser objeto de una rigurosa evaluación por agencias especializadas, encargadas de velar por el correcto diseño, ejecución, seguimiento y aplicación de los ensayos clínicos de terapia génica. A nivel hospitalario, deben ser los comités de ética los que supervisen los proyectos llevados a cabo en su medio (véase cap. 1.2). Dado que la gran mayoría de ensayos con terapia génica se realizan sobre células somáticas, las agencias gubernamentales y, en general, las instituciones religiosas consideran que deben seguir adelante, ya que no presentan problemas éticos significativos.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

El futuro de la terapia génica es, en gran parte, el futuro de la medicina y la posibilidad de curar enfermedades consideradas hasta hace no muchos años incurables ha dejado de ser una utopía y se ha convertido en una promesa alcanzable a corto o medio plazo. La pediatría es una de las especialidades que más se beneficiarán de los logros de la terapia génica, ya que la mayoría de las enfermedades monogénicas se diagnostican durante la edad pediátrica, edad a la que también se iniciará el tratamiento. Para seguir avanzando es necesaria la estrecha colaboración entre clínicos e investigadores, con un adecuado cumplimiento de las estrictas regulaciones actuales, y transmitiendo a la sociedad que el prin-

cipal objetivo de esta forma de terapia es el bienestar y la salud de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Austin CP. The impact of the completed human genome sequence on the development of novel therapeutics for human disease. *Annu Rev Med* 2003; 55: 1-13.
- Balicki D, Beutler E. Gene Therapy of Human Diseases. *Medicine* 2002; 81: 69-86.
- Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J et al. Gene therapy clinical trials worldwide. *J Gene Med* 2004; 6: 597-602.
- Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D, eds. Gene Therapy. En: Principles of Medical Genetics. 2ª ed. Filadelfia: Williams and Wilkins, 1998. p. 311-28.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, eds. Treatment of Genetic Diseases. En: Genetics in Medicine. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2001. p. 267-89.
- Raper SE. Gene therapy: The good, the bad, and the ugly. *Surgery* 2005; 137: 487-92.
- Ratko TA, Cummings JP, Blebea J et al. Clinical Gene Therapy for Nonmalignant Disease. *Am J Med* 2003; 115: 560-9.
- Rubanyi GM. The future of human gene therapy. *Molec Aspects Med* 2001; 22: 113-42.
- Russell SJ, Peng KW. Primer on Medical Genomics Part X: Gene Therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1370-83.
- Selkirk SM. Gene therapy in clinical medicine. *Postgrad Med J* 2004; 80: 560-70.
- Smith KR. Gene Therapy: Theoretical and Bioethical Concepts. *Arch Med Res* 2003; 34: 247-68.
- Strachan T, Read AP, eds. New approaches to treating disease. En: Human Molecular Genetics. 3ª ed. Londres: Garland Science, 2004. p. 609-30.
- Stribley JM, Rehman KS, Niu H et al. Gene therapy and reproductive medicine. *Fertil Steril* 2002; 77: 645-57.
- Turner IH, Müller-Ladner U, Fathman CG. Targeted gene therapy: frontiers in the development of “smart drugs”. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 304-10.
- Treacy EP, Valle D, Scriver CR. Treatment of Genetic Disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic Bases of Inherited Disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 175-91.
- Turnpenny P, Ellard S, eds. The Human Genome Project, treatment of genetic disease and gene therapy. En: Emery's Elements of Medical Genetics. 12ª ed. Londres: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005. p. 351-67.
- Verma IM, Weitzman MD. Gene Therapy: Twenty-First Century Medicine. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 711-38.

3.4 Patología prenatal: clasificación, etiología y clínica

M. Bueno-Sánchez, J. Pérez-González

Comprende la patología prenatal el conocimiento de los estados patológicos que cursan o se originan antes de que tenga lugar el nacimiento a la vida extrauterina, y que obedecen a dos grandes categorías de factores etiológicos: genéticos o endógenos y ambientales o exógenos. En ocasiones ambos actúan de forma aislada, pero frecuentemente lo hacen de una manera conjunta, como pueden ser los casos de malformaciones congénitas originadas por herencia multifactorial, y numerosos cuadros permanecen sin estar adscritos a una etiología conocida. Actualmente, la etiología de las malformaciones congénitas puede ser establecida aproximadamente en la mitad de los casos. Es válida la aportación de Nelson y Holmes, que encuentran una frecuencia del 2,2% de malformaciones en el RN. El 10% es de origen genético (anomalías cromosómicas, genes

mutantes únicos, casos familiares), el 23% por herencia multifactorial, el 3,2% producidas por agentes teratogénos, el 2,5% debidas a factores uterinos, el 0,4% asociadas a gemelaridad y los restantes de etiología desconocida.

DEFINICIONES

Aunque serán aclaradas en los capítulos siguientes, interesa adelantar las principales:

Malformación. Defecto morfológico de un órgano o parte de un órgano, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal. Por ejemplo, la fisura labiopalatina.

Disrupción. Alteración morfológica de un órgano, parte de un órgano y, más a menudo, de una región más extensa como consecuencia de un fallo extrínseco en un proceso del desarrollo originariamente normal. Ejemplo: complejo de las bridas amnióticas.

Deformidad. Es una forma, configuración o posición anormal, de una parte del cuerpo originada por factores mecánicos (no disruptivos) endógenos o, más a menudo, exógenos. Por ejemplo: tortícolis congénita.

Displasia. Organización anormal celular en un determinado tejido con los trastornos morfológicos consiguientes. Por ejemplo, acondroplasia.

Cuadro 3.4.1. Años de vida posible perdidos antes de los 65 años de edad según causa de muerte

Causa de muerte (9ª revisión de ICD)	Años perdidos de vida posible al fallecer en 1984*	Mortalidad con especificidad de causa (x 100.000 sujetos)**
Todas las causas	11.761.000	866,7
Lesiones no intencionales	2.308.000	40,1
Neoplasias malignas	1.803.000	191,6
Cardiopatías	1.563.000	324,4
Suicidio, homicidio	1.247.000	20,6
Anomalías congénitas	648.000	5,6
Prematuridad	470.000	3,5
Síndrome de muerte súbita	314.000	2,4
Enfermedades cerebrovasculares	266.000	65,6
Hepatopatías crónicas y cirrosis	233.000	11,3
Neumonía e influenza	163.000	25,0
Neumopatías obstructivas crónicas	123.000	29,8
Diabetes mellitus	119.000	15,6

*El cálculo se realizó con base en el número de muertes en cada categoría de edad, multiplicando por la diferencia entre 65 años y la edad punto medio de cada categoría (National Center for Health Statistic, MVSR, volumen 33, nº 13, 23 septiembre, 1985).

**Índices de mortalidad con especificidad de causas señaladas en MVSR reunidos de una muestra del 10% de todas las muertes.

Defecto de campo de desarrollo. Patrón de anomalías derivadas de la alteración de un campo de desarrollo. Por ejemplo, complejo malformativo de la holoprosencefalia.

Secuencia. Conjunto de anomalías múltiples derivado de un primer trastorno conocido. Por ejemplo, secuencia de deformación de *aguinesia fetal* (FADS), con contracturas múltiples, retraso de crecimiento, anomalías faciales, hipoplasia pulmonar, cordón umbilical corto y piel redundante.

Síndrome. Anomalías múltiples con relaciones patogenéticas entre sí, excluida una secuencia, con etiopatogenia idiopática o conocida. Por ejemplo, síndrome de Down.

Asociación. Aparición, no debida al azar, en dos o más pacientes, de anomalías múltiples no encuadrables en síndrome o secuencia. Ejemplos: asociación WAGR de tumor de Wilms, aniridia y hemihipertrofia; asociación VATER, con defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica, fistula traqueoesofágica, defectos cardíacos y displasias radial y renal; asociación CHARGE, con coloboma, cardiopatía, atresia de coanas y retraso del crecimiento y del desarrollo.

EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio del Registro de Malformaciones en España sobre una serie de 137.760 nacimientos consecutivos, obtiene una incidencia de malformaciones congénitas del 2,66%, algo superior a la citada antes. Las malformaciones más frecuentes son las cardiovasculares (11,6‰), seguidas de las de miembros y osteoarticulares (6,68‰) y urogenitales (6,2‰). La *incidencia general* de los defectos estructurales congénitos se estima entre el 0,5 y el 1% de la población; si se utilizan los diagnósticos de alta de un hospital esta frecuencia asciende al 2-4% y si se vigila durante varios años el desarrollo de los niños y se incluyen los defectos menores, la frecuencia total puede alcanzar hasta el 10%. En el Departamento de Pediatría de la Universidad de Zaragoza se ha encontrado una incidencia de malformaciones congénitas del 1,73%. El *riesgo de recurrencia* de malformaciones congénitas, la posibilidad de su diagnóstico prenatal e, incluso, su tratamiento, han originado en los últimos años notables controversias y dilemas éticos, que comenzaron en 1982, con el caso de un RN afecto de un síndrome de Down con malformaciones digestivas asociadas, que falleció sin haber sido intervenido (véase cap. 1.1). Por otro lado, constituyen la principal causa de mortalidad infantil, alcanzando tasas del 20-30% de todos los fallecimientos. Un importante número de supervivientes pueden sufrir una *inferioridad funcional* (daño neurológico o trastornos conductuales, principalmente) o tener un lugar de menor resistencia sobre el que inciden patologías sobreañadidas. Un término estadístico interesante es el denominado "años de pérdida de vida futura", que se expone en el Cuadro 3.4.1.

CLASIFICACIÓN

Puede sistematizarse la patología prenatal de acuerdo con el *momento de la gestación* en que actúa el agente patógeno: genopatías, blastopatías, embriopatías y fetopatías (Warkany). Se prefiere denominar al primer grupo gametopatías.

Gametopatías. La noxa patógena actúa sobre los gametos, por lo que, generalmente, se trata de patología preconcepcional. Este grupo se subdivide en: a) *cromosomopatías*: errores cromosómicos numéricos y estructurales; b) *genopatías*: enfermedades hereditarias, resultantes de mutaciones puntuales de largo alcance presentes en el oocito o espermatozoides, o en ambos a la vez, siendo transmitidas a la descendencia de acuerdo con las leyes de herencia mendeliana.

Blastopatías. Engloban cuadros patológicos surgidos en el período de blástula o *primeros 18-21 días del desarrollo*. Desde la fertilización hasta el período postimplantación temprano, el nuevo ser posee relativamente pocas células y está dotado de una gran capacidad para reponer las células totipotenciales. Por ello, el efecto de un agente tóxico sigue el fenómeno del "todo o nada": es decir, o se produce la lesión de un gran número de células (muerte del producto), o se afectan tan pocas que, generalmente, tiene lugar la reparación sin consecuencias lesionales. Durante la tercera semana de gestación, sin embargo, los efectos tóxicos sobre el producto pueden originar monstruosidades.

Embriopatías. Corresponden a la patología del embrión y están caracterizadas clínicamente por desviaciones del desarrollo de los órganos, dando lugar a malformaciones congénitas, únicas o múltiples. Cronológicamente quedan delimitadas al período que se inicia durante la *cuarta semana del desarrollo y que finaliza en la 12ª semana de la gestación*. Para otros autores el período de organogénesis en el humano transcurre entre los días 18 y 60 de la gestación.

Fetopatías. Son las enfermedades del período fetal, que comienza al *final de la 12ª semana y termina con el nacimiento*. Algunos clínicos añadieron una última categoría denominada *kiemopatías*, para abarcar los trastornos prenatales debidos a patología placentaria.

La Figura 3.4.1 representa gráficamente la patología prenatal comparada con el desarrollo normal. Según esta figura el genotipo obedece a la carga genética suministrada al cigoto por los gametos masculino y femenino. El fenotipo es la resultante de este informe genético modificado por diversos agentes ambientales (paratipo). Las gametopatías tienen un origen, generalmente, endógeno, aunque pueden ser influenciadas por circunstancias ambientales. Las blastopatías constituyen un grupo etiológicamente mal conocido; en algunos casos (mosaicismos cromosómicos) obedecen a factores endógenos, pero verosíblemente los factores causales serán ambientales. Embriopatías y fetopatías son de ori-

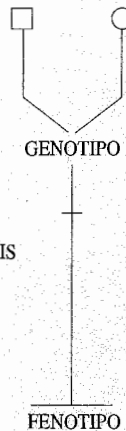
FISIOLOGÍA

1. MEIOSIS

2. FERTILIZACIÓN

3. BLASTOGÉNESIS

4. EMBRIOFETOGENÉESIS



*PATOLOGÍA

I. GAMETOPATÍAS

Mutaciones génicas
Cromosomopatías numéricas
Cromosomopatías estructurales

II. BLASTOPATÍAS

Mosaicismos cromosómicos
Muerte por reabsorción
Monstruosidades

III. EMBRIOPATÍAS

Malformaciones
Disrupciones
Displasias

IV. FETOPATÍAS

Deformidades
Enfermedades fetales

*Los factores causales son preferentemente genéticos en el grupo I y ambientales o desconocidos en los grupos II, III y IV.

Figura 3.4.1. Paralelismo entre fisiología y patología prenatal.

gen exógeno o ambiental, si bien en distintos casos estos factores permanecen sin aclarar. Estos factores causales pueden actuar aisladamente pero, en otras ocasiones, precisan para manifestarse de condiciones genéticas predisponentes. Esta sistemática clásica tiene utilidad clínica, si bien su delimitación cronológica es objeto de discusión. En muchas ocasiones no resulta fácil establecer una neta diferencia entre embriopatías o fetopatías; asimismo, el agente etiológico puede persistir en su actuación durante ambos períodos (virus de la rubéola). Por esta razón, la OMS utiliza el término de *embriofetopatía* para designar la totalidad de la patología prenatal, definiéndola como toda alteración congénita, morfológica, biológica o conductual, inducida en cualquier momento de la gestación y detectada en el momento del nacimiento o más tardíamente.

Características de la etapa prenatal

Cada período prenatal posee características específicas, que van a condicionar la expresión de los distintos cuadros clínicos.

Período de blástula. Es definido morfológicamente por la formación de las tres hojas blastodérmicas; la nutrición se realiza por difusión y la reacción a la agresión se traduce en forma de desplazamiento de masas o regulación. La expresión clínica, como se dijo, es la muerte del producto o bien la aparición de grandes monstruosidades.

Período embrionario. En él ocurre la formación de los distintos órganos y tejidos (organogénesis). La nutrición se realiza a partir de la circulación sanguínea. La reacción del producto frente a la agresión tiene lugar en forma de fenómenos de degeneración y regeneración locales, que patológicamente se traducen en forma de malformaciones congénitas de las estructuras que están en un período crítico de su desarrollo.

Período fetal. Se caracteriza por el crecimiento y desarrollo de las estructuras previamente formadas. La nutrición continúa siendo sanguínea. El feto reacciona a la agresión en forma de respuestas ordenadas similares a las que tienen lugar durante la vida postnatal. Este período se denomina también de histogénesis. Los agentes teratógenos pueden disminuir la población celular al originar muerte celular, retraso de su crecimiento o inhibición de la diferenciación celular. Clínicamente los procesos patológicos se expresan en forma de lesiones tisulares. La reacción del huésped ante la agresión depende del momento del desarrollo en que tenga lugar. De acuerdo con el denominado "período crítico" de cada órgano y tejido, su vulnerabilidad será variable. El momento vulnerable crítico para un determinado sistema coincide con la máxima intensidad de síntesis de ADN. Durante las dos primeras semanas del período de blástula, ésta no es vulnerable por los agentes patógenos (factores teratógenos) en orden a producir malformaciones. Sin embargo, una vez supe-

rado dicho momento cronológico, se inicia una etapa crítica de producción de malformaciones. Siguiendo el esquema de Moore de los *estadios críticos del desarrollo* (Fig. 3.4.2) se establece la época predominante de inducción de anomalías morfológicas mayores y menores. El lugar del organismo embrionario donde selectivamente actúa el agente teratógeno queda bien establecido. Durante el desarrollo fetal las anomalías morfológicas son menores y hacen su aparición los defectos funcionales o fisiológicos. El referido esquema evidencia el factor *croneoespecificidad*, que hace más importante el momento en el que se produce la agresión al producto que la propia naturaleza del factor causal.

Derivado del anterior concepto ha podido establecerse un auténtico *calendario de malformaciones*, como ejemplariza la embriopatía rubeólica: hacia el final del primer mes de gestación aparecen principalmente catarata y cardiopatía; durante el segundo mes, se mantiene inicialmente el riesgo de producción de cardiopatía y, a lo largo de todo él, el daño cerebral; la sordera es característica de la infección del embrión durante el tercer mes.

ETIOLOGÍA GENERAL

Actúan tanto factores genéticos como ambientales (Fig. 3.4.3):

Factores genéticos. Como se expuso en el capítulo 3.1 son responsables de tres importantes grupos: enfermedades monogénicas, desórdenes multifactoriales y cromosomopatías. Recientemente se han incorporado otros nuevos capítulos, como la herencia mitocondrial, la disomía uniparental, el fenómeno de anticipación genética y las mutaciones celulares somáticas, lo que permite, por ejemplo, explicar la estrecha relación entre malformación y cáncer. Los defectos cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas múltiples, tanto más graves cuanto mayor sea el desbalance genético (aneuploidías, triploidías). El accidente de la no disyunción suele ser el responsable de los síndromes de trisomía, que son las anomalías mejor conocidas, lo que se relaciona, en parte, con la edad materna avanzada. No obstante, el uso del concepto "fracción atribuible" formula interrogantes al factor edad materna. Aquel término se refiere a la fracción de casos de una enfermedad determinada en una población que podrían haberse evitado si el factor de riesgo no hubiese estado presente. Según Khoury, sólo un 20% de nacimientos de niños con síndrome de Down es atribuible a los grupos de edad materna superior a los 35 años. De ahí que persista el nacimiento de niños trisómicos cuando el *screening* sólo se hace en gestantes mayores.

La incorporación de las modernas técnicas de cariotipo de alta resolución ha permitido identificar un gran número de anomalías, dentro de las que destacan los denominados síndromes de microdelección, mientras la patología molecular, con la incorporación de la tecnología ADN recombinante, permite en la actualidad explicar fenómenos tales como los clásicos conceptos de penetrancia y expresividad, o argumentar el porqué aparentemente una misma microdelección puede originar dos síndromes tan distintos clínicamente como el Prader-Willi y el Angelman (véase cap. 3.1). La *patología monogénica* se origina a partir de la mutación de un gen único. Las anomalías metabólicas congénitas o errores innatos del metabolismo son un grupo muy importante dentro de los millares de genopatías y muy diversos síndromes con malformaciones congénitas pueden englobarse también aquí. Los clásicos conceptos de recesivo y dominante significaban únicamente que un defecto genético se expresaba en homocigotos y heterocigotos, respectivamente. En la actualidad, estas dos categorías se pueden justificar por dos clases de proteínas: enzimáticas y estructurales. Con las primeras el organismo parece utilizar un único gen normal que en los heterocigotos sólo origina escasos efectos en el fenotipo. En el caso de las proteínas estructurales, incluso un único gen anómalo puede producir problemas. La *herencia multifactorial* constituye un factor etiológico de malformaciones congénitas de gran interés. El Cuadro 3.4.2 recuerda algunas malformaciones congénitas de herencia multifactorial, con su prevalencia y riesgo de recurrencia.

Factores ambientales. Desde que Gregg demostró en 1941 que la infección materna por el virus de la rubéola podía causar malformacio-

PERÍODOS CRÍTICOS DEL DESARROLLO
(la franja de color gris refiere mayor sensibilidad)

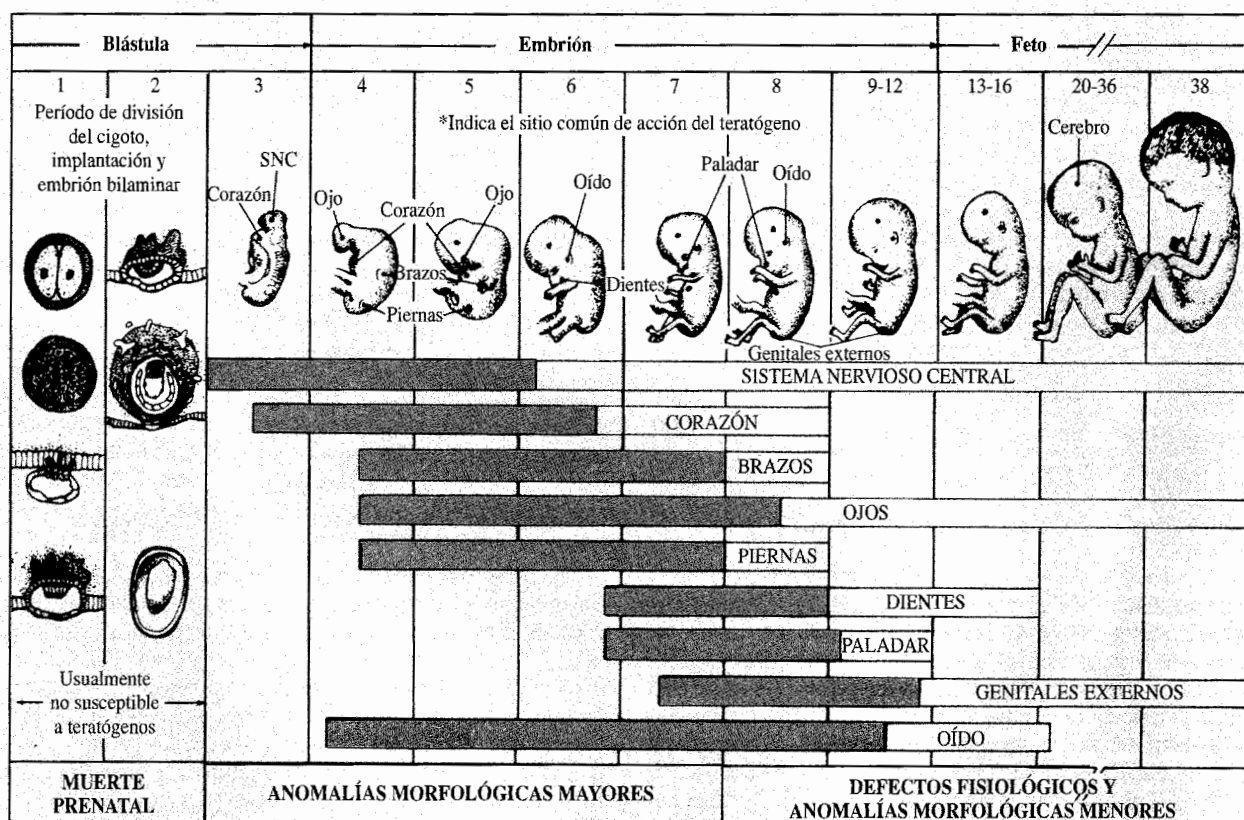


Figura 3.4.2. Períodos críticos del desarrollo (según esquema modificado de Moore). El tiempo se expresa (arriba) en semanas.

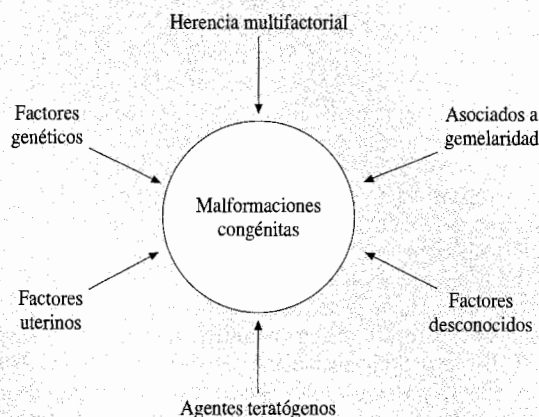


Figura 3.4.3. Etiología de las malformaciones congénitas.

nes en el producto de la gestación, se hizo evidente que el embrión está sujeto a gran cantidad y variedad de influencias ambientales, capaces de inducir efectos deletéreos en su desarrollo. La década de 1960 realiza dramáticas aportaciones en este campo con la tragedia de la talidomida, pero el auténtico potencial teratógeno de la mayoría de sustancias sigue siendo mal conocido, debido a los problemas que rodean su estudio en el ser humano: difícil extrapolación de datos obtenidos en animales de experimentación, errores epidemiológicos, variabilidad de la expresión y escaso conocimiento de la acción de los agentes teratógenos.

Agente teratógeno. Es el factor que origina anomalías de la forma o función en el feto expuesto (defecto de nacimiento). Las anomalías de la forma dan lugar a malformaciones mayores o menores; las anomalías de la función originan alteraciones fisiopatológicas de los distintos

sistemas orgánicos, que incluyen el SNC (rendimiento intelectual). Para la mayor parte de los factores teratógenos, el umbral de concentración que se requiere para un efecto determinado sobre el desarrollo embrio-fetal depende de la base genética de la madre o feto. Así, la expresión genética es influenciada y modificada por el factor ambiental en cuestión. Ejemplos bien conocidos son la embriofetopatía diabética, algunos retrasos de crecimiento intrauterino y algunos defectos del tubo neural. El teratógeno actúa produciendo muerte celular, alteración del crecimiento tisular o desviación del proceso de morfogénesis normal. Existen distintos indicadores de *teratogenicidad potencial*: infertilidad o pérdidas fetales previas, deficiencia de crecimiento de comienzo prenatal, alteraciones de la morfogénesis y alteraciones funcionales de los sistemas orgánicos (SNC especialmente). La variabilidad de la expresión clínica del teratógeno depende de varias circunstancias, tales como dosis del agente, tiempo de exposición, susceptibilidad del huésped e interacciones con otros agentes ambientales. La Figura 3.4.2 presenta un esquema inspirado en Moore, sobre los períodos críticos del desarrollo (tiempo de exposición). La mayoría de los defectos estructurales se originan si el agente teratógeno actúa durante el *período crítico del desarrollo*. La Figura 3.4.4 explica los factores que influyen la *dosis embrionaria teratogénica*. Se ha demostrado que 50 mg de talidomida administrados en el período crítico afectan a la mayoría de embriones, mientras que 0,5 mg del fármaco no producen efecto. Este "fármaco monstruo", en vez de ser borrado de la farmacopea, sigue siendo propuesto para tratar afecciones tan diferentes como las aftas bucales o el dolor causálgico.

Clasificación de los agentes teratógenos. Comprenden 4 grupos: a) infecciones; b) factores físicos; c) drogas y agentes químicos; d) factores metabólicos y genéticos maternos. En los Cuadros 3.4.3 y 3.4.4 se incluye un conjunto de los mismos y en el Cuadro 3.4.5, algunos ejemplos de agentes químicos teratogénicos y sus principales cuadros clínicos. Dentro del grupo de agentes físicos, la exposición prenatal a la radiación ionizante expone gravemente al feto a efectos teratógenos, mutágenos

Cuadro 3.4.2. Malformaciones atribuidas a herencia multifactorial

Malformación	Raza/nacionalidad	Prevalencia en RN (%)	Riesgo de recurrencia	
			Hermanos afectados Padres normales	Un padre afectado Hermanos sanos
Anencefalia, espina bífida	Caucásica	0,1-0,2	2-3%	0-3%
Fisura palatina	Caucásica	0,03	4,3	
	Negra	0,01		
	Japoneses	0,05	2,3	
Pie equinovaro	Caucásica	0,10	2,9	1,4
	Japoneses	0,08		
	Polinesios	0,8		
Hipospadias	Caucásicos	0,20	7,0	7,0
Aganglionismo intestinal	Caucásica	0,02		
	– Segmento corto		2,6 si es hermano 1,0 si es hermana	
	– Segmento largo		7,9 si es hermano 7,0 si es hermana	
Defecto septal ventricular	Caucásica	0,2	1,5-4,2	6-10; madre afectada 2; padre afectado

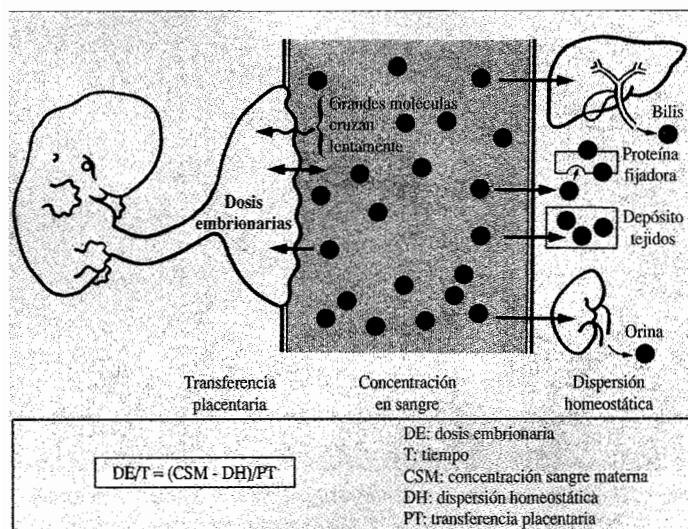


Figura 3.4.4. Factores que influyen en la dosis embrionaria teratogénica.

y carcinogénicos. La hipertermia y las fuerzas mecánicas (constricción intrauterina) son productoras de malformaciones, disrupciones y deformidades. En el grupo de *factores metabólicos* y *genéticos* maternos cabe destacar la diabetes tipo I materna y los hijos de madres fenilcetonúricas. La diabetes materna puede ser responsable de la secuencia de sirenomelia y de otras anomalías de las extremidades inferiores, hasta el síndrome de regresión caudal.

Factores uterinos. Intervienen distintos grados de constricción intrauterina del feto, que se hacen patentes en la última mitad de la gestación, originando deformación o secuencias de deformación. La *secuencia de oligohidramnios* da lugar a compresión fetal y, secundariamente, retraso del crecimiento, facies Potter, piel redundante y artrogriposis. Esta secuencia se suele relacionar con la deformación por aquinesia fetal, que incluye entidades tales como: síndrome de Pena-Shokeir tipos I y II, secuencia de restricción cutánea y síndrome de *pterygium* múltiple letal. Véase el mecanismo fisiopatológico para estas *secuencias de aquinesia fetal* y *oligohidramnios* en la Figura 3.4.5 (Rodríguez, Palacios, 1991). En el *complejo de disrupción embriofetal*, la ruptura precoz del amnios origina graves defectos de la pared corporal con extrusión de vísceras y ausencia de miembros, homolateral o contralateral, defectos del tubo neural con escoliosis, deformaciones posturales, deficiencia del crecimiento y cordón umbilical corto (*limb body-wall complex* LBC). Su frecuencia es de

Cuadro 3.4.3. Teratógenos principales para el ser humano

Radiación

Terapéutica. Accidental
Radioyodo. Atómicas

Infecciones

Virus rubéola. CMV (VIH?)
Herpes simple I y II
Virus encefalitis equina venezolana
Sífilis
Toxoplasmosis

Trastorno metabólico materno

Cretinismo endémico
Diabetes. Fenilcetonuria
Tumores virilizantes y condiciones metabólicas
Alcoholismo. Hipertermia
Enfermedad reumática y cardiopatía congénita

Fármacos y químicos ambientales

Hormonas androgénicas. Dietilestilbestrol
Aminopterina. Metilaminopterina. Ciclofosfamida
Talidomida. Dioxinas
Mercuriales orgánicos. Clorobifenoles
Difenilhidantoína. Trimetadiona y parametadiona
Anticoagulantes cumarínicos. Ácido valproico
Penicilamina (posiblemente)
Bociógenos y fármacos antiitroideos
Tetraciclina. Metimazol
Metabolitos del ácido retinoico. Litio

Cuadro 3.4.4. Teratógenos posibles o poco probables

Posibles

Tabaco. Diazepam
Deficiencia de cinc
Ingesta elevada de vitamina A
Infección por virus varicela-zoster y parvovirus B₁₉
Solventes orgánicos (trabajadores de laboratorio)

Poco probables

Aspirina. Anovulatorios. Espermicidas
Ultrasonidos
Fármacos anti-nauseosos
Drogas ilegales (marihuana, LSD, cocaína)
Terminales de vídeo
Aspartato. Anestésicos
Vacuna rubéola
Metronidazol. Agente orange

Cuadro 3.4.5. Efectos de algunos teratógenos químicos

Agente	Clínica
Toxicidad directa	
Talidomida	Focomelia y defectos asociados
Mercuriales orgánicos	Parálisis cerebral (enfermedad de Minamata)
Tetraciclinas	Hipoplasia y tinción del esmalte dentario
Bifenoles organoclorados	Niños de color "cola" y otros defectos
Estreptomicina	Sordera de percepción
Agentes alquilantes	Anomalías digitales (?)
Plomo	Parálisis cerebral
Warfarina	Condrodisplasia punctata
Anfetamina	Anomalías cardíacas, atresia biliar (?)
Interferencia del ácido fólico	
Antifólicos	Malformaciones craneofaciales
Anticonvulsivantes	Hendiduras faciales, otros (?)
Interferencia endocrina	
Andrógenos	Masculinización de fetos femeninos
Progestágenos sintéticos	Masculinización de fetos femeninos
Estrógenos sintéticos	Masculinización de fetos femeninos
Antitiroideos	Bocio congénito

1:10.000 nacimientos. En su patogenia se postula que la ruptura precoz del amnios (cuatro primeras semanas) inicia una serie de eventos: separación del amnios del corion, pérdida de líquido amniótico, desarrollo de bandas amnióticas y fibras mesoblásticas y compresión mecánica de cráneo, dedos, miembros y fallo en el cierre de la pared toraco-abdominal. La *ruptura tardía* de amnios origina el complejo ADAM (véase más adelante). También dentro de este grupo se incluyen disrupciones isquémicas y vasculares que originan anomalías del tipo acardia-acefalia o disrupciones de gemelos con distintas expresiones clínicas. La *secuencia Potter* es un ejemplo de secuencia de oligohidramnios que es secundaria a una agenesia renal, obstrucción uretral o pérdida crónica de líquido amniótico (véase cap. 3.10). Otros ejemplos de deformidades de origen mecánico son expuestos en el Cuadro 3.4.6.

Estudio clínico de la patología prenatal

Cromosomopatías. Son expuestas en los capítulos siguientes (véanse caps. 3.6 a 3.9).

BLASTOPATÍAS

Comprenden malformaciones debidas a trastornos en el clivaje, emigración o nidación. Su expresión clínica puede oscilar, como se adelantó, desde la muerte del producto (aborto espontáneo), pasando por anomalías cromosómicas (mosaicos cromosómicos), hasta la aparición de monstruosidades. Ejemplos conocidos son las ciclopías, monstruos sirenoides, teratomas sacrocoxígeos (Fig. 3.4.6) y, particularmente, la patología de gestaciones múltiples. En el caso de gemelos monocigotos, una división incompleta del disco embrionario da lugar a importantes alteraciones, tales como gemelos toracópagos (Fig. 3.4.7) y otras formas de gemelos siameses. Se estima que 1 de 400 embarazos de gemelos monocigotos conduce a una división incompleta. Los embarazos múltiples (triples, cuádruples, quintuples, séxtuples y hasta séptuples) tienen inci-

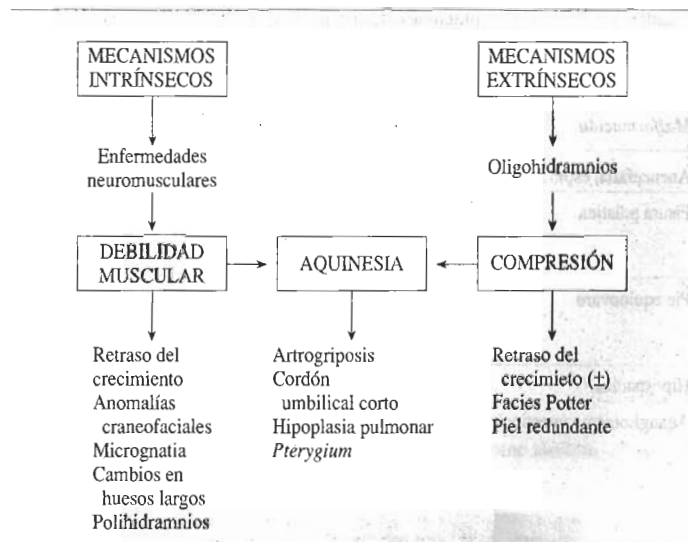


Figura 3.4.5. Fisiopatología de la secuencia de deformación de aquinesia fetal y secuencia de oligohidramnios.

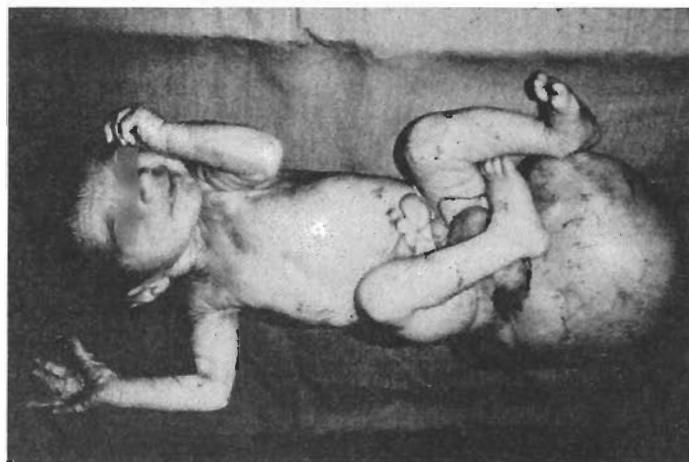


Figura 3.4.6. Teratoma sacrocoxígeo (Grupo UNZA de Medicina Perinatal).

dencia creciente, relacionada con el empleo de gonadotrofinas para el tratamiento de la infertilidad en mujeres con fallos ovulatorios. La *superfetación* es la implantación de uno o más blastocistos en el útero que contiene ya un embrión en desarrollo. Este fenómeno es conocido en algunos mamíferos, pero no ha sido probado concluyentemente en la mujer. En patología veterinaria es conocida la blastopatía surgida en corderos: una auténtica epidemia de ciclopía, atribuida a la ingestión por ovejas preñadas del alcaloide *Veratrum californium*. Dado que el neuroporo distal se cierra hacia el final de la tercera semana, el *mielomeningocele* en sus distintas variedades puede considerarse como patología en el límite entre blastopatías y embriopatías, fase muy vulnerable, posiblemente en relación con factores ambientales, como la carencia del ácido fólico en este caso.

Cuadro 3.4.6. Ejemplos de deformidades de origen mecánico*

Cráneo	Dolicocefalia; plagiocefalia; depresiones craneales
Cara	Facies Potter; deformidades nasales y orales; asimetría mandibular; retrognatia; fisura palatina
Cuello	Contracturas y "tumor" de esternocleidomastoideo; tortícolis
Tronco	Tórax de pichón; <i>pectus excavatum</i> ; escoliosis postural
Miembros superiores	Luxación de hombro; deformidades de manos; neurapraxia del nervio radial
Miembros inferiores	Luxación de caderas; <i>genu recurvatum</i> ; distintas deformidades de los pies
Generalizadas	Artrogriposis congénita múltiple

*No todos los casos incluidos en este cuadro obligadamente son producidos por factores mecánicos (por ejemplo, fisura palatina, artrogriposis congénita múltiple).

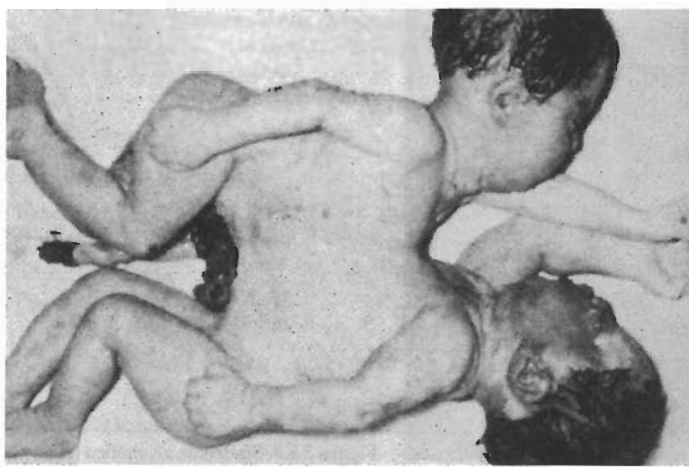


Figura 3.4.7. Gemelos torácopagos.

EMBRIOFETOPATÍAS

Embriopatía rubeólica. Descrita en 1941 por el oftalmólogo australiano Gregg, sólo el 25% de los casos de infección rubeólica gestacional da lugar a lesiones embrionarias, que incluyen desde abortos hasta RN con anomalías o sanos. Probablemente estas cifras sean muy variables de unas epidemias a otras. La vacunación previa previene, pero no siempre. El *cuadro clínico principal* puede sistematizarse en: 1) *síntomas cardinales*, consistentes en catarata, microcefalia, cardiopatía congénita y sordera; 2) *síntomas secundarios* que incluyen anomalías dentarias, bajo peso al nacimiento, pliegues cutáneos anormales y malformaciones diversas; 3) *síndrome ampliado*, incluyendo lesiones viscerales (hepatitis, esplenitis), en los órganos hemopoyéticos (anemia, púrpura trombopénica), en aparato respiratorio (neumonitis) y esqueleto (zonas de aclaramiento metafisario, esclerosis ósea, anomalías del perostio). Para más datos clínicos, así como profilácticos y terapéuticos, véase el capítulo de la rubéola (véase cap 6.1).

Embriopatía talidomídica. Descrita por Lenz en 1961, es un trágico ejemplo de la peligrosa extrapolación de datos experimentales a la especie humana. En efecto, para producir en animales de experimentación defectos de desarrollo se precisan dosis mucho más elevadas. Las características anomalías de los "niños-talidomida" son: amelia (ausencia completa de una o varias extremidades) y meromelia (ausencia parcial de una o varias extremidades). Si la droga actúa en el momento crítico del desarrollo del miembro primario, se producirá una amelia. Otras malformaciones frecuentes afectaban a pabellones auriculares, corazón y aparato digestivo. La retirada de la talidomida (1961) coincidió con la desaparición de estos cuadros. Conviene señalar, sin embargo, que en menor escala siguen observándose RN con amelias o meromelias, no atribuibles a factores ambientales conocidos.

Virilización del feto femenino. La administración de progestágenos para evitar el aborto ha producido virilización de fetos femeninos de grado variable, en dependencia con el período crítico del desarrollo de los genitales externos. Los preparados más frecuentemente involucrados son los que contienen etisterona y noretisterona. La virilización conduce a un estado de ambigüedad sexual, diagnosticable en el período neonatal (Fig. 3.4.8). En el capítulo de patología del desarrollo sexual (estados de ambigüedad genital o sexual) se insiste en este cuadro (véase cap 13.11).

Embriopatía por agentes antineoplásicos. Destaca la embriopatía por metotrexato (Milunsk y cols.), que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, dismorfia craneofacial y anomalías de extremidades. El cuadro clínico inicial fue relacionado con la aminopterina, por lo que también se denomina *síndrome de la aminopterina*. El metotrexato es su metil derivado, siendo las manifestaciones clínicas comunes para ambos. La dismorfia craneo-facial consiste en marcada hipoplasia del hueso frontal, parietales, temporales y occipital, amplias fontanelas



Figura 3.4.8. Virilización de un feto femenino por gestágenos.

y sinóstosis de las suturas coronaria y lambdoidea. La nariz es amplia y deprimida, los ojos son prominentes con epicanthus, existe micrognatia e hipoplasia de mandíbula, paladar hendido y baja implantación de pabellones auriculares. Las anomalías de extremidades más sobresalientes son: acortamiento, particularmente de antebrazos (meromelia), hipodactilia y pie equinovaro.

Embriopatía por agentes anticonvulsivantes. La *trimetadiona* ha sido la primera reconocida, produciendo en el 80% de las gestaciones abortos o neonatos malformados. La *embriopatía por trimetadiona y parametadiona* (German) presenta: anomalías de pabellones auriculares, fisura labial y palatina, malformaciones cardíacas, urogenitales, anomalías esqueléticas, retraso del crecimiento y deficiencia mental. El *síndrome fetal por hidantoína* (Meadow) aparece hasta en el 10% de los frutos de madres sometidas a tratamiento con hidantoína y consiste en alteraciones del crecimiento, anomalías craneo-faciales (fontanela anterior amplia, presencia de sutura metópica permeable, hipertelorismo, pabellones auriculares displásicos, fisura labial o palatina), hipoplasia de las falanges distales con uñas pequeñas, cardiopatía congénita y otras anomalías variables (hirsutismo, cuello corto, anomalías costales, sinus pilonidal). El *síndrome fetal por barbitúricos* tiene un patrón clínico poco característico, dado que las gestantes sometidas a esta medicación, además de barbitúricos, suelen asociar en su tratamiento otros antiepilépticos (hidantoínas, etc.). Las malformaciones son parecidas a la embriopatía por hidantoína. Desde 1982 se conoce la *embriofetopatía por ácido valproico* (Robert), siendo especialmente grave cuando la gestante ha recibido, además, hidantoína.

Síndrome warfarina. Aparece como consecuencia del tratamiento con anticoagulantes de las gestantes con prótesis valvulares cardíacas (Di Saia, 1966). La sintomatología consiste en: calcificaciones múltiples epifisarias, vertebrales y del cartílago nasal, asociadas a hipoplasia nasal con depresión de la raíz, obstrucción variable de vías respiratorias altas y retraso mental. Las anomalías esqueléticas son similares a las referidas para la condrodistrofia calcificante.

Síndrome alcohólico fetal. Puesto de nuevo de actualidad por Smith y otros, consiste en retraso del crecimiento pre y postnatal, deficiencia mental, microcefalia, hendiduras palpebrales pequeñas, hipoplasia mandibular, labio en boca de pescado, anomalías articulares, soplo cardíaco que tiende a desaparecer con la edad y macrodactilia del primer dedo del pie (Fig. 3.4.9). La causa directa radica en el etanol o uno de sus derivados, concretamente acetaldehído, con acción teratogénica directa. Esta toxicidad se vería reforzada por las perturbaciones enzimáticas propias del etilismo crónico. En algunos casos (Ballesta, Cruz) han sido descritas anomalías cromosómicas.



Figura 3.4.9. Síndrome alcohólico fetal.

DISRUPCIONES Y DEFORMIDADES

Complejo de disrupción por bandas amnióticas. La manifestación más importante se ha agrupado con el acróstico de complejo ADAM (deformidad amniótica, adherencias y mutilaciones). Pueden encontrarse: labio leporino, hendiduras faciales, hidrocefalia, microcefalia, encefalocele anterior, fisura palpebral colobomatosa, microftalmía, anoftalmía y opacidad corneal, onfalocele y gastrosquisis, pero destacan por su frecuencia las anomalías en extremidades inferiores, que oscilan desde amputaciones a constricciones en forma de anillo (véase cap. 3.10).

Deformidades. Son alteraciones congénitas de la forma o estructura de una región previamente desarrollada con normalidad, a diferencia de las malformaciones, que son errores primarios de la morfogénesis. La mayor parte afectan al sistema músculo-esquelético, por lo que se llaman *deformidades posturales congénitas*. Se unen frecuentemente con diversas malformaciones (7,6%). Incluyen los cuadros ya expuestos: *síndrome letal del pterygium múltiple*, secuencia de *hipoquinesialaquinesia fetal*, etc. Aparecen más frecuentemente en hijos de primigrávidas, oligohidramnios, presentación de nalgas, hipertensión materna y en RN de bajo peso (Fig. 3.4.10).

FETOPATÍAS

El período fetal se caracteriza por el rápido crecimiento corporal y por la diferenciación de órganos y tejidos ya formados previamente. Este ritmo rápido es especialmente intenso entre las 12 y 20 semanas de la gestación. Durante las últimas semanas de vida intrauterina se asiste a un incremento máximo del peso del feto, que es menos vulnerable a la acción de los diferentes agentes teratogénicos, pero éstos pueden interferir en el desarrollo del SNC, así como inducir la aparición de perturbaciones funcionales o morfológicas mínimas.

Causas de fetopatía. Incluyen: a) enfermedades fetales producidas por fármacos o agentes químicos, como mercuriales orgánicos, hidrocarburos clorados, quinina y otros; b) fetopatías infecciosas, ya que el 2% de los fetos se infectan intraútero y a las infecciones antiguas se añaden otras nuevas; c) metabolopatías (diabetes materna, malnutrición); d) inmunopatías, tanto por isoimmunización, como por autoinmunidad; e) enfermedades maternas diversas, como hemopatías, nefropatías, toxemia, hipertensión o endocrinopatías; f) drogas, tanto menores, como tabaco y alcohol, como "blandas" y "duras", causantes de malnutrición fetal, malformaciones y síndromes de abstinencia; g) otras afecciones, incluidas las radiaciones, las hemorragias, las anomalías posturales y los traumatismos físicos o psíquicos. Coinciden a grandes rasgos con las causas ya expuestas a propósito de la etiología general de la patología prenatal, por lo que no es preciso aquí un análisis detallado de ellos. En este período disminuye el líquido amniótico, lo que, junto con el rápido crecimiento fetal, facilita la lesión mecánica del feto. Como ya es sabido, en la práctica



Figura 3.4.10. Artrogriposis congénita múltiple.

no siempre es posible distinguir netamente entre embriopatía o fetopatía y sus respectivas consecuencias clínicas.

Fetopatías de origen infeccioso. La infección intrauterina puede originar distintas consecuencias: la reabsorción del producto durante el período embrionario, aborto, mortinato, malformación, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad y secuelas de infección postnatal crónica. Los distintos cuadros clínicos son estudiados en el capítulo dedicado a las infecciones neonatales (véase caps. 2.24 y 2.25). Las principales manifestaciones clínicas de los síndromes más típicos son expuestas según la etiología en los capítulos correspondientes. Aunque el feto puede responder a la agresión infecciosa con producción de IgM, sus tasas son insuficientes para evitar la enfermedad fetal. La respuesta de IgM fetal, sin embargo, puede ser utilizada en el período neonatal como indicadora de enfermedad infecciosa prenatal.

Fetopatía diabética. Estos neonatos son justamente considerados como "RN de riesgo elevado", ya que sin tratamiento correcto presentan una mortalidad perinatal que oscila del 10 al 20%. Su incidencia es del 1% de embarazos, correspondiendo un 0,6% a diabéticas gestacionales. Generalmente, serán neonatos de peso elevado, pero en la diabetes de los grupos D a F suele existir una insuficiencia placentaria que dará lugar a

Cuadro 3.4.7. Clasificación de White (revisada)

Diabetes gestacional	Tolerancia oral a la glucosa anormal Glucemia mantenida sólo con dieta Dieta insuficiente; requieren insulina
Clase A	Dieta sólo, cualquier duración y edad de comienzo
Clase B	Edad de comienzo, 20 o más años Duración menor de 10 años
Clase C	Edad comienzo, 10-19 años o duración, 10-19 años
Clase D	Edad comienzo menor de 10 años, duración, más de 20 años. Retinopatía o hipertensión (no preeclampsia)
Clase R	Retinopatía proliferativa o hemorragia vítrea
Clase F	Nefropatía con proteinuria mayor de 500 mg/día
Clase RF	Coexisten criterios para clases R y F
Clase H	Alteración cardíaca arteriosclerótica clínicamente evidente
Clase T	Antecedente de trasplante renal

niños “normales” o a RN de bajo peso. En este sentido, White sugirió una clasificación basada en la gravedad de la diabetes de la gestante. El Cuadro 3.4.7 analiza dicha clasificación. Interesan los *factores de mal pronóstico para el feto*: a) pielonefritis; 2) precoma o acidosis grave; 3) toxemia; y 4) “madres negligentes”, que no han seguido durante el embarazo el régimen recomendado. El feto es sometido intraútero al efecto adverso del nivel, generalmente elevado, de glucosa en sangre materna, lo que determina un hiperinsulinismo secundario. Éste producirá disminución de la calidad del surfactante pulmonar y del fosfoglicerol y un aumento de peso, ya que el crecimiento a esta edad depende de la insulina. El hijo de diabética es más obeso que edematoso y el acúmulo de grasa es favorecido por el hiperinsulinismo. Actualmente se admite la existencia conjunta de *hiperinsulinismo* y *depleción de epinefrina*, lo que permite explicar la macrosomía y las alteraciones metabólicas. Además, la madre con hiperglucemia posee elevadas cantidades de glicohemoglobina (HbA_{1c}), que comporta una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, eliminándose menos oxígeno a nivel tisular. Esta hipoxemia relativa crónica puede ser la causa de la poliglobulia en el hijo de diabética. El parto prematuro, la insulina y antidiabéticos orales, así como factores genéticos asociados a la diabetes materna, pueden intervenir en la patología.

Clínica de la fetopatía diabética. El Cuadro 3.4.8 resume sus principales características morfológicas, clínicas y bioquímicas. Hay que destacar la *hipoglucemia*, que aparece en más del 50% de los niños y alcanza su máxima intensidad hacia la hora y media o dos horas del nacimiento. La intensidad, que puede llegar a cero, depende del grado de hiperinsulinismo secundario, relacionado con la gravedad de la diabetes materna. Cursa con manifestaciones clínicas variables: convulsiones, crisis de apnea, hipotonía, letargia, rechazo del alimento, respiración jadeante e irregular, llanto débil, cianosis y nistagmus rotatorio, pero debe tenerse en cuenta que la hipoglucemia intensa a veces cursa de un modo asintomático, siendo capaz de producir daño cerebral irreparable. La *hipocalcemia* suele manifestarse hacia el segundo o tercer día de vida. En su desencadenamiento intervienen varios factores, si bien el más importante es el hipoparatiroidismo transitorio, derivado del hiperparatiroidismo materno. Las manifestaciones clínicas son también diversas: convulsiones, sobresaltos, hiperexcitabilidad, hipertonía muscular, crisis de apnea y cianosis, edemas, distensión abdominal y vómitos. Debe citarse la tendencia a la *hiperbilirrubinemia*, a la *eritroblastosis*, a la *acidosis de tipo mixto*, a la *poliglobulia* (que puede predisponer al padecimiento de *trombosis venosa renal*) y la presencia de malformaciones congénitas asociadas (presentes en el 6,4% de los casos), especialmente cardíacas (defectos septales ventriculares, transposición de los grandes vasos), anomalías aórticas y espinales (hemivértebras, síndrome de regresión caudal). La *enfermedad de la membrana hialina* es frecuente, en parte por su prematuridad y también por la defectuosa síntesis de surfactante (no en cantidad, sino en calidad). En este caso la relación L/E puede ser errónea para evaluar la madurez fetal. Las *infecciones* son frecuentes por su

Cuadro 3.4.8. Clínica de la fetopatía diabética

Aspecto general	Macrosomía. Facies cushingoide Abundante panículo subcutáneo Aspecto pletórico
Sistema nervioso	Hipotonía. Escasa motilidad Somnolencia
Alteraciones orgánicas	Hepatomegalia. Esplenomegalia Cardiomegalia Distrés respiratorio Malformaciones congénitas Trombosis venosa renal
Trastornos metabólicos	Hipoglucemia. Hipocalcemia Hiperbilirrubinemia. Acidosis
Otra patología	Infección. Poliglobulia

inmadurez y la alta incidencia en la madre de infecciones urinarias con o sin pielonefritis. También puede existir *miocardosis* o *miocardiopatía hipertrófica*.

Diagnóstico. Se basa en los antecedentes, el aspecto clínico del niño, la aparición de complicaciones y, si es posible, la dosificación de insulina fetal que estará elevada (superior a 10 µU/mL). Otros exámenes complementarios a solicitar son glucemia repetida (1/2, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48 h, y después diaria durante los tres o cuatro primeros días), calcemia y hematocrito. Debe efectuarse el diagnóstico diferencial con las restantes causas de RN de peso elevado.

Pronóstico. Es elevada la mortalidad del hijo de diabética según su edad gestacional desde un 58% en los menores de 32 semanas de gestación hasta un 5% con edad gestacional entre 36 y 37 semanas. También influye el tipo de diabetes materna, siendo la mortalidad del 0% en el A, para ascender al 9% en el D y al 13% en el E y el F. El peso y la talla tenderán a normalizarse, aunque en ocasiones el niño permanecerá en percentiles elevados. El desarrollo mental se efectuará normalmente, si el niño no ha sufrido insultos neurológicos intraútero (cetoacidosis materna, hipoglucemia fetal) o tras el parto (traumatismo obstétrico, hipoglucemia). Sobre el posterior desarrollo de diabetes infantil por agotamiento intraútero del páncreas no se ha llegado a un acuerdo unánime.

Tratamiento. Toda mujer con *hijos macrosómicos* en partos anteriores es sospechosa de padecer diabetes o, al menos, diabetes gestacional y debe ser convenientemente estudiada. La diabetes con glucemia normal en ayunas, pero con las pruebas de tolerancia oral de glucosa (test de Sullivan) alteradas (grupo A o diabetes gestacional), se puede controlar únicamente con dieta adecuada. Debe ser *vigilada* estrechamente, determinando los niveles de glucemia en ayunas cada 2-4 semanas, y el parto no precisa inducción precoz. A partir de las 40 semanas se valorará diariamente el *estriol urinario*. Si se presume un feto macrosómico se practicará cesárea electiva. En las diabéticas insulínoddependientes (grupos B a F) debe controlarse el estriol urinario semanalmente a partir de las 30 semanas de gestación, hasta la 34ª semana. Entonces se ingresará y colocará en reposo, valorando diariamente el estriol urinario y semanalmente un test de bienestar y amniocentesis para conocer la madurez fetal. Cuando se presume que el feto es maduro se inducirá el parto, a no ser que la existencia de macrosomía aconseje cesárea. Mientras no se demuestre la ausencia de efectos teratógenos en los antidiabéticos orales, estas madres deben ser tratadas únicamente con *insulina* durante el embarazo. Es muy importante mantener un nivel constante en la glucemia materna, para evitar los graves efectos, hasta la muerte intraútero, de las hipoglucemias fetales consecutivas a respuestas insulínicas.

Pauta terapéutica. Consta de: 1) *cuidados generales*. Colocar en incubadora y alimentar precozmente. Siempre que sea posible se inicia la alimentación oral, con suero glucosado a las 3-6 horas de vida y a las 12 horas con fórmula adaptada; 2) *vigilancia y corrección de las alteraciones metabólicas*: a) *glucemia*. Se administrará glucosa EV desde el momento del nacimiento, utilizando suero glucosado al 10% a dosis de

75 mL/kg y día, añadiendo de 3 a 6 mEq/kg de cloro y sodio a partir del 3er día de perfusión. Cuando la glucemia es inferior a 20 mg% y el niño presenta clínica, se administrará rápidamente suero glucosado hipertónico al 33% a dosis de 3 mL por kg de peso y se aumenta la concentración de glucosa en la perfusión al 15%. Algunos autores consideran contraindicada la administración EV de glucosa hipertónica, por la grave hipoglucemia que puede originarse como rebote. Esto se puede subsanar, en parte, perfundiendo a continuación suero glucosado al 15% y a ritmo rigurosamente constante; es prudente abstenerse de administrar suero glucosado hipertónico si el niño, a pesar de presentar una glucemia inferior a 20 mg%, no acusa clínica alguna. La supresión de la glucosa debe ser lenta y durante los primeros días de vida se aconseja dar biberones con suero glucosado al 5%. En casos rebeldes es preciso recurrir a los *corticoides* (hidrocortisona: 5 mg/kg/12 h) o ACTH (4 U/kg/12 h), al *glucagón* (300 µg/kg, que puede repetirse a las 2 horas) o a la *adrenalina*: se inyectará subcutáneamente y diluida a 1/10, siendo la dosis recomendada de 0,05 mL/kg/6 horas de la solución al 1/1.000; b) *calcemia*. Siempre que sea inferior a 7 mg/100 mL debe corregirse. Se emplea gluconato cálcico al 10% a dosis de 1-2 mL/kg de peso por vía EV y administración lenta si hay clínica, o por vía oral cuando ésta no existe, repitiendo mientras persiste la hipocalcemia; c) *acidosis*. Corregirla en caso necesario con bicarbonato; 3) *complicaciones*. Es obligado detectar su posible aparición para aplicar el correspondiente tratamiento de la ictericia, poliglobulia, infección y distrés respiratorio.

Hijo de madre drogadicta. Si las madres consumen drogas (heroína, metadona, fármacos, alcohol), los fetos deben ser considerados como de “alto riesgo” (véase cap. 2.8). La heroína frena el crecimiento fetal por disminuir el número total de células y acortar la gestación. Estos fetos tienen, además, más probabilidades de adquirir infecciones intrauterinas. Según Delgado Rubio (1987), los hijos de madres heroínómanas presentan retraso del crecimiento (42%) y microcefalia (30%). El síndrome fetal de “supresión” o “abstinencia” durante el período neonatal es frecuente: hiperactividad generalizada, irritabilidad, sueño alterado, regurgitaciones, pobre ganancia de peso, distermia, hiperhidrosis. Es necesario descartar SIDA y enfermedades de transmisión sexual.

Enfermedad de Minamata. Descrita por Matsumoto y cols. (1965) en RN de madres alimentadas durante la gestación con pescados que contenían niveles anormalmente elevados de mercuriales orgánicos, su denominación se debe a la localización geográfica inicial en la bahía japonesa de Minamata. Con posterioridad esta fetopatía ha sido comprobada en otros países. *Sintomatología*: parálisis cerebral congénita con retraso mental y alteraciones motoras, asociada a ceguera y trastornos morfológicos mínimos. Los síntomas neurológicos (piramidales y extrapiramidales) son de carácter estacionario, si bien parecen más ostensibles al final del primer año de vida extrauterina. *Diagnóstico*: datos epidemiológicos, familiares y clínicos, confirmando las cifras elevadas de mercurio en cabello, sangre y orina. *Tratamiento*: sintomático y rehabilitador.

Fetopatía por bifenoles policlorados. Los compuestos organoclorados son contaminantes ambientales de amplio uso. Entre ellos se encuentran DDT, BHC y PCB (bifenol policlorado), que pueden afectar a los alimentos, incluida la leche de mujer. Los hidrocarburos clorados persisten en el ambiente, se almacenan en el tejido adiposo de los mamíferos y son metabolizados lentamente. Por el contrario, otros insecticidas peligrosos, como los fosfatos orgánicos y los carbamatos, que tienen acción anticolinesterasa, son rápidamente metabolizados y eliminados por los tejidos de los mamíferos, permaneciendo durante poco tiempo en el ambiente. *Sintomatología*: erupción tipo acné en la piel de la cara, cuello y tórax, pigmentación de uñas o encías, trastornos visuales, hipermia conjuntival y de otras mucosas, caries dental, cefalalgias, dolor abdominal y pérdida de peso. También son frecuentes en niños las infecciones del aparato respiratorio, retraso del crecimiento y anomalías del sistema esquelético. El feto presenta peso bajo para la edad gestacional, pigmentación de la piel bronceada oscura con descamación, hipertrofia gingival con dientes congénitos y calcificaciones craneanas. *Otros síntomas*: anillo corneal coloreado, fontanelas y suturas amplias, exoftalmos, secreción conjuntival, edema palpebral, talón prominente, hepatomegalia dura y fiebre variable. *Diagnóstico*: faltan malformaciones. Elevación de las transaminasas GOT y de la fosfatasa alcalina; presencia sérica de una betalipoproteína anormal, expresión de la afectación hepática.

Otras fetopatías. Los trastornos hemorrágicos *antepartum* (maternos y fetales), la enfermedad hemolítica fetal por incompatibilidad Rh, el RN de bajo peso por retraso del crecimiento intrauterino y otras afecciones son objeto de estudio en los capítulos correspondientes de neonatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29: 357-72.
- Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004; 113 (Suppl 4): 957-68.
- Bueno Sánchez M. Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos. Madrid: Ergon, 1996.
- Bueno Sánchez M, Pérez González J. Patología prenatal. Embriofetopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más bibliografía de años anteriores).
- Cruz Hernández M, Bosch Hugas J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Ed. Espaxs, 1998. p. 18 y 553.
- Hanson JW. Human teratology. En: Rimoin DL et al. Principles and practice of medical Genetics. 3ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997.
- Pérez-González JM, Samper MP, Ventura MP. Nutrición materna y teratogenicidad. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-González JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2000.
- Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2001.

3.5 Diagnóstico y tratamiento prenatal

A. Albert, A. Vela, L. Morales-Fochs

El diagnóstico prenatal constituye el conjunto de procedimientos que permiten conocer el estado de salud del feto en distintos momentos de su desarrollo. Las dificultades en acceder al feto han hecho que técnicas que, en otra rama de la medicina, difícilmente se reunirían en un

epígrafe común (técnicas de imagen, técnicas de obtención de muestras orgánicas, bioquímica, genética) en perinatología sí lo hagan. Desde hace unos años, el diagnóstico prenatal ha experimentado un gran desarrollo, pero todavía se trata de una forma de hacer medicina muy limitada por la inaccesibilidad del paciente y el riesgo que para él supone la aplicación de determinados procedimientos. Por otra parte, entre el 20 y el 25% de la mortalidad perinatal es atribuible a las anomalías congénitas, y sólo es posible detectarlas mediante los procedimientos de diagnóstico prenatal. El diagnóstico prenatal resulta útil para: el seguimiento de la gestación; plantear posibles terapias médicas o quirúrgicas fetales; poder dar información a los padres respecto a las características de la salud del feto y su pronóstico, que les permita tomar decisiones; determinar, si es preciso, el momento de la extracción fetal; prever posibles complicaciones en el momento del parto; planear la asistencia neonatal adecuada; posibilidad de recurrencia en futuras gestaciones. Las

Cuadro 3.5.1. Estudio de la morfología fetal

Región	Edad	Objetivo	Hallazgos patológicos
Cabeza	> 12 sem	Calota, simetría ventricular	Anencefalia, holoprosencefalia, encefalocele
	> 18 sem	Calota, ventrículos, fosa posterior	Encefalocele, agenesia de cuerpo calloso, Arnold Chiari, Dandy Walker
Cuello	8-13 sem	Descartar edema nuchal	Sonolucencia nuchal (puede sugerir cromosomopatía)
	> 20 sem	Descartar masas quísticas	Linfangioma, teratoma
Tórax		Simetría mediastino	Hernia diafragmática
		Pulmones homogéneos	Malformación adenomatoidea quística, secuestro, agenesia traqueal o bronquial
Corazón		Sección tetracameral	Defectos del septo, hipoplasia, atresia cavidades, anomalías de la implantación valvular (canal A-V)
		Sección tractos de salida	Anomalías tractos de salida (hipoplasia/atresia arteria pulmonar, transposición grandes arterias)
Abdomen	> 13 sem	Pared abdominal	Onfalocele, gastrosquisis
	> 18 sem	Cámara gástrica, intestino Hígado, masas o quistes	Cámara gástrica vacía o ausente, atresia esófago tipo I, estómago desplazado (hernia diafragmática), dilatación de asas Hepatomegalia, calcificaciones, quistes (ovario), tumores congénitos
Sistema urinario	> 22 sem	Riñones, ecoestructura	Agenesia, pielectasia, hidronefrosis, poliquistosis, displasia renal multiquística
		Vejiga, volumen líquido amniótico	No se llena + anhidramnios (no hay función renal), no se localiza (extrofia vesical)
Músculo-esquelético		Identificar huesos largos, manos y pies	Reducción de extremidades, malposición, anomalía de un radio
		Motilidad	Miopatías, artrogriposis

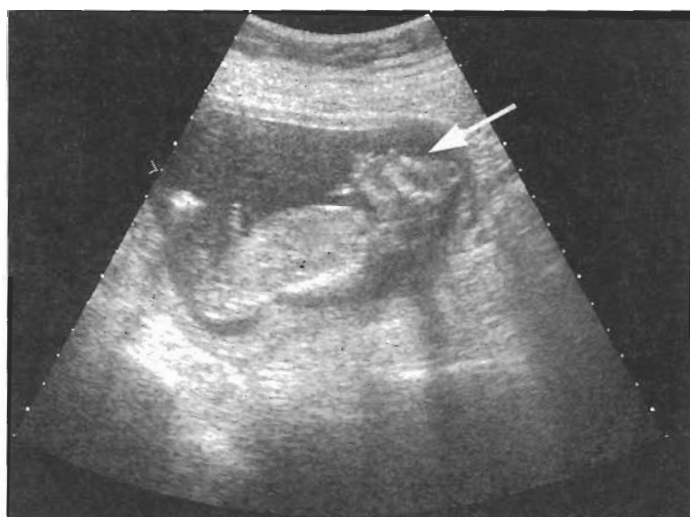


Figura 3.5.1. Sección longitudinal de feto anencéfalo de 12 semanas. Ausencia de calota (flecha).



Figura 3.5.2. Sección coronal de polo cefálico de feto de 13 semanas. Fusión anterior de ambos ventrículos. Holoprosencefalia alobar (flecha).

definiciones y conceptos básicos han sido expuestos en el tema precedente (véase cap. 3.4).

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Ecografía

La ecografía, como método de diagnóstico por la imagen o como procedimiento de apoyo para otras técnicas (obtención de muestras), es fundamental en el diagnóstico prenatal. Mediante ella se puede acceder a la imagen del feto y sus anejos y conseguir varios objetivos:

Fijar la edad gestacional. Se realiza mediante la biometría precoz y, a ser posible, la medición de la longitud craneocaudal del feto entre las semanas 8ª y 13ª.

Determinar la vitalidad fetal. Es posible valorar la frecuencia cardíaca, los movimientos fetales corporales y respiratorios, la cantidad de líquido amniótico como indicador de la normalidad en el proceso de recambio (orina fetal y deglución) y mediante las técnicas de Doppler conocer la circulación fetal y la placentaria.

Estudiar la morfología fetal

Se resume en el Cuadro 3.5.1:

Cabeza. La calota se identifica a partir de la semana 12ª, momento en que ya se pueden valorar los dos ventrículos laterales, ocupados en estos momentos casi al completo por los plexos coroideos. Se evalúa la

simetría de los hemisferios. Se puede identificar la ausencia de la calota en los casos de anencefalia (Fig. 3.5.1), así como anomalías graves: holoprosencefalia alobar (Fig. 3.5.2), encefaloceles importantes.

A las 18-20 semanas se puede valorar: la integridad de la calota fetal, descartando soluciones de continuidad (encefalocele). Los talámos, que se hallan fusionados en alteraciones de línea media como la holoprosencefalia. El *cavum* del *septum pellucidum*, no visible en la agenesia total del cuerpo calloso. El tamaño de los ventrículos: la medición del atrio ventricular (unión del asta posterior y lateral) nunca ha de ser superior a 10 mm. El aumento (ventriculomegalia) es indicación de estudiar de forma focalizada el resto del SNC, si es preciso con la ayuda de RM, y realizar estudios serológicos para descartar infecciones que cursan con hidrocefalia (CMV). El cerebelo con sus dos hemisferios: la fosa posterior no debe superar los 10 mm. La disminución del tamaño de la fosa posterior se suele corresponder con la herniación posterior del cerebelo (síndrome de Arnold Chiari), que se conoce también en la literatura con el nombre de "signo de la banana" por el aspecto ecográfico, y que se asocia a defectos del canal medular aunque puede presentarse de forma aislada. El aumento en el diámetro anteroposterior de la fosa posterior (> 10 mm) se corresponde con anomalías del tipo Dandy Walker, de pronóstico incierto, dependiente de la presencia de anomalías asociadas.

Cuello. Se valora en secciones longitudinales y transversas, descartando la presencia de masas quísticas o sólidas (linfangiomas, teratomas). La sonolucencia nuchal sugiere cromosomopatía.

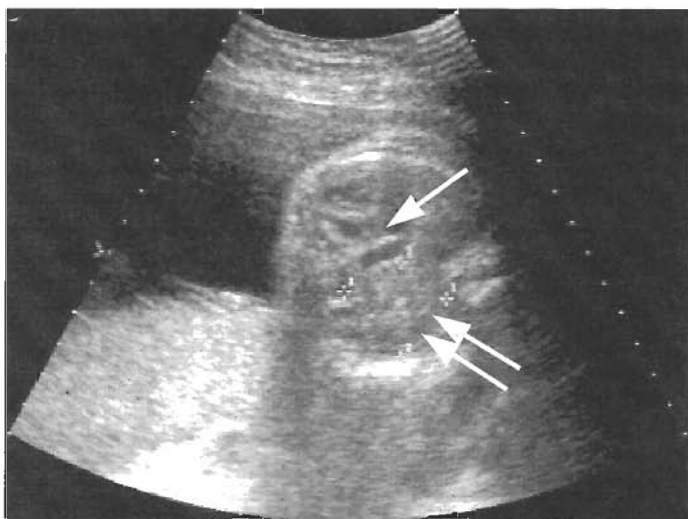


Figura 3.5.3. Sección transversa de tórax fetal (26 semanas) con desplazamiento del corazón (flecha) y presencia intratorácica de asas intestinales y del hígado en una hernia diafrágica (doble flecha).



Figura 3.5.4. Corte tetracameral de feto de 20 semanas con canal auriculoventricular (flecha).

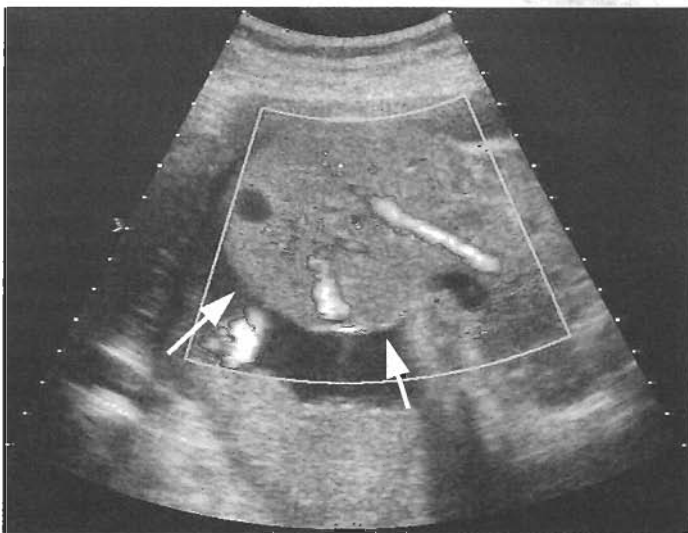


Figura 3.5.5. Onfalocelo. Masa ecogénica conteniendo hígado y asas intestinales con inserción apical del cordón umbilical (flecha).

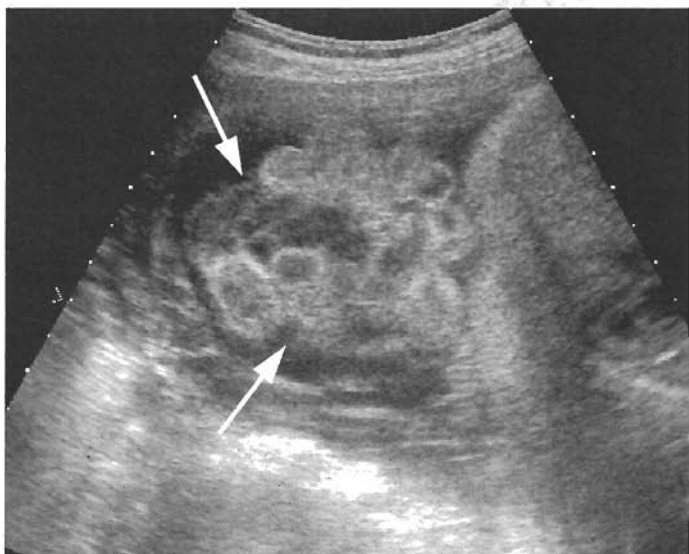


Figura 3.5.6. Gastrosquisis. Asas intestinales exteriorizadas, libres en el líquido amniótico (flecha).

Tórax. Se aprecia claramente la simetría del mediastino con el corazón orientado hacia la izquierda, la homogeneidad de los campos pulmonares y la ausencia de imágenes irregulares o eonegativas yuxtacardíacas, que desplazan el mediastino. Las entidades más frecuentes son:

Hernia diafrágica (Fig. 3.5.3) que puede comprometer el desarrollo del pulmón causando la aparición de hipoplasia pulmonar. Presenta una mortalidad perinatal cercana al 50%.

Anomalías estructurales en el pulmón. **Malformación adenomatoides quística:** se aprecian formaciones quísticas de diverso tamaño en uno o más lóbulos pulmonares. Si no produce desplazamiento mediastínico, no se asocia a otras anomalías ni causa *hydrops* fetal, tiene buen pronóstico e incluso puede regresar. **Secuestro pulmonar:** formación hipercoica intra o extrapulmonar que presenta una vascularización anómala, valorable mediante el Doppler color y que suele provenir directamente de la aorta. No suele asociarse a otras anomalías. **Atresia bronquial o traqueal:** observable por el aumento de líquido en el territorio pulmonar afectado con el aumento consiguiente de la ecogenicidad pulmonar. La atresia traqueal requerirá completar el estudio mediante RM para valorar su entidad anatómica y las posibilidades de corrección inmediata neonatal.

Corazón. Se evalúa mediante ecocardiografía, efectuada siempre por médicos experimentados y con aparatos de alta resolución. Se identifica el tabique interventricular e interauricular, con el orificio de Botal y las válvulas auriculoventriculares. Se valora la simetría de las cavidades y la morfología característica de los ventrículos. En esta sección se pueden diagnosticar la hipoplasia o la atresia de cavidades, la repercusión de algún obstáculo en los tractos de salida con aumento retrógrado de cavidades, y la anomalía de la implantación valvular: canal auriculoventricular (Fig. 3.5.4), o anomalía de Ebstein entre otras. Desde el diafragma fetal y basculando el transductor en dirección cefálica se puede apreciar el cruce de los tractos de salida de la arteria aorta y pulmonar, descartando asimetrías en su diámetro y la transposición de grandes arterias, que se identifica por hallar los dos tractos de salida en paralelo.

Abdomen. Se explora en secciones longitudinales y axiales, apreciando: la integridad de la pared abdominal descartando soluciones de continuidad. Es posible observar onfalocelo (Fig. 3.5.5) con inserción apical del cordón y contenido exteriorizado recubierto por membrana, que puede incluir hígado. Se asocia a cromosomopatía hasta en un 30%. En la gastrosquisis (Fig. 3.5.6), sin embargo, el defecto de la pared abdominal es lateral respecto a la inserción del cordón y no hay membrana que recubra las vísceras. **Estómago:** visible como una formación eonegativa (lleno de líquido deglutido) en situación izquierda. No se iden-

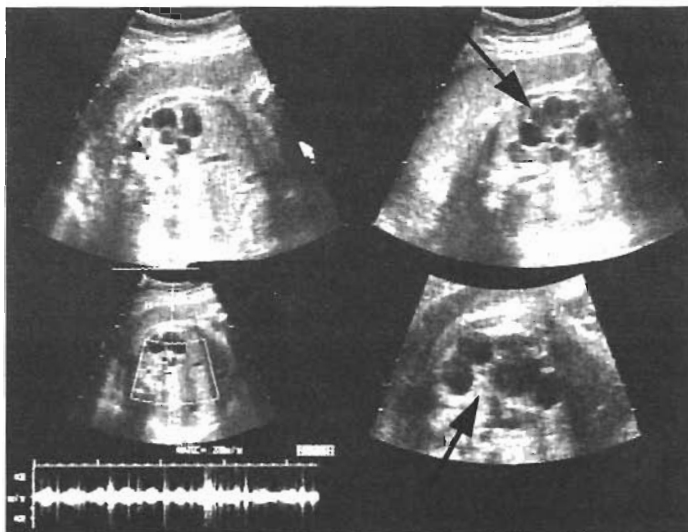


Figura 3.5.7. Displasia renal multiquistica. Formaciones econegativas renales no comunicadas entre sí (flecha).

tifica en la atresia de esófago sin fístula traqueoesofágica (tipo I) y se halla aumentado en la atresia duodenal y otras distales. *Hígado y vesícula*: descartando hepatomegalia o calcificaciones. *Asas intestinales*: se aprecian como una masa discretamente hiperecoica y, en casos de estenosis o atresia, se halla dilatación proximal, e incluso peristaltismo aumentado con signos de lucha.

Sistema urinario. Los riñones son visibles a ambos lados de la columna, con las pirámides de base cortical y la pelvis renal. Su no visualización llevará al diagnóstico de agenesia uni o bilateral. La agenesia bilateral lleva consigo la secuencia Potter, con mortalidad neonatal en todos los casos (véase cap. 3.10). El diámetro de la pelvis renal no debe ser superior a 4 mm en el segundo trimestre ni a 7 mm en el tercero. Por encima de 10 mm de diámetro anteroposterior de la pelvis renal se considera hidronefrosis. En casos de dilatación piélica es imprescindible la valoración del parénquima –que no debe presentar aumento en la ecogenicidad– y de la cantidad de líquido amniótico, que será un indicador fiable de funcionalismo renal global. La presencia de alteraciones en el parénquima orienta hacia diagnósticos de patología quística renal:

- Poliquistosis, con riñones aumentados de tamaño y pequeños quistes que dan un aspecto hiperecoico. Procesos con patrón de herencia conocido y diferente repercusión en el funcionalismo renal.
- Displasia renal multiquistica (Fig. 3.5.7) (bilateral en el 15%) con presencia de riñones grandes, con quistes no comunicados. Constituida por tejido renal no funcionante.

La vejiga se aprecia como una formación econegativa en la pelvis. Su identificación es mejor al aplicar el Doppler color e identificar las dos arterias ilíacas internas simétricamente, que son las aferentes del cordón en la vida fetal. Cuando existe una única *arteria umbilical* (Fig. 3.5.8) sólo se aprecia una arteria ilíaca interna. La constatación de la vejiga y su secuencia llenado-vaciado garantiza el funcionalismo de al menos un riñón. No se visualiza en casos de agenesia renal bilateral o malformaciones específicas como la extrofia vesical.

Sistema musculoesquelético. En las extremidades es preciso identificar la presencia de todos los huesos largos y la normalidad de su posición. La malposición de los pies puede ser aislada o estar asociada a otras anomalías. Ha de explorarse la motilidad de las extremidades, descartando miopatías y alteraciones como la artrogriposis.

Fiabilidad de la ecografía

El progreso técnico de los transductores y sistemas de integración de las imágenes ecográficas y la enorme experiencia acumulada ya, junto con su escasa invasividad, convierten la ecografía en el método número 1 de diagnóstico prenatal. Sin embargo, conviene recordar que, en un amplio estudio multicéntrico, la sensibilidad global para 11 anomalías

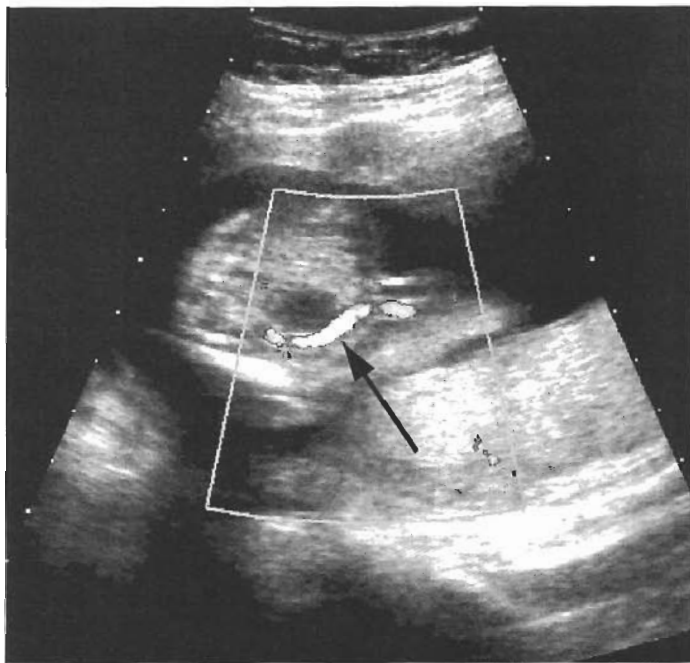


Figura 3.5.8. Arteria umbilical única. Vejiga urinaria con una sola arteria ilíaca interna rodeándola (flecha).

estructurales mayores no superó el 70% y, aunque la impresión es que estos datos se han mejorado y seguirán mejorando, conviene tenerlos en cuenta para conocer las posibilidades del procedimiento.

OTROS PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Desde hace algunos años es posible disponer de secuencias RM rápidas que permiten estudiar al feto con inocuidad. Se ha mostrado de utilidad para el estudio del SNC y de algunas estructuras, como el esófago y la tráquea, que no son visibles por ecografía. Es un complemento diagnóstico que por el momento no sustituye la ecografía pero que, con el progresivo avance en la adquisición de las imágenes y el abaratamiento de la prueba, puede ser de creciente utilidad. Es de mucho valor en el estudio de las anomalías del SNC detectadas por eco, en el estudio de la hernia diafragmática (Fig. 3.5.9) y en casos de duda diagnóstica por ecografía. Requiere un equipo pluridisciplinar de técnicos, radiólogos y ecografistas obstétricos para obtener los máximos beneficios.

TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS FETALES

Amniocentesis

Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción transabdominal. Se realiza a partir de la semana 15ª (la práctica de amniocentesis más precoces se ha abandonado por el aumento de morbilidad y los malos resultados de aquella). La punción, guiada por ecografía, intenta evitar la placenta y el feto. Del líquido obtenido se realiza: análisis bioquímico, cultivo celular para estudio del cariotipo y análisis molecular. En el segundo trimestre la amniocentesis se realiza casi exclusivamente para cultivo celular y estudio del cariotipo, que se obtiene al cabo de 2-3 semanas. Es posible, mediante técnicas de biología molecular (PCR y FISH), la determinación en 24 horas de la normalidad numérica de los cromosomas sobre los que asientan el mayor número de aneuploidías: X, Y, 13, 18 y 21. En el tercer trimestre, además del estudio genético que es posible realizar, la aplicación más usual es la determinación de fosfolípidos de origen pulmonar para asesorar la madurez funcional del pulmón. El riesgo de pérdida fetal atribuible al método se establece en las distintas estadísticas entre el 0,5 y el 1% de los procedimientos. Existe también el riesgo de sensibilización en pacientes Rh negativas, por lo que se administra gammaglobulina anti-D.

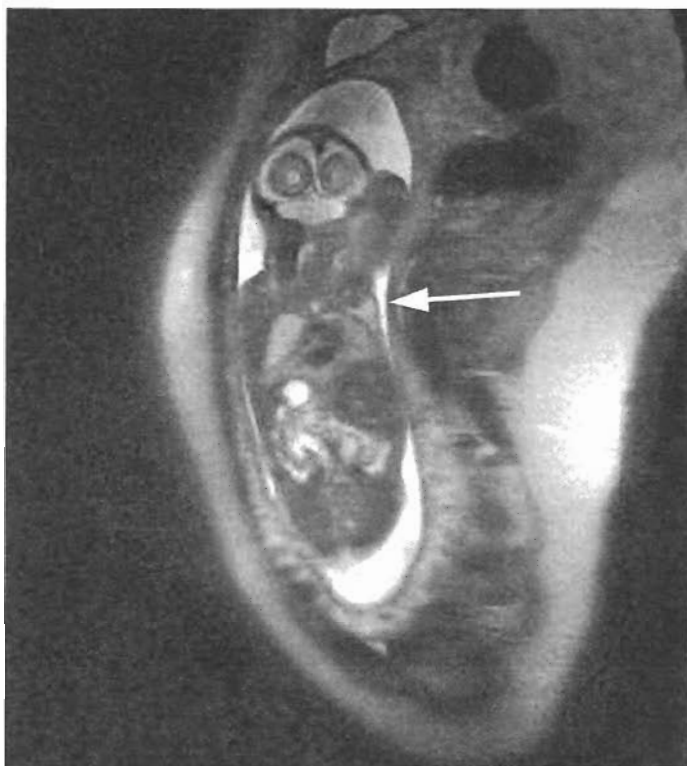


Figura 3.5.9. RM. Feto de 20 semanas con presencia de asas intestinales intratorácicas (flecha) y desplazamiento mediastínico (hernia diafragmática).

Biopsia de vellosidades coriales

La biopsia de las vellosidades se practica por vía transabdominal mediante punción con aguja, control ecográfico y aspiración de vellosidades, o por vía transcervical también con control ecográfico y mediante una pinza especial. Se comprueba con microscopio de bajo aumento y en un medio de cultivo la presencia de vellosidades. Se puede obtener el cariotipo en 48 horas. Es posible su práctica a partir de la semana 9,5 aunque habitualmente se hace a las 11-12 semanas.

Las *pérdidas fetales* atribuibles al método son superiores a las de la amniocentesis (1-2,5%). La realización muy precoz se ha asociado a una mayor incidencia de anomalías de extremidades, por lo que no se recomienda antes de la semana 11ª. Existe también el riesgo de isoinmunización en pacientes Rh negativas. Es frecuente la presencia de *mosaicismos*, con líneas celulares diferentes en la placenta y en el feto, que requieren la confirmación mediante amniocentesis o estudio de sangre fetal.

Funiculocentesis

La extracción de sangre fetal por punción del cordón (cordonocentesis) bajo control ecográfico permite obtener un cariotipo fetal seguro y en un corto período de tiempo. Otras indicaciones son: estudio de la anemia fetal y la transfusión fetal, diagnóstico de infecciones como toxoplasmosis y parvovirus B19. Hoy en día existe la tendencia a *restringir la funiculocentesis* por la tasa de pérdidas fetales, que se sitúa en alrededor del 4%.

Obtención de células fetales en sangre materna

Existen procedimientos desarrollados que permiten aislar las escasas células fetales que circulan normalmente en sangre materna y proceder a su estudio citológico y mediante cultivo, con obtención del cariotipo y de información mediante técnicas de biología molecular. Las dificultades técnicas y lo costoso del procedimiento hacen que por el momento su uso pueda considerarse experimental, aunque su desarrollo es prometedor y puede cambiar las estrategias de diagnóstico prenatal de las aneuploidías. En nuestro medio es posible ya la determinación del grupo sanguíneo del feto en células fetales obtenidas en sangre materna en casos de isoinmunización.

Cuadro 3.5.2. Cribado bioquímico prenatal

Patología	AFP	Estriol	HCG
Defectos del tubo neural	Aumentada	Normal	Normal
Trisomía 21	Baja	Bajo	Aumentado
Trisomía 18	Baja	Bajo	Bajo
Gestación múltiple	Aumentada	Normal	Aumentado
Muerte anteparto	Aumentada	Bajo	Bajo



Figura 3.5.10. Translucencia nual en el estudio ecográfico (flecha).

Fetoscopia

Constituye un antiguo procedimiento pero con difusión nueva y creciente en la actualidad con fines terapéuticos. Los primeros procedimientos se realizaron en 1954 mediante instrumentos de grueso calibre y a pacientes que iban a abortar. En la década de 1970, Hobbins, Mahoney y Rodeck y Campbell perfeccionan la técnica para obtención de muestras de sangre fetal y biopsias de piel e hígado. El procedimiento fue casi abandonado por la menor complicación de la obtención ecoguiada de las muestras fetales. A partir de 1990 Hobbins retoma el procedimiento. En 1993, Quintero y otros revisan su aplicación clínica como procedimiento terapéutico, de modo particular en la ablación de comunicaciones vasculares en el síndrome de transfusión feto-fetal.

Procedimientos de screening o cribado

Screening bioquímico del segundo trimestre. Con la combinación de la determinación de alfa-fetoproteína, β -HCG y estriol, aumenta la sensibilidad y especificidad para la detección de algunas anomalías (Cuadro 3.5.2). Para un índice del 5% de falsos positivos, se acepta una sensibilidad del procedimiento del 60 al 65%.

Se realiza una determinación entre las semanas 14ª y 17ª, que permite informar sobre un índice de riesgo para síndrome de Down y defectos del tubo neural, que ayude a decidir si se somete a pruebas invasivas para establecer un diagnóstico definitivo.

Screening bioquímico del primer trimestre. Desde hace ya algunos años y con vistas a realizar un diagnóstico más exacto y precoz, se han implementado programas de despistaje del primer trimestre, basados en determinaciones bioquímicas de β -HCG libre y proteína plasmática -A (PAP-A) y su relación con la medida ecográfica de la sonolucencia nual por ecografía (Fig. 3.5.10). Estudios multicéntricos coordinados por la *Fetal Medicine Foundation* refieren que utilizando la hiperlucencia nual se identifican el 76,8% de fetos afectados de síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 4,2%; combinado con la determinación de

β -HCG libre y proteína plasmática la tasa de detección es del 87%, con un 5% de falsos positivos. En la actualidad la tendencia es realizar el *despistaje combinado bioquímico y ecográfico* en el primer trimestre, con un aumento en las tasas de diagnóstico y disminución del número de procedimientos agresivos, con la consiguiente disminución de pérdidas fetales.

CIRUGÍA FETAL

La cirugía fetal es un concepto relativamente nuevo (25 años). Es una cirugía ultraagresiva porque afecta a una persona que no está enferma —la mujer embarazada— para tratar a un paciente que aún no tiene entidad reconocida —el feto—. Todavía no está claro el papel que la cirugía fetal tendrá en el futuro. La opinión de los cirujanos pediatras va desde el optimismo de algunos, que piensan que todas las malformaciones congénitas se diagnosticarán y se tratarán antes de nacer con mejor resultado que después, hasta el escepticismo de otros, que creen que no está justificado destinar tanto esfuerzo y dinero a tratar enfermedades poco frecuentes con un método cuyo beneficio aún no está constatado.

El feto como paciente

La idea del feto como paciente es muy reciente en la historia de la medicina. El desarrollo de aplicaciones médicas de la informática, en concreto en técnicas de la imagen no agresivas como la ecografía, la eco-Doppler y la RM, ha abierto la puerta a la exploración del feto. De forma paralela, el progreso de la genética y la biología molecular pone en la mano una herramienta para el diagnóstico fetal preciso de enfermedad genética o bioquímica. Si el feto es diagnosticado, ¿por qué no tratarlo?, es la pregunta que se plantea. La pregunta tiene aún más sentido en el caso de fetos con malformación congénita. Los ejemplos típicos son la hernia diafragmática de Bochdalek de gran volumen —con hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar al nacer— y las válvulas de uretra posterior con oligoamnios —que si es intenso causará también hipoplasia pulmonar, además de insuficiencia renal por ureterohidronefrosis y un grado variable de displasia renal—. Harrison y otros pioneros iniciaron a principios de la década de 1980 una larga serie de estudios experimentales y clínicos con los que desarrollaron estrategias de tratamiento fetal, criterios de selección de los fetos candidatos a cirugía intraútero y técnicas quirúrgicas cada vez menos agresivas.

Actitud ante el diagnóstico prenatal de una malformación

Ante un diagnóstico de malformación fetal es obligado completar el estudio de imagen en busca de malformaciones asociadas y descartar una anomalía genética; los resultados, junto con una evaluación de los factores de riesgo de la malformación que presenta ese feto, van a determinar el pronóstico e influir en la actitud que recomiende el médico responsable, el especialista consultado o el comité de diagnóstico prenatal del hospital de referencia. Las actitudes posibles son:

- *Corrección de la malformación después del parto a término*: en todas aquellas malformaciones que no interfieren de forma irreversible con el desarrollo fetal. Sería el caso de la atresia duodenal o de la hidronefrosis aislada. También el de las malformaciones complejas, intratables, de mal pronóstico o acompañadas de alteraciones genéticas o bioquímicas incompatibles con la vida independiente, en las que el pronóstico no puede mejorar tomando una actitud más activa.
- *Adelantar el parto para tratar precozmente la anomalía*: en las malformaciones en que se produce un deterioro progresivo una vez que el feto es ya viable. Por ejemplo, algunas tumoraciones fetales que con su crecimiento llegan a producir insuficiencia cardíaca con anasarca e *hydrops* fetal que acabará en muerte fetal a corto plazo. Esto sucede en algunas masas torácicas —malformación adenomatoidea quística u otras—, o en grandes tumores con fístulas arteriovenosas en su interior, como puede ser un teratoma sacrocóxigeo.
- *Tratamiento prenatal*: en los problemas que ocasionan un deterioro progresivo, que puede ser irreversible en un feto inmaduro que aún tendría que esperar semanas para el nacimiento. Este tratamiento quirúrgico prenatal puede ser: a) *cirugía derivativa*: consiste en colo-

car un drenaje por punción con control ecográfico. Es el tratamiento quirúrgico de menor riesgo, pero también el que tiene un mayor índice de fracasos por obstrucción o salida del catéter. Está indicado sobre todo en la uropatía obstructiva. Es una cirugía paliativa; b) *cirugía fetal abierta*: a través de una laparotomía en la madre y apertura del útero, se expone parte del feto permitiendo el tratamiento quirúrgico cuidadoso, tal como se haría en un RN. Tiene tasas elevadas de morbilidad fetal y de morbilidad materna, aunque ésta se limita al área obstétrica; c) *cirugía fetal endoscópica*: a través de una laparotomía en la madre o bien de forma percutánea se introducen los trocares por punción del miometrio en la cavidad amniótica. Combina una cirugía cuidadosa con una disminución del riesgo por el menor estímulo al útero, el mejor control de la hemorragia y la menor manipulación del feto.

Dificultades y limitaciones de la cirugía fetal

Selección del feto. Exige un diagnóstico de certeza de una malformación grave que detiene o dificulta el desarrollo de órganos o funciones vitales hasta el punto de comprometer la supervivencia, sin otras malformaciones (graves) asociadas, y en un momento en el que aún sea posible revertir o detener la evolución hacia el deterioro. Se ha identificado un grupo de situaciones en que la cirugía fetal puede mejorar el pronóstico; entre ellas figuran la obstrucción urinaria y la hernia diafragmática, así como la malformación adenomatoidea quística pulmonar y el teratoma sacrocóxigeo en algunos casos con datos ecográficos de muerte fetal inminente por compromiso hemodinámico, y más recientemente el mielomeningocele. Basándose en la exigencia de que el proceso patológico sea muy grave pero aún reversible, se han establecido criterios de selección estrictos, que se van modificando a medida que se publican nuevos estudios de resultados con los diferentes tipos de tratamiento. Los detalles se comentan más adelante, para cada diagnóstico concreto.

Técnica. Se han desarrollado las técnicas anestésica y quirúrgica para disminuir al máximo la agresión sobre el feto y el riesgo para la madre, tanto por la intervención en sí como por las posibles secuelas para la fertilidad y la paridad en el futuro. De hecho, la mayoría de las mujeres con cirugía fetal previa que han deseado un embarazo después han sido capaces de llevar a término una nueva gestación. La primera causa de riesgo para el feto es la dificultad de conseguir una tocólisis efectiva en el útero sometido a una agresión quirúrgica. Durante la anestesia se utilizan gases halogenados, con acción relajante sobre el miometrio. En el postoperatorio se requiere el uso de tocolíticos, a pesar de lo cual es frecuente que se produzca el parto prematuro. La rotura prematura de membranas o, mejor dicho, su frecuente pérdida de hermetismo tras el procedimiento, también contribuye a desencadenar el parto prematuro a las pocas semanas, suelen ser suficientes para alcanzar una madurez fetal compatible con la vida y para revertir o detener el proceso de deterioro que amenazaba la vida del feto.

Riesgo para la madre. La cirugía fetal abierta implica el parto por cesárea en ese y en todos los embarazos posteriores, por el riesgo de rotura uterina. Las complicaciones maternas tras cirugía fetal abierta han sido el síndrome en espejo, similar a la eclampsia (3%), edema de pulmón (3%) y pérdidas de líquido amniótico (7%). Todas estas complicaciones se están reduciendo mediante técnicas de cirugía mínima invasiva, es decir, endoscopia fetal. A través de una punción uterina con trocar de 5 mm es posible introducir en el útero un haz de luz láser y coagular, por ejemplo, las conexiones vasculares placentarias en un síndrome de transfusión fetofetal, coagular el istmo de un teratoma sacrocóxigeo en un feto inmaduro con *hydrops*, practicar una broncoscopia y dejar un globo en la tráquea fetal o liberar las extremidades de un feto con síndrome de bandas amnióticas. La evolución de la fetoscopia hacia tiempos quirúrgicos más breves, menos trocares y más finos, está reduciendo el número de complicaciones, pero la rotura prematura de membranas y el parto prematuro siguen afectando aproximadamente a la mitad de los fetos y la corioamnionitis, al 20%. Algunos procedimientos se pueden realizar de forma percutánea, sin laparotomía materna, con ópticas de fibra de vidrio de 2 mm o menos y con la ayuda simultánea de la ecografía.

Cuadro 3.5.3. Pronóstico del feto con uropatía obstructiva bilateral

Pronóstico	Bueno	Recuperable	Malo
Líquido amniótico	Normal o suficiente	Oligoamnios progresivo	Anhidramnios
Ecografía renal	Ecoestructura normal, parénquima conservado	Ecoestructura normal, parénquima adelgazado	Riñones hiperecogénicos o quísticos (displasia)
Bioquímica orina fetal:			
Na ⁺ (mEq/L)	< 75	75-100	> 100
β2 microglobulina (mg/L)	< 2	> 2	> 11
Diuresis fetal (llenado vesical tras punción o furosemida)	Se llena	Se llena	No se llena

Presente de la cirugía fetal

Uropatía obstructiva. Cuando existe un obstáculo a la salida de orina que afecta a ambos riñones se produce un deterioro renal progresivo. Si la obstrucción es intensa y precoz, se detiene el desarrollo renal, dando lugar a displasia con riñones no funcionantes, incompatible con la vida postnatal. Si la obstrucción es más tardía o menos grave, aparecerá un oligoamnios progresivo a partir de la semana 18ª ó 20ª de gestación, que si es intenso en una fase crítica del desarrollo pulmonar (antes de las 25-26 semanas) causará hipoplasia pulmonar además de la insuficiencia renal por obstrucción. Si la obstrucción es unilateral o menos grave (sin oligoamnios), como suele ser el caso de la estenosis pieloureteral, el pronóstico es bueno, esperando al parto a término y tratando al neonato, si lo precisa, después de un estudio completo. Sólo 1/6 de los niños con diagnóstico prenatal de hidronefrosis con diámetro anteroposterior de la pelvis renal > 20 mm requieren tratamiento quirúrgico antes de los 6 meses. La descompresión prenatal del tracto urinario debe reservarse, en principio, a los fetos con obstrucción urinaria baja (uretral) sin otras malformaciones, sin signos ecográficos de displasia renal —que sería irreversible— y con un oligoamnios progresivo de inicio reciente. En el feto varón la etiología habitual son las válvulas de uretra. Los parámetros que han resultado ser más fiables para seleccionar los fetos candidatos a tratamiento prenatal se detallan en el Cuadro 3.5.3. En los fetos del grupo intermedio es posible prevenir la progresión del deterioro mediante una descompresión urinaria adecuada y restablecimiento del volumen de líquido amniótico, evitando la hipoplasia pulmonar y mejorando la función renal esperada.

La colocación de un catéter vesicoamniótico es una técnica al alcance del perinatólogo o ecografista obstétrico habituado a la toma de muestras de sangre del cordón y a la transfusión intraútero, pero hay que recordar que los resultados son aún inciertos y, aunque se ha demostrado su beneficio para prevenir la hipoplasia pulmonar por oligoamnios, su influencia sobre la insuficiencia renal está por cuantificar.

Hernia diafragmática. La hernia diafragmática de diagnóstico prenatal tiene una mortalidad elevada (hasta el 60%) debido a la hipoplasia pulmonar acompañante que la puede hacer incompatible con la vida. La intervención quirúrgica no soluciona la hipoplasia pulmonar al momento, pero proporciona las condiciones para que continúe el desarrollo pulmonar. A los pacientes que nacen con hipoplasia pulmonar grave sólo la oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO) les da la posibilidad de no depender del pulmón durante un período limitado de tiempo. La restauración prenatal de la anatomía permitiría el desarrollo del pulmón. El tratamiento prenatal de la hernia diafragmática se ha propuesto para los casos con datos ecográficos de mal pronóstico (diagnóstico en el 2º trimestre de gestación, estómago dilatado intratorácico, polihidramnios, herniación del lóbulo izquierdo del hígado y relación pulmón/corazón < 1,0 o pulmón/cabeza < 1,4). Después de 15 años de experiencia en cirugía fetal abierta de la hernia diafragmática, el grupo de Harrison en la Universidad de California, San Francisco, anunció en 1997 que sus resultados no demuestran ser superiores a los de un grupo de pacientes de gravedad comparable, tratados al nacer con todos los medios técnicos disponibles, por lo que abandonó la corrección quirúrgica prenatal a cielo abierto de la hernia diafragmática. Simultáneamente se llevaba a cabo una serie de estudios en animales para comprender mejor y revertir la alteración fisiopatológica de la hipoplasia pulmonar. Es sabido que el pulmón fetal es productor de un volumen considerable de líquido,

y que la laringe regula el volumen y la presión intratorácica. Basándose en eso se ha podido demostrar que la *oclusión temporal de la tráquea* previene la hipoplasia pulmonar e incluso acelera el crecimiento del pulmón, normaliza el número de alvéolos, su superficie, la musculatura arteriolar pulmonar y estimula una respuesta madura de los neumocitos tipo II. Este tratamiento esperanzador es posible mediante fetoscopia, con mínima agresión quirúrgica, y se emplea hoy en un proyecto coordinado europeo en 3 centros de Bélgica, Reino Unido y España. Para más datos véase el capítulo 15.4.

Malformación adenomatoidea quística pulmonar. La generalización de la ecografía para el control del embarazo ha puesto de manifiesto la mortalidad oculta de algunas patologías hasta hace poco “neonatales”. Éste es el caso de la malformación adenomatoidea quística (véase cap. 16.3). Son pocos los pacientes que necesitan cirugía urgente por insuficiencia respiratoria intensa, y aún menos los que sufren un postoperatorio complicado por hipoplasia pulmonar secundaria a la ocupación del tórax por una masa grande. Sin embargo, a veces los fetos con masas quísticas pulmonares o hiperrefringencia lobar mueren intraútero por *hydrops*, mientras que otros presentan regresión prenatal de las lesiones. La aparición de signos de *hydrops* (ascitis, edema subcutáneo, polihidramnios) en un feto con una gran masa torácica se atribuye a obstrucción de la vena cava por la desviación del mediastino o a compresión cardíaca por la masa. Sucede con más frecuencia en la forma sólida de la malformación (tipo III) cuando es de gran volumen, o en la macroquística (tipo I) cuando un quiste crece rápidamente. El *hydrops* pronostica una evolución fatal en la mayoría de los casos, por la insuficiencia cardíaca fetal y porque una masa tan grande como para provocarlo causa compresión pulmonar y, dependiendo de la edad gestacional, hipoplasia pulmonar. La extracción fetal y cirugía neonatal salva la situación en el feto maduro, pero por debajo de las 28 semanas la reducción del tamaño de la masa es la única opción de supervivencia. En los casos de malformación adenomatoidea quística tipo I es posible la punción aspirativa del quiste más grande o la colocación de un catéter de derivación toracoamniótico por punción con control ecográfico, con supervivencia buena a largo plazo. Si la lesión es microquística o sólida, los centros con programa de cirugía fetal proponen la lobectomía; la supervivencia a largo plazo de estos fetos en situación desesperada resulta aceptable (entre el 30 y el 60% tras cirugía fetal abierta).

No se conoce aún el desencadenante que hace que una malformación adenomatoidea quística acelere su crecimiento o lo detenga e involucre. La comprensión del mecanismo molecular implicado en este comportamiento puede hacer que en el futuro el tratamiento prenatal de la malformación adenomatoidea quística sea farmacológico.

Teratoma sacrocóxico. El diagnóstico prenatal de este tumor relativamente frecuente tiene su mayor utilidad para planear la forma de parto en los teratomas de gran tamaño. Sin embargo, la ecografía prenatal ha llegado a poner de manifiesto la existencia de un grupo de fetos que desarrollan precozmente teratomas sacrocóxicos muy grandes y que evolucionan hacia edema placentario, *hydrops* y muerte fetal. La ecocardiografía ha detectado en estos fetos insuficiencia cardíaca por gasto elevado, lo que apoya la teoría de un fenómeno de robo sanguíneo con desviación de sangre de la placenta hacia el tumor. La cirugía prenatal del teratoma en los fetos que sobrevivieron hizo desaparecer los signos de insuficiencia cardíaca e *hydrops*. Se ha comenzado ya a tratar a estos pacien-

tes por vía fetoscópica, intentando la desconexión vascular del tumor mediante clips o láser; incluso se puede intentar la punción-evacuación del contenido de los quistes, sin necesidad de exéresis prenatal.

Mielomeningocele. Se empezó a tratar intraútero de forma experimental por un grupo de obstetras y neurocirujanos pediátricos en la Vanderbilt University, Tennessee, EE.UU. (1994). Se les colocó un injerto de piel materna sobre las estructuras neurales expuestas, inicialmente por vía fetoscópica, que resultó insatisfactoria, y a partir de 1999 por vía abierta, con resultados alentadores: los fetos tienen un alto índice de supervivencia (> 90%), con prematuridad moderada (media de 34 semanas), y presentan menor dilatación ventricular, se revierte el síndrome de Arnold-Chiari y la necesidad de derivación de LCR se reduce a la mitad de los casos y se retrasa durante varios meses. Parece que la movilidad de las extremidades inferiores es mejor. Con el fin de determinar el beneficio real del cierre intraútero, se ha comenzado un estudio conjunto prospectivo, aleatorio y controlado, en los tres centros estadounidenses que tienen programa de cirugía fetal para el mielomeningocele. Los fetos menores de 26 semanas con lesión a nivel de S1 o superior, con hidrocefalia moderada (diámetro ventricular < 16 mm) y Arnold-Chiari, sin otras malformaciones, se adjudican aleatoriamente al grupo de tratamiento fetal o al de tratamiento neonatal. Así se sabrá además si la cirugía fetal consigue disminuir la disfunción esfinteriana y de las extremidades inferiores.

EXIT (tratamiento extrauterino intraparto). Estas siglas son la denominación que se ha dado a una técnica de cirugía intraparto que se desarrolló para conseguir la desoclusión traqueal al nacer en los fetos tratados quirúrgicamente por hernia diafragmática. Esta técnica puede utilizarse para otros fines, como los grandes tumores orofaríngeos o cervicales que comprometen la vía aérea (teratoma, linfangioma). Consiste en el inicio de la reanimación —o a veces la cirugía— neonatal bajo soporte placentario de oxigenación en el mismo tiempo quirúrgico en que se efectúa la cesárea programada. Utilizando los anestésicos y relajantes uterinos adecuados se pueden conseguir hasta 60 minutos de tiempo antes del desprendimiento placentario, lo que hace posible la intubación difícil, la traqueotomía o la extirpación de tumores antes de pinzar el cordón umbilical.

Evolución y futuro de la cirugía fetal

La cirugía fetal comenzó su desarrollo como propuesta para un tratamiento alternativo en los casos en que el tratamiento neonatal era insatisfactorio. Su mayor razón de ser era la uropatía obstructiva y la hernia diafragmática. Curiosamente, para ninguna de estas dos entidades se ha podido aún demostrar una ventaja extraordinaria de la cirugía fetal sobre el tratamiento estándar, que compense sus riesgos. Sin embargo, sí está demostrando su beneficio en el mielomeningocele que, no siendo una malformación con mortalidad elevada, no fue considerado inicialmente como una posible indicación de esta técnica. La cirugía fetal se está definiendo todavía hasta encontrar su puesto entre las opciones terapéuticas. Si los riesgos pesan cada vez menos, la cirugía fetal podrá ser una alternativa válida para tratar muchas malformaciones congénitas. Su mayor contribución no es la quirúrgica, sino el conocimiento más preciso de la fisiopatología de las malformaciones congénitas y su evolución espontánea prenatal, que era poco conocida. El diálogo entre los distintos especia-

listas, la discusión en un comité de todos los casos de diagnóstico prenatal, hace posible tomar decisiones en cuanto al lugar, el momento o la vía del parto, que pueden ser determinantes para el pronóstico de un feto con una malformación diagnosticada. Además del obstetra y el ecografista obstétrico, el cirujano pediátrico debe participar, junto con el neonatólogo, el patólogo, el genetista y otros especialistas, en caso necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert A, Morales L. Cirugía fetal: estado actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56: 129-234.
- Bahado-Singh RA, Chee Cheng CH. First trimester prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 177-81.
- Bouchard S, Johnson MP, Flake AW et al. The EXIT procedure: Experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 418-26.
- Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB et al. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1 Pt 1): 153-8.
- Chiu RWK, Lau TK, Leung TN et al. Prenatal exclusion of beta-thalassaemia major by examination of maternal plasma. *Lancet* 2002; 360: 998-1000.
- Clark TJ, Martin WL, Divakaran TG et al. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 367-82.
- Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 331-8.
- Deprest J, Jani J, Gratacós E et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol* 2005; 29: 94-103.
- Diamond IR, Wales PW, Smith SD et al. Survival after CCAM associated with ascites: A report of a case and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2003; 38: E34.
- Fowler SF, Sydorak RM, Albanese CT et al. Fetal endoscopic surgery: Lessons learned and trends reviewed. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1700-2.
- Harrison MR. Fetal Surgery: Trials, tribulations and turf. *J Pediatr Surg* 2002; 38: 275-82.
- Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1916-24.
- Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: Prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1012-20.
- Hirose S, Sydorak RM, Tsao K et al. Spectrum of intrapartum management strategies for giant fetal cervical teratoma. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 446-50.
- Keswani SG, Johnson MP, Adzick NS et al. In utero limb salvage: Fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 848-51.
- McLorie G, Farhat W, Khoury A et al. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol* 2001; 166: 1036-40.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
- Sutton LN, Adzick NS, Johnson MP. Fetal surgery for myelomeningocele. *Child's Nervous System* 2003; 19: 587-91.
- Tsao KJ, Hawgood S, Vu L et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 508-10.
- Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP et al. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38: 27-33.

3.6 Cromosomopatías. Síndromes autosómicos

F. Ballesta, M. Cruz-Hernández

Lejeune y Jacob (por separado, pero al mismo tiempo) descubren la trisomía 21 en el síndrome de Down (1958) y poco después se conocen las fórmulas del cariotipo en los síndromes de Turner (Jacob) y Klinefelter (Ford). El capítulo de las cromosomopatías es muy pediátrico, ya que sus manifestaciones clínicas y, por tanto, los problemas diagnósticos y terapéuticos, se deben plantear a menudo en las primeras épocas de la vida. En fechas más recientes los estudios en sangre periférica de la madre, los cultivos de tejidos o líquido amniótico y el estudio de biopsias de corion trasladan su interés a la patología prenatal. Asimismo, el continuo perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas (cariotipo de alta resolución, FISH), hace que el contenido clínico no se limite al grupo inicial de grandes síndromes polimorfomáticos, sino a procesos muy diversos: hipoprecimientos, retraso mental, malformaciones aisladas de órganos, hematología, oncología, inmunodeficiencias, infertilidad o abortos de repetición, que constituyen otras principales indicaciones clínicas del estudio citogenético.

Incidencia media. La existencia de anomalías cromosómicas en RN vivos ha sido calculada alrededor del 1 por 140, siendo para el síndrome de Down 1 por 700 (antes del diagnóstico prenatal, ahora es del 3/10.000 entrando en el capítulo de las enfermedades de baja prevalencia), en el de Patau 1 por 10.000, en el de Edwards 1 por 8.000, en el síndrome de Turner 1/3.000 niñas RN, en el de Klinefelter 1 por 1.000 neonatos varones y en el triplo X de 1 por 1.000 niñas RN (estos tres últimos también en ausencia de diagnóstico prenatal). Estudios realizados en embriones encuentran un 7% con anomalías cromosómicas, indicando que es causa importante de aborto: en el 50% de los abortos espontáneos (primer trimestre de la gestación) han sido descritas estas alteraciones.

CROMOSOMAS HUMANOS. CARIOTIPO

Cromosoma. Es la unidad del genoma que transporta los genes en disposición lineal a lo largo de la cadena de ADN, siendo visible al microscopio como una unidad morfológica durante la división celular. Su estudio es el objetivo de la citogenética. Todas las células somáticas del ser humano tienen 46 cromosomas, constituyendo la serie diploide representada por $2n$; las células sexuales (óvulo y espermatozoide) sólo tienen 23 cromosomas: son la serie haploide y se representa por la letra n . Los 46 cromosomas forman 23 pares: 22 de autosomas homólogos y 1 par de gonosomas o cromosomas sexuales, XX en la mujer y XY en el hombre. Cada par consta de un cromosoma procedente del padre y otro de la madre. Se conoce como cromosoma M o cromosoma 24 al cromosoma mitocondrial, de herencia materna y que tiene forma circular.

Cariotipo. Constituye la distribución ordenada de los cromosomas metafásicos de una célula, atendiendo a su tamaño y forma y es la técnica habitual para diagnosticar las cromosomopatías. El estudio de los cromosomas puede realizarse a partir de cualquier célula capaz de dividirse que pueda ser detenida en la metafase o en la profase (piel, sangre periférica, médula ósea, líquido amniótico). También se pueden estudiar directamente en células sin cultivar cuando su índice mitótico es elevado como en los procesos hematológicos. El método más sencillo es el cultivo de linfocitos de sangre periférica. Estimulados con fitohemaglutinina y detenida la mitosis en metafase mediante colchicina, es posible observar con la tinción clásica de Giemsa su morfología y número. El cromosoma metafásico está formado por dos cromátides hermanas (los futuros cromosomas si la división celular hubiese continuado), unidas

por el centrómero (c), que lo divide en brazos: cortos (p) y largos (q). La posición del centrómero determina tres tipos de cromosomas: metacéntrico (brazos cortos y largos prácticamente iguales), submetacéntrico (brazos cortos la mitad que los largos), y acrocéntrico (los brazos cortos no son visibles). En los cromosomas acrocéntricos es posible visualizar a nivel de los brazos cortos unos acúmulos de cromatina denominados satélites (s) ricos en ARNr. El extremo distal de cada cromátide es el telómero (t); su estructura impide la unión de los cromosomas entre sí.

Cada par cromosómico está ordenado del 1 al 22 y se distribuyen, según la nomenclatura antigua, en siete grupos A (1,2,3), B (4,5), C (6,7,8,9,10,11,12,X), D (13,14,15), E (16,17,18), F (19,20) y G (21,22,Y), atendiendo al tamaño y a la posición del centrómero. Por su morfología y tamaño, el gonosoma X se sitúa en el grupo C y el gonosoma Y, en el G.

TÉCNICAS DE ESTUDIO

Identificación del cromosoma. Existen numerosas técnicas de bandeo, listado o banding que determinan a lo largo del cromosoma zonas claras y oscuras, específicas y constantes para cada cromosoma, que le confieren un aspecto característico y permite su más exacta identificación. La denominación de cada técnica puede hacerse según el colorante utilizado (Fig. 3.6.1): bandas Q con quinacrina, bandas G coloreadas con Giemsa. A veces un mismo colorante con otra técnica puede dar patrones de bandas opuestas a las G, como son las bandas R (reverse), o teñir sólo zonas específicas del cromosoma, como las bandas C (centroméricas), las T (teloméricas o distales), las NOR (la región del organizador nuclear) y las G11 que tiñen la región centromérica de los cromosomas 9 y 11, en especial del primero. La tinción DA/DAPi da intensa fluorescencia en la constricción secundaria de los cromosomas 9 y 16. La incorporación de diversas sustancias al cultivo (5-bromodioxuridina: BUD; diepoxibutano: DEB; fluorodeoxiuridina: FUDR; metotrexato: MTX; timidina), en diferentes fases o etapas de la división permite un más detallado estudio de las cromátides (intercambios, fragilidad), así como del gonosoma X (X frágil).

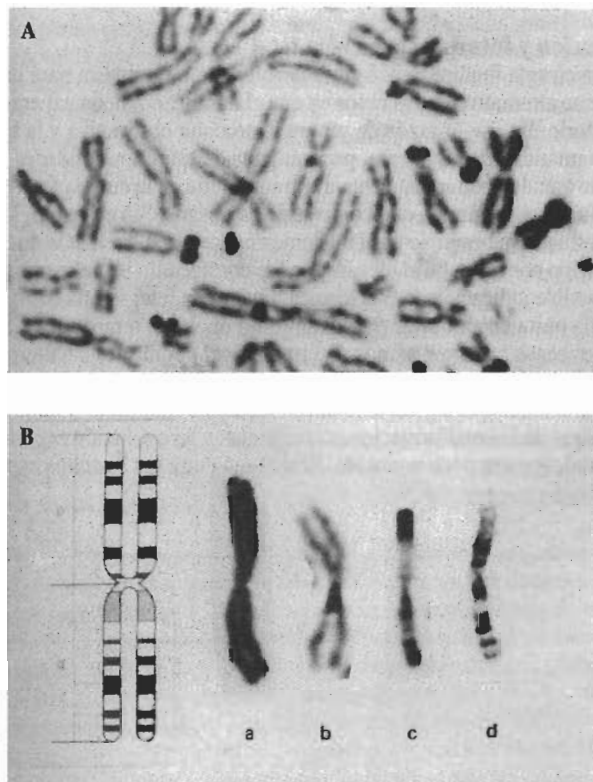


Figura 3.6.1. A) Metafase teñida con técnica NOR mostrando los satélites. B) Detalle del cromosoma 1 con el patrón de listas y las técnicas: a) habitual, b) CHG, c) RHG, d) GHC.

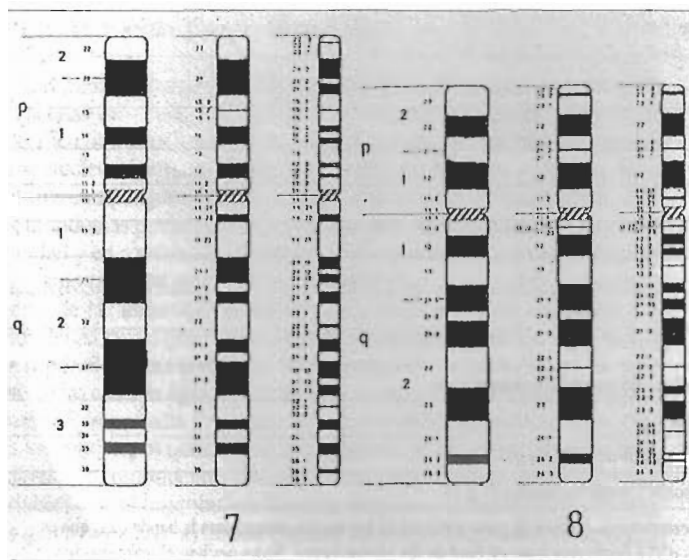


Figura 3.6.2. Idiograma de los cromosomas 7 y 8 con distinta resolución.

El esquema de bandas a lo largo del cromosoma se denomina *idiograma del cariotipo* (Fig. 3.6.2). La nomenclatura, distribución y representación de las bandas es motivo de revisión periódica por el ISCN (*International System for Human Cytogenetics*). Las bandas G y R se utilizan de forma habitual, proporcionando de 350 a 450 bandas, lo que facilita el diagnóstico de las alteraciones numéricas y estructurales, pero es posible que pasen desapercibidas algunas alteraciones que son detectadas por nuevas técnicas. En efecto, con ciertas modificaciones metodológicas es posible obtener un mayor número de bandas (alta resolución): es la base de la *microcitogenética*. Estas técnicas se pueden aplicar a los cromosomas en diferentes etapas del ciclo celular (profase, prometáfase). Por métodos que inducen la condensación prematura del cromosoma y mediante la sincronización de los cultivos, se obtienen cromosomas más alargados, con un mayor nivel de resolución y en los que es posible visualizar en cada banda nuevas *sub-bandas*; con ellas se pueden alcanzar hasta 850-1.200 bandas en una metafase dependiendo también de la técnica de bandas utilizada. La estructura del cromosoma en la región de cada banda parece ser la responsable de las diferentes respuestas a la tinción y se relaciona con la estructura del ADN. Las zonas oscuras obtenidas con las bandas G y Q (son las claras en las bandas R), corresponden a la heterocromatina intercalar, cuyo ADN es rico en T-A, replica al final de la fase S y contiene pocos genes, la mayoría tejido-específicos. Las zonas oscuras de las bandas R (son las claras con las G y Q) están formadas preferentemente por eucromatina, el ADN es rico en C-G, replica al inicio de la fase S y contiene la mayoría de los genes codificantes. Las bandas C contienen heterocromatina constitutiva y se localizan cerca del centrómero. Las bandas cromosómicas, no sólo identifican el cromosoma, sino que permiten localizar los puntos de rotura en las alteraciones estructurales, obtener mapas citogenéticos y localizar los *loci génicos de diferentes enfermedades, estableciendo lo que se conoce como anatomía morfológica del genoma humano*. Así es posible un análisis más detallado del cromosoma, permitiendo la descripción de nuevos síndromes.

Términos y símbolos. La representación gráfica de las fórmulas cromosómicas normales y patológicas que permiten al laboratorio comunicar sus resultados se realiza siguiendo criterios de comisiones internacionales, cuyos términos y símbolos son aceptados de forma universal. Para poder “hablar” del número y posición de las bandas en el cromosoma, se buscan en él puntos que sirvan de referencia. Estos puntos se denominan zonas características y son: el centrómero, los extremos del cromosoma y algunas bandas, cuya intensidad o tamaño, unido a su constancia, permite identificarlas fácilmente, así como el cromosoma que las presenta. Con estos puntos de referencia o zonas marcadoras, queda dividido el cromosoma en “regiones”, tanto en sus brazos largos, como en los cortos. Cada región se numera en sentido distal; la región más próxima al centrómero será la 1, la siguiente la 2, etc., y esto tanto en el brazo

corto como en el largo. Dentro de cada región hay sub-bandas que se numeran de igual forma, siempre en sentido distal desde el centrómero, o desde la zona característica que indica la región; la primera tendrá el 1, la segunda el 2, etc.

Mediante los símbolos y la representación de las bandas cromosómicas, la formulación de las cromosopatías resulta posible, así como su comprensión. Las alteraciones cromosómicas que no son constitucionales, sino adquiridas (procesos neoplásicos, tóxicos laborales, medicaciones, síndromes con fragilidad), requieren utilizar, en ocasiones, una terminología diferente. Estos símbolos permiten expresar y describir el cariotipo humano y sus alteraciones, tanto las constitucionales como las adquiridas, así como las variantes polimórficas y los cromosomas meióticos, y suelen ser las iniciales de los términos en lengua inglesa. Toda fórmula cromosómica se inicia por el número total de cromosomas seguido de una coma y de los gonosomas; después de ellos una coma y, a continuación, las incidencias que se hayan encontrado (Cuadros 3.6.1 y 3.6.2).

Citogenética molecular

Es la aplicación de técnicas de biología molecular a la citogenética. Se basa en hibridar la cadena de ADN del cromosoma metafásico con la de una sonda adecuada, cuya secuencia de nucleótidos es la complementaria de la región cromosómica que interesa localizar.

Hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Se utilizan sondas de ADN clonado (ADNc) o de ADN genómico e incluso fragmentos cromosómicos marcados con sustancias fluorescentes (fluorocromos), que permiten localizar en la metafase tanto los cromosomas normales como sus alteraciones con un nivel de resolución muy elevado, de pocos nucleótidos, facilitando el estudio de regiones determinadas de los cromosomas. Identifica e incluso cuantifica secuencias específicas de ADN y las sitúa o localiza en el cromosoma. Así, es posible localizar un fragmento cromosómico o un gen directamente sobre la metafase e incluso puede hacerse en el núcleo en interfase. La técnica actual permite obtener de forma simultánea más de 15 colores y consecuentemente un cariotipo con cada cromosoma de color diferente (*chromosome painting*), siendo posible apreciar alteraciones cromosómicas “crípticas”, no detectables con las técnicas habituales (Fig. 3.6.3 y Lámina de color I.1).

Hibridación genómica comparativa (CGH). Utiliza como sondas el ADN genómico del individuo problema y un ADN control, marcados con fluorocromos de distinto color (rojo y verde); ambos se hibridan en cantidades iguales sobre una preparación cromosómica de un control sano y mediante un sistema digital de análisis de imagen, se compara la intensidad de cada color en cada cromosoma; en condiciones normales se obtienen intensidades similares en el ADN problema y en el control (proporción 1:1); si hay aumento o pérdida la proporción se desvía en más (> 1) o en menos (< 1), obteniéndose unas *gráficas características* (Fig. 3.6.4). De este modo es posible detectar aumentos, pérdidas o identificar cromosomas marcadores, con una resolución de entre 10-20 Mb. Tiene aplicación en las alteraciones cromosómicas constitucionales y en las adquiridas (hematología), y está permitiendo detectar cromosopatías que antes pasaban desapercibidas. Mas recientemente la técnica de CGH se está asociando a las técnicas de *microarray* genómico (colección de fragmentos de ADNc o de oligonucleótidos de secuencia conocida unidos a una superficie, utilizados para hibridar material problema); se conoce como *CGH basada en microarrays (array-CGH)* y permite detectar pérdidas o ganancias genómicas con una resolución de 1-3 Mb.

GONOSOMAS EN INTERFASE

Gonosoma X. Lionización. El gonosoma X que, por su morfología, se solía incluir en el grupo C, es un cromosoma submetacéntrico que contiene un elevado número de genes somáticos responsables de importantes funciones y cuyas mutaciones causan las *enfermedades ligadas al sexo*. Durante la vida embrionaria los dos gonosomas X de la mujer sufren un proceso de inactivación hacia el 16º día como mecanismo de compensación génica respecto al hombre (se inactivan todos los cromosomas

Cuadro 3.6.1. Cromosopatías constitucionales. Significado de la nomenclatura

Nomenclatura	Significado
46,XX	Mujer normal
46,XY	Hombre normal
45,X	Pérdida de un gonosoma X
47,XXX	Exceso de un gonosoma X
48,XXXX	Exceso de tres gonosomas X
46,X,i(Xq)	Niña con isocromosoma para el brazo largo de un X
47,XY,+21	Varón con trisomía 21
48,XXY,+G	Varón con dos cromosomas en exceso, un gonosoma X y un autosoma del grupo G, no identificado
46,XX,+7,-2	Niña con 46 cromosomas que tiene un siete de más y le falta un dos
46,XX,del(1) (q21)	Niña que tiene una delección en los brazos largos del cromosoma 1 a partir de la banda q21
46,XY,del(1) (q21q31)	Varón que ha perdido (delección) el trozo de los brazos del cromosoma 1, entre las bandas 21 y 31
46,XY,del(1) (pter q21::q31 qter)	El mismo caso anterior formulado de forma completa: queda del cromosoma 1, desde la parte terminal de los brazos cortos hasta la banda q21, que es donde se rompió el cromosoma, y que se ha unido (::) a la banda q31 y desde ésta hasta el final de los brazos largos. Se ha perdido el trozo que hay entre las dos bandas citadas
46,XX,r(2) (p21q31)	Cromosoma 2 en anillo, en una niña por rotura en las bandas 21 de los brazos cortos y 31 de los largos, las cuales se han unido para formar el anillo. Los extremos se han perdido
46,XY,t(2;5) (q21;q31)	Varón con 46 cromosomas que tiene una translocación equilibrada (:) entre los brazos largos (q) de los cromosomas 2 y 5 por rotura en las bandas, 21 del primero y 31 del segundo
46,XX,5p-	Niña que ha perdido los brazos cortos de un cromosoma 5, pero no se conoce el punto de rotura
46,XY,7q+	Varón con material en exceso en los brazos largos de un cromosoma 7, cuyo origen se desconoce
mos 45,X/46,XY	Mosaico con dos líneas celulares, una monosómica para el X y otra con 46,XY
chi 46,XX/46,XY	Quimera con dos líneas celulares, XX y XY

En 1995 han sido revisados y ampliados los símbolos y términos abreviados. Dada su extensión, pueden consultarse en obras especializadas.

Cuadro 3.6.2. Ejemplos de nomenclatura en cromosomopatías adquiridas

Nomenclatura	Significado
45,X,-Y	Varón con 46,XY que en algunas células ha perdido el gonosoma Y
47,XX,+X	Alteración adquirida en una mujer 46,XX que tiene células con un gonosoma X en exceso
Sc(4) (q25q33)	Intercambio de cromátides hermanas en el cromosoma 4 en las bandas 4q25 y 4q33
del(1) (q12q25)	Delección en una cromátide de los brazos largos del cromosoma 1 con pérdida de la zona que hay entre las bandas q12 y q15

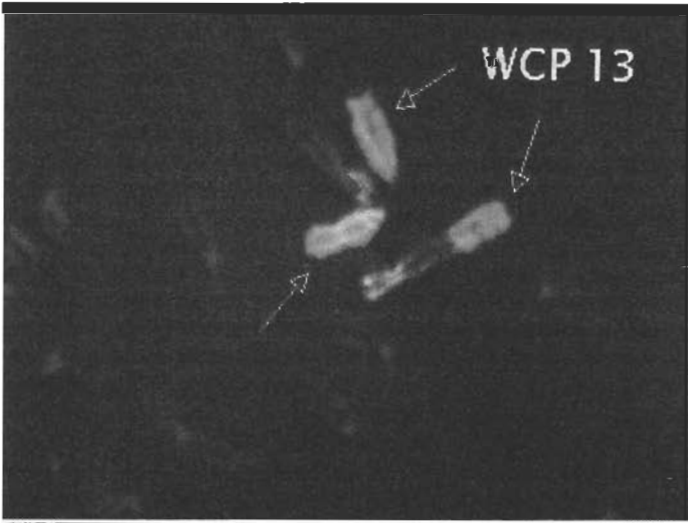


Figura 3.6.3. Identificación de la traslocación entre un cromosoma 13 y el X mediante FISH (véase imagen en Lámina de color I.1).

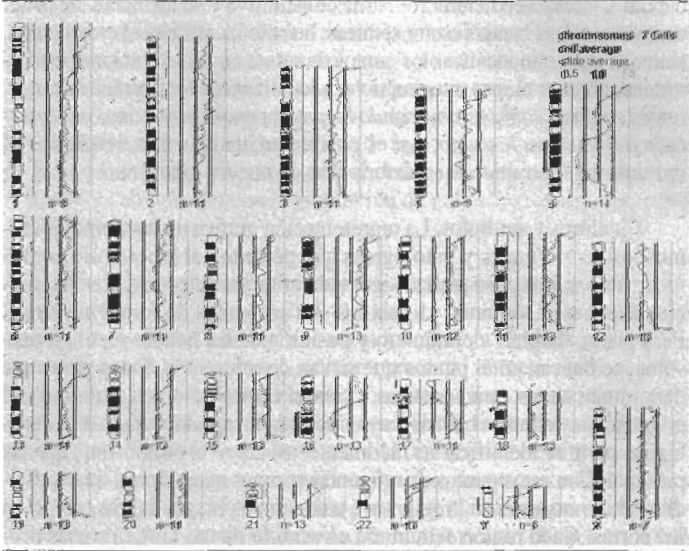


Figura 3.6.4. Gráfica obtenida con la técnica de CGH.

X que exceden a la unidad). Según la hipótesis de *Mary Lyon*, esta inactivación se realiza al azar de forma que unas células tienen activo el cromosoma de la madre y otras el del padre (mosaicismo funcional), manteniéndose esta selección en todas las células que derivan de la primera que sufrió la inactivación. El gonosoma X inactivo es de replicación tardía y se tiñe intensamente (heteropícnosis), pudiendo visualizarse en interfase como un acúmulo de cromatina fuertemente teñida, adosada a la cara interna de la membrana del núcleo: *cromatina de Barr* o *masa X*. Hay tantas como gonosomas X menos uno.

No todos los genes del cromosoma X se inactivan; los de la región pseudoautosómica (PAR) de los brazos largos y cortos, homólogos con los de la región pseudoautosómica del Y, y algún otro no homólogo con el Y, permanecen activos y se expresan en ambos gonosomas X, calculándose que cerca del 20% de los genes ligados al X escapan a la inactivación, estando la mayoría localizados en los brazos cortos. El gen XIST, localizado en Xq13 responsable de la inactivación, está activo en el cromosoma X inactivo. En ocasiones la inactivación del X no es al azar sino selectiva; en las alteraciones estructurales del X se inactiva preferentemente el cromosoma alterado y en las translocaciones entre el X y un autósoma se inactiva el X normal.

Gonosoma Y. Por su tamaño se suele incluir en el grupo G; sus brazos largos tienen disposición paralela y sus dos tercios distales son ricos en heterocromatina (Yqh) que en principio no codifica proteínas; el tamaño de la heterocromatina es variable (polimorfismo), presenta una intensa fluorescencia cuando se tiñe con quinacrina y puede ser visualizada en interfase formando un punto de intenso brillo y límites netos (*masa Y*). En sus brazos cortos se encuentra la región pseudoautosómica mayor (PAR1) homóloga a la del gonosoma X, que es por donde se unen ambos gonosomas durante la meiosis; en su límite inferior se encuentra el *complejo génico determinante del sexo masculino* (DTF) con los genes SRY y ZFY implicados en la determinación sexual y controlados posiblemente por genes sobre el X y los autosomas. En los brazos largos, en la región pericentromérica, se encuentran genes relacionados con la espermatogénesis, y en Yq11.23 se conoce un complejo génico (gen DAZ) cuyas deleciones causan azoospermia.

PUNTOS FRÁGILES

Algunas regiones cromosómicas con secuencias simples del ADN presentan unas regiones denominadas *puntos frágiles*, que determinan roturas cromosómicas y roturas completas o incompletas de cromátides (*gaps*); unas veces son heredables (poco frecuentes, raras) y otras, más frecuentes, de carácter constitucional (comunes); las primeras suelen estar relacionadas con secuencias repetitivas y se ponen de manifiesto mediante cultivos especiales como, por ejemplo, déficit de folatos y presencia de distamicina A o BrdU (X-frágil, FRAXE, FRA11B-síndrome de Jacobsen) entre otros. Se han identificado más de 75 puntos frágiles en el genoma humano. Los sitios frágiles comunes son puntos de inestabilidad genómica y están relacionados con los procesos de recombinación y de intercambio de cromátides; favorecen las roturas y recombinaciones cromosómicas y posiblemente los procesos de *amplificación génica de los oncogenes*, incrementando el riesgo de procesos tumorales; por ejemplo, los sitios frágiles FRA3B (3p14.2), Fra7G (7q31.2), y Fra16D (16q23.2), se encuentran cerca de genes implicados en procesos neoplásicos.

POLIMORFISMOS CROMOSÓMICOS

Reciben esta denominación las *variantes cromosómicas que determinan cambios morfológicos en el cromosoma*, pero sin repercusiones fenotípicas. Son debidos al aumento o cambios en la morfología de la heterocromatina constitutiva, en la cual hay secuencias de ADN repetitivo. Se localizan preferentemente en las constricciones secundarias próximas al centrómero de los pares 1, 9 y 16, en los brazos cortos y satélites de los acrocéntricos y en los brazos largos del gonosoma Y. Su frecuencia entre la población normal varía según las técnicas utilizadas

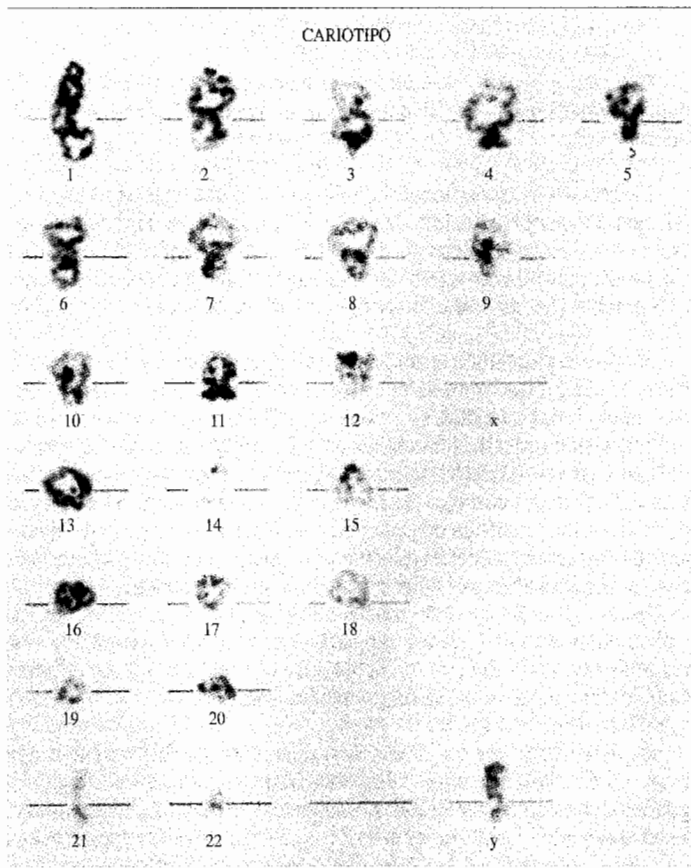


Figura 3.6.5. Cariotipo de meiosis con los bivalentes.

para su estudio; en una investigación personal la frecuencia encontrada fue del 2%. Su aparente falta de responsabilidad clínica suele plantear problemas cuando en una familia portadora de algún rasgo polimórfico aparece un miembro con un cuadro patológico (malformaciones, retraso mental, esterilidad, infertilidad), sobre el cual no siempre es fácil determinar si influyen o no. Los *polimorfismos autosómicos se transmiten siguiendo un patrón mendeliano dominante*, y han sido utilizados como marcadores para estudio de paternidad o para establecer la relación entre los genes y ellos, ayudando a establecer los mapas génicos. Diferentes técnicas contribuyen a ponerlos de manifiesto: la tinción con fluorescencia permite apreciar muy bien el polimorfismo del gonosoma Y, las listas C detectan los polimorfismos de las constricciones secundarias y la tinción NOR con plata, los satélites. Las técnicas con FISH también son útiles.

CROMOSOMAS DURANTE LA DIVISIÓN CELULAR

En condiciones habituales la meiosis masculina se puede estudiar a partir de semen o en biopsia testicular, pudiendo visualizarse en paquitenos los bivalentes y las imágenes de intercambio o quiasmas. El bivalente sexual aparece como una imagen alargada dado que los gonosomas sólo se unen por los brazos cortos en la región pseudoautosómica (Fig. 3.6.5).

Hay dos tipos de división celular, mitosis y meiosis. En la *mitosis* se forman dos células hijas idénticas a la primera y es el proceso habitual de crecimiento y división de las células somáticas. La célula 2n da lugar a dos células hijas con el mismo número de cromosomas, 2n. En la *meiosis* hay una división celular reductora mediante la cual, en el hombre, de una célula con 2n cromosomas (espermatogonia) se originan cuatro gametos (espermatocitos) con la mitad de cromosomas n (1) y en la mujer sólo un óvulo con n (1) tras eliminarse dos corpúsculos polares.

Primera división meiótica o meiosis I

Consta de las siguientes etapas:

Profase I, con cuatro estadios:

Leptoteno. Las dos cromátides hermanas que resultan de la fase de duplicación o síntesis (S) están tan íntimamente unidas que no se pueden diferenciar.

Zigoteno. Los cromosomas homólogos se juntan en toda su longitud (sinapsis) teniendo cada uno dos cromátides, $2n(2)$; en algunos puntos están estrechamente unidos por filamentos constituyendo los complejos sinaptonémicos. En estos puntos tendrá lugar el intercambio de material o recombinación entre los cromosomas de cada progenitor (*crossing over*).

Paquitenio. En él los cromosomas están completamente apareados (forman bivalentes o tetravalentes, si se considera que están formados cada uno por dos cromátidas), y tiene lugar el *crossing over* o proceso de recombinación por el cual los cromosomas homólogos intercambian material genético, resultando mezclados los genes maternos y paternos; se forman así diferentes combinaciones de alelos en la descendencia, origen de la diversidad genética de cada persona. Cuando el proceso de apareamiento no se realiza correctamente se puede producir una recombinación no homóloga con pérdida o ganancia de material genético en los cromosomas recombinantes; dependiendo del tamaño se puede visualizar a nivel cromosómico (cromosomopatías) o mediante estudios moleculares (delección o duplicación de genes). En el bivalente sexual el intercambio tiene lugar en la región pseudoautosómica.

Diploteno. Desaparece el complejo sinaptonémico una vez finalizada la recombinación, y se inicia la separación de los cromosomas homólogos cada uno con dos cromátides, iniciándose la metafase rápidamente. En esta etapa los cromosomas homólogos de cada bivalente permanecen unidos por unos puntos denominados quiasmas (unos 50 por metafase), que son los sitios en que se ha realizado el intercambio; su disminución o ausencia tiene valor para diagnosticar la desinapsis en los cuadros de esterilidad del varón.

Metafase I. Se inicia cuando la membrana nuclear desaparece. Los cromosomas homólogos se sitúan en la placa ecuatorial de la célula con sus centrómeros dirigidos hacia los polos.

Anafase I. En ella comienza la separación (*disyunción*) de los bivalentes homólogos (*ley de Mendel de la segregación de alelos*), siendo el azar el que determina qué cromosomas del padre o de la madre irán a cada célula hija (*ley de Mendel del surtido independiente*).

Telofase I. Los dos grupos de cromosomas se sitúan en los polos y se inicia la citocinesis o formación de las dos membranas en las células hijas cada una con la mitad de cromosomas, pero con duplicación de los cromátidos, $n(2)$.

Meiosis II. Esta división es similar a la que tiene lugar en la mitosis con la diferencia de que sólo hay 23 cromosomas, $n(2)$; Los centrómeros se escinden longitudinalmente y se forman *dos cromátides* que emigran a cada polo, quedando cada célula hija con n cromosomas; nuevamente tiene lugar la segregación de alelos al azar al separarse las cromátides. Durante la meiosis pueden producirse alteraciones, como *no disyunción*, *anafase lenta*, *recombinaciones* o *intercambios desequilibrados* o *roturas*, entre otras, que serán responsables de repercusiones clínicas.

DERMATOGLIFOS

Son la representación gráfica de las crestas epidérmicas o líneas papilares de las palmas de las manos, planta del pie y pulpejo de los dedos (Fig. 3.6.6). Comprenden un análisis cualitativo (figuras que se forman en los pulpejos de los dedos, palmas de las manos y planta del pie), análisis cuantitativo (intensidad de las figuras o patrones) y las fórmulas: la fórmula dactilar se inicia por el quinto dedo de la mano izquierda y se termina por el quinto de la derecha. Carecen de valor patológico por sí solos, por lo que *han perdido interés diagnóstico*.

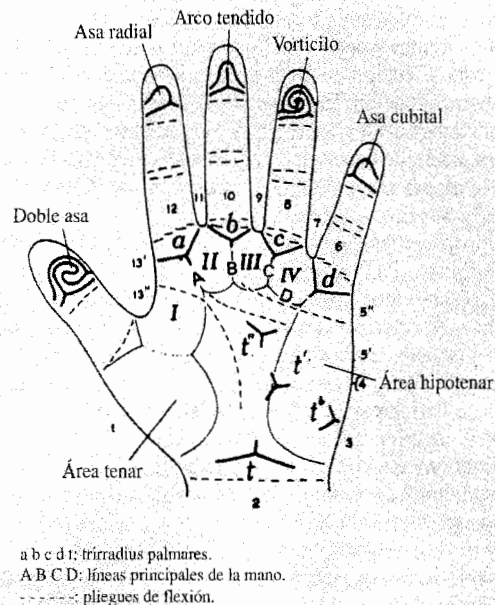


Figura 3.6.6. Representación esquemática de la huella de la palma de las manos.

PATOLOGÍA CROMOSÓMICA

La dotación cromosómica del ser humano puede sufrir alteraciones (mutaciones genómicas y cromosómicas) responsables de cuadros patológicos:

Alteraciones numéricas. El número normal de cromosomas puede alterarse por exceso o por defecto, y esta alteración afectará a toda la serie haploide (n) o a pares cromosómicos aislados. Si afectan a toda la serie haploide, se denominan *euploidías* y, si sólo afectan a pares aislados, *aneuploidías*. De las alteraciones euploides las más frecuentes son las poliploides, por aumento y, según el número serán triploidías ($2n + n$), tetraploidías ($2n + 2n$), etc. Cuando el número es elevado se les suele denominar poliploidías. Las anomalías numéricas aneuploides consisten en el aumento o disminución de algún cromosoma aislado, hablándose de *monosomía* si hay pérdida de un cromosoma ($2n - 1$), *trisomía* el aumento de un cromosoma ($2n + 1$), *tetrasomía* si hay dos cromosomas en exceso ($2n + 2$), *hiperplodías* los aumentos de varios cromosomas aislados, e *hipodiploidías* cuando ocurre pérdida y aumento de cromosomas diferentes. En las *mosaicos* se trata de la presencia de más de una línea celular, pudiendo ser una normal y el resto anormales, o todas anómalas, por alteración numérica o estructural. En la *quimera* hay dos o más líneas celulares genéticamente distintas procedentes de más de un cigoto.

Alteraciones morfológico-estructurales. Las lesiones estructurales del material cromosómico representan en su mayoría una alteración visible del material genético, pudiendo ser detectadas por la modificación morfológica del cromosoma. *Delección* (del) es la pérdida de un fragmento cromosómico por rotura; puede ser terminal o intersticial. *Translocación* (t) es el intercambio del material genético entre dos o más cromosomas; si los cromosomas implicados permanecen en el mismo individuo se habla de translocación recíproca o equilibrada; éstas no plantean riesgos para el portador (salvo que interfieran con la función de algún gen), pero pueden ser origen de gametos desequilibrados en la descendencia. Cuando la translocación tiene lugar entre dos acrocéntricos por fusión céntrica, se denomina *translocación robertsoniana* (rob); por lo general se pierden los brazos cortos y los satélites y el portador tiene sólo 45 cromosomas, pero en ocasiones se conservan y pueden aparecer como cromosomas marcadores. En la meiosis se pueden formar gametos disómicos y nulisómicos, causa de trisomías y monosomías en la descendencia y que pueden conducir a *disomías uniparentales*. El cromosoma marcador (mar) es un cromosoma cuyo origen se desconoce y no puede ser incluido en un par cro-

mosómico. En la *inversión* (inv) se producen dos roturas en el cromosoma, un giro de 180° del fragmento central y su reconstrucción posterior, pero alterando el orden de los genes. Si modifica la morfología del cromosoma, es posible detectarla; si en el fragmento roto está el centrómero, se denomina *inversión pericéntrica* y, si no lo está, *paracéntrica*. *Duplicación* (dup) indica material genético repetido del mismo cromosoma; puede deberse a la translocación de un fragmento desde su homólogo, a un *crossing over* desigual durante la meiosis o bien a una endorreduplicación de este fragmento durante la replicación del ADN. *Cromosoma en anillo* (r) es el que ha sufrido rotura en sus dos extremos y, una vez separados los fragmentos, se han vuelto a unir, formando un anillo; también puede formarse por fusión telomérica, en cuyo caso no hay pérdida de material. *Cromosoma dicéntrico* (dic) es la consecuencia de una translocación, en que el fragmento translocado es portador del centrómero; el cromosoma resultante tendrá dos. *Isocromosoma* (i) es el resultado de la división anómala del centrómero, que lo hace en sentido transversal, en lugar de longitudinal. *Sitio frágil* (fra) significa roturas completas o de cromátides (*gaps*) en cualquier cromosoma (véase antes "Puntos frágiles").

Mecanismo de producción. Las alteraciones numéricas euploides suelen ser consecutivas a fenómenos de endorreduplicación celular, por fecundación de un óvulo por dos espermatozoides (dispermia) o por errores en la meiosis (no expulsión del cuerpo polar). Las aneuploides suelen deberse a errores durante la meiosis *por no disyunción, por anafase lenta o por separación prematura* de las cromátides hermanas en meiosis I en lugar de hacerlo en meiosis II. Las alteraciones morfológico-estructurales son consecutivas a roturas y recombinaciones. Los mosaicos suelen tener su origen en las primeras divisiones del cigoto produciéndose la alteración numérica o estructural en una mitosis y persistir en las sucesivas divisiones de esa célula. Las quimeras pueden ser dispermicas, por la fecundación de dos ovocitos por dos espermatozoides con posterior fusión de ambos para formar un embrión, y sanguíneas, por el intercambio de sangre entre gemelos no idénticos.

Disomía uniparental (upd)

Aunque no se trata de una alteración cromosómica en sentido estricto, representa una mutación del genoma, dado que existen dos cromosomas homólogos del mismo progenitor y ausencia del cromosoma del otro. La disomía uniparental se ha descrito casi en todos los cromosomas excepto para el 3, 18 y 19 (hasta el momento). Esta alteración puede tener repercusiones patológicas si el cromosoma implicado tiene genes sujetos a *imprinting*. Ejemplo: los síndromes de Prader-Willi, Angelman, Silver-Russell y Beckwith-Wiedemann.

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS

Las alteraciones cromosómicas implican a gran cantidad de genes, que aumentan, disminuyen o cambian de posición; sus consecuencias van a repercutir negativamente en el desarrollo y su gravedad dependerá del cromosoma alterado y del tipo de alteración, pero las manifestaciones clínicas aisladas pocas veces serán consideradas patognomónicas de un cromosoma determinado, por ahora. De forma global, se pueden encontrar dos tipos de síntomas:

Síntomas comunes. Son habituales en las *autosomopatías*, pero no indican de qué alteración o cromosoma son secundarias. Entre ellas están la hipotrofia prenatal, prematuridad, déficit de crecimiento y desarrollo postnatales, retraso psicomotor, microcefalia, alteraciones del tono muscular y rasgos o estigmas degenerativos, como dismorfia craneofacial, orejas displásicas, paladar ojival, pliegue palmar único y clinodactilia, entre otros. En las *gonosomopatías* (véase cap. 3.8) suelen presentarse también los síntomas citados, junto a trastornos psíquicos y del comportamiento, mientras que la repercusión sobre el desarrollo somático y mental no suele ser constante ni de igual signo.

Síntomas específicos. Más característicos, pero no patognomónicos, su presencia es más frecuente en la alteración de un determinado cromosoma, pudiendo servir de orientación diagnóstica. En ocasiones cons-

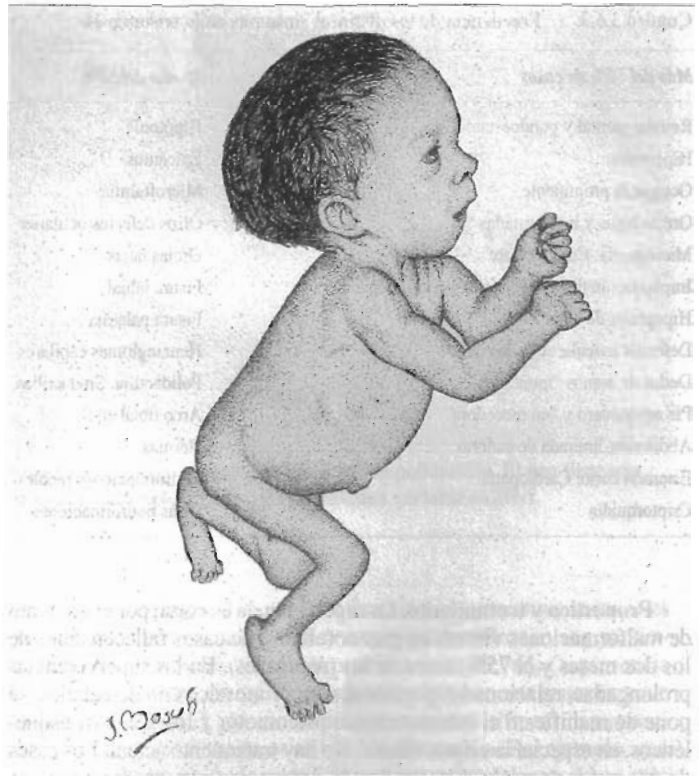


Figura 3.6.7. Síndrome de Edwards (trisomía 18). Aspecto de facies y manos.

tituyen asociaciones o síndromes específicos, por la constancia con que se asocia la lesión cromosómica con cierta sintomatología, permitiendo hacer el diagnóstico. Se trata de los síndromes clásicos o cromosomopatías, mejor conocidas como las trisomías 21 (véase cap. 3.7), 18 y 13 o el síndrome de Lejeune. Otras veces no sucede así, constituyendo los que antes de los avances técnicos se incluían en los síndromes inespecíficos o menos frecuentes.

TRISOMÍA 18 (SÍNDROME DE EDWARDS)

El cuadro clínico, descrito por Edwards en 1960, está relacionado con las regiones 18q11-q12.1 y 18q21-qter, que parecen ser responsables del fenotipo. Sinonimia: trisomía E. La frecuencia se indicó al principio del capítulo con un predominio para el sexo femenino, posiblemente relacionado con la menor supervivencia del feto varón.

Sintomatología. Suele ser bastante característica: niños con escaso peso al nacer, hipertonía y un cuadro malformativo (Fig. 3.6.7). En cabeza hay microcefalia, con occipucio prominente, orejas displásicas y de implantación baja, nariz pequeña, hendidura palpebral estrecha y microftalmía, pudiendo presentar anomalías oculares mayores (anofthalmía). La boca es pequeña con paladar estrecho, presentando con frecuencia fisuras labiales y palatinas, así como micrognatia. En extremidades aparecen contracturas articulares y destacan dos signos de gran importancia: *en las manos los dedos tienen una posición característica con el índice y el meñique situados sobre el medio y el anular, respectivamente; en los pies se presenta la deformación de "pie en mecedora", con el talón prominente y la región plantar convexa*. Las uñas son hipoplásicas. Igualmente pueden asociar sindactilias, displasia de caderas y diversas malformaciones cardíacas, renales, digestivas, de extremidades (hasta focomelia) y de genitales. El Cuadro 3.6.3 resume la clínica del síndrome según su frecuencia.

Diagnóstico. Se confirma por el cariotipo. Las contracturas de las manos se pueden confundir con la *artrogriposis congénita* y el *síndrome de Marden-Walker* y, en ocasiones, la facies con el *síndrome de Freeman-Sheldon*; las anomalías de manos y pies, con las propias de la trisomía 13.

Cuadro 3.6.3. Frecuencia de los distintos síntomas en la trisomía 18

<i>Más del 50% de casos</i>	<i>Menos del 50%</i>
Retraso mental y pondoestatural	Hipotonía
Hipertonía	Epicantus
Occipucio prominente	Microftalmía
Orejas bajas y malformadas	Otros defectos oculares
Micrognatia. Cuello corto	Orejas bajas
Implantación distal y retroflexión del pulgar	Fisura labial
Hipoplasia de uñas	Fisura palatina
Defectos articulares de los dedos	Hemangiomas capilares
Dedos de manos "montados"	Polidactilia. Sindactilias
Pie equinovaro y "en mecedora"	Arco tibial en S
Abducción limitada de caderas	Hernias
Esternón corto. Cardiopatía	Malformaciones renales
Criptorquidia	Otras malformaciones

Pronóstico y tratamiento. La supervivencia es corta, por el conjunto de malformaciones viscerales graves (el 50% de casos fallecen antes de los dos meses y el 75%, antes de los tres meses). En las supervivencias prolongadas, relacionadas posiblemente por mosaicos no detectados, se pone de manifiesto el intenso retraso psicomotor y los defectos esqueléticos, en especial la cifoescoliosis. No hay tratamiento actual. Los casos de *trisomías parciales* (brazos cortos, largos, isocromosomas), que no implican trisomía para la banda 18q11, se separan bastante del cuadro descrito, especialmente cuando hay remanentes de otros cromosomas. Por lo general, la clínica se atenúa y la supervivencia es prolongada. La *prevención* sólo cuenta por ahora con el diagnóstico prenatal. Los *cuidados intensivos neonatales no son éticamente necesarios en la trisomía regular*.

TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU)

Un cromosoma en exceso del par 13, en forma de trisomía regular (47 cromosomas), por translocación (46 cromosomas) o formando mosaicos, constituye el síndrome descrito por Patau en 1960. Es sinónimo de "trisomía D".

Sintomatología. Está presidida por malformaciones groseras del área craneofacial, polidactilia y gran afectación del estado general (Fig. 3.6.8). En cabeza hay microcefalia, a expensas en la mayoría de casos del frontal, con anomalías de suturas y posibles defectos del cuero cabelludo e incluso del hueso subyacente. En los ojos son frecuentes: microftalmía, anoftalmía, colobomas y cataratas. La nariz es plana con hipoplasia del hueso nasal, pudiendo presentar un orificio único (*cebocefalia*); cuando no se acompaña de fisura labial es grande, recordando la *cara de boxeador*. En la boca son frecuentes las fisuras labiales y del paladar (aspecto de *hocico de liebre*). En extremidades no es rara la presencia de polidactilia postaxial (hexadactilia) y sindactilias. Las manos se presentan con los dedos flexionados (*mano en puño*) y con el pulgar en retroflexión; las uñas son estrechas y convexas. En los pies, el dedo gordo suele estar en marcada retroflexión y a veces existe el pie en mecedora, con prominencia del talón y planta convexa.

Malformaciones asociadas. Predominan las del SNC con aplasia o hipoplasia del cuerpo calloso y otras áreas incluido el lóbulo olfatorio (holoprosencefalia). Las malformaciones cardiovasculares son también frecuentes (defectos septales, persistencia del ductus, estenosis aórtica y pulmonar). En el área abdominal predominan las malposiciones intestinales y bazos supernumerarios. La radiología muestra hipoplasia de la tercera falange, displasia de caderas con ángulo acetabular cerrado y ausencia o hipoplasia de costillas, las cuales suelen presentar el extremo anterior, afilado y el posterior, ancho.

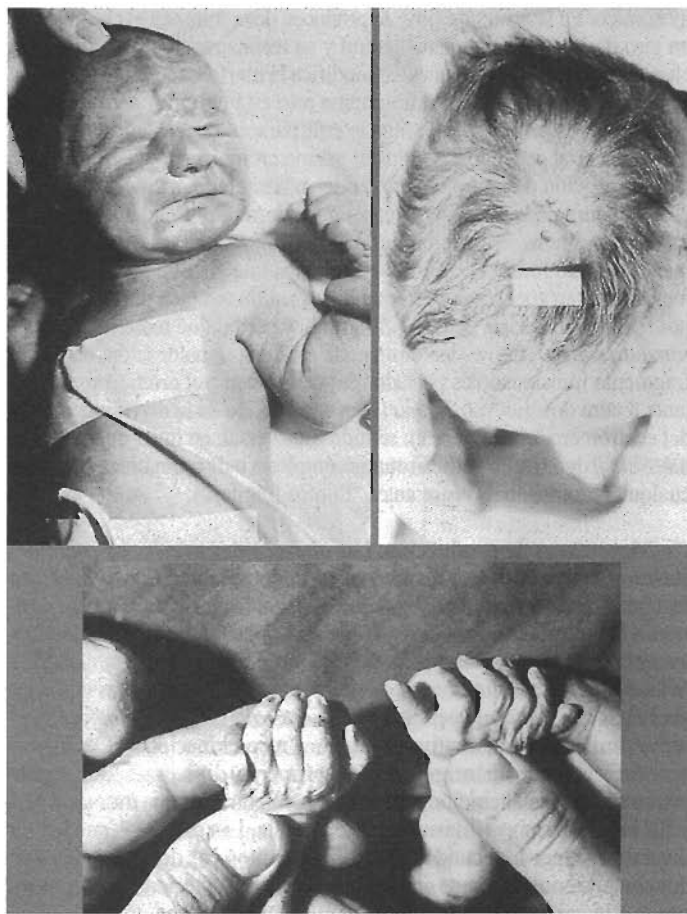


Figura 3.6.8. Facies y otros síntomas en el síndrome de Patau.

Diagnóstico. Orientado por la facies, polidactilia postaxial y defectos del cuero cabelludo, el laboratorio encuentra niveles altos de hemoglobina F (Gower 2) y aumento de segmentaciones de los polinucleares. El diagnóstico diferencial se plantea, en especial, con el *síndrome de Meckel-Gruber*. Existe una *trisomía parcial distal* (entre 13q21→13qter) y otra *trisomía parcial proximal* (entre 13pter→13q21). Ambas tienen en común el hipoprecimiento, retraso mental, microcefalia, epicantus, orejas bajas y displásicas, micrognatia, cuello corto y criptorquidia en el varón. En la trisomía proximal los signos característicos son: convulsiones, hipotonía, raíz nasal prominente, filtro nasal largo, labio superior fino, paladar elevado, hernias, anomalías nefrourológicas, hemangioma, hexadactilia y pliegue palmar único. En la trisomía distal son frecuentes el estrabismo, la nariz corta de raíz nasal plana y punta carnososa, fisuras, clinodactilia, aumento del número de segmentaciones en los polinucleares y elevación o persistencia de la Hb F.

Pronóstico, prevención y tratamiento. Valen las mismas consideraciones del síndrome anterior.

OTRAS TRISOMÍAS Y TETRASOMÍAS

Trisomía 16. Mosaico. La clínica es variable, citándose defectos cardíacos, hipospadias e imperforación anal entre otras alteraciones inespecíficas. El mayor riesgo reside en la presencia de disomía uniparental para el cromosoma 16; en un embrión trisómico el cromosoma 16 en exceso detectado por biopsia de corion ha sido eliminado espontáneamente en el tejido fetal (mosaico confinado a la placenta) y el niño puede nacer con dos cromosomas 16 procedentes del mismo progenitor.

Trisomía 20. Es un hallazgo relativamente frecuente en los estudios del líquido amniótico. Su responsabilidad clínica es aceptada con reservas dado que en el 90% de casos son niños normales y el resto no mues-



Figura 3.6.9. Síndrome del "ojo de gato".

tran ninguna característica que permita establecer un síndrome citogenético específico.

Trisomía 22. El cromosoma 22 aparece implicado en una serie de *translocaciones* que acompañan a enfermedades malignas (leucemia mieloide crónica, variantes del linfoma de Burkitt, sarcoma de Ewing, meningiomas y tumores del SNC) y participa de forma preferente en las translocaciones con el cromosoma 11 o el 9 (cromosoma Ph¹). *La trisomía completa es muy frecuente en los productos abortivos*, pero hay muy pocas aportaciones de RN, en los cuales no parece haber supervivencia postnatal. El *cuadro clínico* de los que han nacido vivos está presidido por diferentes malformaciones viscerales (cardíacas, renales, genitales, diafragmáticas), el bajo peso, y una dismorfia facial inespecífica.

Trisomía 22 parcial. Síndrome de Schmid-Fraccaro. Se conoce también como *síndrome del "ojo de gato"* causado por un pequeño cromosoma extra, generalmente bisatelizado, correspondiente a la trisomía de los brazos cortos y la región proximal de los largos (22pter→22q11), confirmado por estudios con ADN específico. Las principales *características clínicas* son: retraso mental moderado, atresia o imperforación anal, coloboma del iris (de ahí su denominación), microftalmía o anoftalmía, fístulas y apéndices preauriculares, malformaciones cardíacas, urinarias y del esqueleto. El diagnóstico se confirma por la identificación del cromosoma extra con las técnicas citogenéticas o moleculares (Fig. 3.6.9). Estas técnicas han permitido separar este cuadro del causado por otro cromosoma extra derivado de la *translocación entre el cromosoma 11 y el 22, der(22)t(11;22)*. Su clínica presenta variaciones dada la presencia de material de los cromosomas 11 y 22; grave retraso mental, micrognatia, fisura del paladar, cardiopatía y alteraciones genitales en el varón.

Inversión-duplicación del cromosoma 15. Casi el 40% de los cromosomas extra no identificados (marcadores), antes de las técnicas de FISH correspondían a esta alteración. Se trata de un pequeño cromosoma extra que tiene duplicados los satélites y la parte proximal de los brazos largos del cromosoma 15 como consecuencia de una inversión. Las duplicaciones de la banda 15q11 no suelen acompañarse de repercusiones clínicas; las duplicaciones mayores que incluyen la banda 15q12 cursan con escasas dismorfias, retraso mental variable, trastornos de conducta (agresividad, hiperactividad) y, en algún caso, autismo. Alguna observación del *síndrome de Prader-Willi*, que cursa con esta alteración, no parece estar directamente relacionada con ella, sino que está causada por otros mecanismos.

Trisomía 12 parcial. Corresponde a la trisomía de los brazos cortos generalmente secundaria a translocaciones familiares, aunque hay casos debidos a duplicaciones. *Cuadro clínico:* turricefalia, cara plana y rectangular, frente alta y prominente, nariz pequeña de raíz ancha y plana, y filtro ancho; boca con labio superior fino en acento circunflejo y el inferior, evertido; cuello corto con abundante piel; dedo gordo en retroflexión. La malformación visceral más frecuente es la cardíaca y no falta el retraso mental.

Tetrasomía 12 p. Síndrome de Pallister-Killian. Se debe a la presencia de un cromosoma extra metacéntrico, que es un isocromosoma de



Figura 3.6.10. Pliegues plantares en la trisomía 8.

los brazos cortos del 12, i(12p); hay, pues, cuatro copias de esa región. La alteración se presenta en mosaico con la línea normal en cultivos de fibroblastos y, con menor frecuencia, en médula ósea; la tetrasomía no se detecta en sangre periférica posiblemente porque los linfocitos no sobreviven a esa alteración. Cursa con grave deterioro mental, dismorfias faciales con frente prominente, hipertelorismo, epicantus, raíz nasal plana y boca grande de comisuras caídas, siendo destacable las modificaciones faciales con la edad (prognatismo, macroglosia); asocia hipotricosis, hipopigmentación y trastornos neuromusculares.

Trisomía 11 q. Suele presentar bajo peso al nacer, hipotonía axial, hipertonía en extremidades, nariz grande en pico, filtro largo, micrognatia, fisura palatina (*puede evocar el síndrome de Pierre Robin*), anomalías de los pabellones auriculares, micropene, pie zambo o talo-valgo y diversas malformaciones internas (urinarias, cardíacas). Es elevada la frecuencia con que aparece implicado el cromosoma 11 en translocaciones con el par 22, hasta el punto que inicialmente muchas trisomías parciales fueron interpretadas como trisomías 22, dada la presencia de un pequeño cromosoma acrocéntrico extra. *En los brazos cortos de este cromosoma están los genes relacionados con el síndrome de tumor de Wilms, aniridia, retraso mental y malformaciones genitourinarias (WARG)*. Este cuadro puede o no puede aparecer completo, y se relaciona con la pérdida de material de los brazos cortos del 11, concretamente con la región 11p13.

Trisomía 9. Tanto de su forma regular como en mosaico, no se conocen muchos casos. Por el contrario, la *trisomía de los brazos cortos (9p+)* ha sido objeto de bastantes publicaciones, la mayoría por translocaciones desequilibradas en hijos de portadores equilibrados, por lo que el síndrome 9p+ está bastante bien delimitado: microbraquicefalia, nariz bulbosa, boca grande, comisuras caídas, malformaciones esqueléticas, retraso mental y de crecimiento. La *tetrasomía 9p* se acompaña de malformaciones viscerales graves y fisuras labio-palatinas, con muerte precoz. *La translocación de su brazo largo al cromosoma 22 produce el cromosoma Ph¹ característico de la leucemia mieloide crónica.*

Trisomía 8. La trisomía regular es responsable del 12% de los abortos espontáneos. La mayoría de observaciones corresponden a mosaicos o a trisomías parciales derivadas de translocaciones parentales. Su clínica depende de la importancia de la línea trisómica, destacando retraso mental de gravedad variable, contracturas articulares, malformaciones vertebrales, agenesia del cuerpo caloso y dismorfia facial de aspecto miopático con boca abierta y labio inferior evertido. Destaca como síntoma muy característico la presencia de pliegues palmoplantares profundos (Fig. 3.6.10).

Trisomía 7. Tanto en su forma regular como en mosaico no parece compatible con la vida, siendo hallazgo frecuente en abortos. Se relaciona en especial con malformaciones nefrourológicas. Las trisomías parciales suelen ser consecutivas a translocaciones desequilibradas con participación de otros pares cromosómicos. En este cromosoma hay genes sujetos a *imprinting* y algunas observaciones del síndrome de Russell-Silver están relacionadas con disomía uniparental de este cromosoma.

DELECCIONES

La pérdida de un fragmento cromosómico tiene como consecuencia un estado de hemigiosidad en el portador para los genes delecionados (haploinsuficiencia de alelos). Las consecuencias clínicas dependerán del tamaño del segmento perdido y del número y funciones de los genes que contenga.

Deleciones subteloméricas. Merecen comentario las deleciones distales (teloméricas/subteloméricas), presentes en el 0,5% de niños con retraso mental leve y en el 7,4% moderado o grave; algunas son *de novo* pero con frecuencia se deben a recombinaciones parentales. Cursan de forma casi constante con retraso mental inespecífico y pocas manifestaciones malformativas. Suele existir historia familiar de retraso del desarrollo o de retraso mental.

Deleción 2q37. La deleción de la parte distal del brazo largo del cromosoma 2 (2q37) se presenta en la mayoría de ocasiones sin rasgos dismórficos de interés salvo braquidactilia, moderado retraso psicomotor y retraso del crecimiento. Otras veces se presenta un fenotipo diferente con manifestaciones clínicas que *remedan la osteodistrofia hereditaria de Albright* y el *pseudohipoparatiroidismo* con ligero retraso mental.

Deleción 5p (Lejeune). Conocida como “*síndrome del maullido del gato*”, es consecutiva a una deleción de los brazos cortos de un cromosoma del par 5 (5p), que incluya la región 5p14-p15, que es la zona crítica para que se presente el síndrome. Descrito por primera vez por Lejeune (1963), su frecuencia se calcula en 1/50.000 RN.

Sintomatología. El llanto en la etapa de RN y primeros meses semeja al maullido de un gato (*cri du chat*). Son niños con escaso peso al nacer, hipotónicos, con retraso psicomotor, llanto especial y malformaciones diversas. Es muy característica la cara redonda, de luna llena, microcefalia con posible asimetría craneal y manifestaciones oculares abundantes: hipertelorismo, epicanthus, estrabismo, oblicuidad palpebral hacia arriba y afuera, miopía y atrofia óptica. La anomalía facial se completa con la hipoplasia de los huesos nasales, con nariz ancha y plana, orejas grandes de implantación baja y la micrognatia (Fig. 3.6.11). Las extremidades con frecuencia presentan clinodactilia, sindactilia, pie zambo, luxación de caderas y laxitud ligamentosa. Es casi constante la hipoplasia de laringe, responsable del llanto peculiar. Pueden presentarse malformaciones digestivas, cardiovasculares, renales, genitales, cerebrales y vertebrales. El Cuadro 3.6.4 reúne los principales síntomas, según su frecuencia.

Evolución y pronóstico. En cuanto a la vida son buenos, dependiendo, lógicamente, de la gravedad de las malformaciones asociadas y de las dificultades respiratorias y digestivas. Las manifestaciones clínicas y el grito característico se modifican con la edad, acentuándose el retraso psicomotor, la cara se alarga, el epicanthus se atenúa y aparecen hipertensión y espasticidad.

Prevención y terapéutica. Consejo genético. Si hay translocación en uno de los progenitores, la cuarta parte de los hermanos estarán afectados. Estimuloterapia para mejorar el rendimiento psíquico.

Deleción 4p (síndrome de Wolff-Hirschhorn). Se debe a la pérdida de la banda 4p16, que es la más distal de los brazos cortos del cromosoma. En el 85% de casos sucede *de novo* y los restantes proceden de translocaciones. **Sintomatología:** niños con peso escaso al nacer, retraso



Figura 3.6.11. Facies redonda en el síndrome de Lejeune.

Cuadro 3.6.4. Frecuencia de los distintos síntomas en el síndrome de Lejeune

Más del 50% de casos	Menos del 50%
Llanto como maullido	Atrofia del nervio óptico
Alteración de la laringe	Miopía. Astigmatismo
Hipotrofia	Orejas malformadas
Retraso mental. Alteración del EEG	Hiperlaxitud ligamentosa
Microcefalia, cara de luna llena	Escoliosis
Raíz nasal plana, micrognatia	Luxación congénita de caderas
Hipoplasia de huesos nasales	Pie plano
Epicanthus, hipertelorismo	Clinodactilia. Sindactilia
Oblicuidad palpebral	Cardiopatía
Estrabismo	Malformaciones renales
Orejas bajas y grandes	Malrotación intestinal
Pliegue palmar único	Dolicosigma
	Criptorquidia

psicomotor y un cuadro malformativo caracterizado por anomalías craneofaciales, destacando la asimetría, la microcefalia con frente prominente y defectos de fusión de la línea media (colobomas, fisura labial o palatina). La nariz es ancha de dorso plano, formando una línea continua con los rebordes orbitarios superiores, recordando la figura de un “casco griego” (Fig. 3.6.12). Las orejas a menudo son displásicas con apéndices y suele existir micrognatia. **Malformaciones:** defectos cutáneos, cardiovasculares, clinodactilia, dedos en flexión, pies zambos, criptorquidia, posible disgenesia gonadal en la niña. **Diagnóstico:** la clínica puede ser orientativa, en especial el aspecto facial, pero en ocasiones se puede confundir con el síndrome de Lejeune. La confirmación requiere cariotipo, en ocasiones de alta resolución, genética molecular o FISH, en especial los casos sugestivos que cursan con cariotipo aparentemente normal. **Prevención y tratamiento:** normas comunes a otras cromosomopatías.

Deleción del cromosoma 7. Las deleciones de brazos largos (7q-) aparecen *de novo* o las secundarias a translocaciones de los padres afectan a diversos fragmentos, por lo que la sintomatología es muy varia-



Figura 3.6.12. Aspecto de la cara en el síndrome de Wolf sin fisura labial.

ble. Es constante el retraso mental y frecuentes los trastornos del tono. La dismorfia facial oscila desde síntomas mínimos hasta la *facies de gnomo propia del leprechaunismo*, pasando por defectos de la línea media. El aspecto de leprechaunismo caracteriza la delección de los brazos largos (7q2-7qter). Este cromosoma está relacionado con *algunos casos de síndrome de Silver-Russell* en los que se han observado duplicaciones e inversiones.

Delección del cromosoma 8. Las monosomías parciales de este cromosoma son poco frecuentes y no está bien delimitada su clínica; sin embargo, la pérdida de la banda 8q24.11 se ha observado con técnicas de alta resolución asociadas al *síndrome tricorínofalángico con exostosis tipo 2*, que se incluye en el grupo de los “síndromes contiguos”.

Delección del par 13. Destaca el peso bajo para la edad gestacional, el retraso psicomotor y diversas malformaciones. A nivel craneofacial hay microcefalia, epicantus, hipertelorismo, microftalmía, colobomas, ptosis palpebral, nariz recta con raíz prominente (da un cierto perfil griego), paladar ojival, labio superior prominente, micrognatia, orejas de implantación baja, con posibles alteraciones morfológicas. En extremidades destaca la ausencia de pulgares, que se cita en algún caso, sindactilia, clinodactilia, malformaciones de los pies y displasia de caderas. Otras malformaciones afectan al corazón, riñón, cerebro y área genital. Son frecuentes las hernias. Con relativa frecuencia se cita la *asociación de retinoblastoma y delección de brazos largos del 13*, concretamente con la región 13q14, cuya pérdida parece estar relacionada con la aparición del tumor por pérdida de heterocigosidad para genes recesivos que impiden su desarrollo. En estos casos se asocia un mayor o menor número de manifestaciones del síndrome 13q- según la cantidad de material delecionado (no suele faltar el retraso mental). El tumor también se presenta en translocaciones aparentemente equilibradas con puntos de rotura en la región 13q14 y con cariotipo aparentemente normal, pero con la delección a nivel molecular.

Delecciones de los pares 14 y 15. Son menos frecuentes, destacando el hipocrecimiento en los casos de 15 en anillo, r(15), y moderado retraso psicomotor. Merecen comentario las delecciones proximales de los brazos largos del 15, 15q11.1-q13 donde hay genes sujetos a *imprinting* cuya pérdida causan los *síndromes de Prader-Willi y de Angelman* dependiendo del origen parental de la delección, según es sabido.

Delecciones del cromosoma 17. Presentan cuadros clínicos variables dado que en la mayoría de ocasiones derivan de translocaciones parentales que implican a diferentes cromosomas. La delección de la banda 17p13.3 es responsable del *síndrome de Miller-Dieker*, que cursa con lisencefalia, retraso mental y de crecimiento, dismorfia facial con depre-

sión bitemporal, hipoplasia mediofacial, nariz corta con alas evertidas y labio superior prominente; puede asociar diferentes malformaciones; en esa región está el locus del gen LIS1 (*lissencephaly1*), responsable del cuadro de *lisencefalia*. La delección puede ser detectada en ocasiones por citogenética convencional pero otras requiere citogenética molecular. Este cuadro y el *síndrome de Smith-Magenis* causado por delecciones en 17p 11.2 pueden ser incluidos en el grupo de síndromes de genes contiguos.

Delección de brazos cortos del cromosoma 18 (18p-). La gravedad clínica depende de la cantidad de material perdido; cursa con retraso psicomotor, dismorfia craneofacial con micro-braquicefalia, cara ancha, ptosis palpebral, hipertelorismo, boca de comisuras hacia abajo con labio superior levantado, micrognatia, orejas grandes y de implantación baja y, en ocasiones, defectos de fusión de la línea media afecta al cromosoma paterno y el segundo, cuando es, al materno. También se asocian entonces malformaciones cerebrales (*holoprosencefalia*). Otras malformaciones menos frecuentes son las oculares, cardíacas y del esqueleto.

Delección de brazos largos del cromosoma 18 (18q-). La delección a nivel de la región 18q21-q23 se acompaña de retraso psicomotor variable, hipocrecimiento, microcefalia y dismorfia facial muy característica con hipoplasia medio facial, ojos hundidos, nariz corta y boca de carpa; pabellones auriculares displásicos con hélix y antehélix muy marcados y, en ocasiones, con atresia del conducto auditivo externo. En extremidades destaca la presencia de sindactilias, dedos afilados y pie equinovaro, con dedos mal implantados. Posibles malformaciones cardíacas, renales, oculares, osteoarticulares y genitales. En algunas observaciones se cita *déficit de hormona del crecimiento*.

Cromosoma 18 en anillo (18r). La clínica de esta anomalía es una mezcla del cuadro de delección de brazos cortos y largos del mismo cromosoma, en especial de este último: retraso mental, frecuente déficit ponderoestatural, con manifestaciones neurológicas (hipotonía, hipertonía, convulsiones) y un cuadro dismórfico variable, representado por microcefalia, hipertelorismo, epicantus, retracción de la mitad superior de la cara, boca de carpa, fisuras labio-palatinas, orejas displásicas de implantación baja, en ocasiones con anomalías del conducto auditivo. El cuello es corto, pudiendo presentar *pterygium colli*, dando al paciente *aspecto turneriano*.

Delecciones 21-22. Las que afectan al cromosoma 21, es decir, delección de brazos largos (21q-) y anillos, (21r), constituyen el cuadro del “*antimongolismo*”, en que destacan el retraso mental, el hipocrecimiento y anomalías craneofaciales variables. Existen también diversas malformaciones viscerales y del esqueleto. La letalidad es importante. Las *delecciones del cromosoma 22* se manifiestan por el gran retraso mental, la hipotonía y la *facies llamativa* con cejas muy bajas, epicantus y hendidura palpebral horizontal, con ojos de forma almendrada. Es frecuente la ataxia cerebelosa.

Delecciones de la región 22q11. Se manifiestan preferentemente por lesiones cardíacas, retraso mental variable y rasgos dismórficos faciales en los que destaca la nariz de punta bulbosa con alas sobrepasando el tabique, boca pequeña, orejas grandes e hipoplasia mediofacial. Se incluyen en los síndromes de genes contiguos por microdelección y dan lugar a diferentes síndromes agrupados bajo el acrónimo (poco afortunado) de “*fenotipo CATCH*” (*CATCH 22*), que engloba el *síndrome de DiGeorge* (con trastornos del desarrollo del III y IV arcos branquiales), el *velocardiofacial de Shprintzen* con problemas del paladar y voz nasal y el *síndrome conotruncal de Takao* con predominio de las alteraciones cardíacas.

Síndromes de genes contiguos. Schmikel (1986) denominó así los cuadros que asociaban varias alteraciones, cada una de las cuales era heredada como un rasgo mendeliano, y que tenían delecciones cromosómicas detectadas por microcitogenética (Cuadro 3.6.5). La hipótesis es que la delección afecta a genes próximos (ligados), siendo cada uno responsable de una alteración. Al perderse juntos determinan el síndrome. Así, en el *síndrome tricorínofalángico* con la delección de la región 8q24 se pierden genes responsables de dos enfermedades monogénicas: el de

Cuadro 3.6.5. Relación de algunos síndromes contiguos autosómicos

Síndrome	Lesión cromosómica
CATCH 22 (Di George)	del(22q11.2)
WARG	del(11p13)
Alagille	del(20p11.23)
Aicardi	del(Xp22.3)
Angelman	del(15q11-21)
Esferocitosis tipo II	del(8p11.1)
Poliposis cólica	del(5q22)
Craneosinostosis I	del(7p21)
Ectrodactilia (síndrome EEC)	del(7q11.2-21.3)
Greig, síndrome	del(7p13)
Hemoglobina H/retraso mental	del(16p13.3)
Kallman	del(Xp22.3)
Langer-Giedion	del(8q24.11)
Moebius	del(4q12-13)
Prader-Willi	del(15q11-12)
Retinoblastoma	del(13q14)
Rubinstein-Taybi	del(16p13.3)
Trico-rino-falángico II	del(8q24.11)
Velocardiofacial	del(22q11.2)
Zellweger	del(7q11.23)

las *exóstosis múltiples* y el del *síndrome trico-rino-falángico I* descrito por Giedion (displasia ectodérmica, epísis en cono, nariz en forma de pera), ambos AD. No siempre es posible encontrar en estos síndromes alteraciones por medio de la microcitogenética, de ahí que esta técnica deba ser complementada con técnicas de citogenética molecular o por análisis directo del ADN. Otras veces el fenotipo del niño está relacionado con la pérdida de un gen que es el principal responsable y los restantes contribuyen poco al cuadro clínico; es un ejemplo el *síndrome de Smith-Magenis*, que se presenta en casos de mutaciones puntuales del gen *RAI1* (*retinoic acid-induced gene 1*) y en microdeleciones del cromosoma 17, en 17p11.2 con pérdida del gen *RAI1* y otros muchos. La mayoría de ellos son síndromes por delección, pero es posible que las duplicaciones también puedan ser responsables, como sucede en el sín-

drome de Beckwith-Wiedemann, en el que está duplicada la región 11p15.5 (disomía).

Síndromes de inestabilidad cromosómica. Son alteraciones cromosómicas que se presentan en algunas enfermedades mendelianas: *síndrome de Bloom*, *pancitopenia de Fanconi*, *ataxia-telangiectasia*, *xeroderma pigmentoso*, *síndrome de Roberts* y *síndrome ICF* (inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica, anomalías faciales), entre otros. Los mecanismos responsables, posiblemente relacionados con defectos moleculares que alteran la replicación o la reparación del ADN, suelen ser distintos en cada caso y en algunos de ellos existe un elevado riesgo de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballesta F, Cruz-Hernández M. Cromosomopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas anteriores).
- Ballesta F, Cruz-Hernández M. Cromosomopatías. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Bromley B, Leiberman E, Shipp TD et al. The genetic sonogram. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1087-96.
- Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3ª ed. Oxford: Oxford Univ Press, 2004.
- Giglin S, Graw SL, Ginelli G et al. Deletion of a tcM region at chromosome 8p23 is associated with a spectrum of congenital heart defects. *Circulation* 2000; 102: 432-7.
- Hannula K, Lipsanen-Nyman N, Kristo P et al. Genetic screening for maternal uniparental disomy of chromosome 7 in prenatal and postnatal growth retardation of unknown cause. *Pediatrics* 2002; 109: 441-8.
- Hu FZ, Preston RA, Post JC et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000; 284: 325-34.
- Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E et al. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139: 715-23.
- Oostlander AE, Meijer GA, Ylstra B. Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics. *Clin Genet* 2004; 66: 488-95.
- Serés A, Cuatrecasas E, Catalá V. Genética, diagnóstico prenatal y consejo genético. En: Corretger JM et al. Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Masson, 2005.
- Shrimpton AE, Braddock BR, Thompson LL et al. Molecular delineation of deletion on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy. *Clin Genet* 2004; 66: 537-44.

3.7 Síndrome de Down

F. Ballesta, M. Cruz-Hernández

Se trata de la primera cromosomopatía descubierta en ser humano en 1958, casi simultáneamente, por Lejeune y Jacobs, pero su clínica es conocida desde la descripción realizada en 1866 por J. Langdon Down; de ahí su nombre. Su incidencia espontánea es de 1/700 nacimientos pero, desde la implantación del diagnóstico prenatal y sus consecuencias, ha bajado de forma notoria, hasta 3 por 10.000 RN, de modo que entrará a formar parte de las enfermedades de baja prevalencia o raras. No obstante, su interés sigue siendo grande, tanto por los nuevos casos, como por los frecuentes adultos afectos y, además, por haber servido de modelo para conocer mejor otras cromosomopatías y algunos trastornos de tanta trascendencia como el envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer, la oncogénesis, la patología inmunitaria y la discapacidad psíquica.

PATOGENIA

El cuadro clínico está relacionado con la trisomía del cromosoma 21, ya de forma regular con 47 cromosomas en el 94% de casos (Fig. 3.7.1), ya por translocaciones (3%), especialmente con los cromosomas acrocéntricos 13-15 y 21-22, o por mosaicos de trisomía con otras líneas (2%); durante años la facies característica de estos niños se ha relacionado con la llamada *región crítica para el síndrome de Down* (DSCR), localizada en los brazos largos del cromosoma, en la banda 21q22.2-21q22.3, pero en la actualidad se considera más un *síndrome de genes contiguos* en el que intervienen todos los genes en mayor o menor grado y no sólo los contenidos en esa región.

El cromosoma 21 contiene unos 46 millones de pares de bases de ADN, con unos 400 genes y pseudogenes los que, tras la secuenciación del cromosoma, se están identificando rápidamente. La trisomía de los genes localizados en los brazos largos del cromosoma y especialmente los de la región 21q22, la llamada *región crítica*, tienen una importante intervención en la génesis de las complejas alteraciones anatómicas y funcionales del síndrome (Figs. 3.7.2 y 3.7.3). El gen que codifica la enzima SOD-1 tiene especial interés por su relación con los procesos de envejecimiento, ya que esta enzima forma parte del sistema protector frente al oxígeno existente en los radicales libres, molécula a la que se atribuye destacado papel en este proceso, acelerado en la trisomía 21. También se ha localizado en el cromosoma 21

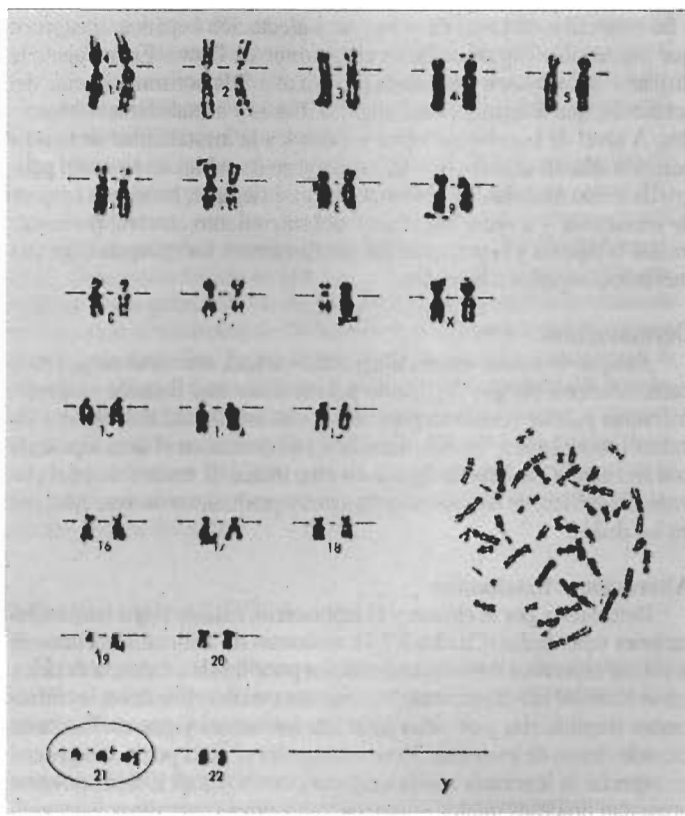


Figura 3.7.1. Cariotipo del síndrome de Down (trisomía 21 regular).

el gen de la proteína beta amiloidea, componente de las placas neurofibrilares que proliferan en la enfermedad de Alzheimer y, al parecer, idénticas a las existentes en el cerebro de los pacientes de trisomía 21, pasados los 35 años de edad. Los genes ya identificados en la región crítica (DSCR1, DSCR2, DSCR3, DSCR4, etc.) están ayudando a comprender el mecanismo patogénico de algunas de las manifestaciones del síndrome.

CUADRO CLÍNICO

Asocia retraso del desarrollo, retraso mental y del crecimiento, malformaciones, trastornos funcionales y un fenotipo muy peculiar (Fig. 3.7.4), en especial la facies, que facilita el diagnóstico.

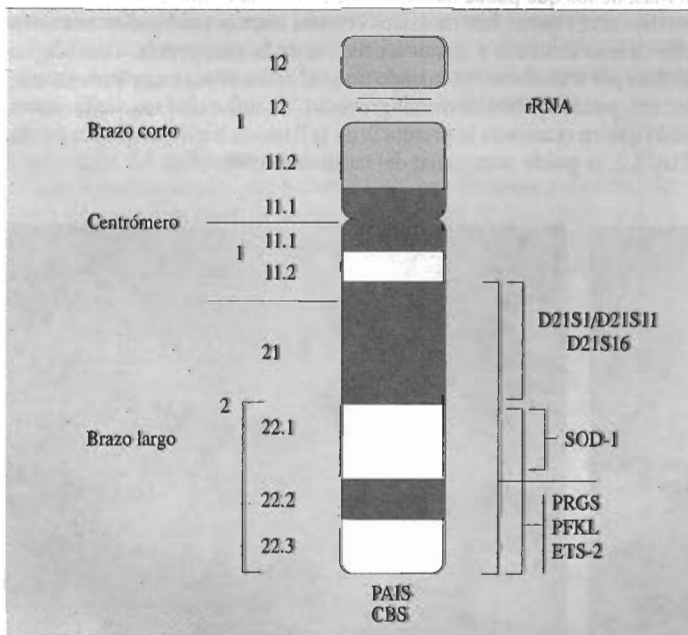


Figura 3.7.2. Representación resumida del cromosoma 21 con las distintas regiones, bandas, sub-bandas y loci génicos.

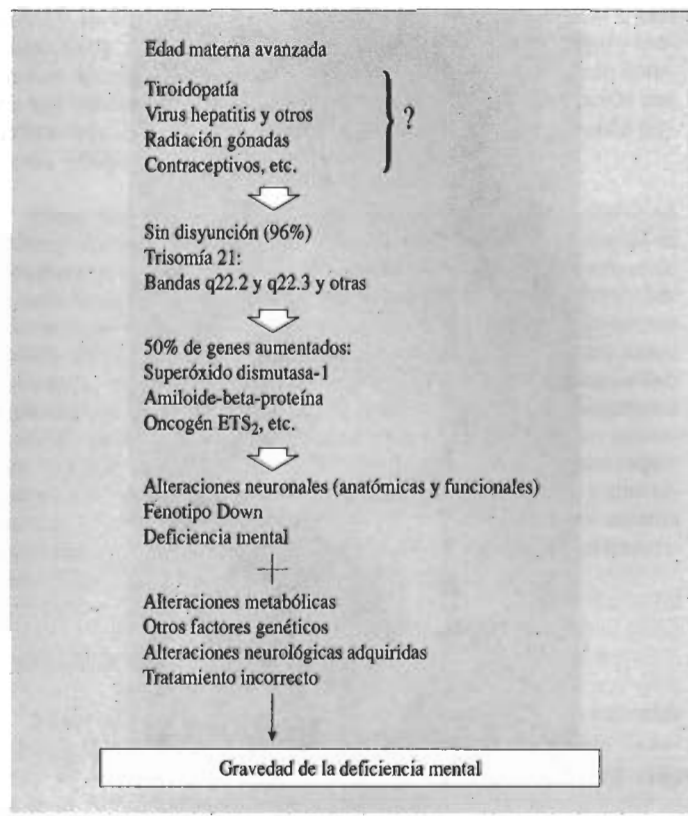


Figura 3.7.3. Hipótesis etiopatogénica de la génesis del síndrome de Down y sus principales trastornos.

Fenotipo

A nivel de la cabeza son niños braquicéfalos, con cara y occipucio planos, ojos oblicuos con aberturas palpebrales dirigidas hacia arriba y fuera, epicantus e hipertelorismo. En el iris aparece un punteado blanquecino o manchas de Brushfield (Fig. 3.7.5A). Pueden presentarse otras diversas anomalías oculares: cataratas, nistagmus, hipoplasia de iris, estrabismo, microftalmía, anoftalmía, glaucoma. La nariz es pequeña, con raíz deprimida. La boca es pequeña, con labios gruesos favoreciendo la salida de la lengua, que con la edad aparece agrietada. El paladar es elevado, pudiendo presentar a veces fisuras, así como en los labios, que se agrietan con facilidad. Los pabellones auriculares suelen ser displásicos con

Región	Proteína codificada
21q21-q22.1	Cistationina-beta sintetasa (CBS)
21q21-qTER	Proteína antiviral
	Receptor α del interferón (IFNAR)
	Receptor β del interferón (IFNBR)
21q22	Fosfofructoquinasa hepática (PFK)
	(su déficit produce anemia hemolítica)
21q22.1	Fosforribosil-amino-imidazol sintetasa (PAIS)
	(relacionado con la síntesis de las purinas)
21q22.1	Fosforribosil-glicinamida sintetasa (PGRS)
21q22.1	Superóxido-dismutasa 1 (SOD1)
21q22.1-q22.3	Oncogén ETS-2 (ETS2)
CR 21	Secuencia estrógeno-inducible del cáncer de mama (BCEI)
	Regulador de la 5-hidroxitriptamina oxigenasa (HTOR)
	(relacionado con la enfermedad de Alzheimer)
22q22.3	Cadena del cristalino (CRYA1)
21q21	Péptido amiloide (AMBP)
21q22.3	Colágeno tipos V y VI (COL6A1, COL6A2)

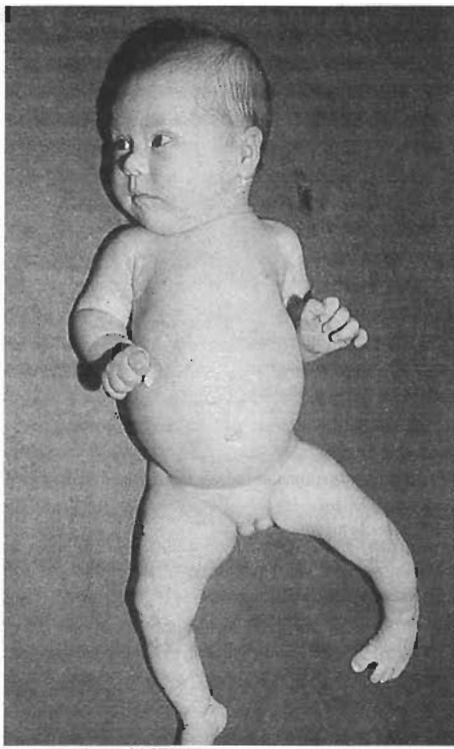


Figura 3.7.4. Aspecto general del lactante con síndrome de Down.

frecuente implantación baja y conducto auditivo muy estrecho. En el tronco aparece, no rara vez, deformación en quilla o infundibuliforme, así como hernia umbilical, con gran hipotonía de la musculatura abdominal. En extremidades, las manos son toscas, con dedos cortos, especialmente el quinto, que suele presentar clinodactilia por displasia de la segunda falange y ausencia del segundo pliegue de flexión. Los pliegues de flexión palmar medio y distal suelen estar fusionados, constituyendo la línea o pliegue de los cuatro dedos (Fig. 3.7.5B). En el RN y lactante destaca la hipotonía intensa. En los pies, además de su pequeño tamaño, suele presentarse marcada separación entre el dedo gordo y el segundo.

Malformaciones

Por su gravedad y frecuencia destacan las cardíacas, no siempre diagnosticadas en el RN, presentes en casi el 50% de casos, sobre todo los defectos septales y valvulares; menos frecuentes son el reflujo aórtico y el prolapso mitral. Otras malformaciones son digestivas con un riesgo 100 veces superior al de la población general (malrotación, divertículo de Meckel, páncreas anular, estenosis duodenal, megacolon), renales, genitales o del SNC, describiéndose raros casos asociados a raquisquisis, holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso, lo que plantea el interés de explorar, mediante TC y RM, que pueden mostrar calcificaciones basales a partir del segundo decenio de vida. Éstas son similares

a las conocidas en casos de celiaquía y afectación hepática, trastornos que pueden darse igualmente en el síndrome de Down. Es frecuente la displasia de caderas, representada por una marcada horizontalización del acetábulo, que determina unos ángulos ilíacos y acetabulares disminuidos. A nivel de la columna vertebral destaca la inestabilidad de la articulación atlanto-axoidea (C1-C2) con riesgo de subluxación y raro peligro de lesión medular. El EEG muestra, casi siempre, los signos propios de inmadurez y a veces los efectos del sufrimiento cerebral perinatal, ya que la hipoxia y la prematuridad son frecuentes. La epilepsia tiene una incidencia superior a la media.

Dermatoglifos

Aunque de menor interés diagnóstico actual, muestran rasgos muy característicos: pliegue de flexión palmar único mal llamado simiesco, trirradial palmar (axial) en posición t'' con ángulo atd muy abierto de valores superiores a los 80° , inmadurez de crestas en el área hipotenar con frecuencia elevada de figuras en ella, índice de transversalidad elevado, frecuencia de dibujos interdigitales y predominio de asas cubitales en los dedos.

Alteraciones funcionales

Detectables por la clínica y el laboratorio, existen importantes alteraciones funcionales (Cuadro 3.7.1): trastornos de la inmunidad, tanto de la celular específica timo-dependiente (en parte ligada a carencia de cinc), como humoral con disgamaglobulinemia variable. Por tanto, las infecciones respiratorias y de otros tipos son frecuentes y graves. Existe un elevado riesgo de leucemia, 20 veces superior al de la población general en especial la leucemia aguda megacariocítica. En el 10% de niños se presentan procesos mielodisplásicos transitorios (reacciones leucemoides) en los primeros meses de vida, que suelen remitir espontáneamente en la mayoría de casos, pero en el 30% de ellos representan riesgo de leucemia dentro de los tres años. El gen GATA1 con locus en Xp11.23 parece estar implicado en estos procesos por presentar mayor frecuencia de mutaciones en esta población. Algunos genes localizados en la llamada región crítica (21q22.2-q22.3) parecen estar sobre-expresados en el tejido nervioso de los fetos con síndrome de Down y pueden interferir con sus funciones, lo que podría favorecer el retraso mental. El número de segmentaciones de los polinucleares está disminuido.

DIAGNÓSTICO

La clínica sufre modificaciones si se trata de mosaicos o de trisomías segmentarias o parciales; en el caso de translocaciones con otros cromosomas, de los que puede haber también trisomía o monosomía, se puede modificar el cuadro. Los mosaicos con una línea normal suelen tener una clínica más atenuada y menor afectación de la inteligencia. También las formas por translocación, cuando no es el cromosoma completo el translocado, pueden presentar menor gravedad, sin que exista una regla exacta dado que en ocasiones la presencia de la llamada región crítica, la banda 21q22.2, se puede acompañar del cuadro completo (Fig. 3.7.5C).

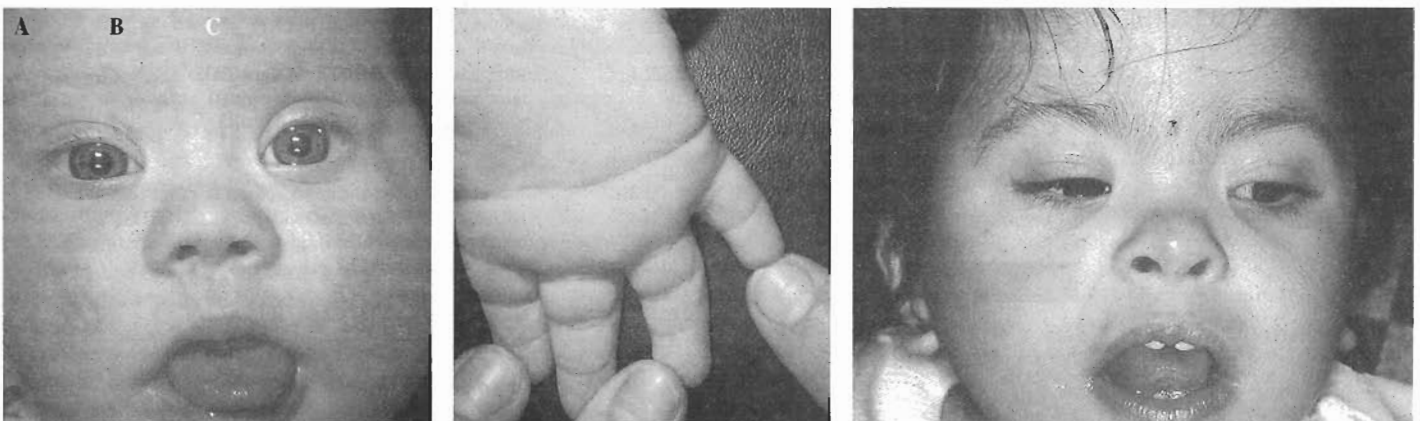


Fig. 3.7.5. A) Facies y manchas de Brushfield. B) Detalle de la mano. C) Cara de niña con síndrome de Down por translocación.

Cuadro 3.7.1. Trisomía 21: trastornos funcionales (aparte los neuromusculares)

Alteraciones de la inmunidad

Déficit de IgM
Elevación IgG con descenso de los receptores de superficie
Defecto de maduración de T linfocitos
Disminución de respuesta a mitógenos con la edad
Producción de autoanticuerpos (tiroiditis, artritis crónica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal)
Suficiente respuesta a las inmunizaciones preventivas

Alteraciones metabólicas (1)

Amiloide-beta proteína (similar a enfermedad de Alzheimer)
Hiperlipoproteinemia (similar a arteriosclerosis precoz)
Triptófano (sistema serotoninérgico descendido)
Hipocolinergia (sensibilidad a la atropina, influencia en retraso mental)
Hiperuricemia (aumento de síntesis de purinas, gen Gart)
Deficiencia de Zn y selenio
Mayores requerimientos de ácido fólico y vitamina B₆
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
Fosfatasa alcalinas
Galactocinasa, fosfoexocinasa, lactato deshidrogenasa y fosfofructocinasa eritrocitarias
Galactosa uridín transferasa, fosfatasa ácida, 5-nucleotidasa y fructoaldolasa en leucocitos
Dopamina-β-hidroxilasa (frecuente Hirschsprung)
Transaminasa glutámico oxalacética
Superóxido dismutasa 1 (SOD1). Relación con envejecimiento
Fosforribosilglicinamida sintetasa (PRGS)
Fosfofructocinasa hepática (PFKL)

Alteraciones endocrino-auxológicas (2)

Hipotiroidismo congénito asociado, posible
Tiroiditis autoinmune tardía, frecuente
Infertilidad en varones
Hipofertilidad en mujeres (50%)
Menopausia y andropausia, precoces
Crecimiento final disminuido (talla final media: 145-152) con extremidades cortas, manos y pies pequeños (acromicria)
Obesidad tardía frecuente

Hemato-oncológicas

Linfopenia
Leucemia más frecuente. Otras neoplasias
Polinucleares con segmentación disminuida

Otras (3)

Hipoacusia. Alteraciones visuales. Fenestración precoz de las válvulas aórtica y pulmonar. Estreñimiento crónico. Intolerancia al gluten. Hepatopatía. Reflujo gastroesofágico. Apnea del sueño. Laxitud articular

(1) Las enzimas citadas están aumentadas, menos la actividad de la dopamina-β-hidroxilasa.

(2) Unidas al trastorno del desarrollo del SNC, influyen, posiblemente, en la instauración y gravedad de la deficiencia mental.

(3) Véase también apartado de "Evolución y pronóstico".

Con la edad la clínica sufre modificaciones. En el RN destacan como síntomas principales, también llamados cardinales: hipotonía, hiperlaxitud articular, posible ausencia o debilidad bilateral del reflejo de Moro, cuello corto con piel abundante en la nuca, los rasgos propios de cara y manos y la displasia de pelvis. A partir de los dos años se hacen, además, evidentes la braquicefalia con occipucio plano, la oblicuidad palpebral con epicanthus, las anomalías dentarias, el retraso psíquico, la lengua escrotal y el paladar ojival. En todo caso, el diagnóstico clínico no se basará en un solo síntoma, por ejemplo, las anomalías oculares, sino que al retraso psicomotor se debe añadir un *mínimo de cuatro síntomas principales* como: deficiencia mental, hipotonía, anomalías faciales y acromicria (Cuadro 3.7.2). De cualquier forma, tanto si el diagnóstico es evidente como si sólo es de sospecha, es obligado realizar el *cariotipo* que confirmara el diagnóstico y su tipo (trisomía regular, translocación, mosaicos). En algunos casos, con clínica atenuada y cariotipo normal, se han observado duplicaciones submicroscópicas con técnicas de citogenética molecular. Su indicación es necesaria para conocer el tipo de alteración cromosómica y poder actuar sobre el niño y sus familiares, a los que se deberá practicar cariotipo en caso de existir trisomía por translocación ante el riesgo de que un progenitor sea portador de una translo-

Cuadro 3.7.2. Frecuencia de los distintos síntomas en el síndrome de Down

Más del 50% de casos

Retraso mental
Hipotonía
Braquicefalia
Occipucio plano
Pabellones auriculares pequeños
Oblicuidad palpebral típica
Epicanthus. Manchas del iris
Pestañas cortas y separadas
Raíz nasal plana
Hipoplasia del maxilar
Paladar estrecho y elevado
Protrusión lingual con surcos
Nuca plana y corta
Manos y dedos cortos
Clinodactilia meñique. Hipoplasia 2ª falange
Raya palmar horizontal
Separación del 1º y 2º dedos del pie
Diastasis de rectos
Pene pequeño

Menos del 50%

Convulsiones (≤ 10% de los casos)
Estrabismo
Nistagmus
Catarata
Pabellones auriculares bajos
Laxitud de la piel
Pliegue de flexión único del 5º dedo
Arco tibial en dedo gordo del pie
Sindactilias
Tórax en quilla
Hernia umbilical
Criptorquidia
Ángulos ilíacos y acetabular cerrados
Canal atrio-ventricular
Defectos septales
Tetralogía de Fallot
Atresia duodenal
Fístula traqueoesofágica
Hidrocefalia

En el RN los diez síntomas cardinales son: perfil facial plano, exceso de piel en base posterior del cuello, oblicuidad palpebral, pabellones auriculares inalfomados, hipotonía muscular, hiperlaxitud articular, reflejo de Moro ausente, clinodactilia del quinto dedo de la mano, surco de los cuatro dedos y anomalías de la pelvis. Los síntomas faciales aumentan con el llanto ("cara de gnom o de payaso").

cación equilibrada. Incluso en presencia de cariotipo normal, los rasgos clínicos de sospecha obligan a solicitar técnicas auxiliares encaminadas a detectar trisomías segmentarias.

Diagnóstico prenatal. Es posible, a partir de las 10-12 semanas de gestación, por biopsia del corion y hacia la 14-16 por estudio del líquido amniótico. Los estudios ecográficos previos buscando signos de sospecha (nuca fetal translúcida, ausencia de huesos propios de la nariz) y el llamado *triple o cuádruple screening* en suero materno: la dosificación de proteína A plasmática asociada al embarazo, alfafetoproteína y estríol libre no conjugado (descendidos), subunidad beta de la gonadotropina coriónica (elevada), contribuyen a sentar la indicación del estudio citogenético prenatal previa amniocentesis. La subunidad beta de la gonadotropina coriónica se valora ya a las 10 semanas pero, para el estríol libre, es preciso esperar a las 25 semanas de gestación.

Diagnóstico diferencial. Se considerarán los síndromes con rasgos clínicos parecidos como el síndrome de Lejeune, hipotiroidismo, síndrome de Fraccaro, polisomía X o, simplemente, epicanthus aislado.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En cuanto a la función, la trisomía 21 ha sido hasta ahora la principal causa de discapacidad psíquica en los países desarrollados, aunque hay diferencias según los pacientes y según el trastorno citogenético, así como el tratamiento realizado. El *patrón de crecimiento* es peculiar, con una talla final baja. La media según los autores es de 152 cm en el varón y de 145 en la mujer, pero con tendencia a mejorar, tanto por el mejor tratamiento como por el efecto de la aceleración secular del crecimiento. Debe ser vigilado periódicamente con curvas auxológicas específicas, para detectar los casos de hipocrecimiento por trastornos patológicos añadidos, como tiroiditis, hipofunción hipofisaria, celiaquía, hipoxia. Pasada la pubertad sobre todo, el trastorno nutricional más frecuente es la obesidad o sobrepeso, en el que influye la menor actividad física, errores de alimentación, posible disfunción endocrina y un factor genético.

En la *vertiente neuropsíquica* es posible alcanzar un grado suficiente de autonomía personal en el 70% de los casos. Se conoce la posibilidad de una involución psíquica tardía a partir de los 35 años, con un cuadro de regresión y sintomatología parecida a la enfermedad de Alzheimer con signos de envejecimiento precoz. Asimismo son frecuentes y graves los

procesos respiratorios de repetición con importante participación de vías altas, adeno-amigdalitis y otitis que pueden favorecer la hipoacusia y las apneas del sueño. En el 5-10% de niños se pueden presentar alteraciones paroxísticas precoces (epilepsia rebelde) o en la segunda década de la vida, pero no siempre tienen una correlación con el EEG. Son frecuentes los trastornos de refracción ocular como miopía o hipermetropía. Igualmente los fenómenos de envejecimiento precoz: catarata, disminución de la elasticidad cutánea, fenestración precoz de válvulas pulmonar y aórtica y anomalías de lipoproteínas séricas con aterosclerosis temprana. El pronóstico funcional neuropsíquico puede agravarse si el paciente tuvo un sufrimiento cerebral perinatal por anoxia, ictericia o infección, si presenta crisis de apnea obstructiva durante el sueño que puede favorecer la hipoxia, o hay alteraciones endocrinológicas con incrementado riesgo de hipotiroidismo hacia los 13 años (17% de los pacientes), siendo el sustrato habitual una tiroiditis de Hashimoto (se deben vigilar cada 2 años TSH y T4).

Los trastornos inmunológicos y los relacionados con la autoinmunidad (celiaquía, diabetes insulino dependiente, artritis, entre otros) pueden agravar el pronóstico. Una complicación relativamente frecuente es la subluxación cervical que puede causar alteraciones neurológicas añadidas por compresión medular. También la osteoporosis puede interferir en la evolución. La mayor incidencia de *procesos malignos* en especial la leucemia, con una frecuencia 20 veces superior que la población general y las malformaciones asociadas, sobre todo las cardíacas no corregidas quirúrgicamente, son causa también de un mal pronóstico vital, pero en los últimos tiempos ha mejorado: hace 40 años se debía afirmar a los padres que la mitad de los pacientes con trisomía 21 fallecerían antes del primer año de edad; hace 15 años la proporción era sólo del 20% y ahora la *vida media*, calculada en 45 años al nacer, aumenta conforme se tratan las malformaciones y complicaciones. En los varones es frecuente el hipogonadismo y la infertilidad, mientras que la mujer es fértil, por lo que se plantea el tema de la anticoncepción, que a veces es solicitada por las familias (quirúrgica o definitiva), lo que plantea dilemas éticos y decisiones jurídicas.

TRATAMIENTO

Comprende medidas de fisioterapia y psicoterapia, recordando que el RN con el síndrome no suele presentar grandes diferencias neuropsíquicas con el normal, pero que con la edad va perdiendo la capacidad de aprender, de ahí que sea de gran utilidad procedimientos como: estimulación precoz; psicoterapia con educación especializada, la corrección de malformaciones (cardiopatía congénita, estrabismo, alteraciones del esqueleto) y la profilaxis de sus posibles alteraciones evolutivas. Se deben considerar una serie de medidas preventivas de las patologías más habituales en estos niños: hipoacusia, cataratas, apnea obstructiva del sueño, patología digestiva, vigilancia de la articulación atlantoaxial, hipotiroidismo, inmunodeficiencias, y vigilar la sangre periférica a la búsqueda de posibles síndromes mielodisplásicos. La medicación psicotrópica (piracetam, piracetam, cetoglutarato) puede ser de alguna ayuda o como soporte así como el tratamiento de los casos con epilepsia (5-10%). Los derivados del 5-hidroxi-triptófano fueron utilizados mejorando la hipotonía muscular en los tres primeros años de vida, pero no cambian el pronóstico final y requieren control EEG. Ha sido comprobada en reducidas series una deficiencia de somatomedina (IGF-1), que mejoraría con GH, cuya aplicación mejoraría el crecimiento y desarrollo (no confirmado). Aunque parte del deterioro mental de estos niños está relacionado con un incremento del estrés oxidativo, se piensa que una precoz acumulación de residuos proteicos puede jugar un papel negativo pre y postnatal en el desarrollo del cerebro; algunos autores sugieren reducir este deterioro mediante suplementos precoces (pre y postnatales) de folatos, vitaminas (B₆, C, E), selenio y cinc, que podrían prevenir o retardar el comienzo de

la demencia; su eficacia está todavía por demostrar. Se aplicará el calendario normal de vacunaciones. La terapia génica es una esperanza para el futuro.

Riesgo de recurrencia. Si la frecuencia del síndrome de Down en la población general es de 1 por 700, corresponde el 3% de ellos a los casos por translocación, y el 2%, a los mosaicos. La incidencia general de los casos de trisomía regular parece estar influida por la edad materna, de forma que va desde el 1‰ antes de los 30 años al 1 por 40 después de los 45 años. Estudios recientes del ADN han comprobado que el 80% de casos por trisomía regular se deben a no disyunción materna (en meiosis I el 80% y en meiosis II el 20%), y que el 20% de los casos lo son por no disyunción paterna (en meiosis I el 60% y en meiosis II el 40%). En los últimos años se aprecia un cierto predominio del síndrome en hijos de madres jóvenes y más en el primer embarazo, planteándose la posibilidad de factores paternos o bien envejecimiento ovular por otros mecanismos (anovulatorios, agentes ambientales). Los diferentes mecanismos etiopatogénicos invocados como responsables de la no disyunción (genes específicos, asociación de satélites, división prematura del centrómero, actividad del ADN satélite y otros indicados antes) todavía no están claramente aceptados. Los padres normales tienen un riesgo de reincidencia del 1%, independientemente del tipo de cromosomopatía y de cuál sea la edad de la madre. La *trisomía 21 familiar* es excepcional en la práctica. Cuando los padres son portadores de una translocación equilibrada, el riesgo teórico de gametos desequilibrados es del 50% y el riesgo de reincidencia se eleva considerablemente siendo, para los nacidos vivos, entre el 2 y el 10%. Si la translocación es 21/21 el riesgo es del 100/100. Una madre afecta del síndrome tendrá el 50% de hijos trisómicos y el 50%, de sanos. Existen más de una treintena de casos en la bibliografía. A pesar de lo dicho antes, es preciso recordar que la incidencia general para el síndrome de Down se eleva conforme aumenta la edad de los padres, en especial la edad materna, pasando de ser de 1/2.000 antes de los 25 años, al 1/100 pasados los 40 años, aunque cada vez hay más excepciones a esta regla. Por encima de los 35 años el riesgo de reincidencia se estima en el doble del aceptado en función de la edad materna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballesta F, Cruz Hernández M. Cromosomopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ballesta F, Cruz Hernández M. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Ballesta F, Queral R, Gómez D et al. Parental origin and meiotic stage of non-disjunction in 139 cases of trisomy 21. *Ann Genet* 1999; 42: 11-5.
- Committee on Genetics. AAP. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 442.
- Corretger JM, Serés A, Casaldáliga J et al. Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Masson, 2005.
- Fuentes JJ, Genesca L, Kingsbury T et al. DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 1681-90.
- Hill DA, Gridley G. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 167: 705-11.
- Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J et al. Chromosome 21 Critical Region Does Not Cause Specific Down Syndrome Phenotypes. *Science* 2004; 306: 687-90.
- Thiel TR, Fowkes SW. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses* 2005; 64: 524-32.
- Vidal-Taboada JM, Lu A, Pique M et al. Down syndrome critical region gene 2: expression during mouse development and in human cell lines indicates a function related to cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 156-63.
- Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361: 835-6.

3.8 Síndromes gonosómicos.

Síndrome de Turner

F. Ballesta

Los gonosomas X e Y pueden presentar las mismas alteraciones que los autosomas, numéricas y morfológico-estructurales, pero sus repercusiones clínicas suelen afectar preferentemente al crecimiento (por exceso o por defecto) y al área gonadal, si bien también pueden presentarse diferentes malformaciones.

SÍNDROME DE TURNER

La alteración cromosómica más característica y frecuente es la presencia de 45 cromosomas con un solo gonosoma X (fórmula de 45,X), siendo el cromosoma ausente el paterno en el 80% de casos; el cuadro puede cursar con otras fórmulas cromosómicas que implican monosomías parciales (deleciones, anillos, isocromosomas) y diferentes mosaicos (Cuadro 3.8.1). Su frecuencia varía según las diferentes estadísticas (1/3.000 a 1/6.000 niñas RN), pero es la alteración cromosómica más frecuente responsable de los abortos espontáneos, dado que se encuentra en el 20% de ellos.

Manifestaciones clínicas

En los casos típicos muestran fenotipo femenino con baja talla, infantilismo, ausencia de pubertad y unos rasgos físicos característicos, que les hace a veces inconfundibles. Están reunidos en la Figura 3.8.1. En realidad se trata de la asociación de un especial fenotipo denominado "turneriano" con las anomalías descritas también en el síndrome de Bonnevill-Ullrich, junto con los datos de infantilismo por la disgenesia gonadal. El desarrollo psicomotor suele ser normal, si bien hay casos con problemas de aprendizaje y rasgos psicológicos con tendencia a la melancolía y la tristeza.

Fenotipo. En el área craneofacial, la facies es seria con un cierto aspecto senil, descrita a veces como "facies de esfinge", cuello corto con la implantación del cabello baja que forma en la nuca una imagen de W invertida, y presencia de abundantes pliegues de piel laxa, que forman el *pterigium colli*. También se aprecian anomalías oculares, como estrabismo y epicanthus. Los pabellones auditivos son grandes, displásicos, de implantación baja y rotados posteriormente, la boca de pez, con labio superior fino y el inferior ancho y evertido, filtro largo, el paladar elevado y la mandíbula, pequeña. En el tronco destaca el tórax ancho y prominente ("en coraza") y pezones pequeños y separados, llegando en ocasio-

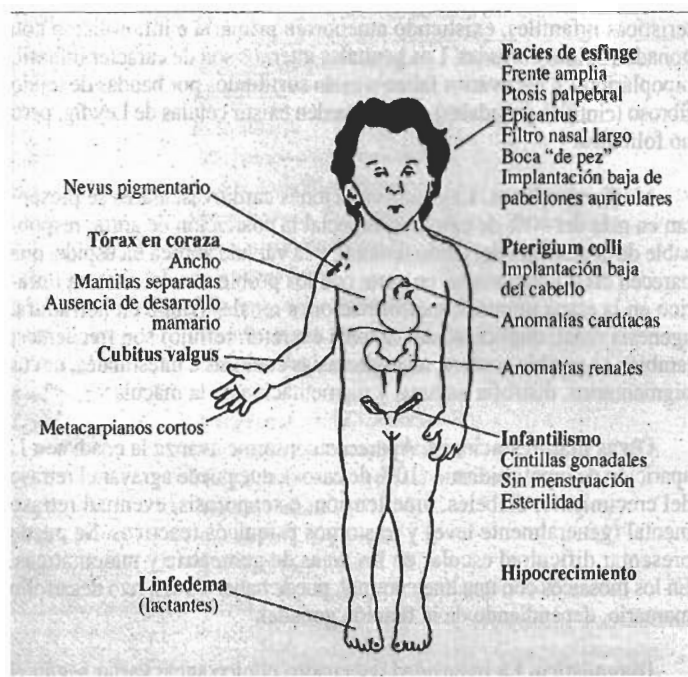


Figura 3.8.1. Esquema didáctico de los síntomas clínicos en el síndrome de Turner.



Figura 3.8.2. Turner. Detalle del acortamiento del 4º metacarpiano, linfedema del dorso del pie y del cuello, displasia de orejas y tórax en coraza.

Cuadro 3.8.1. Monosomía X. Posibles fórmulas cromosómicas

Clásica	45,X
Alteración morfológico-estructural	
Isocromosomas	46,X,i(Xq) 46,X,i(Xp)
Anillos	46,X,r(X)
Deleciones	46,X,del(Xp) 46,X,del(Xq)
Mosaicos	
	45,X/46,XX 45,X/46,X,i(Xq) 45,X/46,X,i(Xp) 45,X/46,X,r(X) 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) 45,X/46,XY 45,X/46,X,del(Yp)

siones a la línea axilar anterior. Las extremidades presentan síntomas de displasia ósea: anomalías de las epífisis, especialmente en rodilla, muñeca y codo; "cubitus valgo"; los metacarpianos y metatarsianos son cortos, sobre todo en el cuarto dedo de la mano, que se pone de manifiesto al explorarla con el puño cerrado. Con la edad las uñas aparecen frágiles y curvadas y en piel son frecuentes los nevos pigmentados. En ausencia del *pterigium colli* es posible observar en la etapa neonatal el cuello corto, la separación de mamilas y un linfedema de manos y pies relacionados posiblemente con la obstrucción prenatal del tejido linfático (Fig. 3.8.2).

Los rasgos físicos pueden variar dependiendo de la fórmula cromosómica, especialmente la facies, que puede no llamar la atención, pero el retraso de crecimiento y el aspecto de la región de la boca y del filtro nasolabial suelen mantenerse, independientemente de cuál sea la fórmula cromosómica. Los genitales externos son normales en la edad infantil, pudiendo, en ocasiones, llamar la atención el escaso desarrollo de los labios menores y clítoris. Al llegar la pubertad permanecen con sus carac-

terísticas infantiles, existiendo amenorrea primaria e infantilismo con gonadotropinas elevadas. Los genitales internos son de carácter infantil, hipoplásicos, y los ovarios faltan o están sustituidos por bandas de tejido fibroso (cintillas gonadales), donde pueden existir células de Leydig, pero no folículos.

Malformaciones. Las malformaciones cardiovasculares se presentan en más del 40% de casos, en especial la coartación de aorta, responsable de la ausencia del latido femoral, y la válvula aórtica bicúspide, que parecen estar relacionadas en parte con los problemas del sistema linfático en la etapa prenatal; malformaciones renales (riñón en herradura, agenesia renal, duplicidad del sistema excretor, reflujo) son frecuentes; también es posible sordera, telangiectasias cutáneas e intestinales, nevus pigmentarios, distrofia ungueal y pigmentación de la mácula.

Otras manifestaciones. Aparecen conforme avanza la edad; son la aparición de hipotiroidismo (10% de casos), que puede agravar el retraso del crecimiento, diabetes, hipertensión, osteoporosis, eventual retraso mental (generalmente leve) y trastornos psíquicos reactivos. Se puede presentar dificultad escolar en las áreas de geometría y matemáticas. En los mosaicos con una línea normal, puede haber un discreto desarrollo mamario, dependiendo de la función gonadal.

Diagnóstico. La intensidad del cuadro clínico suele variar según el tipo de lesión cromosómica, aunque no siempre están en relación directa. En el cariotipo lo más frecuente es la monosomía de un cromosoma X (fórmula cromosómica 45, X), otras veces mosaicos (con una línea normal o todas anormales), deleciones de brazos largos o cortos, anillos, isocromosomas. En los casos con 45,X la clínica es evidente y la sospecha diagnóstica es clara, confirmándose el diagnóstico por el cariotipo. En los mosaicos y en las alteraciones estructurales mínimas puede faltar el fenotipo de sospecha, pero siempre aparece el retraso del crecimiento que debe plantear en ausencia de etiología conocida, la práctica del cariotipo. Interesa descartar la presencia de material del cromosoma Y dado que, en ocasiones, el gonosoma con alteración estructural (anillo, deleción) corresponde a restos del Y; en caso de sospecha se deberá solicitar el estudio con técnicas moleculares encaminadas a detectar secuencias del Y. Los dermatoglifos muestran un número dactilar elevado que está, al parecer, en relación con el menor número de gonosomas X. En el diagnóstico diferencial hay que destacar: otros síndromes de hipocrecimiento (los rasgos dismórficos pueden ser mínimos o faltar), disgenesia gonadal, linfedema y el síndrome de Noonan. En la edad adulta se debe descartar el síndrome del X-frágil, que puede cursar con fallo ovárico precoz.

Correlación cariotipo-fenotipo. Se ha intentado relacionar las características clínicas del cuadro con el tipo de alteración cromosómica y se buscan los genes situados en los cromosomas X e Y para relacionarlos con la clínica. En principio, la pérdida de material del segundo gonosoma X (total o parcial) implica la presencia de disgenesia ovárica dada la necesidad de los dos gonosomas X íntegros para su normalidad. Los casos descritos con menarquia parecen relacionados con la presencia de mosaicos con una línea normal o con deleciones teloméricas distales o intersticiales de brazos largos, y la mayoría han presentado menopausia precoz. La pérdida del gen SHOX (implicado en el crecimiento de los huesos largos) y situado en la región pseudoautosómica del X y en los brazos cortos del Y parece ser responsable de la talla corta, de ahí que en la monosomía completa (45,X) y en las fórmulas con anillos (46,Xr(X)) o con isocromosomas de brazos largos (46,Xi(Xq)), tanto las alteraciones del esqueleto como la talla (no suele alcanzar 150 cm), estén afectadas. Algunos casos con gonosoma X en anillo presentan una clínica acentuada, que se relaciona con la pérdida del gen XIST localizado en Xq13, que controla la inactivación del X; la falta de inactivación determina una sobreexpresión del material genético lo que parece influir en la gravedad clínica del cuadro. La pérdida del gen SRY (determinante testicular), en los casos en que el cromosoma con la alteración estructural (generalmente anillos de poco tamaño) procede del gonosoma Y, también conducen al síndrome de Turner, con riesgo de degeneración neoplásica del tejido gonadal, pero la talla no suele ser baja. Pese a las correlaciones estable-

Cuadro 3.8.2. Síndrome de Klinefelter. Posibles fórmulas gonosómicas

47,XXY
 48,XXXYY
 46,XY/47,XXY
 46,XY/48,XXXYY
 46,XY/47,XXY/48,XXXYY
 46,XX/47,XXY
 45,X/46,XY/47,XXY

cidas entre el cariotipo y el fenotipo, el síndrome de Turner es uno de los cuadros en los que esta correlación puede faltar.

Tratamiento. Comprende, ante todo, medidas psicológicas frente a la familia y la persona con síndrome de Turner, para que el hipocrecimiento, la amenorrea y la esterilidad no creen problemas de adaptación social. El crecimiento puede mejorar algo en la edad puberal con esteroides anabolizantes y hormona del crecimiento. Los caracteres sexuales secundarios mejoran con estrógenos. Se ha planteado la conveniencia de extirpar la gónada disgenésica, por el riesgo de malignización (gonadoblastoma, disgerminoma), pero sólo si en la fórmula gonosómica hay una línea con el gonosoma Y. En todo caso, la laparotomía es muy conveniente para ver el estado de los ovarios, también apreciable por ecografía pelviana. No se olvidará la corrección de malformaciones asociadas (coartación de aorta) y, en algunos casos, las de tipo estético (*pterygium*). Es muy conveniente la detección precoz de pequeños trastornos psicomotores, por su repercusión en el lenguaje y aprendizaje escolar, si no son estudiados y corregidos.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Es el trastorno cromosómico más frecuente asociado a hipogonadismo con testes pequeños e infertilidad (oligospermia/azoospermia) del varón, y tiene una frecuencia del 1 por 1.000 RN varones. Está causado por el exceso de un gonosoma X, cuyo origen está en trastornos de la meiosis de los padres, siendo más frecuente el origen materno (60% de casos procede de la madre por no disyunción en meiosis I). La fórmula cromosómica más frecuente (80-90% de casos) es la de 47,XXY, si bien puede cursar con otras fórmulas (Cuadro 3.8.2).

Cuadro clínico. Individualizado por Klinefelter en la época pre-cromosómica (1942), se caracteriza, en la mayoría de casos, por la rareza de dismorfias, hasta el punto de que el diagnóstico suele hacerse en muchos casos al llegar la edad puberal por la ausencia de pubertad, presencia de hábito eunucoide, talla elevada con extremidades desproporcionadamente largas, obesidad, ginecomastia, hipogonitalismo con testes pequeños hipoplásicos, con hialinización tubular, escasas células germinales e hipertrofia de las células de Leydig (esterilidad) (Figs. 3.8.3 y 3.8.4). Otras veces el cuadro puede sospecharse en el niño por la anomalía de genitales externos (hipospadias, criptorquidia, pene corto) que, en algún caso, puede llegar a una verdadera ambigüedad, lo que indica el estudio citogenético. En el RN no hay características de sospecha y tanto el peso como la talla son normales; la velocidad de crecimiento aumenta con la edad siendo evidente a partir de los cinco años ciertos rasgos faciales (cara redonda, mandíbula triangular) y algunos trastornos de conducta con marcada hiperactividad pueden destacar, junto a una inteligencia normal o *border line* con algunos problemas de aprendizaje. En los adultos se cita, junto a los problemas de fertilidad, la mayor frecuencia de problemas cardiovasculares (prolapso mitral, úlceras varicosas) y trastornos autoinmunes. Tautodontismo se observa en el 25% de casos. Conforme aumenta el número de gonosomas X en exceso así como si también aumenta el número de gonosomas Y, el cuadro clínico se agrava hasta el punto de presentar malformaciones, retraso del crecimiento, alteraciones del esqueleto y retraso mental. Por el contrario, en las fórmulas con una línea normal (46,XY/47,XXY), la clínica está más atenuada, pudiendo ser varones fértiles.

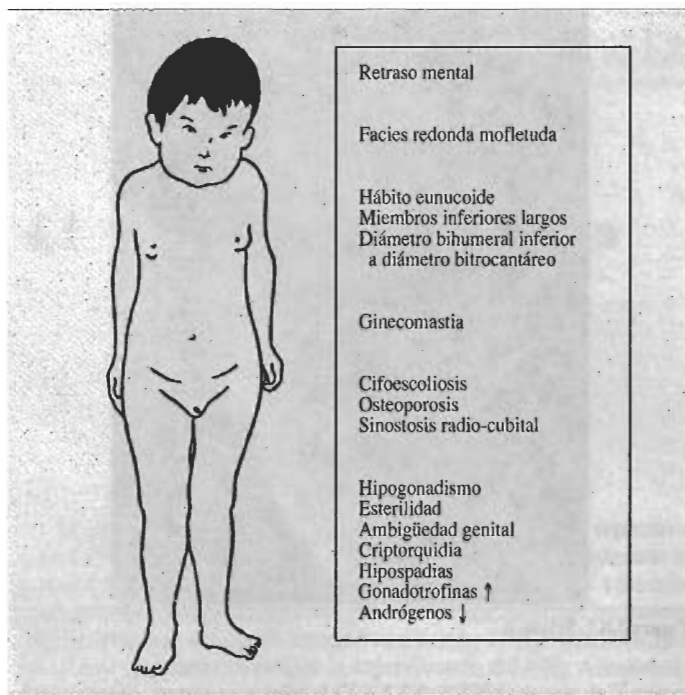


Figura 3.8.3. Resumen elemental de la sintomatología típica del síndrome de Klinefelter.

Diagnóstico. En las fórmulas 47,XXY no hay datos somáticos ni hormonales claros que permitan hacer el diagnóstico del cuadro antes del comienzo de la pubertad. Sólo la presencia de talla elevada y trastornos de conducta, junto a una ligera dismorfia facial, pueden hacerlo sospechar antes de los 7 años, indicando el estudio citogenético que dará el diagnóstico. En ocasiones, en la etapa prepuberal puede aparecer una ligera ginecomastia que, junto al aspecto eunucoide y la falta de desarrollo de los genitales pueden orientar. Cuando hay un mayor número de gonosomas (48,XXXY, 47,XXY/48,XXYY, etc.) las malformaciones y el retraso psicomotor sentarán la indicación del estudio. Las anomalías de genitales externos pueden también ser signo de sospecha, con indicación del cariotipo. A partir de la edad puberal destacan la ginecomastia y el hipogonadismo. El diagnóstico diferencial se puede plantear con el síndrome del X-frágil, síndrome de Marfan y varones XX.

Tratamiento. Puede ser necesaria la cirugía plástica de la ginecomastia y, a veces, de genitales. Ayuda psicopedagógica.

SÍNDROME 49,XXXXY (FRACCARO)

Variante cromosómica del síndrome de Klinefelter, es ocasionado por la presencia de tres gonosomas X en exceso en el varón dando la fórmula de 49, XXXXY (polisomía X del varón). Ocasiona una grave retraso mental y estatural, con unos rasgos fenotípicos que confieren especificidad al síndrome y han determinado su separación del síndrome de Klinefelter típico.

Sintomatología. Destacan peso bajo al nacer, retraso del crecimiento y dismorfia facial con microcefalia, cara redonda, hendidura palpebral hacia arriba y afuera, epicanthus, estrabismo, raíz nasal ancha y plana, boca grande, paladar elevado y estrecho y micrognatia (la facies recuerda al síndrome de Down). Orejas bajas, en ocasiones displásicas; cuello corto. Un síntoma habitual, aunque no específico, es la sinostosis radio-cubital (Fig. 3.8.5) o sólo displasia de la articulación del codo con limitación de movimientos. En manos es frecuente la clinodactilia, en caderas la coxa valga y a nivel de columna la escoliosis con posibles anomalías vertebrales. Los genitales son masculinos, pero en ocasiones malformados con aspecto ambiguo; el escroto es rudimentario y el pene, pequeño. Los testículos, con frecuencia criptorquídicos, son pequeños y su estudio histológico muestra ausencia de espermatogonias y atrofia tubular,

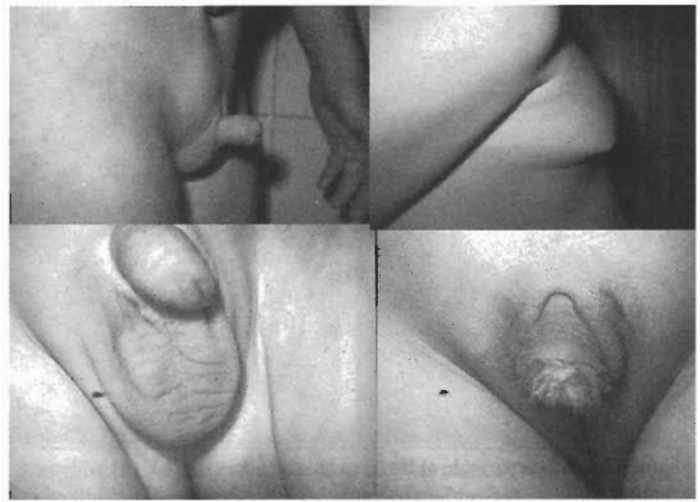


Figura 3.8.4. Klinefelter 47,XXY. Hipogonitalismo y ginecomastia.



Figura 3.8.5. Síndrome de Fraccaro, con 49,XXXXY. Sinostosis radiocubital de un adolescente.

como en el Klinefelter. Un dato para diferenciar ambos cuadros es el escaso número de células de Leydig, en contraste con el síndrome de Klinefelter. No son raras algunas malformaciones viscerales especialmente cardíacas. Otras alteraciones son los trastornos del lenguaje, problemas de conducta y el retraso psicomotor.

SÍNDROME XYY

El aumento numérico del gonosoma Y con uno o más gonosomas X (XYY; XXYY; XXXYY; XY/XYY, etc.) puede manifestarse de tres formas: a) en niños con fenotipo y conducta normales, en los que se detecta la anomalía gonosómica más frecuente, 47,XXY, con motivo de estudios sistemáticos en diversas edades; b) niños con crecimiento acelerado, hiperactividad, dificultad de aprendizaje y trastornos de conducta, que en el joven y el adulto pueden expresarse por agresividad, en los que como rasgo fenotípico destaca la talla elevada (el estudio citogenético de pacientes recluidos en prisiones-hospitales confirma la elevada frecuencia del síndrome entre ellos); y c) presencia de malformaciones más o menos graves (hipogonadismo, hipospadias, criptorquidia o ambigüedad genital), obesidad, posible ginecomastia y talla elevada, mientras el cociente intelectual se encuentra, generalmente, descendido. En el adulto puede presentarse esterilidad. Las dos primeras formas suelen encontrarse en los casos con fórmula 47,XXY; la tercera suele asociar mayor aumento de gonosomas.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DEL CROMOSOMA Y

Las que afectan a la región fluorescente de sus brazos largos son consideradas rasgos polimórficos, sin demostrada responsabilidad clínica

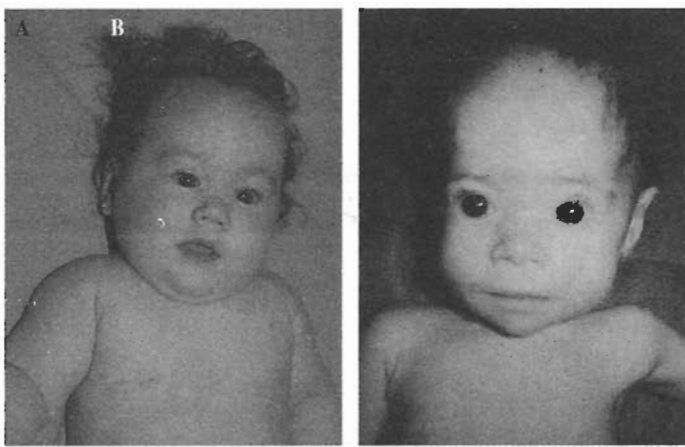


Figura 3.8.6. Facies parecida al Down en los síndromes triple X (A) y Fraccaro (B).

(Yqh+, Yqh-). Por el contrario, las que afectan a la región pericentromérica, en especial de los brazos cortos (deleciones, anillos con mucha pérdida, isocromosomas), suelen repercutir especialmente en la determinación del sexo por afectar a genes implicados en esa función. Las consecuencias pueden ser hipogonadismo o estado intersexual, si bien a veces la sintomatología es nula. Las deleciones de brazos cortos que implican pérdida del factor determinante testicular (SRY) pueden asociar un fenotipo turneriano con linfedema, cintillas, infertilidad y elevado riesgo de gonadoblastoma. La diferencia con el Turner es que la talla suele ser normal. Las deleciones de los brazos largos que no implican la región proximal de la banda Yq11 no se acompañan de manifestaciones clínicas en el niño; en la edad adulta pueden tener repercusiones sobre la fertilidad (oligo-azoospermia). Cuando está implicada la parte más proximal de la banda Yq11 se puede presentar talla baja.

VARONES XX

Esta anomalía suele descubrirse al estudiar a niños con un cuadro clínico de síndrome de Klinefelter con el que presenta pocas diferencias clínicas. En realidad, estos varones tienen material del gonosoma Y con el gen determinante testicular en el gonosoma X, pudiendo demostrarse por el estudio citogenético o sólo a nivel molecular.

SÍNDROME TRIPLO X

El exceso de un gonosoma X en la niña 47,XXX procede en el 90% de casos de una no-disyunción materna, y puede pasar clínicamente inadvertido, siendo discreta la repercusión somática. No presenta síntomas muy específicos y su frecuencia se estima en 1 por 1.000-1.200 niñas RN.

Sintomatología. En general, las niñas con 47,XXX no presentan características fenotípicas que las diferencie del resto. En algún caso la facies recuerda al síndrome de Down (Fig. 3.8.6), con el occipucio plano, oblicuidad palpebral hacia arriba, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja; en ocasiones hay clinodactilia del quinto dedo. La boca es grande con labio superior fino y el inferior evertido, el paladar, elevado y la región malar, aplanada. La frente suele ser despejada, la raíz nasal, algo ancha y de punta carnososa. En conjunto la facies ha sido calificada como "facies desafiante" con carácter aparentemente autosuficiente (Fig. 3.8.7). La talla es normal. El cociente intelectual puede ser normal, pero en los 2/3 de casos es algo deficiente, con retraso en las adquisiciones, afectando especialmente al área cognitiva y al lenguaje. Rara vez se presenta retraso mental, en la edad adulta suele ser frecuente la enfermedad mental (esquizofrenia). La función genital es normal, habiendo en la mayoría de casos una pubertad y fertilidad normales; sin embargo, se citan casos con infertilidad (abortos de repetición). Este cuadro fue descrito al principio como "síndrome de superhembra", denominación evidentemente impropia, siendo preferible el de "triplo X". Cuando el exceso de gono-



Figura 3.8.7. Triplo X.

somas X es mayor (XXXX, XXXXX) la clínica se agrava, repercutiendo negativamente en la inteligencia (retraso mental) y en el crecimiento. Las dismorfias se acentúan y son frecuentes las malformaciones.

Translocación de los gonosomas

Tanto el X como el Y pueden presentar translocaciones entre sí o con los autosomas. En las translocaciones del X con autosomas se pueden presentar cuadros similares a las autosomopatías por la inactivación selectiva del X con el autosoma translocado. Cuando son desequilibradas, las consecuencias dependerán del material implicado que falte o sobre.

Microdeleciones del X

La observación de varones que presentan dos o más enfermedades ligadas al cromosoma X han permitido conocer síndromes contiguos con microdeleciones, y su ADN ha sido utilizado para clonar diferentes genes y para establecer el orden de sus loci, facilitando la construcción del mapa génico con diferentes regiones del gonosoma. Dado el elevado número de genes localizados en este gonosoma (se conocen más de 350 loci, cuyas mutaciones son responsables de enfermedades), son varios los *síndromes de genes contiguos* descritos, destacando los asociados a las deleciones Xp11.3 (enfermedad de Norrie, déficit de monoaminooxidasa A), deleción Xp22.3-pter y déficit de glicerol cinasa (déficit de esteroide sulfatasa, ictiosis, hipogonadismo, anosmia, retraso mental, condrodistrofia puntata, síndrome de Aicardi, síndrome de Goltz) y microdeleción de la región Xp21, donde se encuentran los loci de la enfermedad granulomatosa crónica, distrofia muscular de Duchenne y de Becker, enfermedad de McLeod (XX), hipoplasia adrenal congénita. Cuando las microdeleciones afectan a los genes que escapan a la inactivación en la mujer, ésta puede presentar patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamson KA, Cross I, Batch JA et al. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX), resulting from a duplication-deletion of the X chromosome. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 671-5.
- Allanson JE, Graham GE. Sex Chromosome Abnormalities. En: Emery and Rimoin. Principles and Practice of Medical Genetics. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2002. p. 1184-201.
- Ballesta F, Cruz Hernández M. Cromosomopatías En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 253-68 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Ballesta F, Cruz Hernández M. Cromosomopatías. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 131-8.
- Fernández-García R, García-Doval S, Costoya S et al. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of "hidden" mosaicism. *Clin Genet* 2000; 3: 201-8.

- Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ et al. Ascertainment bias in Turner Syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004; 114: 640-4.
- Khalifa MM, Struthers JL. Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown aetiology among prepubertal males. *Clin Genet* 2002; 1: 49-53.
- Liebbezeit BU, Rohrer TR, Singer H et al. Tall stature as presenting symptom in a girl with triple X syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 233-5.
- Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet* 1998; 35: 420-4.
- Robinson DO, Dalton P, Jacobs PA et al. A molecular and fish analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with Turner syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 279-84.
- Tseou A, Hadjiathanasiou Ch, Gourgiotis D et al. Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy. *Clin Genet* 1999; 6: 441-6.

3.9 Síndrome del cromosoma X frágil

F. Ballesta

Es un cuadro separado del conjunto de síndromes con retraso mental en el varón descritos antes de los años 1960 por diferentes autores (Martin y Bell, Turner, Penrose, Renpenning). Su descripción inicial como síndrome del X-frágil corresponde a Lubs, en 1969, que asoció al cuadro la presencia de un cromosoma X marcador, y la confirmación de la relación entre el retraso mental y la fragilidad del cromosoma X por Sutherland en 1977. Se trata posiblemente de la causa más frecuente de retraso mental heredado en el sexo masculino, con una prevalencia estimada en 1 de cada 4.000 varones y aproximadamente de 1 en 9.000 mujeres. La frecuencia de mujeres portadoras parece elevada, estimándose en 1 por cada 150-300. En el 10% de afectados se observa en el cariotipo obtenido con técnicas adecuadas, una rotura en el cromosoma X, un punto frágil en los brazos largos exactamente en la banda Xq27.3 (sitio frágil FRAXA) relacionado con la alteración molecular (Fig. 3.9.1). En el varón adulto se caracteriza por un retraso mental moderado o intenso, cara alargada, orejas grandes, macroorquidismo, alteraciones del tejido conectivo y comportamiento hiperactivo.

ALTERACIÓN GENÉTICA

Es el primer síndrome descrito causado por una mutación dinámica, relacionada con la expansión del trinucleótido CGG localizado en la región 5' no codificante del primer exón del gen FRM1 (*Fragile-Mental-Retardation-1*). Este gen tiene 38 kilobases de ADN genómico; consta

de 37 exones; su ARNm, de unas 4 kilobases, codifica una proteína de 69 kilodaltons que se expresa preferentemente, en el tejido testicular y en el cerebro fetal y del adulto. El número de repeticiones (*repeats*) del trinucleótido CGG en condiciones normales oscila entre 6 y 40 (rango entre 10-52) y su aumento puede determinar la hipermetilación en el promotor del gen que bloquea o disminuye la síntesis de la proteína FMRP. Según el número de repeticiones (CGG)n, estado de metilación de la isla CpG adyacente y del índice de inactivación del X, se habla de mutación completa y de premutación; la mutación completa se produce cuando el número de repeticiones sobrepasa las 200; en ocasiones son miles, lo que determina la inactivación del gen y el bloqueo en la síntesis de la proteína; en la premutación el número de repeticiones es menor, oscilando entre 60 y 200. Entre 40-55 repeticiones está la llamada zona gris donde se pueden solapar alelos normales con repeticiones largas y con secuencias AGG interpuestas que le dan estabilidad y alelos premutados cortos con repeticiones puras más inestables. Se han descrito pacientes portadores de mosaicos celulares con tamaños diferentes de las repeticiones: mutación completa/premutación o del grado de metilación del gen en la mutación completa: metilado/no metilado; por último, hay casos en los que, pese a tener la mutación completa, el gen no está metilado. Aunque la mayoría de mutaciones responsables del síndrome del X-frágil son mutaciones dinámicas (99%), se han descrito otras alteraciones como delecciones completas o parciales del gen y mutaciones puntuales e incluso mosaicos con mutación completa/delección parcial y mutación completa/premutación/delección. Estas variaciones pueden hacer difícil el diagnóstico molecular.

La proteína FMRP es una ribonucleoproteína cuya función no se conoce con exactitud, implicada en la síntesis proteica; se encuentra en el citoplasma y núcleo de múltiples tipos celulares pero, preferentemente, en las neuronas y parece funcionar como proteína de unión al ARN que interacciona con diferentes ARN mensajeros incluido el suyo propio; en la neurona parece jugar un importante papel en la maduración funcional y estructural de las sinapsis y los estudios en el ratón *knock-out* demuestran que su ausencia causa alteraciones sinápticas en las neuronas con repercusiones en la memoria y aprendizaje; actúa también sobre las células progenitoras de los oligodendrocitos y de las oligodendroglías en los estadios precoces del desarrollo del cerebro. Su falta determina la aparición del síndrome, de ahí el interés de los métodos actuales de diagnóstico por técnicas inmuno-histoquímicas mediante anticuerpos monoclonales que cuantifican su presencia o ausencia. En los afectados hay disminución o ausencia de FMRP y aumento de ARNm del gen FMR1, aumento que también se observa en los portadores de la premutación.

Existe otro punto frágil en Xq28 (FRAXE) relacionado con la expansión del trinucleótido (CCG)n en el gen FMR2, responsable de un cuadro moderado de retraso mental inespecífico, sin repercusiones fenotípicas. Otros puntos frágiles en Xq28, FRAXD y FRAXF, carecen en principio de responsabilidad clínica.

CUADRO CLÍNICO

Es variable dependiendo de la alteración molecular, de la existencia de mosaicos y del sexo del afecto. Sus manifestaciones fenotípicas no son específicas y pueden ser tan atípicas que resulte difícil el diagnóstico sólo por la clínica.

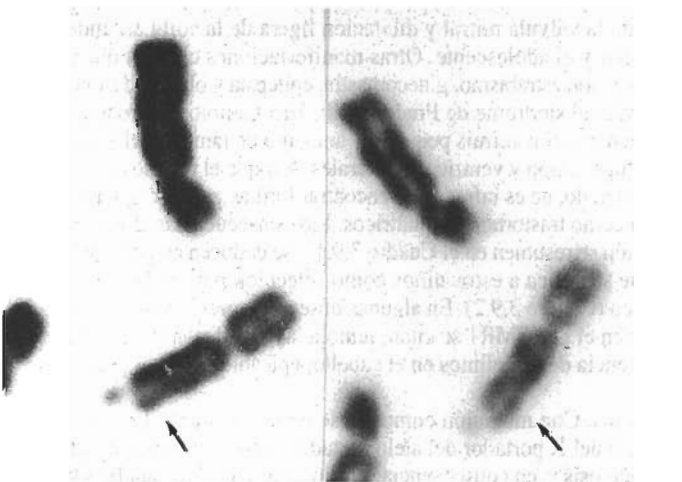


Figura 3.9.1. Sitio frágil en la banda Xq 27.3.



Figura 3.9.2. Aspecto evolutivo de la facies en afectos de X-frágil a diferentes edades.

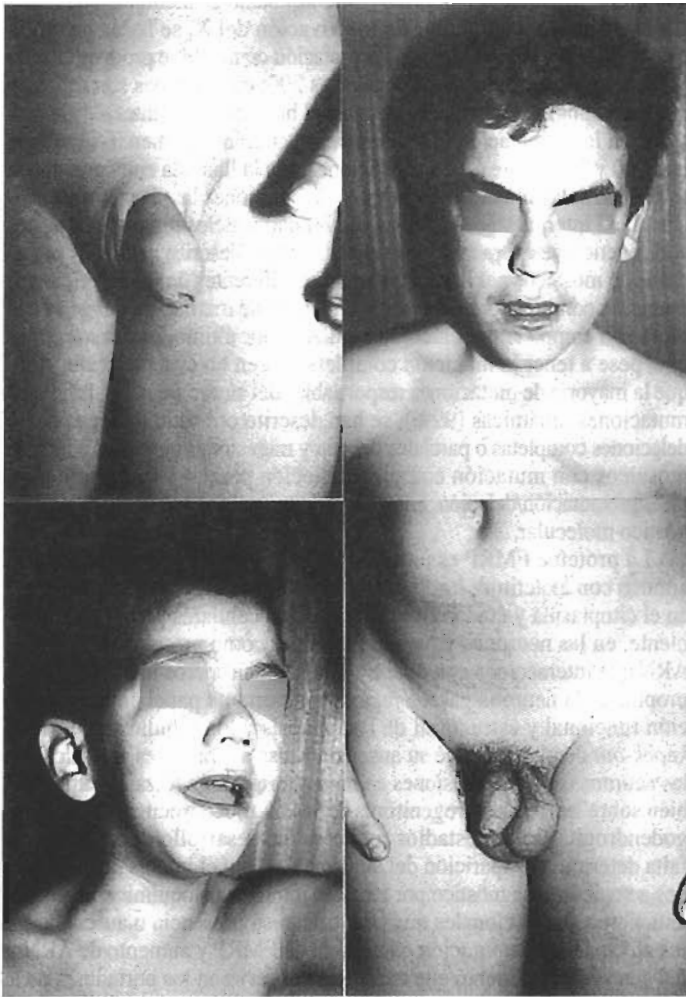


Figura 3.9.3. Facies y genitales en niños en edad escolar y puberal.

Niño varón. Con mutación completa se presenta de forma constante retraso mental moderado, apreciado ya en el lactante y el párvulo por un retraso en las adquisiciones (sedestación, locución y deambulación retrasadas) y frecuentes berrinches. Pronto se manifiestan trastornos de conducta con falta de atención, hiperactividad, mordedura de manos, conducta autista, rechazo al tacto, timidez y mirada huidiza, que se van acentuando con la edad, apareciendo en la etapa puberal movimientos repetitivos especialmente de manos y ecolalia. El examen clínico no suele llamar la atención en el lactante y el escolar, si bien es posible en algún caso apreciar ligero aumento del perímetro craneal, los rasgos faciales alargados y las orejas grandes y aladas (Fig. 3.9.2). En la etapa prepu-

Cuadro 3.9.1. Resumen clínico en varones con mutación completa según la edad

<i>Niños en edad prepuberal</i>
Retraso mental ligero/moderado
Hiperactividad/trastornos de conducta
Trastornos de la atención
Lenguaje pobre y repetitivo
Hiperlaxitud articular/estereotipias
Cambios fenotípicos
Antecedentes familiares
<i>Adolescentes y adultos</i>
Retraso mental
Facies dismórfica
Orejas grandes y aladas
Lenguaje repetitivo
Trastornos de conducta
Macroorquidismo
Historia familiar

beral ya es evidente el aspecto facial típico con frente prominente, raíz nasal ensanchada, sinofridia, cara progresivamente alargada, pabellones auriculares grandes de cartílago escaso, paladar elevado y estrecho, y prognatismo. En la pubertad (en ocasiones, antes) aparece en el 80-90% de casos el macroorquidismo o megalotestes (Fig. 3.9.3), acompañado a veces de macropenisomía, pero, generalmente, sin alteraciones hormonales. Como expresión de la afectación del tejido conectivo, se puede detectar hiperlaxitud articular en especial en los dedos, hipotonía y piel fina y laxa, cifoescoliosis, pie plano y *pectus excavatum*. Posible prolapso de la válvula mitral y dilatación ligera de la aorta ascendente en el escolar y el adolescente. Otras manifestaciones clínicas que pueden presentar son estrabismo, ginecomastia, epilepsia y obesidad troncal, que recuerdan el síndrome de Prader-Willi. Hay cambios neuroanatómicos en el cerebro con vermis pequeño y aumento de tamaño del núcleo caudado, hipocampo y ventrículos laterales. Aunque el retraso mental suele ser moderado, no es infrecuente encontrar formas graves con CI entre 35-55, así como trastornos psiquiátricos. Las consecuencias clínicas de esta mutación se resumen en el Cuadro 3.9.1 y se deducen en parte del *check-list* que se aplica a estos niños como selección para indicar el estudio genético (Cuadro 3.9.2). En algunas observaciones de varones con deleciones en el gen FMR1 se citan, junto a las manifestaciones habituales, la presencia de torbellinos en el cabello, epicanthus y testes pequeños.

Niñas. Con mutación completa se debe considerar la inactivación aleatoria del X portador del alelo mutado lo que determina un estado de heterocigosis y, en consecuencia, la clínica está más atenuada; son niñas con retraso mental leve y los rasgos fenotípicos faltan o son mínimos

Cuadro 3.9.2. Check-list en el síndrome X-frágil

Retraso mental
Hiperactividad. Falta de atención
Respuesta defensiva al contacto
Aleteo y mordida de manos
Escaso contacto ocular. Locución repetitiva
Orejas grandes y prominentes
Pliegue palmar único. Línea de Sydney
Laxitud articular en dedos
Macroorquidismo
Historia familiar de retraso mental

Según la intensidad del síntoma se puntúa de 0 a 2. Si hay más de 19 puntos, existe sospecha clínica de X-frágil.

(orejas grandes, hiperlaxitud articular, facies alargada), aunque se han descrito casos con clínica similar a la del varón; existe un retraso mental ligero en el 30-50% con problemas de aprendizaje, trastornos de conducta y de comunicación con timidez, ansiedad social, problemas de atención y de escolaridad (matemáticas). Pueden aparecer antecedentes familiares de varones afectados.

Niños portadores de la premutación. Suelen tener el fenotipo y la inteligencia normales, si bien en ocasiones se cita algún problema de aprendizaje y de comportamiento, ansiedad, rasgos físicos menores, ligero retraso del desarrollo. Parece que, cuanto más se acerca la premutación a los 200 repeats, mayor es el riesgo de manifestaciones menores que no suelen tener repercusiones en su vida social.

Adultos. En edad avanzada se han descrito problemas cerebelosos en el varón (ataxia y temblor) y fallo ovárico precoz en la mujer. También se ha observado en estos varones una elevación del ARNm del gen FRAXA, hecho que también se observa en los portadores de la mutación completa, como si la ausencia o descenso de la proteína quisiera compensarse con la elevación del ARNm para equilibrar el déficit de la traducción (Cuadro 3.9.3).

Diagnóstico. Se debe pensar en el síndrome ante todo niño con retraso del desarrollo psicomotor de etiología desconocida y especialmente si hay antecedentes familiares; la facies de sospecha puede apreciarse en algunos lactantes, cuyo retraso psicomotor ligero se hace progresivamente evidente. La clínica se completa en la pubertad. La talla final puede estar por encima del percentil 50. El diagnóstico exacto se realiza mediante el estudio molecular de la mutación (PCR, *southern blot*) dado que la citogenética no siempre pone de manifiesto la fragilidad del X y no resulta eficaz en el diagnóstico de la premutación y el prenatal. El estudio de la proteína está dando buenos resultados dada la existencia de mosaicos y de otro tipo de mutaciones que pueden pasar desapercibidas con las técnicas habituales. El diagnóstico diferencial interesa con los síndrome de Sotos y Prader-Willi, el autismo, los cuadros de hiperactividad con déficit de atención, la deficiencia mental en general y, especialmente, la ligada al cromosoma X. El retraso mental sin manifestaciones fenotípicas asociado a otro punto frágil en el X, el FRAX, es otro trastorno en el que también se debe pensar.

Herencia y riesgos

El gen se hereda de forma dominante con penetrancia incompleta, 70% en el hombre y 30% en mujeres, y expresividad variable. No suelen haber casos esporádicos de forma que los hombres afectados reciben el alelo mutado de su madre. Los alelos con grandes premutaciones parece

Cuadro 3.9.3. Estado del gen FMR1 y sus consecuencias según el número de repeticiones CGG

Tipo	Repeats CGG	Metilación	Mujer	Hombre
Estable	6 a 45	No metilado	No afecta	No afecto
Zona gris	45-55	No metilado	No afecta	No afecto
Premutación	55-200	No metilado	¿No afectada?	¿No afectado?
Mutación completa	> 200	Metilado	50% afectas	Todos afectados

Los interrogantes se refieren a la posibilidad de presentación de algunas manifestaciones menores en la edad infantil y de alteraciones en los adultos con la premutación: fallo ovárico precoz en la mujer y ataxia y degeneración neurológica en los varones.

que son inestables en la espermatogénesis masculina, de ahí que no haya prácticamente transmisión a partir de hombres con la premutación. Éstos tienen un mayor riesgo de nietos/as afectados que de hijos. Aunque parece que la expansión tiene lugar en la etapa precigota, no se puede excluir su aparición postcigota, que explicaría la presencia de algunos mosaicos. Los varones con mutación completa no tienen riesgo de descendientes afectados dado que generalmente no se reproducen. Las mujeres con la mutación completa tienen un riesgo del 50% de estar afectas y el mismo riesgo de tener descendientes afectados. Los varones portadores de la premutación tendrán todas sus hijas portadoras sanas si bien se han descrito casos de hijas con mosaico de premutación/mutación completa, posiblemente por expansión postcigota; las mujeres portadoras de la premutación tienen el 50% de riesgo de transmitirlo a la descendencia. Según el tamaño de la premutación, el riesgo puede variar dado que, a mayor número de repeats, más inestabilidad del alelo y más riesgo de expansión. Es importante recordar que el diagnóstico del cuadro obliga al estudio familiar por el riesgo de portadores no diagnosticados.

Tratamiento

No parece existir actualmente una terapéutica curativa del síndrome. La pauta a seguir se basa en prevenir los problemas derivados de sus principales alteraciones somáticas: cardíacas, de esqueleto, oculares, posibles otitis de repetición, frecuentes en la edad infantil, atender posibles convulsiones y, de forma especial, los problemas psicológicos con medidas psicopedagógicas y farmacológicas adecuadas. El empleo del ácido fólico y derivados no parece mejorar el cuadro psíquico y plantea el riesgo de acentuar las convulsiones, al competir con algún fármaco anticonvulsivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bardoni B, Mandel JL, Fisch GS. FMR1 Gene and fragile X syndrome. *A J Med Genet* 2000; 97: 153-63.
- Hammond LS, Macias MM, Tarleton JC. Fragile X syndrome and deletions in FRM1: New case and review of the literature. *A J Med Genet* 1997; 72: 430-4.
- Krayer H, Milá M, Glover G et al. Fragile X syndrome and the (CGG)n mutation: Two families with discordant Monozygotic Twins. *A J Hum Genet* 1994; 54: 437-42.
- Loesch DZ, Churchyard A, Brothie P et al. Evidence for, and a spectrum of, neurological involvement in carriers of the fragile X pre-mutation: FXTAS and beyond. *Clin Genet* 2005; 67: 412.
- Milá M, Krayer H, Glover G et al. Molecular analysis of the (CGG)n expansion in the FMR-1 gen in 59 Spanish fragile X syndrome families. *Hum Genet* 1994; 94: 395-403.
- Milá MA, Sánchez G, Glover S et al. Estudio genético y molecular de 85 familias afectas del síndrome del cromosoma X frágil. *Ann Esp Pediat* 1996; 44: 250-6.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *A J Med Genet* 2000; 97: 189-94.
- Zeesma S, Zwaigenbaum L, Whelan TD et al. Paternal transmission of fragile X syndrome. *A J Med Genet* 2004; 129A: 184-9.

3.10 Dismorfología. Síndromes malformativos múltiples

M. Cruz-Hernández, X. Pastor, F. Ballesta

Las enfermedades raras o de baja prevalencia tienen un renovado interés. Además de conllevar con cierta frecuencia una discapacidad física o psíquica, tienen todas las características de las enfermedades crónicas y, por tanto, presentan necesidades especiales (véase cap. 1.1). De manera aislada son de escasa incidencia en la clínica pediátrica, pero en su conjunto comprenden a un grupo importante de población. Cada una de ellas suele alcanzar una prevalencia menor de un 5/10.000 habitantes, pero en una nación como España pueden representar hasta 3 millones, siendo procesos graves unos 200.000. Los síndromes estudiados en este capítulo corresponden en su in mayoría a este tipo de enfermedades. El diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria del embarazo han hecho disminuir también de forma evidente la prevalencia de este capítulo de la patología prenatal. El descenso es muy evidente para las grandes malformaciones aisladas y de tipo cromosómico, pero menos para los síndromes.

Los síndromes malformativos múltiples (SMM) han sido denominados también síndromes polimalformativos o simplemente síndromes. En otro tiempo la palabra síndrome se empleaba de forma exclusiva para designar el cuadro clínico constituido por una *asociación de signos o síntomas* de valor diagnóstico. En la bibliografía reciente hay tendencia a considerar como síndromes en sentido estricto estos *cuadros polimalformativos*, separándolos del grupo de la patología prenatal de causa y mecanismo mejor conocidos: genopatías, cromosomopatías, blastopatías, embriopatías y fetopatías. Interesa tener una visión de conjunto sobre los síndromes polimalformativos, estableciendo una sistemática para su orientación diagnóstica. Por otra parte, todos ellos tienen algunos *rasgos comunes*: la afectación del crecimiento, generalmente con retraso, la producción frecuente de invalidez física, psíquica o sensorial y las bases clínicas de su diagnóstico. De ahí su persistente interés, por lo que constituyen una subespecialidad: la *dismorfología*, rama de la genética clínica que se ocupa de los defectos morfológicos del desarrollo y que en su enfoque moderno centra su interés en el conocimiento de una serie de genes implicados en el complejo proceso del desarrollo que codifican factores de transcripción, receptores, moléculas de adhesión celular, uniones intercelulares, moléculas implicadas en traducción de señales, factores de crecimiento, proteínas estructurales, enzimas y moléculas de transporte, cuyas mutaciones se están relacionando con malformaciones humanas genéticamente determinadas (Cuadro 3.10.1).

ETIOPATOGENIA GENERAL

Si bien existen diversas sistemáticas, los mecanismos de producción pueden recordarse teniendo en cuenta su origen anatomofuncional:

Síndromes polimalformativos dismetabólicos. Sus características básicas son: a) *herencia recesiva frecuentemente*; b) *aspecto normal al nacer*, en general, con aumento progresivo de las alteraciones; c) *trastornos generalizados* con afectación de numerosos órganos y, a menudo, de las vísceras abdominales; d) *clínica bastante uniforme*; e) *ausencia de malformaciones congénitas propiamente dichas*; el paciente presenta grandes deformidades, como en la enfermedad de Hurler, pero son debidas a las tesaurismosis de sustancias y a diversos disturbios patogénicos si bien hay excepciones (p. ej., los síndromes de Smith-Lemli-Opitz y CHILD), y f) *fisiopatología evidente y patrón bioquímico en general bien conocido*. Este grupo será revisado en otros capítulos, pudiendo dejar aquí constancia de algunos ejemplos: galactosemia, glucogenosis, fenilcetonuria, lipoidosis y mucopolisacaridosis. En la mayoría de ellos la acumulación de un metabolito actúa como tóxico y provoca, tanto los síntomas funcionales, como los morfológicos.

Síndromes displásicos. Se deben a la afectación de una sola hoja histológica, pudiendo obedecer a una herencia recesiva o dominante. El grupo más importante está constituido por los trastornos intrínsecos del tejido óseo o *displasias óseas* o *esqueléticas*. La polimalformación obedece a las anomalías del esqueleto y a sus consecuencias, si bien a veces se afectan tejidos próximos, como recuerda el término de displasia condroectodérmica para designar el síndrome de Ellis-Van Creveld. En otro grupo existen trastornos intrínsecos del tejido conectivo o conectivopatías congénitas (enfermedad de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos).

Malformaciones. En este grupo la alteración está típicamente en un órgano, existiendo una o varias malformaciones, con las siguientes características: no son contiguas, el origen es intrauterino y precoz, no hay alteraciones bioquímicas significativas y la etiología es a veces conocida. Aproximadamente un 20% son genopatías; un 10% serán cromosomopatías, sean autosómicas o gonosómicas y un 10%, embriofetopatías (infecciosas como la rubeólica, tóxicas como el síndrome alcohólico fetal, endocrinometabólicas como la diabética). Un pequeño porcentaje no bien determinado corresponderá a *kiemopatías*, es decir, con alteraciones en la placenta. Al analizar la asociación de malformaciones hay que establecer bien cuál es la lesión básica y cuáles son los trastornos secundarios y distinguirlos de las deformidades y disrupciones. Por ejemplo, una cardiopatía congénita producía en otras épocas, cuando seguía su curso patológico (interrumpido ahora por la cirugía): gibosidad cardíaca, hipocratismo digital y retraso del crecimiento. Igual se verá en las secuencias citadas a continuación.

Secuencias. En este caso, una alteración malformativa básica produce otras *malformaciones en cascada*, lo que ayuda a explicarse de una forma racional la complejidad de los cuadros clínicos en las malformaciones múltiples y es un modelo excelente para ejercitarse en el diagnóstico clínico, aunque los progresos genéticos hagan discutibles algunos aspectos. Según el mecanismo de producción se pueden distinguir las secuencias malformativas de las deformativas o disruptivas. Se conocen unos 15 ejemplos principales. Entre ellas: a) *secuencia de Pierre Robin*, con fisura palatina, micrognatia y glosoptosis; b) *síndrome de "Prune-Belly"*, o síndrome del abdomen en "ciruela pasa o de la triada" debido a las alteraciones características que lo definen: aplasia de la musculatura abdominal, anomalías urinarias y criptorquidia; c) *holo-*

Cuadro 3.10.1. Malformaciones relacionadas con genes implicados en el desarrollo

Gen	Síndrome	Locus
GLI3	Pallister-Hall, Greig, polidactilia post axial	7p13
HOXD13	Polisindactilia	2q31
HOXA13	Dígito-genital	7p15
PAX3	Waardenburg I-III	2q35
MITF	Waardenburg II	3p12
SOX10	Waardenburg-Shah	22q13
PAX6	Aniridia	11p13
PITX2	Rieger 1	4q25
SALL1	Townes-Brocks	16q12
SOX9	Displasia campomélica	17q24
BOX3	Cúbito-mamario	12q24
TBX5	Holt-Oram	12q24
TCOF1	Treacher-Collins	5q32
WT1	Denys-Drash	11p13
SHH	Holoprosencefalia	7p36
PTC	Gorlin-Goltz	9q22
RET	Hirschsprung	10q11
HSC2	Hirschsprung 2	13q22
FGFR1	Pfeiffer	8p11
FGFR2	Apert, Jackson-Weiss, Saethre-Chotsen, Crouzon	10q26
FGFR3	Saethre-Chotsen	4p16
TWIST	Saethre-Chotsen	7p21

prosencefalia, secuencia malformativa que incluye muchas variantes, desde la ciclopía (ojo único central, arrinia), etmoidocefalia (hipotelorismo, arrinia y proboscidia) o cebocefalia (hipotelorismo, nariz de orificio único y fondo de saco ciego), por una falta de segmentación embrionaria septal del prosencéfalo y transversal del telencéfalo y diencefalo (defecto del campo de desarrollo); d) *síndrome de Di George*, secuencia derivada de la malformación del III y del IV arcos branquiales, que motiva hipoplasia de todas las estructuras derivadas: hipoparatiroidismo primario por agenesia de las glándulas paratiroides; agenesia tímica, que conduce a una inmunodeficiencia; anomalías del desarrollo de los grandes troncos vasculares, en especial de la aorta; facies de configuración característica (por posible extensión de la afectación a los arcos branquiales I y II) con hipertelorismo, oblicuidad palpebral antimongoloide, filtro corto, orejas de implantación baja y micrognatia; e) *síndrome de Kartagener* de discinesia ciliar con dextrocardia, bronquiectasias y sinusitis; f) *síndrome de Potter* o secuencia de oligoamnios: la ausencia o escasez de líquido amniótico (por agenesia renal u otras lesiones) conducirá a unas alteraciones características, analizadas más adelante; g) *síndrome de Poland*: braquiasindactilia, aplasia homolateral del fascículo esternal del pectoral mayor, hipoplasia de la glándula mamaria; h) *secuencia de Moebius*: un factor génico o ambiental produce parálisis de nervios craneales y por alteración de la movilidad surgen trastornos anatómofuncionales diversos (ptosis palpebral, anomalías del pabellón auricular, cara inexpresiva, micrognatia, fisura palatina, displasia facial, movimientos limitados en la lengua). Se han descrito 3 tipos de microdelección, que conducen a la secuencia, si bien por su origen puede hablarse de síndrome de Moebius 2(3q21-q22) y Moebius 3(10q21-q22.1).

Deformidades. En este tipo el síndrome malformativo múltiple se justifica por alteraciones morfológicas a un nivel regional. El trastorno ocurre de forma tardía en la vida intrauterina a través de diversos mecanismos que perturban la posición o movimiento, que vienen a producir lesiones dominantes del aparato músculo-esquelético con predominio regional. La noxa patógena puede ser endógena, exógena o mixta. En el primer caso, el factor causal está presente en el mismo organismo embrio-fetal, siendo un ejemplo la artrogriposis múltiple neurogénica: la posible lesión del sistema nervioso perturba la motilidad hasta producir rigideces articulares, pie equinovaro y otras malformaciones esqueléticas, rigidez de la articulación temporomaxilar e hipoplasia del maxilar inferior. Ejemplo de mecanismo exógeno es la compresión extrínseca en todos los cuadros que cursan con oligoamnios, pequeño tamaño o deformidad del útero, gemelaridad o embarazo múltiple. Las consecuencias pueden ser malformaciones aisladas, como una hipoplasia del pabellón auricular o una asimetría craneal, o bien afectar a regiones más extensas, en especial las extremidades produciendo el pie zambo y otras anomalías ortopédicas.

Disrupción. Síndrome de bridas o bandas amnióticas. Adelantados en el Capítulo 3.4 los aspectos clínicos (complejo ADAM), durante muchos años tuvo prevalencia la teoría de Ombrédanne (se conoce también como *síndrome de Ombrédanne*), de modo que una enfermedad previa del feto produciría ulceraciones de la piel, cuya cicatrización posterior daría lugar a las anomalías, pero el mecanismo más aceptado ahora es la *disrupción*, o sea, rotura de las membranas que envuelven al feto de manera que, al quedar membranas libres de amnios, o amnios y corion, se enrollan alrededor de las extremidades y producen alteraciones diversas según la región afectada, tales como surcos de constricción, amputaciones, fisuras o falta de cierre del cráneo con encefalocele. La rotura del amnios motiva un oligoamnios transitorio, que puede contribuir al origen de deformaciones fetales por compresión. Como posibles factores causales se señalan los traumatismos abdominales, la amniocentesis, trastornos nutricionales maternos y algunos fármacos, como los anticonceptivos. Existe la posibilidad de incluir este trastorno dentro de los aptos para un tratamiento quirúrgico intrauterino.

Como advertencia previa al diagnóstico, la *frecuencia media* ayudará en una selección inicial de métodos. En este sentido cabe recordar que, aparte del impacto del diagnóstico prenatal, la trisomía 21 representa aproximadamente un 40% de los síndromes malformativos; la neurofibromatosis, un 6%; las principales secuencias, un 5%; síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos juntos, un 4%; osteogénesis imperfecta y acondro-

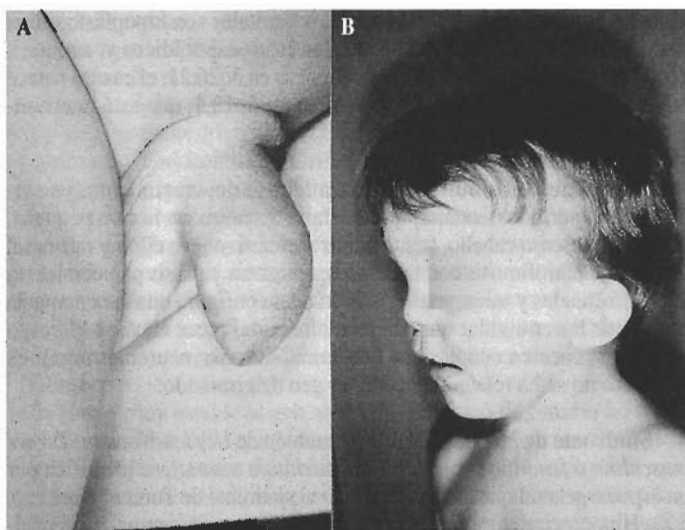


Figura 3.10.1. Síndrome de Aarskog: A) escroto en chal; B) aspecto de la facies.

plasia, un 5%; los síndromes de Noonan y Turner reunidos, un 4%; síndrome de Cornelia De Lange, un 3%; síndrome de Rubinstein-Taybi, un 2%; asociación VATER, un 2%; síndrome de bridas amnióticas, hasta un 4% y síndrome de Prader-Willi, un 2%. Si se recuerdan los principales factores etiopatogénicos las cromosomopatías representan un 6%. Los trastornos monogénicos un 7,5% y las enfermedades maternas un 5-6%. Los demás son de origen mal establecido y con incidencia realmente desconocida, si bien en algunos casos se dan datos de prevalencia.

PRINCIPALES SÍNDROMES EN DISMORFOLOGÍA

Se citan a continuación los principales SMM clasificados según los signos dominantes, seleccionados teniendo en cuenta su mayor frecuencia, no estar expuestos en otros capítulos o su interés específico. Los síndromes malformativos dismetabólicos, las displasias óseas o esqueléticas, los síndromes endocrinológicos, las cromosomopatías, las embriofetopatías, los síndromes neurocutáneos y la mayoría de síndromes malformativos con alteración neuromuscular, son tratados en otros capítulos.

SMM con hipocrecimiento intenso

La talla baja va asociada en este grupo a un fenotipo peculiar:

Síndrome de Aarskog. Conocido también como *facio-digitogenital*, asocia al casi constante enanismo una facies redondeada con nariz corta y ancha, y orificios antevertidos, hipertelorismo, filtro ancho, orejas de implantación baja y rotadas, hendidura labial con tendencia a dibujar una uve invertida, implantación frontal del cabello en pico, hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo y afuera, clinodactilia del 5º dedo, campodactilia, línea simiesca y quinto dedo con pliegue único. Los pies, menos afectados, son cortos y anchos con el dedo gordo de terminación globulosa. Las alteraciones genitales típicas consisten en un pliegue cutáneo que se extiende sobre la parte dorsal del pene, constituyendo el denominado “escroto en chal o en alforjas” (Fig. 3.10.1). A menudo se acompaña de criptorquidia, hernia inguinal. Herencia RLX. Locus génico: Xp11.21, aunque no se descarta herencia AD influida por el sexo.

Síndrome de Cornelia De Lange. Su aspecto externo suele permitir la identificación: hipocrecimiento con microcefalia, *retraso mental profundo* e *hirsutismo*, que confiere al paciente un aspecto primitivo; el hirsutismo es generalizado, destacando la sinofridia. Los orificios nasales están antevertidos, con un filtro ancho y unos labios finos, cuyas comisuras se dirigen hacia abajo. Las extremidades se muestran toscas con anomalías variadas desde limitaciones articulares hasta focomelia, pasando por más frecuentes braquidactilias, sindactilias, oligodactilias (mano en pinza de cangrejo), e implantación proximal del pulgar. Como anomalías viscerales se encuentran cardiopatía (defectos septales en la mayoría de

casos) y hernias internas y externas. Los genitales son hipoplásicos con frecuente criptorquidia. Predominan los casos esporádicos y, aunque a veces se aprecian alteraciones cromosómicas en 3q26.21, el cuadro parece relacionado con el gen NIPBL, con locus en 5p13.1, que está interrumpido en algunas observaciones.

Síndrome de Dubowitz. Muestra retraso del crecimiento, ya evidente en el período neonatal; microcefalia discreta con la cara pequeña, destacando escaso cabello, frente huidiza, escaso relieve ciliar y raíz nasal hundida; blefarofimosis con telecantus, epicantus y ptosis palpebral; orejas malformadas y micrognatia, todo lo cual configura una cara pequeña que puede hacer olvidar una microcefalia real. Parece elevado el riesgo a padecer procesos neoplásicos (leucemia, linfoma, neuroblastoma). Es AR, pero no se ha relacionado con un gen determinado.

Síndrome de Noonan. Llamado también de *Ullrich-Noonan*, *Turner masculino* o *fenotipo turneriano con cariotipo normal*, se identifica por un aspecto general que recuerda en todo al síndrome de Turner (véase cap. 3.8). Hipocrecimiento, facies con hipertelorismo, epicantus, ptosis palpebral y oblicuidad antimongoloide, orejas de implantación baja, micrognatia y maloclusión dentaria definen el aspecto craneofacial, que se completa fenotípicamente por braquicervia con *pterygium colli* e implantación baja del cabello, tórax en escudo, *cubitus valgus* y edemas en el dorso de manos y pies. Un rasgo diferencial con el síndrome de Turner estriba en el retraso mental, que es prácticamente constante en estos pacientes. Son frecuentes las malformaciones cardíacas, especialmente de corazón derecho, con la estenosis pulmonar a la cabeza, seguida de *ductus* persistente, comunicación interauricular y tetralogía de Fallot. El cariotipo es normal. Herencia AD de expresión variable. Locus génicos: 12q22qter, mutaciones en el gen PTPN 11 (locus 12q24.1) relacionado también con el síndrome LEOPARD (lentiginosis citada en SMM con nevus).

Síndrome de Rubinstein-Taybi. Llamado *digito-facio-mental*, presenta hipocrecimiento armónico con retraso de la maduración ósea, que persiste en la edad adulta con facies y rasgos característicos. Es típica la existencia de unos *pulgares anchos* en manos con angulación radial del pulgar (véase Fig. 3.10.4A); lo mismo ocurre con los dedos gordos de los pies. Todos los dedos muestran ensanchadas las falanges distales y el quinto presenta clinodactilia. Las cejas son arqueadas y pobladas; la raíz nasal es ancha y su extremo, puntiagudo ("nariz de loro"). La hendidura palpebral sigue una marcada desviación antimongoloide. La expresión facial muestra un aspecto sonriente debido al conjunto de estos detalles y a una microrretrognatia. El retraso mental es intenso en la mayoría de casos con microcefalia y frecuentes hallazgos anormales en el electroencefalograma. La esperanza de vida es inferior a la propia de la población general por diversas complicaciones de tipo cardíaco y respiratorio. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se admite herencia AD. Locus génico: 16p13.3 correspondiente al gen CREBBP, si bien en algunos casos se trata del gen EP 300 (heterogeneidad genética). El 10% de los casos presentan microdeleciones en 16p13.3 (en ocasiones translocaciones e inversiones). Se ha descrito una mutación en un gen codificador de un factor importante en la fase inicial de la embriogénesis.

Síndrome de Silver-Russell. El retraso del crecimiento puede ponerse de manifiesto durante la gestación. Al nacer destaca una cabeza relativamente grande con respecto a la columna vertebral y las extremidades, que son cortas (pseudohidrocefalia). El macizo facial es pequeño y la facies, triangular. La boca tiene forma de acento circunflejo. Suele coexistir una *asimetría*, que afecta a las extremidades o incluso a todo un hemi-cuerpo y que se puede intensificar con el crecimiento. La pubertad puede adelantarse, especialmente en las niñas. La mayoría de los pacientes no presentan retraso mental. Otros trastornos son: voz piante, tendencia a la hiperhidrosis, tórax tubular y displasia de cadera. Hay que descartar los hipocrecimientos intensos con déficit de GH. El brote de crecimiento puberal es marcado y atenúa el retraso previo, mejoría que en algunos casos es incrementada con la administración de GH. Parece existir una heterogeneidad genética dada la observación de casos con disomía uniparental materna del cromosoma 7 y con alteraciones estructurales implicando las bandas 7p11.2, 17q23-q24 y 1q32.1-q42.1. Herencia AR.

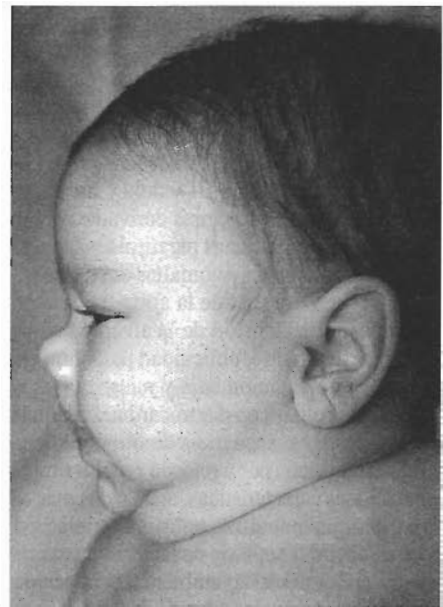


Figura 3.10.2. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Macrosomía, obesidad, muesca en lóbulo de la oreja.

Síndrome de Seckel. Destaca el *intenso hipocrecimiento*, mientras las malformaciones asociadas no siempre son llamativas: microcefalia (craneoestenosis), nariz prominente (perfil de pájaro con hipoplasia del resto del macizo facial). Retraso mental de grado variable. Debe ser recordado en el diagnóstico diferencial de otros SMM con *retraso del crecimiento* y *cara de pájaro*. Se han identificado diferentes loci relacionados con el síndrome; el tipo 1 (SCKL1) puede estar causado por mutaciones en el gen de la ataxia telangiectasia (ATR) con locus en 3q22-q24. Otros loci se han relacionado con el síndrome en 18p11-q11 (SCKL2) y 14q (SCKL3). Herencia AR.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Asocia un hipocrecimiento con intenso retraso mental y anomalías genitales con micropene, hipospadias y criptorquidia. En general, existe una microcefalia con deformación escafocéfala. La facies se caracteriza por pabellones auriculares de implantación baja, hendidura palpebral estrecha con ptosis palpebral, epicantus, raíz nasal ancha y orificios nasales antevertidos con micrognatia. Son posibles distintos tipos de cardiopatías congénitas, cataratas, paladar hendido y anomalías esqueléticas (polidactilia). La mitad de los pacientes fallecen durante el primer año de vida especialmente por complicaciones respiratorias. Patogenia: *trastornos del metabolismo del colesterol*, que está disminuido en plasma. Está causado por mutaciones en el gen delta-7-dehidrocolesterol reductasa con locus en 11q12-q13, que causan trastornos en el metabolismo del colesterol con cifras bajas de colesterol y elevadas de 7-dehidrocolesterol. Herencia AR. Para más datos véase el capítulo 13.13b.

Síndrome CHILD. También cursa con deficiencia del metabolismo lipídico (véase cap. 12.13b).

SMM con hipercrecimiento

Una talla alta se asocia a diversas anomalías para constituir síndromes bastante típicos. Se exponen en el capítulo 13.11. Comprenden:

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Puede existir retraso mental leve o moderado tal vez por efecto de la *hipoglucemia neonatal* de difícil control terapéutico. La mayoría de casos son esporádicos. Herencia AD con expresividad variable; hay heterogeneidad genética (mutaciones en los genes CDKN1C, NSD1, H19 y KCNQ10T1) presentándose también como síndrome de genes contiguos por delección y duplicación de la región 11p15. Esta banda está sujeta a *imprinting* genómico y se han observado casos por ausencia o defecto de la copia génica materna. Junto a la macrosomía, macroglosia y visceromegalias, destaca la muesca en H en el lóbulo del pabellón auricular (Fig. 3.10.2).

Hemihipertrofia congénita con malformaciones. Ya en el período neonatal se detecta la hemihipertrofia, que se acentúa con el crecimiento, pudiendo aparecer *tumores malignos* en hígado, suprarrenales y riñón. Presentación esporádica.

Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Es de presentación esporádica. En algún caso se han encontrado mutaciones en el gen VG5Q con locus en 5q13.3, que codifica un factor angiogénico; sus mutaciones parecen causar sobreexpresión y aumentar la formación de vasos, justificando el *hemangioma osteohipertrófico* que le define.

Síndrome de Maffucci o condrodisplasia con hemangioma. Es de presentación esporádica.

Síndrome de Marfan. Herencia AD con penetrancia variable. Locus génico: 15q21 (gen de la fibrilina). Para más datos véase el capítulo 13.10.

Síndrome de Proteus. Con presentación esporádica. En un caso se ha encontrado una mutación en un gen supresor del tumor, PTEN, con locus en 10q23.31.

Síndrome de Sotos. De herencia AR, AD o esporádico con alteración del gen NSD1 (factor de transcripción). Para más datos sobre estos y otros síndromes acompañados de posible *hipercrecimiento* (véase cap. 13.10).

SMM con obesidad

Síndrome de Alström-Wolfram. Asocia obesidad, diabetes mellitus y diabetes insípida. Está causado por mutaciones en el gen ALMS1 con locus en 2p13. Herencia AR.

Síndromes de Laurence-Moon y Biedl-Bardet. Son las variantes de un *síndrome adiposogenital congénito con polidactilia*. La herencia es mejor conocida en el síndrome Bardet-Biedl: autosómica recesiva por mutación en el gen BBS1 y digénica recesiva causada por dos mutaciones en un alelo y una mutación en otro alelo de diferentes genes (BBS2, BBS4 y MKKS). Hay diferentes loci génicos: 2q31, 3p12-q13, 4q27, 11q13, 14q32.1, 15q22.3-q23, 16q21, 20p12.

Síndrome de Prader-Willi. Cursa con hipotonía, hipogenitalismo, hipocrecimiento, obesidad (H₂O o mejor HHHO) y retraso mental. Al nacer destaca la hipotonía. El escroto está vacío la mayoría de las veces y el pene tiene un tamaño pequeño. En las niñas, agenesia de los labios menores. En la etapa de lactante y preescolar se desarrollan polifagia y *obesidad*: intensa, rebelde, de predominio en tronco y en las zonas proximales de las extremidades, mientras que las manos y los pies son pequeños (acromicria). El *retraso psicomotor* es considerable, especialmente para algunas adquisiciones, como el habla. La hipotonía, muy marcada en el lactante, disminuye posteriormente. Se han descrito numerosas complicaciones neurológicas, oculares o de tipo renal y respiratorio, que acortan la esperanza de vida de estos pacientes. El diagnóstico diferencial debe establecerse con diversos procesos acompañados de hipotonía muscular y retraso mental. Herencia AD, relacionada con un proceso de *imprinting* genómico. La delección está en 15q11-q13 y es de procedencia paterna (véase cap. 3.6).

SMM con adelgazamiento

Síndrome de Barraquer-Simmons. Clásica *lipodistrofia progresiva o parcial*, afectando sobre todo a la cara y con posible extensión a otras regiones. Aparece en el período neonatal. Los resaltes faciales se marcan de forma ostensible. Acantosis nigricans, hiperlipemia, hirsutismo y, a veces, alteraciones cutáneas distales (acrogeria). Predominio en sexo femenino, en proporción de 4 a 1.

Síndrome de Berardinelli-Seip-Laurence. Se desdobra en el síndrome de Berardinelli-Seip (*lipodistrofia generalizada congénita*) y el síndrome de Seip-Laurence (*lipodistrofia adquirida*). Llamada *diabetes lipotrófica*, es una lipodistrofia congénita que cursa con hipercrecimiento e hipertrofia muscular, ausencia de tejido adiposo, piel seca y gruesa con



Figura 3.10.3. Leprechaunismo (síndrome de Donohue).

acantosis nigricans. La facies es angulosa y el cabello, rizado. La radiografía de muñecas suele presentar maduración acelerada. Hay intolerancia a la glucosa por defecto de los receptores periféricos. Herencia AR, posiblemente.

Leprechaunismo (síndrome de Donohue). La facies recuerda la de un gnomo (Fig. 3.10.3), con grandes orejas, microcefalia, lipodistrofia, ginecomastia por aumento del estradiol, extremidades alargadas y marcado hirsutismo generalizado con macropene en el niño e hipertrofia de clitoris en la niña. La *ausencia del pániculo adiposo* conlleva un exceso de piel redundante, que es más marcado en el dorso de manos y pies. Tendencia a la hipercalcemia (nefrocalcinosis) y la hipoglucemia, a consecuencia de un hiperinsulinismo. La mayoría no sobreviven más allá de los dos años. Está causado por mutaciones en el gen INSR, receptor de la insulina con locus en 19p13.2. Herencia AR.

Síndromes malformativos con trastornos cutáneos

Síndromes malformativos cutáneos con albinismo. Hay diferentes tipos con el síntoma común de albinismo: albinismo óculo-cutáneo tipo 1 (OCA1) con ausencia de actividad de tirosinasa y el OCA1B, con ausencia parcial, locus en 11q14.q21; OCA2 con locus en 15q11.2-q12; OCA3; con locus en 9p23; OCA4 con locus en 5q y con compromiso de la producción de melanina por errores en el gen de la tirosinasa (TR) con locus en 11q14. En el *albinismo parcial con neutropenia* (Chediak-Higashi) hay mutaciones en el gen CHS1 con locus en 1q42.1-q42.2. En el *piebaldismo* la herencia es AD con locus génico en 4q11-q12 (para más datos consultar el capítulo 26.2 de Dermatología).

Síndromes malformativos cutáneos con angiomas. Se pueden destacar: *angiomas con osteólisis* (síndrome de Gorham). *Angiomas neonatales difusos* (Lámina de color I.5). *Hemangiomas neonatales benignos* sin afectación visceral y con rápida regresión de los angiomas cutáneos. *Síndrome de Bloom* (exantema facial telangiectásico) acusado de hipersensibilidad lumínica. Herencia AR causada por mutaciones en el gen RECQ protein-like 3 (RECQL3) con locus génico 15q26.1, con posible ausencia de helicasa del ADN. *Síndrome de Kasabach-Merritt*, con *angiomas gigantes trombocitopénicos* de posible herencia AR. *Telangiectasia hemorrágica familiar* (síndrome de Osler-Weber-Rendu). Herencia AD. Hay dos tipos atendiendo a la heterogeneidad genética y a la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM); el tipo 1 (HHT1) está causado por mutaciones en el gen de la endoglin (ENG) con locus en 9q34.1 y presenta con frecuencia PAVM especial-

mente en el lóbulo pulmonar inferior. El tipo 2 (HHT2) es el más frecuente y se debe a mutaciones en el gen activin receptor-like kinase-1 (ALK1) con locus en 9q34.1. *Síndrome de Sturge-Weber* (Lámina de color 1.6). Para más datos véase el capítulo 26.2.

Síndromes cutáneos con displasia ectodérmica. Son diversos: a) *Displasia ectodérmica hidrótica*. Presenta anejos cutáneos displásicos y frágiles, mientras que la piel ofrece áreas de hiperqueratosis, especialmente en las palmas y plantas. Las glándulas sudoríparas y los dientes están bien conservados, en contraposición al resto de displasias ectodérmicas. Herencia AD con mutaciones en el gen GJB6 (conexina-30) con locus en 13q12. b) *Displasia ectodérmica hipohidrótica o anhidrótica*. Asocia hipotricosis con ausencia parcial de glándulas sudoríparas, sebáceas y salivales, lo cual confiere a la piel un aspecto algo senil y motiva hipohidrosis y distermias, especialmente en verano. También se acompaña de anomalías dentales con caninos cónicos y facies típica. En ocasiones las uñas son distróficas. Herencia RX. Locus génico: Xq 12-q13.1. c) *Displasia ectodérmica con ectrodactilia y labio leporino* (síndrome EEC1, EEC2, EEC3). Asocia a las características anteriores labio leporino con o sin fisura palatina, hipoplasia malar y maxilar y blefarofimosis. En las extremidades destacan alteraciones variables desde la sindactilia a la ectrodactilia. Coexiste hipoplasia de pezones y sordera ocasional. Herencia AD con heterogeneidad génica: 7q11.2-q21.3, 19q y 3q27, respectivamente. d) *Displasia ectodérmica con anquiloblefaron* (síndrome de Hay-Wells). También conocido como síndrome AEC, se parece mucho al anterior, pero añade de forma constante una fusión filiforme de los párpados (*anquiloblefaron filiforme adnatum*). Herencia AD por mutaciones en el gen de la proteína tumoral TP63, con locus en 3q27.

Síndromes malformativos cutáneos con aplasia cutis

Puede tratarse de: a) *aplasia cutis congénita* (síndrome AAC). Consiste en la ausencia de piel localizada, generalmente en cuero cabelludo o extremidades inferiores. AR o AD. b) *Aplasia cutis congénita con anomalías de extremidades*. La lesión afecta únicamente a las extremidades inferiores, que presentan deformidades en los pulgares. AR. c) *Aplasia dérmica focal* (síndrome de Goltz), con distrofia ungueal, hipoplasia y malposición dentaria, hipoplasia cutánea lineal y angiofibromas periféricos. Herencia dominante ligada al X, pero el 90% son casos esporádicos. Supervivencia en la niña. Los varones afectados suelen ser mutaciones *de novo*.

Síndromes malformativos cutáneos con nevus. Se refieren dos más importantes: a) *Síndrome de Gorlin-Goltz* (del nevus basocelular). Cuadro complejo bilaminar, que se ha denominado “quinta facomatosis”. Existen *anomalías esqueléticas múltiples*, entre las que destacan malformaciones costales, fusiones vertebrales, quistes mandibulares, sindactilias y acortamiento del cuarto metacarpiano, entre otras. Son típicas también las *calcificaciones ectópicas*, especialmente intracraneales, en la hoz del cerebro, ligamentos interclinoideos y petroclinoideos y del tenorio cerebeloso. Los hallazgos patognomónicos del síndrome son pequeños *nevus* distribuidos en cara, cuello y parte superior del tronco (Lámina de color 1.7), con tendencia a degenerar hacia carcinomas basocelulares a partir de la pubertad, y unos hoyuelos apreciables en las palmas y plantas. La evolución de las alteraciones óseas confiere un aspecto especial con abombamiento frontal, hipertelorismo, marcados arcos supraciliares y prognatismo. Existen otras *asociaciones neoplásicas*: fibrosarcomas, adenocarcinomas ováricos, meduloblastoma y carcinoma de células escamosas. Herencia AD gen 9q22-23. El gen responsable es homólogo del gen *patched* de la drosófila. b) *Síndrome LEOPARD* (*lentiginosis múltiple con cardiopatía y sordera*). Se caracteriza, fundamentalmente, por la presencia de lentiginosis en el 80% de casos y cardiopatía congénita. La sordera es neurosensorial. Herencia AD. Está causada por mutaciones en el gen *protein tirosin fosfatasa* (PTPN11) con locus en 12q24.1. Sus rasgos faciales recuerdan al síndrome de Noonan, en el que también hay mutaciones en este gen.

Otros síndromes malformativos cutáneos. Se puede destacar:

Cutis laxa. Piel redundante que pende en facies y extremidades asociada a hernias, diverticulosis, prolapsos, enfisema y aneurismas. Debe

ser diferenciada de la piel hiperelástica (Ehlers-Danlos). Herencia AD o AR. Las formas AR se relacionan con mutaciones en el gen LOX (lisin oxidasa) con locus en 5q23.3-q31.2 y, de forma especial, con el gen FBLN5 con locus en 14q32.1.

Alopecia congénita o atriquia total. Se relaciona con mutaciones en un gen homólogo al gen *hairless* del ratón. Locus génico en 8p21.2.

Dermatofibrosis lenticular diseminada con osteopoiquilia (síndrome de Buschke-Ollendorf). Las lesiones cutáneas aparecen como numerosas pápulas rojizas. En muchos pacientes llaman la atención los trastornos óseos de *osteopoiquilia*: las radiografías muestran punteados de hueso esclerótico en focos, con tamaño de 1 a 10 mm. Pueden asociarse: cataratas, reflujo vésico-ureteral, retraso mental y malformaciones dentarias.

Eritrodermia ictiosiforme con sordera. Existe una forma bullosa y otra que no lo es. Se acompaña de hiperqueratosis palmo-plantar. Herencia AR.

Epidermólisis bullosa. Existen varios tipos dependiendo de la estructura de las vesículas (véase cap. 26.2).

Hipertrichosis congénita generalizada. Es un exceso de vello generalizado (“niño lobo”) con anomalías ocasionales de las piezas dentarias. Herencia AD.

Ictiosis congénita. Existen cuatro formas, todas ellas con presencia de escamas cutáneas de diversa intensidad, con cierto predominio en extremidades inferiores (véase cap. 26.2).

Incontinentia pigmenti o síndrome de Bloch-Sulzberger. Consiste en una dermatitis neonatal en forma de vesículas que siguen un recorrido lineal por delección del gen NEMO (IKK-gamma) (*Nuclear Factor Kappa B-Esencial-Modulador*). Locus génico en Xp28.

En la *incontinentia pigmenti acromiaria* (*hipomelanosia de Ito*) se asocian a veces microcefalia, hipotonía muscular, retraso mental, escoliosis, deformidad torácica y de extremidades (Lámina de color 1.10).

Paquidermoperiostosis. Asocia hipocratismo digital, formación de hueso periosteal y piel engrosada, arrugada y grasa. Herencia AD.

Síndrome trico-dento-óseo (síndrome TDO). Junto al cabello retorcido, hay hipoplasia del esmalte dentario y esclerosis ósea. Herencia AD.

Xeroderma pigmentoso. Atrofia cutánea progresiva con pigmentación irregular, telangiectasias, queratosis y *degeneración carcinomatosa* de la piel. Con el tiempo aparecen trastornos degenerativos del SNC. Herencia AR, con defecto del mecanismo enzimático de reparación del ADN (tras irradiación ultravioleta).

Xerodermia con idiocia (síndrome de De Sanctis-Cacchione). El xeroderma pigmentoso se acompaña de microcefalia, deficiencia mental, hipogonadismo e hipoplasia malar. Herencia AR. Causado por mutaciones en el gen ERCC6 con locus génico en 10q11. En este gen se han encontrado mutaciones en el tipo B del síndrome de Cockayne.

Síndromes neurocutáneos

Se exponen en el capítulo 23.24.

Síndromes con aspecto de envejecimiento

Síndrome de Cockayne. Más evidente hacia los 3-4 años: el crecimiento se entelence, se pierde el tejido adiposo, especialmente en la cara, y aparece una afectación psíquica progresiva. Microcefalia, globos oculares hundidos con opacidades corneales y cataratas, malaras prominentes por el defecto adiposo, y prognatismo. Piel gruesa y arrugada con una marcada fotosensibilidad. Todo ello le confiere un aspecto de senilidad a la inspección general. Puede encontrarse sordera, degeneración retiniana con atrofia óptica, temblor y ataxia con debilidad muscular y limitaciones articulares. Herencia AR. Causado por mutaciones en el gen

ERCC8 con locus génico en el cromosoma 5, responsable de trastornos en la reparación del ADN. El tipo B se relaciona con mutaciones en el gen ERCC6 con posible locus en 10q11 aunque el tema persiste en discusión.

Poikiloderma congénita (síndrome de Rothmund-Thomson). También conocido como enanismo con *distrofia ectodérmica*, ya que, además del hipocrecimiento, pueden verse lesiones cutáneas que evolucionan del eritema a la telangiectasia, cicatrización, pigmentación irregular y atrofia. Coexisten hipotricosis generalizada (cabello, cejas, pestañas), anomalías dentarias y distrofia ungüeal. Fotosensibilización. Microcefalia y cataratas de aparición más tardía. Manos pequeñas y cortas; ocasionalmente presentan sindactilias o aplasia del pulgar. Predisposición para osteosarcoma. Herencia AR. Algunas observaciones están causadas por mutaciones en el gen RECQL4 (una ADN helicasa) con locus génico en 8q24.3.

Progeria (síndrome de Gilford). Prototipo del envejecimiento prematuro, las primeras manifestaciones ocurren durante el período de lactante con *hipocrecimiento*, pérdida progresiva y generalizada del tejido adiposo y displasia ectodérmica, llegando a la alopecia completa. Las articulaciones se van anquilosando por depósitos calcícos, al igual que en arterias aparecen placas ateromatosas. La *facies* es pequeña por hipoplasia malar con los rasgos muy finos, micrognatia y exoftalmos relativo. La vascularización subcutánea es muy aparente, por la ausencia del tejido adiposo. AD la mayoría de los casos por mutaciones *de novo*. Los casos de hermanos afectados y padres sanos pueden corresponder a mosaico germinal. Está causado por mutaciones en el gen lamin A/C (LMNA) con locus en 1q21.2, existiendo efecto de edad paterna avanzada.

Pseudoprogeria (síndrome de Mulvihill). Muestra ya en el período neonatal un retraso del crecimiento asociado a una microcefalia con cresta metópica, cara estrecha y alargada, micrognatia, maloclusión dentaria e hipodondia. Pueden existir anomalías genitales (criptorquidia, hipospadias y micropene), retraso mental y sordera. Abundantes nevus pigmentarios. Herencia AD.

Síndrome de Werner. Hipocrecimiento intenso, acompañado de retraso en el desarrollo puberal. El envejecimiento y deterioro físico son progresivos pero tardíos, entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con cataratas, decoloración del cabello, adelgazamiento, atrofia cutánea, etc. Herencia AR. Locus génico: 8p12-p11, correspondiente al gen RECQ (*protein like-2*).

Otros síndromes con aspecto de envejecimiento prematuro. Han sido descritos en otros apartados; el síndrome de Berardinelli-Seip-Laurence y el leprechaunismo o síndrome de Donohue.

Síndromes con alteraciones craneofaciales dominantes

El amplio grupo de las *craneosinostosis* será expuesto con las malformaciones del SNC (véase cap. 23.2), interesando dejar constancia de su progresivo conocimiento genético. En muchas de ellas es conocida la afectación de uno de los genes que codifican los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos, como sucede, asimismo, en algunas displasias óseas, como la acondroplasia (Cuadro 3.10.2).

Síndrome de Coffin-Lowry. Alteraciones craneofaciales características: crestas orbitales prominentes, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, labios gruesos con boca abierta, tabique nasal engrosado, orificios nasales antevertidos, tendencia al prognatismo y orejas grandes. Cursa con talla baja y retraso mental en varones. Herencia DLX. Locus génico: Xp22.3-p22.1.

Síndrome de Coffin-Siris (síndrome del 5º dedo). Facies tosca con boca grande, nariz ancha de orificios antevertidos y cejas espesas. Cortedad de las falanges distales en manos y pies con ausencia o hipoplasia de las uñas del 5º dedo. Frecuente ausencia de rótula y luxaciones (hiperlaxitud articular). El hirsutismo contrasta con el escaso cabello. Retraso mental moderado, asociado a hipotonía intensa. Herencia AR.

Cuadro 3.10.2. Síndromes debidos a mutación en los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR)

Cromosoma	Gen	Síndrome
4p16	FGFR3	Acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofórica. Enfermedad de Crouzon con acantosis nigricans
8p11	FGFR1	Craneosinostosis tipo Pfeiffer (ACS V)
10q 25	FGFR2	Craneosinostosis o acrocefalosindactilia tipo Apert (ACS I), Crouzon, Jackson-Weiss, Pfeiffer, Antley-Bixler, Beare-Stevenson
7p21	TWIST	Saethre-Chotsen (Acs III)

Locus génico: posiblemente en el cromosoma 9. Predomina en el sexo femenino (85% de los casos).

Síndrome de facies de llanto asimétrico (síndrome cardiofacial de Cayler). Debido a la afectación congénita del músculo depresor del ángulo de la boca, al llorar existe asimetría bucal, la comisura del lado no afectado desciende, mientras la otra parte permanece inmóvil, sin alteración de los pliegues nasogenianos y cerrando perfectamente ambos ojos. Es una *falsa parálisis facial* periférica parcial. Su interés, aparte el diagnóstico diferencial con la parálisis de Bell, es la posible asociación con CIV, malformaciones génito-uritarias, y en algún caso, con neuroblastoma. Herencia AD de variable expresión. Locus génico en cromosoma 22q11. Se han observado casos con delecciones en 22q11.2 por lo que este cuadro podría formar parte del fenotipo CATCH22.

Síndrome de François-Hallerman-Streiff (síndrome mandíbulo-óculo-discefálico con hipotricosis). La facies, contemplada lateralmente, recuerda un *perfil de pájaro* por microftalmía con cataratas, hipoplasia malar, pinzamiento nasal y micrognatia. La piel muestra un aspecto atrófico con hipotricosis. La *displasia ectodérmica* alcanza también la boca con hipoplasia dental. Herencia AR o AD.

Síndrome de Freeman-Sheldon (síndrome de la cara silbante). Las anomalías faciales ofrecen la impresión visual de que el paciente está silbando: hipoplasia bilateral de las alas de la nariz con raíz ancha, filtro largo, labio superior fino, epicantus, blefarofimosis y la presencia de unos pliegues cutáneos, que en la zona labio-mentoniana parecen dibujar una H. La inteligencia suele ser normal. Herencia AD, pero algunas observaciones sugieren AR, siendo diferentes los mecanismos patogénicos: muscular, esquelético, neurológico.

Síndrome de la muñeca feliz (*happy-puppet* o síndrome de Angelman). Debe su nombre a las crisis paroxísticas de "risa" que padecen los pacientes, a pesar de sufrir un grave retraso mental con microbraquicefalia, hipoplasia malar, macroglosia, malposición dentaria y prognatismo. El examen neurológico revela ataxia y frecuentes alteraciones electroencefalográficas. Genética: similar a la del síndrome de Prader-Willi, pero la delección procede de la madre (véase cap. 3.1). De acuerdo con los estudios moleculares y citogenéticos se podrían establecer 4 tipos: familiar sin delección, familiar con delección, esporádico sin delección, esporádico con delección.

Disostosis mandíbulo-facial (síndrome de Treacher-Collins-Franceschetti). Intensa anomalía craneofacial por hipoplasias malar y mandibular, que destaca el perfil nasal. La hendidura palpebral está desviada en sentido antimongoloide, destacando la escasez o ausencia de pestañas, con frecuentes colobomas palpebrales. Herencia AD de expresividad muy variable. Locus génico en 5q32-q33 (gen TCOF1).

Síndrome de Pierre-Robin. Se suele equiparar a la secuencia de micrognatia, glosoptosis y fisura palatina. En el 36% de los casos coexisten otras anomalías asociadas, especialmente trastornos oculares (glaucoma congénito, esotropía) y malformaciones cardiovasculares. Parece que hasta el 50% de los cuadros de Pierre Robin tienen manifestaciones del síndrome

Cuadro 3.10.3. Ejemplos de asociaciones malformativas y neoplasia

Cromosoma	Gen	Síndrome	Neoplasia
2q35	PAX 3	Waardenburg 1	Rabdomiosarcoma
4q12	KIT	Piebaldismo	Leucemia
9q12	PTC	Gorlin-Goltz	Carcinoma de células basales
10q11	RET	Hirschsprung	Carcinoma tiroideo, neoplasia endocrina múltiple
11p13	WT1	Drash o Denis-Drash (pseudo-hermafroditismo)	Tumor de Wilms
11p15.5	WT1	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms
11p13	PAX 6	WAGR (aniridia)	Tumor de Wilms
11p15.5		Beckwith-Wiedemann	Adenocarcinoma, gonadoblastoma, tumor de Wilms
13q14	RB 1	Malformaciones y deficiencia mental	Retinoblastoma
17q12.22	NF1	Neurofibromatosis 1	Meningioma, astrocitoma, neurofibroma, etc.

La enfermedad de Hirschsprung tipo 2 tiene locus génico en 13q22(HSC2).

de Stickler (AD), como oftalmopatía y artropatía. Otros son de herencia AR y también ligada al X. En algunas cromosomopatías hay alteraciones similares (trisomía 18, deleciones en 2q32.3-q33.2, entre otras).

Síndrome de Robinow (síndrome de la cara fetal). Facies aplastada, genitales hipoplásicos y antebrazos y piernas cortas con braquidactilia (displasia mesomélica). La cabeza muestra un aspecto megacefálico con abombamiento frontal y fontanela anterior abierta, aparente exoftalmos y nariz pequeña. Herencia: AR o AD. Gen ROT2, locus 9p22, presentando las formas recesivas en homocigosis alteraciones costovertebrales. Mutaciones en heterocigosis del gen ROT2 son también responsables de braquidactilia B, en forma AD.

Síndrome de Williams-Beuren. Hipocrecimiento. Retraso mental. Facies de duende. Conducta peculiar con hiperactividad, simpatía y afición a la música. *Hipercalcemia. Estenosis aórtica supravalvular.* Herencia AD con numerosas mutaciones *de novo*. Es un síndrome de genes contiguos, causado en el 95% de los casos por deleciones en la región 7q11.23 (haploinsuficiencia), que contiene unos 17 genes, incluido el de la elastina.

Síndromes con alteración ocular importante

Aniridia-tumor de Wilms (síndrome WARG). El 1,5% de los pacientes con aniridia padecen un tumor de Wilms, en los que se puede encontrar microcefalia, retraso mental, pabellones auriculares toscos, catarata, nistagmus y malformaciones génito-urinarias. La mayoría de casos constituyen un síndrome de genes contiguos con deleciones en 11p13, incluyendo los genes PAX6 para la aniridia (AN2) y WT1 para el tumor de Wilms. Los casos con mutaciones en el gen WT1 siguen una herencia AD. Mutaciones en este último son responsables también del *síndrome de Denis-Drash*. En el Cuadro 3.10.3 se exponen otros ejemplos de malformaciones asociadas con neoplasia.

Síndrome óculo-cerebro-renal (síndrome de Lowe). Oligofrenia, hipotonía con hiporreflexia, cataratas y *disfunción tubular múltiple* con aminoaciduria. A veces aparecen alteraciones del EEG y convulsiones. Herencia RLX. Locus génico: Xq26.1 (gen OCRR1). Las mujeres portadoras suelen presentar alteraciones oculares como opacidad del cristalino por catarata posterior.

Criptoftalmia (síndrome de Fraser). Criptoftalmos (ojo oculto), microftalmia, sindactilia, malformaciones genitales. El 25% de casos son mortatos y la mayoría de nacidos vivos mueren antes del año por complicación renal o respiratoria. Herencia AR, locus en 4q21 (mutación en el gen FRAS1).

Síndrome de Norrie. Es una displasia retiniana con vítreo primario y catarata. Asocia retraso mental y sordera sensorineural. Herencia RLX. Gen NDP. Locus en Xp11.4-p11.3.

Síndrome de Rieger (disgenesia mesodérmica del segmento ocular anterior). Presenta iris hipoplásico con tejido mesodérmico indiferenciado unido al ángulo de la cámara anterior y formando sinequias. Se diferencian varios tipos: *secuencia malformativa ocular de Rieger*, no específica del síndrome, ya que puede observarse en algunas cromosomopatías (deleción 13q14); *síndrome de Rieger*, en el que se asocian con alteraciones faciales, de herencia AD con heterogeneidad genética con un tipo I relacionado con mutación en el gen PITX2 (factor de transcripción, homeobox) con locus en 4q25-q26 y el tipo II con mutaciones en el gen RIEG2 (locus en 13q14); el *síndrome SHORT* que comprende: hipocrecimiento (*Short stature*), hiperextensibilidad articular (*Hyperextensibility*), hernia (inguinal), depresión ocular (*Ocular depression*), anomalía de Rieger y retraso en la dentición (*Teething delayed*), de herencia AD. La observación de una familia afecta del síndrome y portadora de translocación a nivel del gen PITX2 parece sugerir que se trata del mismo síndrome del tipo I con expresividad variable.

Síndrome de Waardenburg. Muestra desplazamiento de los cantos internos, sinofridia, heterocromía del iris. Mechón blanco de cabellos en la frente. Sordera. Herencia AD. Locus génico: 2q35 (gen PAX-3). Se aceptan tres tipos: tipo I, el más conocido, con toda la clínica. Tipo II, sin distopia cantorum (separación de los cantos internos en el ojo). Tipo III, correspondiente al *síndrome de Klein-Waardenburg*, que suma alteraciones del esqueleto, posiblemente una mutación alélica en el gen PAX3 o un síndrome de genes contiguos (véase Lámina de color I.3 y 4).

Síndromes con alteración otológica destacada

Síndrome facio-aurículo-vertebral (Goldenhar). Se puede considerar como un *síndrome del primero y segundo arcos branquiales*. En la cara hay una hipoplasia de maxilares. La boca se puede extender en sentido lateral por el lado afecto. Lo más llamativo es la malformación de los pabellones auriculares, pequeños y deformes, con apéndices preauriculares y atresia del conducto auditivo externo con sordera variable. Vértebras con hipoplasia, sobre todo en la región cervical. Herencia AD en la mayoría, con locus en 14q32. Muchos son esporádicos y algunos, AR.

Síndrome otopalato-digital. Hay un tipo I(Xp27-q28) y otro tipo II (Xq28). En ambos casos se afecta el gen codificador de la *filamina A* (FLNA).

Síndrome de Marshall. El cuadro es de hipocrecimiento con facies característica: cara plana, sobresaliendo unos ojos grandes, nariz pequeña y labios gruesos. Se acompaña de calcificaciones extraóseas, sordera, displasia ósea (platiespondilia, incurvación de huesos largos) y trastornos oculares. Herencia AD. No confundir con el síndrome de Marshall-Smith (hipercrecimiento). Se relaciona con el gen del colágeno COL11A1 con locus en 1p21, relacionado también con el síndrome de Stickler tipo II, con el que comparte alguna clínica, por lo que no se excluye que sean formas alélicas.

Síndrome de Melnick-Fraser (branquio-oto-renal). Intensa pérdida auditiva, foseas preauriculares, fistulas y quistes branquiales, displasia renal con un amplio espectro de malformaciones, desde anomalías morfológicas a insuficiencia renal. Herencia AD. El cuadro resulta de mutaciones en el gen EYA1 con locus en 8q13.3.

Síndrome de Taybi. Se define por prominencia de las arcadas supraorbitarias, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales e hipoplasia del macizo facial. Alteraciones palatinas con frecuentes fisuras. Sordera de conducción moderada. El aspecto de manos y pies es muy característico con ensanchamiento distal y sindactilias (*mano de rana*). Cursa con hipocrecimiento (< 10 p) y retraso mental leve. Herencia DLX.

Síndrome de Townes. Hay trastornos faciales y auriculares similares al síndrome de Goldenhar, con graves anomalías del pulgar (trifa-

lángico, supernumerario), atresia anal y malformaciones genitourinarias. Puede tener otras malformaciones asociadas, que le hacen próximo a la asociación VATER. Herencia AD. Locus génico: 16q12.1 (gen SALL1).

Síndromes malformativos con alteración bucal

Síndrome de hipoglosia-hipodactilia (Hanhart). Asocia hipoplasia lingual con frecuentes frenillos anormales en la cavidad bucal, micrognatia, paladar hendido, hipodoncia y parálisis de algunos pares craneales (secuencia de Moebius). Pueden asociarse múltiples alteraciones en partes distales de extremidades: sindactilia, adactilia. Herencia AD.

Síndromes oro-facio-digitales. Los clásicos son el tipo I (*síndrome de Papillon-Leage*) y el tipo II (*síndrome de Mohr*). Ambos coinciden en presentar fisuras labiales, paladar hendido, frenillos gingivales anómalos y fisuras y hamartomas linguales, con alteraciones en extremidades (sindactilia, braquidactilia, clinodactilia). Herencia: tipo I AD, relacionada con el gen CXORF5. Tipo II AR.

Síndrome de Van der Woude. Fosetas con o sin fístula en el labio inferior, que representan glándulas salivales supernumerarias. Pueden asociarse anomalías de las piezas dentarias y fisura palatina, labial superior y uvular. Herencia AD. Locus génico: 1q32-q41 (gen IRF6), lo mismo que la forma alélica del *pterygium pléoteo*.

Síndromes malformativos con alteración cervicotorácica

Síndrome cerebro-costo-mandibular. Asocia microcefalia con retraso mental, glosoptosis, micrognatia y defectos costales posteriores, lo cual confiere al tórax un aspecto aplanado. La dificultad respiratoria se hace evidente en épocas muy tempranas de la vida y se asocia con una elevada mortalidad. Herencia AR y AD, sin diferencias clínicas.

Asociación CHARGE. Se asocian coloboma con microftalmía, cardiopatía congénita (estenosis o atresia tricuspídea), atresia de coanas, hipoplasia genital, anomalías auriculares (orejas pequeñas y displásicas, a veces con sordera) y retraso del crecimiento. Presentación esporádica casi siempre, pero a veces AD. En algunas observaciones se ha encontrado un gen (CHD7) con locus en 8q12.1 cuyas mutaciones parecen responsables del cuadro.

Displasia espándilo-torácica (Jarcho-Levin). Occipucio prominente, con frente amplia, nariz ancha y orificios nasales antevertidos. El tórax es corto con ausencia de costillas e imperfecciones vertebrales que conforman una braquicervia. Elevada mortalidad. Herencia AR. Se relaciona con mutaciones en el gen DDL3 con locus en 19q13, aunque algún caso se asocia a mutaciones en el gen MESP2 con locus en 15q26.1. Herencia AR.

Displasia espándilo-costal. Síndrome con *hemivértebras*, retraso de osificación del fémur proximal y coxa vara. La displasia ósea condiciona un hipocrecimiento con tórax corto. Herencia AD. Es dudosa su independencia del síndrome anterior.

Síndrome de Kartagener. Ofrece típicamente la tríada de dextrocardia, bronquiectasias y sinusitis. La inversión de los órganos puede ser completa incluyendo a los abdominales. Existe un *defecto básico de movilidad ciliar* responsable de las bronquiectasias y de la esterilidad en el varón. Como complicaciones pueden aparecer anosmia, sordera de conducción, poliposis nasal y bronconeumopatía crónica. Herencia AR. Algunos casos se relacionan con mutaciones en diferentes genes: gen DNAI1 con locus en 9p21-p23, gen DNAH5 con locus en 5p15-p14, y gen DNAH11 en el cromosoma 7 (véase cap. 16.19).

Síndrome de Klippel-Feil (displasia brevicollis). Hemivértebras y sinostosis en la región cervical, lo cual origina un cuello corto y rígido. A menudo coexiste sordera intensa (30%) y malformaciones del SNC. Herencia heterogénea. Como malformación cervical aislada es AR (gen localizado en 5q11.2). En las formas asociadas a otras anomalías la herencia es AD con reducida penetrancia y expresividad variable (8q22.2).

Asociación MURCS. Aplasia de los conductos de Müller (hipoplasia uterina, ausencia de vagina), agenesia o ectopia renal y displasia de los somitos cervicotorácicos (extensión del síndrome de Klippel-Feil). Hipocrecimiento. Presentación esporádica.

Asociación VATER o VACTERAL. Acrónimo correspondiente a la presencia simultánea de anomalías vertebrales, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, atresia de esófago, atresia anal, malformación renal y defectos de las extremidades inferiores. Presentación esporádica (*¿embriofetopatía?*), con una frecuencia de 1,6/10.000 RN vivos. Esta asociación se relaciona con errores en las señales de los genes *sonic hedgehog* (SHH) en etapas precoces de la embriogénesis.

Acerca de *síndromes con cardiopatía congénita*, consultar el capítulo 17.3 y siguientes.

Síndromes malformativos con alteración abdominal

Síndrome arterio-hepático (Alagille). Hipocrecimiento, facies especial con ojos hundidos, frente ancha, nariz bulbosa y mentón prominente, estenosis periférica de las arterias pulmonares, displasia de vértebras y costillas e hipoplasia intensa de conductos biliares intrahepáticos y colestasis (véase cap. 2.20). Herencia AD. Locus génico: 20p12 (gen: Jagged-1, JAG1).

Arteria umbilical única. Es una de las anomalías que siempre deben buscarse en la exploración del RN dada su asociación con varios SMM entre los que destacan las secuencias de regresión caudal y sirenomelia, la asociación VATER, síndromes hidantoinico fetal, Jarcho-Levin, Meckel-Gruber, Zellweger, lentiginosis múltiple y las trisomías 13 y 18.

Asplenia (síndrome de Ivemark). Anomalía de la lateralidad con diferenciación del lado derecho, asocia la tríada de agenesia del bazo, malformación cardíaca y situs inversus (véase cap. 15.35).

Atresia anal. Es obligada la búsqueda de otras malformaciones pertenecientes a la asociación VATER (véase cap. 15.35).

Poliposis intestinal y lentiginosis periorificial (síndrome de Peutz-Jeghers). Pigmentación en forma de pequeñas manchas parduzcas ya en la época de lactante. Se distribuye en piel y mucosas con una mayor densidad en las zonas periorificiales (labios) y acras (dedos). En la forma tipo I los pólipos aparecen más tardíamente y la localización se limita más al colon, mientras que en la forma tipo II la distribución es más generalizada, incidiendo especialmente en el yeyuno y pudiendo extenderse a fosas nasales, vejiga urinaria y bronquios. La *degeneración neoplásica*, la invaginación y la hemorragia digestiva, son las principales complicaciones. Herencia AD. Locus génico: 19p13.3, con afectación del gen STK11: codifica una cinasa nuclear serina treonina, que es un factor antineoplásico.

Poliposis intestinal y neoplasias múltiples (síndrome de Gardner). Las neoplasias pueden ser: poliposis intestinal, odontoma, leiomioma, lipoma y tumores dermoides. La degeneración maligna de los pólipos del colon es bastante frecuente y precoz, por lo que se recomienda la colectomía profiláctica a partir de los 20 años. Herencia AD. Locus génico de la poliposis adenomatosa familiar del colon: 5q21-q22 (gen APC).

Secuencia prune-belly (síndrome del vientre en ciruela pasa). Se debe a la obstrucción precoz de la uretra fetal. En la necropsia se han encontrado valvas y, más frecuentemente, "obstrucciones inespecíficas". Por todo ello, se especula sobre una obstrucción precoz que ha cedido posteriormente al progresar el cuadro debido a la ausencia muchas veces de lesiones anatomopatológicas. Ello motiva la mayor frecuencia en el varón. El resultado es una dilatación progresiva de la vejiga y sistema uretral con gravísima hidronefrosis bilateral y distensión abdominal con hipoplasia muscular. Puede estar presente en el contexto de una asociación VATER y asociada en el 30% de casos a malformaciones intestinales y cardíacas. La mortalidad es muy elevada. Herencia: AR, aunque no se descarta la posibilidad de formas AD (véase cap. 2.26).

Síndrome de Shwachman. Es una entidad de hipocrecimiento intenso con displasia ósea metafisaria, insuficiencia pancreática exocrina con



Figura 3.10.4. Semiología clínica de las manos en los SMM. A) Síndrome de Rubinstein-Taybi, con pulgar en pala e implantación baja. B) Acondroplasia (mano en tridente). C) Polidactilia en el síndrome de Ellis-Van Creveld.

diarrea crónica; malnutrición y neutropenia cíclica. Herencia AR (véase cap. 15.20).

Síndromes génito-uritarios

Secuencia de oligoamnios (síndrome de Potter). Descrita inicialmente como consecuencia de agenesia renal, ocurre idéntico cuadro secuencial en la obstrucción uretral y en la pérdida crónica de líquido amniótico. Las características fenotípicas y faciales (*facies de Potter*) se deben a deformidades por compresión: achatada, orejas plegadas, nariz “de boxeador”, repliegue cutáneo infraocular muy manifiesto y microrretrognatia. Deformidades osteoarticulares (luxación de cadera, pie zambo), hipoplasia pulmonar, criptorquidia. Generalmente letal.

Hipospadias-hipertelorismo (síndromes de Opitz y Opitz-Frias). Conocido con diferentes nombres: síndrome G, Opitz G, BBB y Opitz-Frias, incluye hipertelorismo o telecantus, defectos de la línea media (labio, paladar, úvula), fístula traqueoesofágica con problemas de alimentación, hipoplasia genital y facies peculiar con ptosis palpebral, hendidura palpebral antimongoloide, micrognatia y aspecto inexpresivo. Agenesia del cuerpo calloso, retraso mental y defectos cardíacos. Hay discusión sobre si se trata de un solo síndrome con heterogeneidad genética, con AD y locus en 22q11.2 y recesiva ligada al X con locus en Xp22.

Vagina atrésica (secuencia de Rokitansky-Kuster-Hanser). Anomalia de los conductos paramesonéfricos o müllerianos; además de la ausencia de vagina, el útero es rudimentario y a menudo bicornue. Una tercera parte de las pacientes tienen malformaciones renales y ureterales y en un 10% aparecen anomalías costales y vertebrales. Amenorrea en la adolescencia. Herencia AR. Locus: 1p35 (gen WNT4) (véase cap. 21.8).

Regresión caudal. Secuencia con manifestaciones diversas en función de la intensidad del daño etiológico. La forma mínima es la de una *agenesia parcial o total del sacro*, que clínicamente se aprecia por aplastamiento de nalgas y la prolongación del surco interglúteo. En otros casos la malformación afecta a las vértebras lumbares y a la médula espinal con vejiga neurógena, incontinencia fecal y afectación neurológica de las extremidades inferiores con posibles deformaciones aparentes ya al nacer. Se ha relacionado con la hiperglucemia y descompensación de la madre afecta de diabetes mellitus tipo I durante la fase inicial de la gestación.

Síndromes con alteración destacada de extremidades

Síndrome de las bridas amnióticas o bandas. La ruptura precoz del amnios y formación de bridas da lugar a compresiones y sinequias embriofetales responsables de deformaciones, disrupciones y malformaciones (véase cap. 3.4).

Síndrome cardiodigital (Holt-Oram). Agrupa malformaciones esqueléticas y cardíacas. En la extremidad superior aparece desde una simple hipoplasia de pulgares hasta la focomelia. Cardiopatía más frecuente: CIA y CIV. Herencia AD de expresividad variable. Defecto génico: 12q24 (gen TBX5).

Pterigium múltiple (síndrome de Escobar). Hipocrecimiento, *pterigium* en cuello, axilas, codos, hueso poplíteo e intercrurales con anomalías en manos y pies (camptodactilia, sindactilia, pie equinovaro), criptorquidia e hipoplasia genital. Facies peculiar con micrognatia, filtro largo, ptosis palpebral, epicanthus, hendidura palpebral hacia arriba y afuera, boca de comisuras caídas, fisura del paladar. Herencia AR.

Displasia condroectodérmica (síndrome de Ellis-Van Creveld). Retraso del crecimiento con extremidades cortas, polidactilia postaxial en manos (Fig. 3.10.4) con displasia ungueal y anomalías dentales. El tórax, estrecho, alberga con frecuencia un corazón malformado, generalmente por defectos septales. Ocasionalmente se presentan otros defectos óseos (*genu valgum*, *pectus carinatum*) y en los varones criptorquidia o hipospadias. Herencia AR. Locus génico: 4p16 (gen EVC). Hay otro gen homólogo EVC2, próximo al anterior. Para otras *displasias esqueléticas*, véase cap. 24.3).

Hipoplasia femoral con facies inusual. Marcado hipocrecimiento por una cortedad extrema de las extremidades inferiores en comparación con las superiores. El fémur y el peroné son hipoplásicos y pueden llegar a faltar. En la cara es evidente una nariz corta con hipoplasia de sus alas, filtro ancho, labio superior fino, micrognatia y fisura palatina. Presentación esporádica o multifactorial.

Síndrome de Roberts (pseudotalidomídico). Tetrafocomelia, labio leporino bilateral con fisura palatina, ectrodactilia con malposición del pulgar, sindactilias, hipertelorismo y exoftalmos. Posible similitud etiológica con el síndrome TAR. El cariotipo es normal, pero se observa separación prematura de la heterocromatina centromérica. Recientemente se han encontrado mutaciones en el gen ESCO2, que codifica una proteína necesaria para la cohesión durante el intercambio de cromátides. Herencia AR. Locus génico: 16q24.3 y otros complementarios.

Sirenomelia. Defecto del blastema caudal posteroaxial, que da lugar a una fusión de las dos extremidades inferiores con hipoplasia o agenesia de las estructuras caudales: agenesia del recto, ausencia de genitales, agenesia renal, etc. La razón última de esta anomalía podría residir en una alteración vascular previa con secuestro sanguíneo hacia estructuras vitelinas en detrimento de otras inferiores.

Síndrome talidomídico. Destaca la focomelia y anomalías internas (véanse caps. 3.4 y 24.3).

Síndromes malformativos con afectación articular

Artrogriposis múltiple. De patogenia ya conocida, la inspección general orienta al diagnóstico: rotación de los hombros, antebrazos en extensión, flexión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, luxación de caderas, rodillas flexionadas o extendidas y malformaciones variadas de los pies por contracturas. Etiología diversa y diferentes formas clínicas, proximales, distales, congénitas, neurogénicas. Las relacionadas con factores genéticos tienen implicados genes auto-

Cuadro 3.10.4. Variantes del síndrome de Ehlers-Danlos

<i>Variante</i>	<i>Piel</i>	<i>Articulaciones</i>	<i>Otros síntomas</i>	<i>Etiopatogenia</i>
I (grave)	Hiperextensibilidad (HC), fragilidad (F) y equimosis (E) intensas	Hipermovilidad (HA) marcada	Varices, deformidades esqueléticas (D), prematuridad por frecuente ruptura de membranas	A dominante (AD), Loci: 9q34.2-34.3; 17q21.31-q22; 2q31
II (moderada)	HC, F y E moderadas	HA moderada	(-)	AD Loci: 2q31; 9q34.2-q32.3
III (leve)	HC, F y E mínimas	HA intensa, artritis	(-)	AD Loci: 2q31; 6p21.3
IV (equimótica)	F y E intensas, HC mínima o ausente	HA sólo en dedos	Riesgo de rotura arterial y perforación intestinal	AD Locus: 2q31
V (exclusiva del varón)	F y E mínima, HC intensa	HA mínima	D (+)	Recesiva lig. X, déficit de lisiloxidasa
VI (ocular)	F y E raras, HC marcada	HA mínima	Debilidad de esclerótica y córnea (+)	AR. Locus: 1q36.3-p36.2
VII (luxaciones articulares múltiples)	HC, F y E moderadas	HA muy acentuada	Luxaciones articulares múltiples, hipocrecimiento intenso	AR y AD. Loci génicos respectivos: 5q23; 17q21.31-q22; 7q22.1
VIII (bucal)	HC, F y E moderadas	HA moderada	Periodontitis intensa y generalizada	AD
IX (cuerno occipital)	HC, F y E moderadas	HA inoderada	Anomalías vesicales (obstrucción, divertículo), anomalías cerebrales (región occipital)	Recesiva lig X, Xq12-13, metabolismo anormal del Cu
X	HC moderada, F y E mínimas	HA mínima	Petequias	Defecto fibronectina. Locus génico: 2q34
XI (síndrome de inestabilidad articular familiar)	HC moderada, E y F mínimas	HA inarcada	(-)	AD
Asociado a progeria	HC moderada, F y E raras	HA marcada	Síntomas progericos. Retraso mental, talla corta	AR. Locus 5q35.2
Ehlers-Danlos-like	HC intensa, F y E moderadas	HA moderada	Hernias múltiples, deformidad de pies y tórax, asina, eccema, asimetría facial, aneurisma disecante de aorta, defecto de la cicatrización	AR Locus en 6p21.3

sómicos en diferentes loci: 5q35, 9p13.2-p13.1, 11p15.5, 15q26.1, y una forma congénita con locus en Xp11.3-q11.2.

Artrooftalmopatía hereditaria (síndrome de Stickler). Facies aplañada, intensa miopía, desprendimiento retiniano, hiperlaxitud articular, *artropatía progresiva*. Herencia AD. Hay al menos tres tipos relacionados con diferentes mutaciones en el gen del colágeno; tipo I, gen COL2A1 con locus en 12q13.11-q13; tipo II, gen COL11A1, con locus en 1p21; Tipo III, gen COL11A2, con locus génico en 6p21.3. Posiblemente haya un cuarto tipo. Ya fue señalada su posible asociación en la secuencia de Pierre Robin.

Síndrome de Ehlers-Danlos. Comprende un heterogéneo grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo caracterizados por *hipermovilidad de articulaciones y piel hiperelástica*. Se define por hipotonía, piel hiperextensible, laxitud articular y diátesis hemorrágica (Lámina de color I.8 y 9). Escleróticas azuladas. Pabellones auriculares hiperextensibles. Piel fácilmente vulnerable con cicatrización de las heridas lenta y difícil, sobre todo en las superficies de extensión (codo, rodilla). Se aceptan más de diez variantes clínicas cada una de las cuales posee alguna característica diferencial, y se les atribuye un posible trastorno metabólico distinto relacionado con alteraciones del colágeno (mutaciones en los genes I, III y V). En las formas AD se puede comprobar la insuficiencia del gen COL5A1, correspondiente al colágeno V. En algunas formas recesivas se detecta deficiencia de tenascina-X. El tipo II es el más frecuente (45%) y de carácter más leve, seguido del tipo I (30%), la forma clásica con mayor expresividad. Los tipos V, VII y X son muy raros y su clínica se parece a la del tipo II. Herencia AD en la mayoría de los tipos (Cuadro 3.10.4).

Síndrome de luxaciones múltiples (Larsen). Luxación congénita múltiple con facies plana y uñas cortas. Frente abombada con hipertelorismo y raíz nasal hundida. Metacarpianos cortos y pulgares espatulados. Aumento de los núcleos de osificación del carpo. Herencia AD o bien AR. Locus génico: 3p14.3 (gen Filamin B, FLNB).

Síndrome cerebro-óculo-facio-esquelético (COFS). Artrogriposis neurológica, cursa con microcefalia y atrofia cerebral, microftalmía y blefarofimosis, nariz ancha, labio superior cubriendo el inferior, camptodactilia y anomalías óseas por contractura. Herencia AR, locus génico: 10q11.

Síndrome de Cohen. La afectación articular es la hiperlaxitud (70%). Obesidad troncular, retraso mental moderado, hipotonía y rasgos faciales característicos: raíz nasal elevada, hipoplasia malar-maxilar, filtro corto y boca entreabierta, hendiduras antimongoloides y microcefalia en la mitad de los casos. Manos y pies pequeños. Herencia AR. Locus génico: 8q22-q23 (gen COH1).

Síndromes malformativos con afectación muscular

Secuencia o anomalía de Poland. Agenesia unilateral del músculo pectoral y sindactilia en la mano; agenesia simultánea de pezón y aréola del mismo lado; pueden verse anomalías costales, hemivértabras, anomalía de Sprengel y malformación renal. Etiopatogenia: defecto de campo, secuencia por trastorno vascular. Las lesiones se localizan en el 70% en el lado derecho, hay predominio en varones y los casos publicados sugieren herencia AD aunque la mayoría son esporádicos.

Síndrome de Schwartz-Jampel. Distrofia miotónica, blefarofimosis y rigideces articulares. Hipocrecimiento. Descrito inicialmente por Marques Pinto y Salazar de Sousa. Herencia AR. Locus génico: 1p36.1 (gen HSPG2, que codifica un proteoglicano heparán sulfato; perlecan).

Sobre otras *miopatías congénitas* véase el capítulo 24.7.

Síndromes malformativos con trastornos del sistema nervioso

Aplasia nuclear (Moebius). Como se indicó (véase cap. 3.10), puede incluirse entre las secuencias, siendo la anomalía básica la parálisis de pares craneales. Afecta a los núcleos de los pares craneales VI y VII. En ocasiones las lesiones se extienden a los núcleos de otros pares craneales y también pueden participar los nervios periféricos y el propio tejido muscular.

Facies amílica con parálisis bilateral del oculomotor externo y del facial. Microretrognatia, ptosis palpebral, limitación de la movilidad de la lengua. En el período neonatal destacan los problemas de succión y deglución, que pueden originar aspiraciones. Se ha propuesto herencia AD, AR y recesiva ligada al X, o sea, heterogeneidad genética con diferentes genes con locus en 13q12.2-q23 (MBS1), en 3q21-q22 (MBS2) y en 10q21.3-q22.1X.

Disencefalia esplacnoquística (síndrome de Meckel-Gruber). Encefalocele occipital, hepatopatía (fibrosis, dilatación de vías biliares). Polidactilia. Herencia AR. Locus génico: 17q21-q24. Por el fenotipo plantea el diagnóstico diferencial con la trisomía 13.

Síndrome de Schinzel-Giedion. Retraso mental, agenesia del cuerpo caloso e hipoprecimiento. El tercer ventrículo se desplaza posteriormente y se interpone entre los dos ventrículos laterales. Se ha propuesto también una teoría vascular debida a la lesión por isquemia del cuerpo caloso durante la 12ª semana de gestación. Cuando se asocia a *hipsarritmia*, recibe el nombre de *síndrome de Aicardi*. Herencia AR.

Síndrome de Zellweger o cerebro-hepato-renal. Está motivado por una alteración enzimática peroxisomal (véase cap. 12.16), con varios genes implicados.

Un estudio más detallado de los *procesos malformativos del SN* puede encontrarse en el capítulo 23.2.

Síndromes malformativos con alteración ósea dominante

Corresponden a las displasias esqueléticas, revisadas en un capítulo aparte (véase cap. 24.3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas. *Boletín del ECEMC. Rev Dismorfol Epidem* 2003; 5 (2): 15-29.
- Cincinatti P et al. Dandy-Walker anomaly in Meckel-Gruber syndrome. *Clin Dysmorphol* 2000; 9: 35-8.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001; 285: 540-4.
- Cruz Hernández M, Bosch Hugas J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Ed. Espaxs, 1998 (con citas bibliográficas anteriores).
- Dipple KM, McCabe ER. Modifier genes convert "simple" mendelian disorders to complex traits. *Mol Gen Metabol* 2000; 71: 43-50.
- Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2006.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HP. Thompson Genetics Medicine. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2001.
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE et al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Londres: Churchill Livingstone, 2002.

3.11 Cribado (*screening*) de enfermedades congénitas

M. Moya, E. Cortés

El *screening*, *tría*, *cribado* neonatal o prueba del talón, comenzó siendo metabólico, porque descubría la fenilcetonuria en fase "preclínica", es decir, antes de que diese sintomatología y consiguiente deterioro del sistema nervioso. Las ventajas demostradas han condicionado su extensión a la detección de otros grupos de enfermedades y a otras edades. Dicha ampliación radica en los siguientes hechos: en primer lugar, existen enfermedades que no son hereditarias y sí congénitas (hipotiroidismo congénito) y que son objeto destacado del *screening*; en segundo término, algunas de las enfermedades hereditarias, emblemáticamente representadas por los errores innatos del metabolismo con déficit enzimático causal, tienen un comienzo clínico tardío (comas, ataxia, etc.); y, en tercer lugar, porque muchas enfermedades hereditarias han sido consideradas "esporádicas" en razón de las reducidas fratrías actuales en la sociedad occidentalizada, lo cual conduce a un deficiente estudio de los heterocigotos. Es lógica la tendencia a una ampliación de estos métodos de modo que se plantea la conveniencia de extender el *screening* para la detección precoz, entre otras afecciones, de la hiperplasia adrenal congénita, la distrofia muscular, la fibrosis quística, hemoglobinopatías y talasemias, enfermedades de depósito lisosomiales, la alergia, hipoacusia o incluso la toxoplasmosis y el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tres son los retos actuales: 1) consolidar estandarizando métodos, resultados, etc., mediante sistemas de calidad adecuados al cribado; 2) asimilar los progresos analíticos, como la espectrometría en tándem masas, capaces de analizar cada vez un mayor número de analitos, correspondientes a un gran abanico de enfermedades metabólicas; 3) avanzar en los principios éticos y legislativos inherentes al uso de material biológico, en lo concerniente al diagnóstico y uso posterior de muestras residuales.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

A pesar de lo indicado antes, el núcleo básico de estudio del *screening* siguen siendo las *enfermedades metabólicas hereditarias*. Por un lado, por su frecuencia (véase cap. 12.4). Por otro lado, por las secuelas, como consecuencia irreversible de la afectación del SNC. Además, estas enfermedades suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad, constituyendo alrededor de un 5% de las admisiones hospitalarias en pediatría. Junto a lo anterior, se consideran las crecientes posibilidades diagnósticas, que aumentan con el accesible análisis del ADN. Garrod, en la segunda edición de su libro *Errores Innatos del Metabolismo*, ratifica su modo de transmisión de forma recesiva y admite que la causa es la actividad reducida o la falta de una enzima gobernante de un único paso metabólico, siendo el origen de la genética bioquímica y de la medicina molecular. Beadle y Tatum enunciaron el concepto "un gen-una enzima", y que viene a decir que de una mutación (o delección) en un único gen, resulta exclusivamente una incapacidad celular para llevar a cabo una reacción química primaria; ello tendrá unas consecuencias clínicas variables (Fig. 3.11.1). Un gen, en su sentido más amplio, no es sino un determinante hereditario de una unidad característica. Culminan dichas

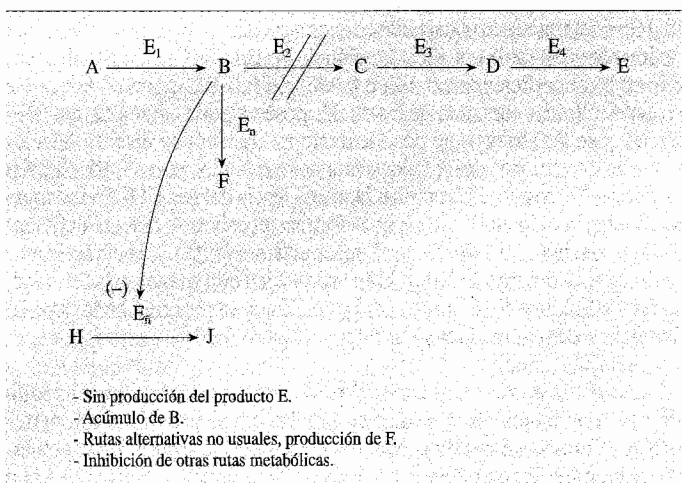


Figura 3.11.1. Consecuencias metabólicas del fallo de una enzima.

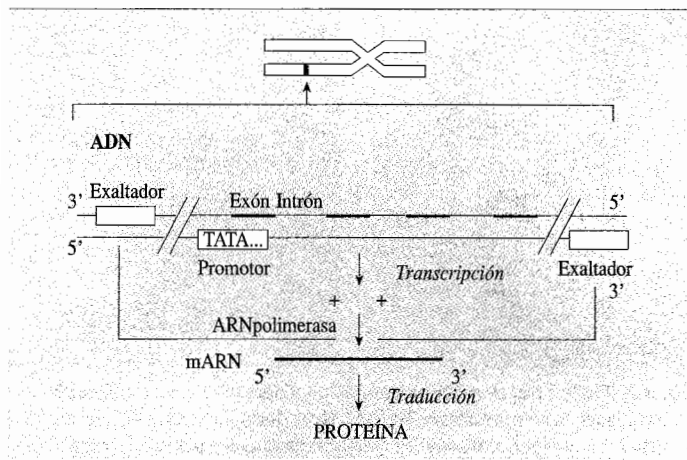


Figura 3.11.2. Estructura y función del gen. Papel de los distintos elementos integrantes: exones, contienen la codificación de la secuencia de aminoácidos de la proteína a sintetizar; intrones, algunos actúan modelando la transcripción; promotor, constituye el sitio de unión de las enzimas responsables de la transcripción (ARN polimerasa); exaltador (*enhancer*), sitios de regulación de la transcripción (véase cap. 3.1).

ideas con Pauling e Ingran al indicar que “los errores innatos del metabolismo eran causados por genes mutantes que producían proteínas anómalas con actividad funcional alterada”, ampliadas por todo el abanico de posibilidades de productos codificados genéticamente y acciones reguladoras derivadas de los genes.

Las alteraciones de un gen estructural, cuyas características son recordadas en la Figura 3.11.2, son causa de alteraciones funcionales y clínicas. Pueden tener dos orígenes, al menos conocidos actualmente: a) *gran alteración en la estructura del cromosoma*. Supone la pérdida del mismo o delección, inserciones o translocaciones de una porción del cromosoma que hacen absolutamente infuncional a uno o varios genes. Éste, por ejemplo, sería el caso de la enfermedad de Duchenne, las hipercolesterolemias por déficit de receptores LDL o las hemofilias A y B. b) *Mutación puntual o pequeña modificación*. Afecta a uno o muy pocos nucleótidos y tendrá como consecuencia una alteración sintomática o silenciosa, el cambio o pérdida de un aminoácido en la proteína resultante, alteración de una parte de la cadena proteica o la terminación precoz al conducir la mutación a un triplete sin sentido. Esto hace que cambien sustancialmente su estructura y actividad. Ejemplos serían el raquitismo vitamina D dependiente tipo II o la fibrosis quística. Por los ejemplos clínicos que se han citado, se ve la enorme complejidad diagnóstica que suponen enfermedades tan dispares, y que, sin embargo, tienen un defecto común: la alteración del ADN génico.

Diagnóstico génico. Está facilitado gracias a la aparición de nuevas tecnologías que permiten el clonado bioquímico de un determinado ADN, y por el desarrollo de instrumentación para conocer y secuenciar el ADN (véase cap. 3.1). De cara a los métodos de *screening*, la posibilidad de amplificar fragmentos de ADN a partir de muestras tan pequeñas como es la contenida en el papel absorbente utilizado para el *screening* clásico no selectivo, permite ahora estudiar y formar un banco genético de niños afectados y de familias portadoras. La *amplificación del ADN* mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*) con la enzima termoestable Taq polimerasa, consigue obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN a partir de cualquier célula que lo posea, aunque exista poca cantidad y esté contaminada, de forma rápida y precisa. Constituye probablemente uno de los avances biotecnológicos más importantes de los últimos años. Sus *ventajas diagnósticas* han rebasado el campo de la genética, siendo de aplicación desde el laboratorio clínico habitual hasta para la identificación forense o estudio de especies animales extinguidas.

Varios caminos existen para abordar el *diagnóstico preclínico* mediante el análisis del ADN, dependiendo de si la alteración genética es homogénea, o sea, si está producida por una única mutación en el ADN, como es el caso del cambio de A por T en el triplete del 6º aminoácido de la cadena de β -globina, lo que conduce a un cambio de Glu por Val en la hemoglobina S (anemia de células falciformes); si hay heterogeneidad genotípica,

caso más común, como en la fibrosis quística, en el que la mutación más frecuente es la $\Delta 508$, pero se conocen otras muchas mutaciones; o si el gen o el lugar de mutación es desconocido. Cuando la alteración genética es única y conocida se puede efectuar la *detección directa de los defectos moleculares*, mediante diferentes técnicas de comparación con la secuencia normal, como hibridación con sondas específicas, migración electroforética, etc., previa amplificación del fragmento del ADN donde está localizada la mutación en caso de ser necesaria. Es decir, analizar la mutación del gen que causa el fenotipo de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que ciertas mutaciones no se acompañan necesariamente de patología, o que mutaciones distintas pueden producir fenotipos semejantes (véase cap. 3.1).

El segundo procedimiento es más conocido y más generalizado: *detección indirecta de genes, utilizando los marcadores polimórficos del ADN*. Consiste en identificar marcadores, secuencias de ADN, que acompañan de forma muy estable al gen anómalo. Este tipo de estudio no requiere el conocimiento de la mutación específica. La identificación de estos fragmentos se lleva a cabo mediante el uso secuencial de enzimas de restricción específicas, electroforesis de fragmentos resultantes e hibridación con sondas normales, que permitirán valorar estos fragmentos mediante un *southern-blot* (o *northern-blot* en el caso de partir de ARN). La información analítica así obtenida conduce al conocimiento de la presencia o ausencia de un fragmento específico, en un paciente que no es capaz de sintetizar un determinado producto proteico y también conocer el tamaño de los fragmentos a tenor de los lugares de corte por la enzima. El estudio de estos fragmentos restrictivos de longitud polimórfica (RFLP) permite su utilización como marcadores dentro de determinadas familias e incluso grupos de población, haciendo posible el diagnóstico de determinadas enfermedades. Así, por ejemplo, en la hipercolesterolemia familiar es posible detectar zonas calientes de mutación en las que se dan un gran número de cambios diferentes que conducen al mismo fenotipo. Asimismo, es posible conocer el número de copias de un gen, en el caso de material cromosómico extra o en otras enfermedades (neoplásicas) según la intensidad de la banda, como ocurre en la amplificación del oncogén *myc*.

Interés humano y social del *screening*. Es evidente en los actuales programas de *screening* representados por tres escalones básicos: el del propio individuo que, desde una paternidad/maternidad responsable, acepta y exige la prueba y ve favorablemente que se amplíe a otras enfermedades. El segundo escalón lo constituye el propio Estado al tomar la responsabilidad de su ejecución y cobertura a todos los RN. En nuestro país, como en el resto del mundo occidental, se ofrece la organización y administración de los programas, se regulan los tipos de pruebas a ejecutar y ejerce el control de su calidad. Al mismo tiempo, organiza la asistencia y el asesoramiento genético, dando una estructura legal y de responsabilidad. Junto con la demanda paterna y la aceptación de los equipos sanitarios perinatales, ha hecho que los programas de *screening* neonatales tengan una eficacia de cobertura próxima al 100%, cifra difícilmente alcanzable en otras acciones sanitarias. El tercer escalón sería la creación de un registro internacional de casos pero, en el momento actual, sólo existen contribuciones voluntarias hacia unos núcleos con mayor experiencia de investigación sobre una determinada enfermedad.

La actuación ante este tipo de enfermedades es de *prevención, con actuación a dos niveles*: a) *prevención o reducción de las consecuencias clínicas del trastorno*, basada en actuaciones de prevención retrospectiva o secundaria, y que se divide a su vez en dos: 1) cribado neonatal no selectivo o clásico, encaminado a descubrir la enfermedad antes de que se manifiesten los signos clínicos; 2) cribado selectivo, realizado a partir de determinados signos clínicos de alarma; y b) *prevención de nuevos casos en las familias con antecedentes de una enfermedad específica mediante*: 1) identificación de parejas con riesgo para dicha enfermedad; 2) identificación de heterocigotos para ciertas enfermedades, encaminados ambos al consejo genético y opciones reproductivas informadas; 3) *detección prenatal*.

SCREENING O CRIBADO NEONATAL CLÁSICO

Se puede definir como el proceso de descubrimiento de una enfermedad o defecto a través de unos análisis que puedan ser aplicados rápida y precozmente para identificar a personas (RN en nuestro caso) aparen-

Cuadro 3.11.1. Condiciones que debe cumplir una enfermedad congénita para ser sometida a programas de *screening* no selectivo

Incidencia estadística
Significación clínica
Posibilidad terapéutica
Diagnóstico seguro
Relación beneficio/coste > 1

temente sanas y que, sin embargo, por la naturaleza del proceso patológico ulteriormente sufrirán consecuencias irreversibles, especialmente en los procesos que afectan a la mielinización del SNC. Hace algún tiempo se habló de “*screening* genético”, pero éste es más restrictivo: sólo se ocupa en identificar a personas con genotipos determinados que causan, predisponen y transmiten a su descendencia una determinada enfermedad. Puesto que el *screening* clásico se aplicaba a enfermedades genéticas (fenilcetonuria) y congénitas (hipotiroidismo), es preferible conservar este término, toda vez que patología infecciosa o malformativa está incluyéndose con frecuencia progresiva.

Niveles del *screening* clásico

Screening clásico no selectivo neonatal. Actualmente se ha generalizado a todos los RN. Estas pruebas comenzaron a sistematizarse al aparecer métodos analíticos sencillos y capaces de detectar los RN afectados de fenilcetonuria y al existir un tratamiento con éxito para dicha enfermedad. Hoy en día se han desarrollado procedimientos similares de detección para otros trastornos congénitos. Sin embargo, para considerar la inclusión de una enfermedad en un programa de *screening* no selectivo a nivel neonatal hay que tener en cuenta varios requisitos (Cuadro 3.11.1), establecidos en 1968 por Wilson y Junger y que son aplicables con muy pequeñas matizaciones en la actualidad, por lo que se hace necesario antes de la ampliación del cribado neonatal a una nueva enfermedad contestar a las preguntas formuladas por Torresani: ¿se puede hacer?, en relación a la tecnología y competencias necesarias para encontrar los casos; ¿se debe hacer?, en cuanto a beneficios y perjuicios para el paciente; y, ¿el sistema de salud se lo puede permitir, tanto económica como éticamente?; resulta claro que el objetivo último del método es prevenir una enfermedad de consecuencias irreversibles. Para que éste sea útil, debe abarcar a toda la población de RN y, por tanto, tener soportes públicos.

Los métodos utilizados son pruebas analíticas cuantitativas o semicuantitativas capaces de descartar a un alto porcentaje de la población estudiada, de forma que el número de falsos negativos causados por baja sensibilidad, o de falsos positivos por escasa especificidad del método, sean mínimos. Además, deben ser de fácil y rápida realización, sin complicar la obtención y envío de las muestras.

Defección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito

La frecuencia de ambas enfermedades (1/17.000 y 1/3.500 RN vivos, respectivamente) justifica la existencia del programa. Los estudios efectuados con los niños diagnosticados precozmente de ambas afecciones y puestos en tratamiento dentro del primer mes de vida, han mostrado cocientes de inteligencia dentro de los límites normales, sin presentar problemas de aprendizaje, crecimiento satisfactorio y procreación de hijos normales. Para que sean posibles estas condiciones, es necesario establecer un mecanismo de obtención de las muestras de sangre de forma sistemática y que asegure la ejecución del proceso *screening*-diagnóstico-tratamiento en el plazo de tiempo indicado.

Existe controversia con respecto a los días óptimos para la toma de la muestra de sangre del RN, según se trate de la fenilcetonuria o del hipotiroidismo; se ha intentado buscar un equilibrio, de forma que la misma toma de muestra pueda servir para la detección de ambas, evitando, así, los inconvenientes derivados de esta duplicidad. La tendencia más aceptable era la obtención de la muestra de sangre antes de que el RN abandone la maternidad, pero el adelanto progresivo de la vuelta al domicilio después del parto está iniciando un cambio hacia la recogida en el propio hospital o centros de atención primaria en días posteriores o bien la obtención de doble muestra. Siempre hay que tener en cuenta que una muestra de sangre de talón es válida para ambas enfermedades sólo si el

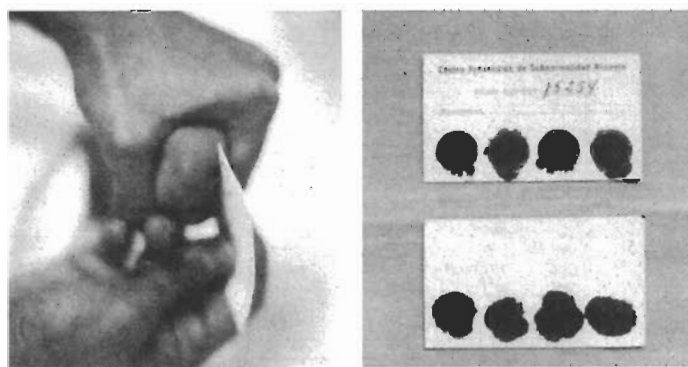


Figura 3.11.3. Extracción e impregnación de sangre para el *screening* de la fenilcetonuria e hipotiroidismo. Nótese el área donde debe practicarse la punción y cómo los círculos deben quedar impregnados por el anverso y reverso del papel absorbente.

niño tiene más de 48 horas de ingesta proteica. En estas condiciones, la instauración de la alimentación provoca incrementos séricos superiores a 4 mg/dL en los niños afectados de hiperfenilalaninemia. Estos niveles ya son detectables por los métodos analíticos del *screening*, apreciándose mediante una estimación estadística, que entre las 49-72 horas, únicamente un 0,3% de los niños RN enfermos rendirían un *falso negativo*. La creciente difusión de la lactancia materna con su menor aporte proteico aboga por esa fecha. Una característica importante a tener en cuenta es el fenotipo de la fenilcetonuria, cuya presentación en España es: del 20%, de carácter grave, 10%, moderado, 32%, leve y 30%, hiperfenilalaninemia.

Esta misma muestra de sangre puede servir para el estudio del hipotiroidismo, ya que hay que tener en cuenta que, entre las 0-48 horas de vida del RN normal, se produce el incremento de TSH, para volver inmediatamente a partir de estas horas a los niveles normales al desencadenarse la síntesis de T4 por el tiroides. La TSH permanecerá elevada si no se produce esta síntesis.

Caso especial son los *niños pretérmino* o sometidos desde el nacimiento a algún tratamiento, ya que sus muestras de sangre pueden tomarse para mayor seguridad *hacia la semana de vida*, al continuar ingresados en salas de neonatos. Además, de esta manera se evitan los *falsos positivos* que pueden darse, tanto por hiperfenilalaninemia neonatales transitorias, causadas por inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos, como por hipotiroidismo neonatal transitorio, ambos de una frecuencia superior en los nacidos pretérmino.

Las muestras de sangre habitualmente se toman mediante *punción en el talón* (Fig. 3.11.3), impregnando con ellas el *papel absorbente* de volumen de absorción estandarizado (Schleicher & Schuell), con la precaución de que el papel esté bien embebido para asegurar este volumen. Es una extracción de sangre poco traumática para el niño, y permite una mayor facilidad de recolección, transporte, almacenamiento y procesamiento, siendo necesaria únicamente la precaución de no someterla a ambientes húmedos ni elevadas temperaturas, que provocarían degradaciones en la muestra.

Métodos analíticos para el *screening* de la fenilcetonuria.

La prueba del cloruro férrico sobre muestras de orina, primera en ser utilizada para descubrir esta aminoaciduria, hoy no es empleada porque el incremento de aminoácidos en orina sucede con posterioridad a los aumentos en suero. Otros métodos han sido utilizados indistintamente: a) *método de Guthrie*, consistente en medir el crecimiento bacteriano de cepas que necesitan el aminoácido fenilalanina; b) *métodos de separación cromatográfica* sobre placas de celulosa de espesor analítico de alta eficacia y posterior tinción con colorantes específicos de los aminoácidos, técnica que presenta la ventaja de poner en evidencia incrementos de cualquier aminoácido en concentración superior a la habitual en suero; por lo tanto, es factible con la misma prueba analítica cribar distintas aminoacidopatías. Sin embargo, este método analítico es semicuantitativo, siendo necesario disponer de *métodos de confirmación* para descartar o llevar a cabo un seguimiento de los positivos diagnosticados, mediante una cuantificación exacta de los niveles de los aminoácidos alterados: mediante analizador de aminoácidos por canje iónico, cromatografía líquida de alta

resolución, o métodos específicos para algunos aminoácidos; c) *método fluorimétrico*, que utiliza la capacidad de emisión de los aminoácidos aromáticos o derivados de los mismos con reacción específica con fluorógeno, después de ser excitados con luz ultravioleta, método cuantitativo específico para fenilalanina; d) *espectrometría de masas en tándem*, técnica que permite el análisis simultáneo, además de la fenilalanina, de los analitos correspondientes a unas 50 enfermedades metabólicas, en la misma muestra de sangre desecada sobre papel absorbente. En este caso se hace necesario dilucidar qué enfermedades son susceptibles de cribado respondiendo a las preguntas enunciadas anteriormente, siendo una técnica muy potente y cuya utilidad en el cribado selectivo es manifiesta.

Métodos para la detección del hipotiroidismo congénito. Existen tres tendencias: diagnóstico mediante cuantificación de los niveles séricos de TSH, de T4 o de ambas hormonas, simultáneamente. Las técnicas analíticas utilizadas para ambas hormonas son las de radioinmunoanálisis (RIA) y las de inmunofluorescencia. Parecería más razonable determinar la T4 y la TSH conjuntamente, lo cual permitiría la detección de los hipotiroidismos primarios, así como los del eje hipofisis-hipotálamo (3,5% de los hipotiroidismos congénitos), pero esta duplicidad encarece el cribado. La medida exclusiva de T4 conduce a un número inaceptable de falsos positivos (2-3%). Por último, la *cuantificación aislada de TSH*, aunque pierde el diagnóstico de los hipotiroidismos hipofisarios e hipotalámicos, los menos graves al no conducir a retraso mental, presenta las ventajas de ser más específica y detectar hipotiroidismos congénitos leves, que cursan con niveles normales de T4 y que pueden conducir a hipotiroidismos tardíos o juveniles. La mayoría de los protocolos de actuación con medida inicial de TSH establecen confirmación con T4 y repetición de la TSH en nuevas muestras de los casos dudosos. Es importante resaltar la necesidad de efectuar el análisis lo antes posible, teniendo en cuenta que las muestras de sangre periférica son válidas para TSH a partir de las 48 horas, así como la posible interferencia en los resultados que se producen por la utilización de productos yodados en el RN, que deben evitarse.

SCREENING O CRIBADO SELECTIVO

Se propone en un gran grupo de enfermedades genéticas que no tienen tratamiento claramente eficaz para los pacientes homocigotos, pero sí puede existir una mejoría pronóstica derivada del tratamiento (sintomático) precoz. El Cuadro 3.11.2 muestra algunas de estas entidades, agrupadas según capítulos más generales, relación que está abierta, ya que la identificación de nuevas enfermedades es creciente. Todas estas enfermedades tienen una causa hereditaria, pero no cumplen las condiciones recordadas antes para ser objeto del *screening* clásico no selectivo. Sin embargo, y puesto que las normas cambian, hay algunas entidades nosológicas de esa lista, en las que se solicita un diagnóstico precoz, incluso prenatalmente, cuando existe riesgo para una familia o grupo poblacional. Tal es el caso de la fibrosis quística, de la hiperplasia adrenal congénita, las distrofias musculares, la hipercolesterolemia familiar, las hemofilias, la talasemia o la drepanocitosis en determinados grupos étnicos.

Screening de la fibrosis quística (FQ). Trastorno AR con una tasa media de hasta 1/2.000 RN vivos, supone una frecuencia de portadores de 1/30. El gen está situado en el cromosoma 7 y se compone de dos alelos situados en los loci (7q31) de cada cromosoma homólogo que forma el par. El trabajo colaborativo de Tsui y Collins permitió la identificación y detección de la delección de los 3 pares de bases entre los 250.000 que forman el gen. El producto del gen es una proteína de 1.480 aminoácidos que se conoce con el nombre de regulador de conductancia transmembranal de la FQ (CFTR) o proteína transportadora Cl⁻ acoplada a ATP. El hecho de esa delección de los 3 pares de bases (TTT, en el exón 1.501-1.681) hace que la CFTR carezca de fenilalanina en posición 508; con esta proteína de membrana anómala no habrá transporte del Cl⁻ ni de su contraión y, en consecuencia, el moco no estará hidratado suficientemente, desencadenándose las manifestaciones de esta

Cuadro 3.11.2. Algunos de los trastornos hereditarios con posible *screening* selectivo

Metabolismo de los carbohidratos
Glucogenosis diversas
Glucogenosis muscular
Trastornos del metabolismo de la galactosa. Galactosemia
Trastornos del metabolismo de las pentosas
Trastornos de la gluconeogénesis
Metabolismo del piruvato, del ciclo del ácido cítrico y de la cadena respiratoria
Acidosis lácticas y otras
Aminoácidos y ácidos orgánicos
Fenilcetonuria, hiperfenilalaninemia y metabolismo de la tetrahidrobiopterina
Tirosinemia
Trastornos del ciclo de la urea
Hiperargininemias
Trastornos de los aminoácidos sulfurados
Cistinosis
Trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada
Acidemias orgánicas
Hiperlisinemias y defectos degradativos de la lisina
Deficiencia de carboxilasas sensibles o no a la biotina
Hiperglicinemia no cetósica
Trastornos del ciclo gammaglutamilo
Trastornos del GABA, carnosina y homocarnosina
Trastornos de los lípidos
Hiperlipoproteinemias
Hipolipoproteinemia y deficiencia de lipoproteína lipasa
Trastornos de la oxidación de ácidos grasos
Defectos de la cetólisis
Trastornos de enzimas lisosómicas
Mucopolisacaridosis
Enfermedad de Wolman
Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol
Esfingolipidosis
Trastornos en la degradación de glicoproteínas (fucosidosis)
Trastornos peroxisomales
Síndrome de Zellweger. Síndrome de Refsum
Condrodisplasia punctata rizomélica
Trastornos de función peroxisomal X-vinculada
Metabolismo esteroideo suprarrenal
Hiperplasias adrenales congénitas
Metabolismo de las purinas y pirimidinas
Trastornos en la síntesis de nucleótidos
Trastornos del catabolismo de los nucleótidos
Trastornos de la vía de recuperación de purinas y pirimidinas
Porfirias
Varias formas clínicas por defectos enzimáticos para la síntesis del hem
Metabolismo de los metales
Hipomagnesemia primaria (Mg)
Acrodermatitis enteropática (Zn)
Deficiencia en polidasa (Mn dependiente)
Deficiencia sulfito oxidasa y xantina oxidasa (Mo dependiente)
Deficiencia en glutatión peroxidasa (Se dependiente)
Enfermedad de Wilson (Cu)
Enfermedad de Menkes (Cu)
Trastornos hereditarios del tejido conectivo
Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Enfermedad de Marfan
Trastornos de las proteínas de la matriz orgánica extracelular (proteoglicanos, elastina, etc.)
Trastornos en el transporte
Déficit de α -1 antitripsina
Cistinuria
Enfermedad de Hartnup
Lisinuria
Acidosis renales tubulares e hipofosfatemia
Fibrosis quística
Trastornos hereditarios de las vitaminas
Folato y cobalamina
Vitamina D
Tiamina

grave enfermedad (véase cap. 15.22). Es la mutación más frecuente: en la población blanca aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de FQ son homocigotos para esta mutación, habiéndose obtenido un 70% de frecuencia en cromosomas de fibrosis quística, pero existen otras mutaciones. Esta variabilidad ha hecho que técnicas recientes de genética molecular, como el estudio de fragmentos de restricción, vayan cediendo el paso a otras, que utilizan la posibilidad de transformar cualquier alteración en la secuencia del ADN en un sitio de reconocimiento alelo específico para la enzima de restricción (PCR-site-mutagénesis, PSM). El hecho real es que cada vez se descubren más familias "no informativas", por otras mutaciones (30%) y que no presentan otro diagnóstico que el clínico.

El *screening neonatal* estaría justificado por la posible mejor evolución de la FQ con el diagnóstico precoz; la falta de efectos negativos de éste sobre la familia; ayuda en el consejo genético para evitar el nacimiento de otro hijo antes de ser diagnosticado el anterior, etc. La utilización de la *tripsina inmunorreactiva en plasma*, usando los mismos discos impregnados, está sujeto a debate. Su realización, seguida de una nueva determinación en los casos dudosos y posterior estudio molecular de las mutaciones más frecuentes, junto con la prueba del sudor, puede servir para la detección precoz de los afectos de fibrosis quística, la determinación de las mutaciones más frecuentes y, además (de gran importancia), la detección de heterocigotos.

Detección de la hiperplasia adrenal congénita (HAC). Incluye un grupo de trastornos interrelacionados que conducen a la falta de síntesis de cortisol. Es un ejemplo representativo de error congénito, ya que pueden estar afectados diversos sistemas enzimáticos de la cadena biosintética, conduciendo los distintos metabolitos acumulados a situaciones clínicas bien definidas. Las dos variantes más comunes son la virilizante y la asociada con pérdida salina. Ambas están producidas por la deficiencia de 21-hidroxilasa (véase cap. 14.13). La dificultad de reconocer el síndrome en niños y su gravedad, tanto en varones como en niñas, ha hecho que en determinadas áreas se considere dentro del *screening* clásico, como ha sido la experiencia de Massachussets y en algunas comunidades de España. El hecho de poder medir los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en los papeles impregnados para el cribado convencional de fenilcetonuria e hipotiroidismo, ha permitido realizar esta experiencia piloto. La obtención de cifras de 17 OHP superiores a 35 ng/mL, indican claramente la presencia de esta patología y su tratamiento adecuado. Quizás los pretérmino proporcionan cifras algo más altas, requiriendo, en ocasiones, la repetición. La frecuencia del defecto oscila entre 1/5.000 y 1/200.000 RN vivos en las poblaciones estudiadas en Europa y Norteamérica. Dado que los genes que codifican el citocromo P 450 C21 están dentro del complejo HLA en el cromosoma 6, indujo al diagnóstico indirecto basado en el estudio de estos haplotipos HLA. Las técnicas de análisis de ADN genico van ofreciendo una lógica mayor precisión en ella.

Detección de las distrofias musculares de Duchenne/Becker (DMD/B). Son miopatías progresivas con una transmisión X-vinculada y con una frecuencia de 1/3.500 y 1/30.000 RN vivos varones, respectivamente. La DMD es el trastorno ligado al X más grave, ya que conduce a la muerte al alcanzar edades próximas a los 20 años (véase cap. 24.7). La DMB es una forma alélica menos grave con una mayor supervivencia, pero ambas miopatías tienen la misma delección molecular. Gracias a la ampliación a través de la PCR del ADN vellositario o del RN correspondiente al exón delecionado, resulta posible conocer su presencia y, por lo tanto, su diagnóstico. El gen afecto en la DMD/B está situado en el cromosoma X y codifica una proteína, la *distrofina*, básica para mantener la integridad, estructura y función miofibrilar. Con la sangre contenida en el papel del *screening* clásico puede obtenerse suficiente cantidad de ADN para aproximarse a un diagnóstico preciso. Ésta es la razón por la cual los métodos indirectos del estudio del ADN, como los basados en los polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP), hayan quedado relegados a un segundo término. Igualmente, los estudios de niveles plasmáticos de creatinincinasa en el RN tampoco se han generalizado, precisamente por la posibilidad de análisis directo de la causa: la delección del ADN.

Detección del neuroblastoma. Puede ser realizada mediante la determinación de los ácidos vanilmandélico y homovanílico dentro de los seis primeros meses de vida. La técnica es por cromatografía líquida y debe abarcar, para más seguridad, los dos metabolitos citados. En la práctica este tipo de prueba no se incluye en los programas de *screening* actuales. Aparte otros hechos, su utilidad práctica es dudosa, ya que el neuroblastoma neonatal suele ser benigno y con un alto porcentaje de regresión espontánea (véase cap. 19.8).

SCREENING O CRIBADO EN EMBARAZADAS

Existen métodos de detección prenatal para un número creciente de defectos genéticos. Interesa ahora recordar que estos trastornos llegan a dividirse en dos categorías: los que pueden tener un tratamiento del feto en el útero o inmediatamente después del parto, y aquellos en los que no existe una terapéutica con éxito y cuyo diagnóstico precoz sólo permite a los padres tomar una decisión sobre la interrupción del embarazo. Varias técnicas pueden utilizarse en este diagnóstico prenatal.

Triple test. Se efectúa mediante el cruzamiento de los datos obtenidos de la edad de la gestante, considerada como factor de riesgo, y valores en sangre de α -fetoproteína y β HCG a las 14 semanas de gestación. La combinación de estos tres factores queda alterada por diversas patologías fetales, como defectos del tubo neural, apertura torácica o abdominal del feto y varias trisomías, entre ellas el síndrome de Down. Ante la sospecha y junto con este *screening* se deben efectuar otras pruebas analíticas (véase cap. 3.5) y las siguientes técnicas para confirmación de él.

Sonografía o ecografía. Puede aportar, sobre todo con técnicas de alta definición, datos sobre malformaciones con alteraciones morfológicas detectables entre las 16 a 20 semanas de gestación. Son diagnósticables de esta forma, por ejemplo, las cardiopatías congénitas y los defectos en el tubo neural, que deben ser confirmados mediante el estudio de la concentración de la alfafetoproteína y acetilcolinesterasa.

Amniocentesis. Es utilizada, asimismo, como una técnica para el *screening* antenatal de enfermedades congénitas, como ha sido expuesto también en los capítulos 3.4 y 3.5. Antes de la 16 semana de gestación no sería suficiente el número de células viables con las que realizar el cultivo. Este tiempo, unido al período necesario de incubación para obtener el número de divisiones celulares adecuado, coloca el diagnóstico en los alrededores de las 30 semanas. A estas alturas del embarazo, los problemas que supone la interrupción se incrementan respecto a los del primer trimestre; por ello, es imprescindible realizarla únicamente en aquellos casos en que esté razonablemente justificada.

Biopsia de las vellosidades coriónicas. Mediante acceso transcervical o transabdominal, es un método de obtención de tejido fetal, que puede ser utilizado durante la 8-11 primeras semanas de la gestación. Permite efectuar cultivos celulares, que tienen la capacidad de suministrar cantidades suficientes para estudios cromosómicos o de actividades enzimáticas, haciendo posible el diagnóstico de enfermedades metabólicas y cromosomopatías. Este diagnóstico temprano, durante el primer trimestre, reduce los problemas emocionales de los padres y las complicaciones médicas de un aborto terapéutico, así como las dificultades de tipos legal y social. El riesgo de producir lesiones embriofetales, como defectos en las extremidades, ha limitado su difusión, dando paso a otros procedimientos basados en la obtención de ADN de células fetales, como las que pasan a la sangre materna (véase cap. 3.5).

SCREENING O CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE HETEROCIGOTOS

Dado que las enfermedades metabólicas y cromosómicas no tienen una curación en sentido estricto, la reducción de su incidencia por ahora es eugenética. Se trata de estudiar adultos asintomáticos en edad fértil,

con antecedentes familiares de enfermedades genéticas incurables, con el fin de permitir un asesoramiento genético adecuado y evitar las uniones de alto riesgo (enfermedad de Tay-Sachs, hipercolesterolemia familiar, fibrosis quística). Se han utilizado técnicas de medida de actividad enzimática, comportamiento metabólico ante una sobrecarga de un sustrato anterior a la deficiencia sospechada y estudios exhaustivos de antecedentes familiares. Estos resultados, por sí solos, no pueden confirmar absolutamente la presencia de un gen alterado, pues no pueden excluirse causas no genéticas. La actuación adecuada antes de ofrecer un asesoramiento genético, como se expone en el cap. 3.2, a unos futuros padres es, en principio, comprobar si la afección es hereditaria, identificar el patrón de herencia y ofrecer una información sanitaria sobre la naturaleza clínica de la enfermedad y el riesgo en los familiares.

SCREENING ANÓNIMO

Está basado en el estudio anónimo de los sobrantes de las muestras de sangre recogidas sobre papel absorbente ya utilizados para el cribado clásico no selectivo, lo que permite, al desarrollarse técnicas muy precisas (ampliación del ADN), conocer datos epidemiológicos importantes acerca de la presencia de VIH, TORCHES, hepatitis o hemoglobinopatías. Sin embargo, esta reutilización de muestras para otros fines diferentes para los que fueron obtenidas ha levantado controversias médico-legales, estando en cuestión la retención, almacenamiento y empleo de los sobrantes de muestras de sangre, siendo necesario establecer protocolos para su utilización, distinguiéndose claramente las condiciones que se deben cumplir para su uso anónimo o filiado.

En suma, el planteamiento de la prevención de las enfermedades congénitas o de su detección precoz con el fin de mejorar el pronóstico, ofrece un amplio abanico de posibilidades diagnósticas y de investigación de sus causas con estudio molecular y genético, que ha hecho que para la medicina actual sea tan satisfactorio el tratamiento como la prevención de dichas enfermedades. Es muy importante que el diagnóstico y asesoramiento radiquen en centros especializados. Y no se pueden olvidar las preguntas a plantearse antes de la ampliación del cribado neonatal de forma no selectiva a todos los RN, más en estos momentos en los que los avances tecnológicos hacen posible el diagnóstico de un gran número de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atkinson K, Zuckerman B, Sharfstein JM et al. A public health response to emerging technology: expansion of the Massachusetts Newborn Screening Program. *Public Health Reports* 2001; 116: 122-31.
- Böhles H, Bräutigam C, Hoffmann GF et al. Selective screening for inborn errors of metabolism. An atlas of typical laboratory results. Helibronn: APS Edition, 2002.
- Cruz Hernández M, Bosch J. Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona: Ed. Espaxs, 1998.
- Chamorro F, Dulín E, Eguileor I et al. Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Garantía de calidad en el laboratorio de cribado neonatal. En preparación, SEQC 2005.
- Dulín E, Cortés E, Chamorro F et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. *Acta Ped Esp* 2001; 59: 467-78.
- Gatelais F, Berthelot J, Beringue F et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: Implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Ped Res* 2004; 5: 701.
- Holtzman NA. Expanding Newborn Screening. How Good is the Evidence? *JAMA* 2003; 290: 2606-8.
- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004; 4: 909-16.
- Pámpols T, Cortés E, Dulín E. Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Almacenamiento y uso de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel de filtro absorbente en los programas de cribado neonatal. Propuesta de regulación desde una perspectiva profesional. En preparación, SEQC 2005.
- Sánchez-Caselles M, Moya M, Cortés E et al. LDL cholesterol receptor gene mutations. *SEINAP Org Bol E Nutr Alm Pediatr* 2003 (1) # 010.
- Scotet V, de Braekeler M, Roussey M et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 19 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000; 356: 789-94.
- Scriver ChR, Beaudet AL, Valle D et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw Hill, 2001.
- Torresani T. El cribado neonatal; situación actual y perspectivas de futuro. En: Vigésimo aniversario del Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2002: 75-82.
- Waisbren SE, Albers S, Amato A et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003; 290: 2564-72.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Eng J Med* 2003; 348: 2304-12.

4.1 Fisiología y desarrollo de la inmunidad

A. Blanco-Quirós

La inmunidad es un sistema relevante en pediatría por la repercusión que sus defectos tienen en el niño y porque su inmadurez condiciona una peculiar respuesta a las agresiones y una alta susceptibilidad a las infecciones. Entre sus alteraciones son patentes y características las inmunodeficiencias, que van desde formas transitorias y formas parciales, hasta las graves que ponen en peligro la supervivencia del niño. Aunque en el niño también hay inmunodeficiencias secundarias, que son las comunes del adulto, las inmunodeficiencias primarias son más características. Por otra parte, también existe una patología inmunitaria por anomalías cualitativas de la respuesta inmunitaria, que incluye las enfermedades atópicas. Un tercer aspecto de las alteraciones de la inmunidad está representado por diversos procesos en donde los mecanismos inmunológicos juegan un papel fundamental a nivel celular, tisular o vascular, como en diversas nefropatías, neumopatías, reumatismos y trastornos neurológicos de base inmunitaria, en las que se manifiesta una situación inflamatoria permanente y que se asocian a procesos de autoagresión o enfermedades autoinmunes. Además, fallos inmunitarios están implicados en la aparición de neoplasias, ocurriendo circunstancias que facilitan que las células tumorales escapen a la vigilancia inmune. Finalmente, el papel de la inmunidad es capital en los fenómenos de rechazo de trasplantes de tejidos y órganos, terapéutica cada vez más habitual en pediatría.

Los mecanismos inmunitarios son muy variados; clásicamente se les dividió en inespecíficos, actualmente denominados naturales, y específicos o adquiridos. Sin embargo, su división es artificial, ya que la respuesta inmune en condiciones normales se ejerce de forma coordinada y conjunta.

ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNE

La célula hemática pluripotencial (célula madre o *stem cell*) de la que derivan las células sanguíneas da origen a los linfocitos T y B. De los primeros depende la respuesta celular o tardía, y de los linfocitos B la respuesta inmediata o humoral, mediada por anticuerpos específicos originados a partir de esas células.

Desarrollo de los linfocitos B. En las aves existe un órgano específico, la bolsa de Fabricio, para el desarrollo de los linfocitos B, pero el hombre no posee nada equivalente. Las células madre maduran hacia linfocitos B en el saco vitelino y en el hígado, y en la vida postnatal en la médula ósea. En la maduración de los linfocitos B intervienen células estromales de la médula ósea que interaccionan con los progenitores de las células B (pre-B) a través de moléculas de superficie. También producen citocinas, como la interleucina 7, que se une a receptores de las células inmaduras dándoles señales para dividirse y diferenciarse.

Las células B inmaduras sintetizan IgM que en un primer estadio se localiza exclusivamente en el citoplasma, para luego situarse en la superficie celular, pudiendo unirse a diferentes antígenos, pero con baja afinidad. Los mecanismos genéticos que utilizan las células B para producir anticuerpos específicos entran en funcionamiento en las cercanías del nacimiento y tienen una gran complejidad, lo que permite el amplio repertorio posible de anticuerpos. En el período neonatal los linfocitos B toda-

vía son inmaduros y son portadores de IgM y, además, de IgD en su superficie, pero tras contactar con el antígeno madurarán definitivamente y entonces sólo tendrán una clase de inmunoglobulina de superficie y con una única especificidad antigénica.

Desarrollo de los linfocitos T. Los linfocitos pre-T proceden de tejidos hematopoyéticos y se dirigen al timo donde maduran progresivamente, pasando desde la corteza a la médula; para ello tienen que contactar de forma íntima con la células epiteliales y dendríticas del timo. Las células epiteliales del timo son fundamentales en el proceso madurativo probablemente a través de un doble mecanismo de contacto directo y de secreción de determinados factores. Realmente en el timo ocurre un proceso de maduración y otro de selección por el que más del 95% de los timocitos mueren. El proceso de selección es doble, primero mueren todos los timocitos que no reconocen las moléculas HLA del propio organismo, luego lo harán las capaces de reaccionar con los autoantígenos. Por consiguiente, el resultado final es una multiplicación clonal de timocitos que reconocen células HLA homólogas, pero que únicamente portan antígenos extraños.

Los timocitos adecuados van adquiriendo progresivamente diferentes marcadores (TDT, CD2, CD1, CD7, CD4, CD8, CD3). Los timocitos comunes presentan simultáneamente receptores CD4, propios de linfocitos estimuladores y CD8, propios de linfocitos citotóxicos, pero justo antes de su salida del timo eligen uno u otro, y los linfocitos T circulantes sólo presentan uno de los dos (CD4 o CD8), pero no ambos. Otro proceso madurativo simultáneo es el reordenamiento genético del receptor de las células T (TCR), que también es específico para los antígenos, aunque su repertorio no posee una variabilidad tan amplia como la de las inmunoglobulinas. En el feto y en el RN hay una cantidad importante de linfocitos T con TCR que lleva las moléculas denominadas γ/δ , pero en el organismo maduro casi todos tendrán las moléculas normales (α/β).

MECANISMOS DE DEFENSA NATURAL

Cuando un microorganismo, toxina o sustancia extraña traspasa la barrera cutaneomucosa, una serie de mecanismos entran en juego para conseguir su eliminación o neutralización. Los elementos primariamente implicados se denominan naturales, destacando las células dendríticas, los fagocitos y el complemento. Ocasionalmente fenómenos que clínicamente se reconocen por un *estado inflamatorio local*, por el que el organismo trata de desembarazarse de sustancias extrañas. En toda infección hay una reacción de estrés, liberándose corticoides que facilitan un ambiente metabólico adecuado para la lucha antiinfecciosa y que también modulan la inflamación. Al mismo tiempo se activan *linfocitos*, con capacidad para liberar anticuerpos y citocinas, como interferón, interleucinas, etc.

Complemento. Es un sistema formado por factores plasmáticos y sus inhibidores, que interviene en diferentes actividades biológicas, siendo la inmunitaria la más específica. Se conocen diferentes vías de activación que producen moléculas (convertasas) capaces de fragmentar y activar el factor C3. La activación del complemento es fundamental para la lisis bacteriana, pero interviene también en la destrucción de otras células, siendo un mecanismo muy implicado tanto en procesos defensivos como patológicos (véase cap. 4.4).

Fagocitosis y presentación de antígenos. Las células fagocitarias, polinucleares, macrófagos, etc., eliminan los antígenos mediante un proceso de ingestión o fagocitosis en el que juega un papel facilitador el complemento. La fracción C5a estimula la quimiotaxis y la C3b puede adherirse a las bacterias, favoreciendo la opsonización, ya que los fagocitos tienen receptores específicos para esa fracción, con lo que se facilita el

Cuadro 4.1.1. Características de las principales formas de células dendríticas

Células dendríticas	Origen	Síntesis	Localización
Intersticial	Mieloide	IL-10; IL-12; IL-15; IL-23; IFN γ	Bazo (zona marginal); ganglios linfáticos (subcapsular); placas de Peyer (subepitelial)
Células de Langerhans	Mieloide	IL-12	Piel y mucosas
Foliculares	Mieloide		Folículos primarios; centro germinal (zona laxa)
Plasmocitoides	Linfoide	IL-12; IFN γ e IFN α	Timo; ganglios linfáticos (zona T-dependiente)

contacto con los microorganismos. La fagocitosis se desarrolla en cuatro fases: a) quimiotaxis; b) opsonización; c) ingestión y d) bacteriolisis. En algunas células los antígenos no son totalmente destruidos y su función no se limita a un simple acto de limpieza, sino que presentan fragmentos antigénicos a determinados linfocitos. Estos fragmentos se unen en el interior de los macrófagos a moléculas HLA y son transportados conjuntamente hasta la membrana celular; allí contactan con moléculas TCR (receptor de células T) de linfocitos íntimamente cercanos, activándoles y pasándoles la información. Una circunstancia importante es que los fragmentos antigénicos pueden ser transportados por moléculas HLA-I o HLA-II: con las primeras la información será transmitida exclusivamente a linfocitos CD8 (citotóxicos) y con las segundas, a linfocitos CD4 (estimuladores), lo que en definitiva condiciona un diferente tipo de respuesta inmunitaria. Realmente, cuando el antígeno fagocitado proviene del medio externo se suele poner en marcha la segunda opción, quedando reservada la primera para responder contra virus y bacterias intracelulares. Junto a los macrófagos, hay otras células presentadoras de antígeno mucho más especializadas, que se denominan *dendríticas*.

Células dendríticas (CD). Son células muy heterogéneas y de diferente origen, mieloide o linfoide, repartidas por diversos tejidos, y cuya principal y más eficaz función es la de presentar antígenos a los linfocitos, pudiendo hacerlo tanto a los CD4+ como a los CD8+. Se caracterizan y distinguen de otras células del sistema inmunitario por su intensa expresión de moléculas HLA-II, y por la no adherencia e incapacidad de fagocitosis, al menos las células dendríticas ya maduras. Aunque hay una amplia variedad de células dendríticas, se identifican cuatro formas generales: las células dendríticas intersticiales, las foliculares, las células de Langerhans, que tienen origen mieloide, y las células dendríticas plasmocitoides, de origen linfoide. Todas interiorizan y modifican el antígeno, salvo las foliculares, para luego situarlo en su superficie y presentarlo a diferentes tipos de linfocitos. Además, sintetizan y liberan una amplia gama de interleucinas (IL-10, IL-15, IL-23) y, principalmente IL-12 e IFN γ . A medida que las células dendríticas maduran van perdiendo capacidad de fagocitosis y ganando en procesamiento de antígenos, producción de interleucinas y expresión de HLA-II. Las células dendríticas muestran prácticamente todas

las formas conocidas de receptores Toll (TLR), por lo que participan activamente en la defensa innata antiinfecciosa, particularmente en las que se producen endotoxinas (LPS) bacterianas. Más recientemente se descubrió que también son capaces de activar células NK. Todo esto indica que las células dendríticas, además de su reconocida función presentadora de antígeno, tienen una participación importante en la inmunidad innata y en la producción de interleucinas (Cuadro 4.1.1).

Receptores Toll. Los receptores llamados Toll se descubrieron primero en la *Drosophila* y, al comprobarse luego su presencia en los mamíferos se les denominó TLR (*toll like receptors*). Hasta muy recientemente se habían identificado 11 TLR en el humano, aunque no se conocen ni los ligandos ni las funciones específicas de todos ellos. Son moléculas que pertenecen a la familia de los receptores, ampliamente distribuidas entre los vertebrados. Están compuestos por una cadena y una única zona transmembránica. La porción intracitoplasmática es muy constante en todos los TLR y es prácticamente similar al receptor de IL-1 e IL-18. Por el contrario, la porción extracelular es muy variable y justifica la diferencia de ligandos y de funciones que tienen los diferentes TLR.

Los TLR reconocen principalmente fragmentos moleculares de los microorganismos con patrón muy repetitivo denominados PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*). Estas secuencias se conocen bien en lipoproteínas (endotoxinas) y polisacáridos capsulares de bacterias, pero también se ha demostrado la respuesta de TLR frente a secuencias de virus, protozoos, hongos. Tras la unión al ligando ocurre una cadena de activación intracelular, que es común para algunos TLR y específica para otros. Al inicio participa la molécula MyD88 (*myeloid-differentiation 88*) que facilita la unión y activación de las moléculas IRAK 4 (*IL-1R-associated kinase 4*). En el final de la cadena se genera el factor de transferencia nuclear, NF- κ B, que será quien active los genes oportunos, produciéndose citocinas y quimocinas principalmente pro-inflamatorias como TNF, IL-1, etc. Durante la activación hay receptores TLR que se pueden unir formando parejas, p. ej., TLR4-TLR4, TLR2-TLR6 o TLR1-TLR2, lo que amplía la especificidad y la eficacia de su función (Cuadro 4.1.2).

Los TLR están presentes en células participantes en la inmunidad natural, como monocitos-macrófagos, células dendríticas, NK y endote-

Cuadro 4.1.2. Ligandos conocidos de los receptores Toll y enfermedades que se supone están relacionadas con polimorfismos genéticos del TLR

Receptor	Ligando	Posible implicación
TLR-1	IL-1; IL-18; LPS	¿?
TLR-2	<i>E. coli</i> (LPS); zimosan; lipoproteína (micoplasma, micobacterias, <i>Borrelia</i>); lipopéptido (<i>Tr. pallidum</i>) y protozoos; peptidoglicano (<i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Streptococcus</i>); arabinofurano (micobacterias)	Infecciones por estafilococo; lepra; tuberculosis
TLR-3	ARN bicatenario viral	Asma
TLR-4	LPS (<i>Leptospira</i>), Pr. cónica (<i>Pseudomonas</i>); ácido lipoteicoico (<i>S. aureus</i>); HSP60	Bronquiolitis por VSR; LES y AR; EII; aterosclerosis; sepsis por gramnegativos; esclerosis múltiples; neuropatía diabética
TLR-5	Flagelina y microorganismos flagelados	Neumonía por <i>Legionella</i>
TLR-6	LPS (<i>Neisseria</i>)	Asma
TLR-7	Imiquimod	¿?
TLR-8	¿?	¿?
TLR-9	ADN bacteriano rico en motivos CpG	Asma; enfermedad de Crohn
TLR-10	¿?	Asma
TLR-11	¿?	

TLR: *Toll like receptors*.

liales, pero también epiteliales, relacionándolos con patología inmunitaria de las mucosas. Constituyen el primer reconocimiento que tiene el organismo de importantes productos bacterianos y víricos. De él dependerá la puesta en marcha de la inmunidad natural, primero y, posteriormente, de la inmunidad adquirida. Por ello, actualmente se le da una gran importancia al papel defensivo de estos receptores. En otro sentido, se sabe que hay personas que presentan polimorfismos en las cadenas TLR lo que origina alteraciones en la respuesta frente a los microorganismos, principalmente bacterias, derivándose alteraciones patológicas. Algunas asociaciones han sido probadas y otras continúan en estudio.

En pediatría es interesante la relación de una mala función TLR con el asma y la alergia, de acuerdo con la llamada "hipótesis de la higiene" y del papel de las endotoxinas (LPS) ambientales; también las formas graves de sepsis meningocócicas, tuberculosis, becegeftis o bronquiolititis por VSR y otras muchas enfermedades se asocian presuntamente con polimorfismos TLR, así como aterosclerosis, patología autoinmune, LES y artritis crónica, esclerosis múltiple y neuropatía diabética, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Inflamación. Es un mecanismo defensivo fundamental para aislar y eliminar a los agentes nocivos. Interviene cuando la noxa patógena ha sobrepasado la barrera cutaneomucosa. Los síntomas clásicos (tumor, rubor, calor y dolor) se deben a la combinación de factores hemodinámicos, celulares y moleculares. En este proceso participan la vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo; la activación celular, liberando moléculas que intervendrán en la defensa antibacteriana y, por último, el aumento de permeabilidad capilar, facilitando la llegada de células inflamatorias, neutrófilos y macrófagos, etc. Estas células son las encargadas, en último extremo, de la destrucción de los microorganismos extraños y, en el caso de los macrófagos y células dendríticas, de iniciar los mecanismos de activación celular. Al ser una reacción defensiva se debe evitar su inhibición sistemática mediante el uso impropio de fármacos antiinflamatorios, proteasas tripsínicas o corticoides. Por el contrario, la inflamación se puede fomentar con algunas medidas, como la dieta acidótica o la aplicación de calor.

Citocinas. Son moléculas producidas y liberadas por células participantes en la defensa inmunitaria y su misión primordial es activar otras células que son capaces de recibir la información, porque presentan receptores específicos en su superficie. Gracias a ellas dispone el organismo, en muy poco tiempo, de un gran número de células en situación de reaccionar. Se denominaron interleucinas (IL) las citocinas que actuaban entre células leucocitarias, aunque luego se observaron interacciones que superaban este concepto.

Acciones. Tanto las citocinas como las interleucinas en particular son muy redundantes y siempre hay funciones en las que participan más de una, así como otras que frenan dicha acción. Los receptores de las interleucinas son muy parecidos y algunos comparten cadenas idénticas, lo que sugiere un origen filogenético común y una posterior evolución paralela. Las citocinas tienen una vida media corta y actúan sobre células próximas, por lo que sus variaciones no siempre repercuten en los niveles plasmáticos. El factor necrótico tumoral alfa (TNF α) y determinadas interleucinas, como la IL-1 o IL-6, se liberan inmediatamente después de una agresión y se consideran "proinflamatorias". Por el contrario, hay otras denominadas antiinflamatorias (IL-10, IL-13) por ejercer un efecto contrario, cuya aplicación terapéutica ya se encuentra en estudio. La acción de la IL-2 facilita la proliferación de células, como linfocitos T, lo que explica la rápida respuesta del organismo ante una agresión. Algunas tienen funciones muy concretas. La IL-8 contribuye a la maduración de los polinucleares y actúa como una quimocina, atrayéndolos al lugar de la inflamación, mientras que la IL-5 realiza una acción similar sobre los eosinófilos, tanto en parasitosis, como en enfermedades alérgicas.

Una interesante acción de ciertas interleucinas es que se comportan como factores de *crecimiento celular*, ya sea sobre líneas específicas como eritrocitos (IL-9), polinucleares (IL-8), eosinófilos (IL-5), linfocitos B (IL-4 e IL-13), macrófagos (IL-10), plaquetas (IL-11), o sobre células variadas (IL-3 e IL-15). Una interleucina relacionada con las enfermedades atópicas es la IL-4, porque favorece la síntesis de IgE (Cuadro 4.1.3). La IL-12 es un potente inductor de *interferón gamma* (IFN γ) y

Cuadro 4.1.3. Funciones más destacadas de las interleucinas

IL-1	Proinflamatoria
IL-2	Proliferación T
IL-3	F.Cr. múltiple
IL-4	F.Cr. linfocitos B. Síntesis de IgE
IL-5	F.Cr. B. eosinófilos. Síntesis de IgA
IL-6	Proinflamatoria. F.Cr. linfocitos B
IL-7	Diferenciación linfocitos B
IL-8	F.Cr. polinucleares
IL-9	F.Cr. eritrocitos y mastocitos
IL-10	Antiinflamatoria. F.Cr. macrófagos
IL-11	F.Cr. plaquetas
IL-12	Inducción Th1
IL-13	Antiinflamatoria; F.Cr. linfocitos B
IL-14	Proliferación linfocitos B. Inhibe Igs
IL-15	Proliferación celular. Activación NK
IL-16	Atracción células CD4
IL-17	Síntesis IL-6, IL-8 y otras
IL-18	Actividad NK e IFN γ

F.Cr.: factor de crecimiento celular.

estimula la respuesta celular tardía mediada por linfocitos. Tiene gran eficacia en la defensa frente a virus y gérmenes de localización intracelular, como en la leishmaniosis o en la tuberculosis. En otro sentido, se ha dicho que la deficiencia transitoria de IL-12 y de IFN γ podría favorecer la aparición de atopía en niños genéticamente predispuestos.

Regulación de la emigración celular. Las células endoteliales, al ser activadas, expresan moléculas en su superficie genéricamente denominadas *adhesinas* o *moléculas de adhesión* que funcionan como receptores frente a otras presentadas complementarias por diferentes células sanguíneas, como linfocitos, polinucleares, eosinófilos o plaquetas. Esta unión ocurre de forma acelerada en los procesos inflamatorios y es decisiva para que las células circulantes, cercanas a la pared vascular, primero se frenen, luego rueden y, finalmente, se detengan adheridas al endotelio. El mecanismo de paso de células del medio vascular a los tejidos es más complejo de lo sospechado y consiste en una cadena de acontecimientos sucesivos. a) *Fase de rodamiento.* Las células sanguíneas rozan el endotelio vascular y se frenan mediante la acción de las selectinas. Estas moléculas comprenden 3 tipos (E-selectinas, P-selectinas y L-selectinas) según estén en el endotelio, plaquetas y linfocitos. Su ligando son hidratos de carbono de las membranas celulares; al reaccionar provocan una adhesión transitoria que causa el rodamiento y frenado de las células circulantes. b) *Fase de activación.* El endotelio libera citocinas que activan linfocitos u otras células circulantes, lo que induce la expresión en su membrana de moléculas denominadas *integrinas*, que se adhieren específicamente. Su distribución celular es muy amplia pero con ciertas especificidades. Algunas de las más características son el Mac-1 (CD11b) presente en los monocitos y polinucleares, o el LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*). c) *Fase de adhesión intensa.* La unión de las moléculas expresadas a las integrinas es una adhesión fuerte que detiene a las células circulantes, como paso previo a su salida de la circulación y llegada a los tejidos inflamados, guiadas por la acción de moléculas atrayentes. d) *Fase de emigración.* La célula, tras detenerse, atraviesa el endotelio y llega al tejido inflamado (Fig. 4.1.1). Muchas de las citocinas que activaron las células y provocaron la aparición de moléculas de adhesión ejercen sobre ellas también función quimiotáctica. Uno de los factores más importantes en los sistemas de adhesión y migración celular es la IL-8.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Se denomina así a un tipo de respuesta inmunitaria que reconoce específicamente al antígeno y que, además, lo recuerda ante un eventual futuro contacto, constituyendo la llamada "memoria inmunológica". La reac-

MIGRACIÓN DE LOS LINFOCITOS CIRCULANTES

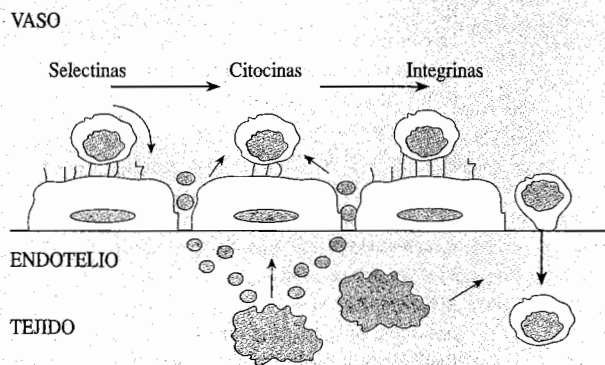


Figura 4.1.1. Las células inflamatorias sanguíneas se frenan al contacto de las selectinas y luego se detienen mediante unión con diferentes integrinas. El resultado final es su paso a través del endotelio activado y su llegada al foco de infección.

ción específica puede ser humoral, síntesis de anticuerpos, o celular. En ocasiones esta reacción memorística es anómala o perjudicial para el organismo, como en la hipersensibilidad o alergia.

Órganos linfáticos. El sistema linfoide está constituido por unos órganos centrales, timo y médula ósea, donde se produce la maduración linfoide. Además, hay otros órganos periféricos, como el bazo, los ganglios linfáticos regionales, las placas de Peyer o el anillo linfático de Waldeyer, en los que ocurren reacciones inmunitarias y por esa razón cambian su tamaño y morfología cuando hay estímulos antigénicos. Todos los órganos linfoides están unidos entre sí por un sistema circulatorio linfático en estrecha relación con la circulación sanguínea.

Inmunidad celular timodependiente

En la maduración tímica de los linfocitos T aparecen sucesivamente moléculas en su membrana que actúan como receptores de nuevos factores. Así, los antígenos CD2 y CD7 identifican la forma más inmadura, aunque persistiendo hasta en formas maduras; luego aparecen el antígeno CD5 y el CD1. A partir de ahí los timocitos adquieren el marcador CD3, que es el identificador general de linfocitos maduros pero, sobre todo, destaca la presencia de los antígenos CD4 y CD8, marcadores de dos líneas fundamentales: los linfocitos T cooperadores (CD4 o *Th helper*) y los T citotóxicos (CD8 o *Tc*) a los que durante años se les atribuyó una acción supresora, no confirmada.

Los linfocitos T son predominantes en la circulación sanguínea (60-70%). Se depositan en lugares muy específicos, como la zona paracortical de los ganglios linfáticos, vainas periarteriolas del bazo y tejido interfolicular de las placas de Peyer. Desempeñan actividades diversas, como citotoxicidad, activación de otros linfocitos o inmunorregulación. En parte, también regulan la síntesis de anticuerpos mediada por los linfocitos B. La inmunidad celular no se transfiere de un individuo a otro a través del suero, como ocurre con la inmunidad humoral, pero sí a través de la administración de células T o de sus productos. La prueba tuberculínica es el prototipo de *hipersensibilidad celular*. Este tipo de respuesta se produce frente a diferentes infecciones por bacterias, hongos y virus. Igualmente ocurre en los eccemas de contacto, el rechazo de trasplantes, en procesos autoinmunes y en la defensa frente al cáncer.

Inmunidad mediada por anticuerpos

Las moléculas de anticuerpos son globulinas que, por su función inmunitaria, se llaman inmunoglobulinas y también gammaglobulinas por su mayoritaria emigración electroforética en la banda gamma. Hay cinco clases de inmunoglobulinas, con algunas subclases, denominadas IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄), IgM, IgA (IgA₁ e IgA₂), IgD e IgE. Tienen una estructura molecular parecida, con dos cadenas pesadas (H: *heavy*) y dos cadenas ligeras (L: *light*). Las cadenas pesadas varían para cada

inmunoglobulina, y se denominan con la respectiva letra griega (α , μ , γ , δ , ϵ) y las cadenas ligeras son de dos clases (κ , λ), comunes a todas las inmunoglobulinas. La IgM es la más pesada de las globulinas; se sintetiza de forma rápida ante un primer estímulo antigénico, ocasionando la *respuesta inmunitaria primaria*. Esta respuesta primaria es lenta, con escasa cantidad de anticuerpos. Por el contrario, en la *respuesta secundaria* intervienen las células memoria; los anticuerpos son de clase IgG y se producen en mucha mayor cantidad. Estas diferencias tienen interés en pediatría porque en el RN y en el lactante predominarán los primeros contactos, mientras que en el niño mayor será más frecuente la respuesta secundaria, aspecto fundamental en la defensa antiinfecciosa y en la dinámica vacunal.

La *síntesis de anticuerpos* es provocada por el antígeno a través de un mecanismo de inducción, que provoca una compleja reorganización en el genoma de los linfocitos B. La formación de anticuerpos se acompaña de modificaciones morfológicas en los ganglios linfáticos relacionados con el punto de infección. En las adenopatías satélites hay un marcado aumento de tamaño de los folículos germinales, desarrollo de los folículos secundarios y aparición de células plasmáticas en las márgenes de los folículos, demostrables por inmunofluorescencia.

El *nivel plasmático de las inmunoglobulinas* depende de la relación entre síntesis y eliminación, siendo diferente para cada una de las clases. La IgG está muy repartida en la circulación sanguínea, espacio intersticial y secreciones internas. Por el contrario, la IgM, de gran tamaño, es casi exclusivamente intravascular, y la IgA y la IgE están preferentemente localizadas en las secreciones externas. La IgD se encuentra en la membrana celular y el porcentaje circulante es muy bajo. También hay diferencias en cuanto a la *vida media*, que es de 3 semanas para la IgG y de sólo unos 5-6 días para las demás. Ello explica que el nivel plasmático de IgA sea inferior al de IgG a pesar de tener la máxima síntesis diaria.

Linfocitos Th1/Th2

Los linfocitos tienen una especificidad limitada para sintetizar interleucinas. El INF γ , IL-2 e IL-12 son producidos preferentemente en ciertos linfocitos CD4 (*Th* o *T helper*) a los que se denominó Th1, mientras que otras, como la IL-4 e IL-5, se producen en una diferente subpoblación de linfocitos CD4 llamados Th2. Hay células con una potencialidad más amplia (Th0) que pudieran ser linfocitos aún no comprometidos. Por otra parte, se ha reservado la denominación Th3 a una subpoblación con capacidad reguladora, altamente productora de TGF β .

Las células Th1 activan linfocitos T y llevan a una reacción coincidente con la clásicamente conocida como reacción celular retardada. Es una defensa preferentemente dirigida contra antígenos intracelulares. Por el contrario, las células Th2 provocan la maduración y multiplicación de linfocitos B y el resultado final es la producción de anticuerpos. Es un tipo de defensa preferentemente dirigida contra antígenos extracelulares. El equilibrio Th1/Th2 está muy ajustado y se rompe en circunstancias conocidas. Así, durante el embarazo hay un predominio relativo Th2 y los abortos idiopáticos se asocian a una actividad Th1 elevada. Este desequilibrio explicaría por qué durante el embarazo mejoran espontáneamente algunas enfermedades inmunitarias crónicas mientras otras empeoran. El RN presenta un período de inmadurez con predominio Th2 que se corrige paulatinamente. Se cree que ciertas enfermedades son debidas a desbalances Th1/Th2. Así, en la atopia, hay un predominio Th2 que podría ser secundario a una inmadurez transitoria o a determinadas infecciones, preferentemente víricas (Figs. 4.1.2 y 4.1.3).

Función citotóxica

El complemento ejerce una importante función citotóxica, pero los linfocitos y otras células son mucho más eficaces. Las principales formas de citotoxicidad son: a) la citotoxicidad mediada por linfocitos T (CD8); b) la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (células NK); c) la citotoxicidad natural (células NK).

Citotoxicidad mediada por linfocitos CD8. Es una reacción inmunitaria en la que el antígeno es presentado por moléculas HLA-I. Se precisa un contacto cercano, célula-célula. Comienza a los 3-4 días y alcanza su máximo hacia los 10-11 días, prolongándose su acción hasta los 60-90 días. Después de destruir una célula los linfocitos CD8 quedan libres

INMUNORREGULACIÓN NORMAL

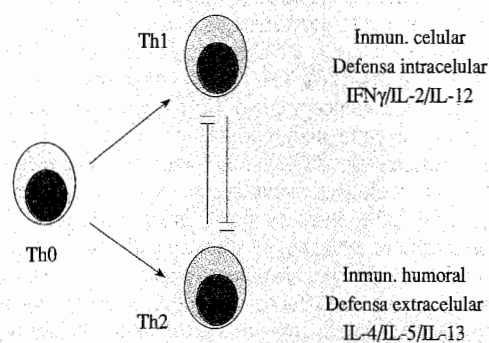


Figura 4.1.2. Los linfocitos CD4 (Th) desarrollan diferentes tipos funcionales diferenciados por el distinto patrón de citocinas que segregan. Los Th1 producen principalmente interferón γ , IL-2 e IL-12 y ponen en marcha una respuesta de inmunidad celular. Los Th2 producen IL-4, IL-5 o IL-13 y facilitan una respuesta humoral mediada por anticuerpos.

para seguir rompiendo otras y pueden multiplicarse o diferenciarse en cuyo caso, durante ese lapso de tiempo, muestran escasa capacidad funcional. Este tipo de citotoxicidad es una defensa eficaz frente al cáncer, pero también interviene en el rechazo de trasplantes y en la destrucción de células infectadas por virus, como en las hepatitis.

Citotoxicidad natural. Está mediada por células NK que tienen la morfología de linfocitos de tamaño mediano, con grandes granulaciones citoplasmáticas. Son una progenie linfoide heterogénea y muy singular que seguramente no pasa por el timo. No existe ningún marcador universal que permita identificar las células NK, siendo los más comunes el CD2 y CD57, compartido con algunos linfocitos T y, más específicamente, el CD16 y CD56. Pueden ejercer citotoxicidad de manera dependiente o independiente de anticuerpos, incluso es posible que lo realice simultáneamente la misma célula por lo que es preferible hablar de funciones y no de células. La lesión celular la provocan principalmente por medio de unas moléculas llamadas *perforinas*, parecidas al complejo final del complemento. Son activadas por el IFN γ que, por otra parte, puede ser liberado por las propias células NK, que también segregan TNF α , GM-CSF o IL-3. Su principal función es la defensa frente a células tumorales y células infectadas por virus, lo que realizan sin necesidad de previo aprendizaje.

El sistema de reconocimiento celular y activación de las células NK permaneció desconocido durante mucho tiempo. El mecanismo de la citotoxicidad no anticuerpo-dependiente se basa en una doble señal de inhibición y de activación. Sólo cuando coincida la activación, en ausencia de inhibición, las células NK reaccionarán. Presentan varios sistemas de receptores, siendo los KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) los mejor conocidos; otros son el CD94-NKG2, el CD94-NKG2A o el NKG2D. Reaccionan con moléculas HLA-I (HLA-A, B, E o G) o con moléculas MIC relacionadas también con las moléculas HLA. Las células infectadas por virus, y otras situaciones, expresan MIC y se convierten en objetivos para las células NK. Las células enfermas, tumorales o infectadas, que pierden las moléculas HLA-I también provocan su reacción. Las células NK son muy eficaces en la detección y eliminación de células infectadas y de células neoplásicas inmaduras sin moléculas HLA-I.

Citotoxicidad NK dependiente de anticuerpos. Consiste en la unión de un anticuerpo a la célula diana y, a continuación, una célula NK a dicho anticuerpo de clase IgG, siendo esta célula, y no el anticuerpo, quien destruye la célula. Esta población se identifica porque es positiva para CD16 (un receptor para FcIgG de baja afinidad). La función de las células es inespecífica, y lo que es específico es el anticuerpo, que se une al antígeno de la superficie celular. Este mecanismo actúa frente a células infectadas y neoplásicas, siempre y cuando tengan antígenos capaces de desencadenar anticuerpos.

INMUNORREGULACIÓN FETO-NEONATAL

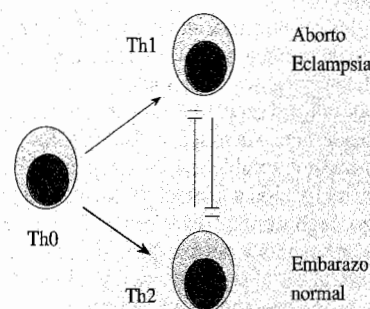


Figura 4.1.3. El equilibrio Th1/Th2 durante la vida fetal y período neonatal no es similar al del organismo adulto. En condiciones normales hay un predominio Th2 y la activación Th1 puede facilitar abortos de causa desconocida.

DEFENSA DE LAS SUPERFICIES CUTÁNEO-MUCOSAS

Defensa cutánea

Los procesos inmunitarios naturales se basan primero en la integridad anatómica y funcional de las superficies, que establecen una barrera física entre el organismo y el medio ambiente. La piel del niño es muy delicada; sin necesidad de heridas, bastan cambios funcionales del pH local para su agresión o protección, porque la acidez fisiológica producida por el ácido láctico tiene una acción antipatógena probada; lo mismo ocurre con la secreción de ciertos ácidos grasos. El papel bactericida de estos factores se afecta cuando la secreción sebácea escasea, como ocurre en el niño pequeño, o cuando disminuyen los ácidos grasos por uso de detergentes inadecuados para la higiene corporal. En la pubertad la situación se restaura, porque la secreción sebácea es más abundante y más rica en ácidos grasos, como el undecilénico y caprílico, de ahí su empleo en el tratamiento de algunas dermatopatías y la curación espontánea de ciertas micosis al llegar la madurez sexual, por el aumento de dichos ácidos.

La piel dispone también de un *sistema inmunitario específico* representado por linfocitos T cooperadores (CD4) y T citotóxicos (CD8) que se activan por antígenos que llegan a la piel y son captados por células dendríticas, células de Langerhans y otras. En condiciones normales domina la actividad cooperadora, resultando de ello una situación favorable a la producción de anticuerpos específicos. Cuando se afecta la actividad de las células de Langerhans, p. ej., a consecuencia de intensas radiaciones ultravioleta o solares, la función cooperadora, mediada por células CD4, también se ve alterada.

Los *queratocitos* son otra población defensiva que además de abastecer de queratina la capa córnea, segregan un factor que, contribuye a la maduración de los linfocitos T cutáneos. Asimismo, cuando hay un estímulo antigénico, los queratocitos producen interleucina-1 (IL-1), estimuladora de los linfocitos que, a su vez, producen IL-2 con alta capacidad proliferativa. Estos linfocitos emigran a los ganglios linfáticos regionales, distribuyéndose por todo el organismo. Al conjunto de estos componentes del sistema inmunitario de la piel se le denomina SALT (*skin associated lymphoid tissue*), para distinguir del MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*); existen en adenoides, amígdalas, placas de Peyer y apéndice.

Defensa de las mucosas

Las bacterias patógenas tienen moléculas de adhesión que les permiten fijarse a las superficies de las mucosas, como primer e imprescindible paso para la invasión tisular. Comienzan con una unión laxa, mediante moléculas hidrófobas, tanto de las bacterias, como del epitelio y luego, de una manera más firme, mediante receptores específicos de las propias células para antígenos de superficie bacteriana. Estas adhesinas son diferentes en gérmenes grampositivos (complejos iónicos de ácido

lipoteicoico) y en gramnegativos (fimbrias). Los receptores para moléculas bacterianas se distribuyen de manera desigual por las diferentes mucosas, de ahí la afinidad que tienen unos microorganismos para con unos u otros órganos.

Gran parte de los mecanismos defensivos de las mucosas son *naturales*, como el flujo de secreciones, el barrido ciliar respiratorio, el peristaltismo intestinal, la rápida descamación epitelial y el antagonismo bacteriano ejercido por la flora saprófita. En general, todos ellos interfieren en la adherencia bacteriana a la mucosa. Además, las secreciones mucosas contienen compuestos solubles que se acoplan a las adhesinas bacterianas, impidiendo su fijación a la mucosa. Incluso hay alimentos, como el germen de trigo, legumbres, frutos secos, que poseen *lectinas bloqueadoras* de las adhesinas y permanecen durante largo tiempo en la mucosa bucal, mezclada con la saliva, ejerciendo una protección local. La leche humana posee sustancias, no determinadas, que ejercen una acción similar, independientemente de la IgA secretora. Otra molécula, la *fibronectina*, compite con las adhesinas del estafilococo áureo y de diversos estreptococos. Por consiguiente, en la defensa mucosa es fundamental la *integridad anatómica*, que, sin embargo, a menudo se ve alterada por la retención de secreciones, como en la mucoviscidosis o en los abusos de antitusivos, por la pérdida de la función ciliar, ya sea de origen infeccioso o farmacológico, por edema, por ausencia o perturbación de la secreción normal o por lesión anatomofuncional celular a consecuencia de carencias nutritivas, antibioterapia, etc.

Las mucosas poseen un *sistema específico de defensa* mediado por anticuerpos producidos en la propia mucosa. Son inmunoglobulinas IgG, IgM, IgE pero, muy especialmente, IgA. La IgA se sintetiza en las células plasmáticas de la submucosa y se liberan en forma de dímeros unidos por la llamada pieza J (*joint*) que también se origina en la misma célula. En su camino hacia la luz intestinal contactan con las células epiteliales de la mucosa, donde se unen a una glicoproteína que es la pieza secretora (PS) que le transporta hasta la luz. Así pues, en las secreciones hay IgA secretora (IgAs), que es una macromolécula estable de elevado peso molecular (385.000), capaz de resistir la actividad enzimática de las secreciones intestinales. Por el contrario, la IgA de tipo monomérico pasa a la circulación general. También se forma IgM polimérica (pentámero) con pieza J, pero su importancia en las secreciones es menor y sólo tiene valor vicariante en las deficiencias de IgA, en cuyo caso es capaz de fijar PS y pasar, de forma compensadora, a las secreciones. Precisamente en los niños con una deficiencia local de IgA, aunque sea transitoria, se cree que hay mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas mediadas por IgE.

La IgAs aparece en las *secreciones externas* en cantidad variable pero, sobre todo, abunda en el calostro, con destacada capacidad funcional. Es interesante que los linfocitos de la submucosa digestiva, estimulados por antígenos alimentarios o infecciosos, emigran por vía linfática hasta depositarse en la glándula mamaria donde producen similares anticuerpos IgAs, que pasan al intestino del niño, proporcionándole protección pasiva frente a los mismos microorganismos que la madre tiene en su intestino.

Función de la IgAs. La IgAs reacciona específicamente contra bacterias y virus intestinales, como otros tipos de inmunoglobulina pero, a dife-

rencia de la IgG o IgM, no activa el complemento y no causa bacteriólisis. Es útil porque, al recubrir las bacterias, impide su adhesión a la mucosa intestinal o respiratoria, paso necesario para que ocurra la invasión e infección. Más recientemente se demostró que esta unión ya puede ocurrir en el interior del epitelio, antes de ser liberada a la luz intestinal. Finalmente, en roedores la IgA dimérica (IgAd), sea o no secretora, se une a los antígenos circulantes y el inmunocomplejo (IgAd-Ag) es captado en los hepatocitos, que funcionan como un importante mecanismo de depuración. En el humano este mecanismo también funciona, pero tiene menor relevancia. Se deben usar medidas terapéuticas que no dañen la integridad anatómica y funcional de las mucosas, p. ej., con una adecuada elección de la medicación antitusiva, sedante, mucolítica o antibiótica, pues su empleo abusivo causa alteraciones sobre la mucosa respiratoria. Se evitarán carencias vitamínicas, en especial vitamina A, que tiene acciones beneficiosas sobre la integridad del epitelio y la inmunidad natural (véase cap. 11.12).

Barrera hematoencefálica. En cierto grado, la barrera hematoencefálica es, para el SNC, el equivalente a la barrera descrita de las superficies. Su afectación anatómica o funcional facilita las agresiones neurológicas. El SNC está protegido por una doble cubierta anatómica: la caja del cráneo y canal vertebral y las meninges. Funcionalmente, el mecanismo de barrera está facilitado por la baja capacidad que tiene el endotelio de los vasos cerebrales para expresar moléculas de adhesión, imprescindibles para la llegada de células inflamatorias sanguíneas. Aparte los puntos comunes con los demás aspectos de las inmunidades específica e inespecífica, la barrera "sangre-cerebro" le presta una nueva defensa, sobre la que se insistirá a propósito de la fisiopatología de las infecciones meníngeas. En el RN este mecanismo de barrera es inmaduro y por ello tiene un alto riesgo de infecciones meníngeas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001.
- Blanco Quirós A. El desarrollo inmunitario y su influencia sobre las particularidades de las infecciones en el niño. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 7-13.
- Blanco Quirós A. Exploración de la inmunidad. En: Galdó A, Cruz M. Tratado de Exploración Clínica en Pediatría. Barcelona: Ed. Masson, 1995.
- Blanco Quirós A. Fisiología y desarrollo de la inmunidad. En: M Cruz et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 143-6.
- Blanco Quirós A, Muñoz López F, Martín Mateos MA. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas. En: M. Cruz. Colección de Terapéutica Pediátrica. Barcelona: Ed. Espaxs, 1999.
- Ogra PL. Mucosal immunology. 2ª ed. Nueva York: Academic Press, 1999.
- Delves P, Roitt I. The Immune system. *Lancet* 2000; 343: 37-49.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Inmunología. 5ª ed. Madrid: Harcourt, 2000.
- Regueiro JR et al. Inmunología, biología y patología del sistema inmune. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2002.
- Sánchez E, Orozco G, Martín J. Toll-like receptors and human pathology. *Inmunología* 2004; 23: 328-38.

4.2 Exploración del estado inmunitario

A. Blanco-Quirós, F. Lorente-Toledano

Una correcta exploración de la inmunidad exige previamente una detallada valoración clínica y semiológica. Las determinaciones analíticas que pueden realizarse son excesivas y muy costosas en tiempo y medios. Por ello, es necesario hacer una orientación diagnóstica basada

en la clínica y luego una priorización de las pruebas analíticas. El diagnóstico empezará por una anamnesis bien dirigida, prestando especial atención a los antecedentes familiares, pues hay numerosas deficiencias de base genética y con diferentes patrones de herencia. Luego se realizará una atenta exploración clínica, valorando los hallazgos patentes y la posible existencia de una infección oculta. Entre las pruebas complementarias, una prueba tan sencilla como es un recuento y fórmula leucocitaria en sangre de cordón ya ofrece una relevante información ante la sospecha de inmunodeficiencia.

ANAMNESIS

Las inmunodeficiencias congénitas se pueden sospechar por muchas circunstancias, como son familiares muertos en edad temprana, existencia en la familia de anomalías inmunitarias, autoinmunes, neopla-

sias frecuentes o precoces, etc. La consanguinidad apoya una herencia recesiva. En los antecedentes personales se buscarán datos referentes al embarazo, desarrollo pondero-estatural, tolerancia a las vacunas habituales, o infecciones previas, precisando la duración, repetición, respuesta terapéutica y la edad de inicio de las mismas.

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias se transmiten de acuerdo a un patrón monogénico. La herencia autosómica recesiva (AR) es la más frecuente, pero hay también formas ligadas al cromosoma X y alguna, pocas, de tipo autosómica dominante (AD). En ciertas formas, como la deficiencia aislada de IgA, hay distintos tipos de herencia lo que prueba su heterogeneidad. También existen casos sin herencia conocida y otros, como el síndrome de DiGeorge, habitualmente debidos a una delección cromosómica. En otras enfermedades de base inmunitaria, la herencia es poligénica con influencia ambiental, lo que dificulta la valoración familiar. Algunas muestran una fuerte asociación con antígenos HLA, como ciertas artritis crónicas, lo que proporciona interés diagnóstico y pronóstico. Por la frecuencia del patrón AR, será importante descartar la existencia de consanguinidad paterna y de anomalías citadas entre los primos del niño.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

El primer objetivo es obtener datos que enfoquen el diagnóstico clínico. En segundo lugar, es importante reconocer las consecuencias que las infecciones repetidas están ocasionando al niño.

Somatometría y nutrición

Los datos de crecimiento y estado nutritivo son importantes en los niños con posible alteración inmunitaria, particularmente en ciertas inmunodeficiencias que cursan con deterioro progresivo. El hipocrecimiento es común. La afectación se relaciona con la gravedad de las infecciones, particularmente las gastrointestinales, pero también influyen otros factores. La desnutrición y el hipocrecimiento llegan a ser desproporcionadamente intensos, aunque la dieta sea correcta. Una malabsorción siempre es posible. La deficiencia de disacaridasas es típica de las inmunodeficiencias combinadas y la celíaca de la deficiencia de IgA. También las parasitosis intestinales, p. ej., por *Giardia lamblia*, pueden afectar al estado nutritivo. Aunque la desnutrición hipocalórica domine la semiología, signos específicos por defecto de vitaminas o de minerales también pueden estar presentes.

Exploración de los órganos linfoides

Siempre es útil delimitar el tamaño del tejido linfóide, descartar una esplenomegalia, palpar atentamente las cadenas ganglionares, especialmente en cuello, axilas e ingles; determinar la ausencia o presencia de las amígdalas y adenoides, etc. La exploración clínica se complementará con estudios de imagen, pudiendo evidenciarse la ausencia de sombra tímica en el mediastino. Es un dato de valor en el período neonatal.

Semiología de piel y mucosas

Las manifestaciones cutáneo-mucosas son frecuentes y particularmente relevantes en las deficiencias inmunitarias. Algunos hallazgos tienen un valor diagnóstico definitivo, como la dermatitis atópica en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Con menor especificidad también se puede observar en alteraciones del quimiotactismo y fagocitosis. Las lesiones tienen la misma distribución corporal y apariencia que las halladas en los niños no-inmunodeficientes, pero se sobreinfectan fácilmente. En la enfermedad de Leiner puede haber una intensa dermatitis seborreica. La ictiosis es frecuente en alteraciones del quimiotactismo como el síndrome de hiper IgE. Las telangiectasias son parte constituyente del síndrome de ataxia-telangiectasia y, en fases precoces, hay que buscarlas en las conjuntivas bulbares, luego aparecerán también en pabellones auriculares, mejillas, nuca, frente y, en general, en partes descubiertas de la piel. El edema angioneurótico es característico de la deficiencia de inhibidor del factor C1 del complemento. Su aspecto es semejante al presentado por enfermos sin deficiencia del complemento.

Está descrita la asociación de anomalías del cabello con inmunodeficiencias. Así los enfermos de síndrome de Job son frecuentemente peli-

rosos y, en el síndrome de Chediak-Higashi, el cabello es claro, casi albino. En la "hipoplasia cartílago-pelo", el cabello es escaso, fino y quebradizo, acompañado de deformidades por anomalías esqueléticas. Todavía hay muchas otras anomalías cutáneas descritas en asociación con inmunodeficiencias como lesiones lúpicas, vasculitis, incontinencia pigmenti, vitiligo, verrugas, etc.

Otras manifestaciones clínicas asociadas. En la exploración de un enfermo inmunológico es posible encontrar manifestaciones propias de numerosas enfermedades que prácticamente cubren todos los campos de la semiología y que no pueden ser detalladas aquí, pero sí recordarlas. **Alteraciones digestivas:** celíaca y cuadros malabsortivos, hiperplasia nodular linfóide, gastritis autoinmune. **Alteraciones neurológicas:** ataxia y disartria, retraso mental, encefalitis por virus lentos. **Endocrinopatías:** hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, enanismo hipofisario, disgenesia gonadal, endocrinopatía múltiple autoinmune. **Metabolopatías:** asociación especial con defecto del metabolismo de las purinas y lesiones esqueléticas. Alteración de los aminoácidos ramificados con cetosis y convulsiones. Déficit de transcobalamina II, malabsorción y anemia megaloblástica. **Conectivopatías adquiridas:** con todo tipo de cuadro clínico, como LES, artritis idiopática juvenil o dermatomiositis.

ESTUDIOS DE IMAGEN

En las alteraciones inmunitarias hay signos radiológicos causados por la propia inmunodeficiencia o secundarios a las infecciones. Generalmente no tienen suficiente valor diagnóstico propio y deben interpretarse en el conjunto de todos los hallazgos.

Apariencia radiológica del tejido linfóide

La ausencia de sombra tímica en un RN, como se dijo, es un signo de presunción de deficiencia inmunitaria. Se detecta en una radiografía lateral del mediastino anterior. La exploración tiene más valor cuanto más precozmente se realice ya que, después de los 3 días de vida, puede desaparecer el timo, si hay infecciones o tratamientos con corticoides. Las adenoides, vistas en una proyección lateral del cavum, también tienen valor semiológico. Faltan en deficiencias graves, tanto celulares como humorales aunque, al ser un órgano linfóide periférico, su ausencia no es valorable hasta los 6-8 meses de edad.

Signos radiológicos pulmonares

Son alteraciones secundarias a las infecciones del pulmón y varían según el patógeno y su localización. Muchos enfermos con defecto de anticuerpos, incluida la IgA secretora, tienen bronquitis de repetición que terminan por complicarse con bronquiectasias visibles por broncografía y, mejor, por TC. También son comunes las atelectasias, localizadas en cualquier campo y secundarias a la inflamación o a secreciones y, excepcionalmente, a adenopatías. Las inmunodeficiencias celulares fácilmente se complican con infecciones por *Pneumocystis carinii* y otros gérmenes, ocasionando neumonías con imagen reticular. Por el contrario, las infecciones por bacilo tuberculoso y las becegeítis presentan patrón miliar, lo mismo que el virus del sarampión, pero en este último caso el grano es más grueso y confluyente. En la granulomatosis crónica la afectación pulmonar es común y precoz. Las imágenes, abigarradas y difusas de los granulomas se diferencian de la neumonía estafilocócica cuando hay lesiones calcificadas o granulomas localizados en los huesos, p. ej., en las mismas costillas.

Radiología digestiva

En ciertas deficiencias, como ausencia de IgA, son frecuentes las adenopatías, apareciendo en la radiografía digestiva como una hiperplasia nodular linfóide. Generalmente están en íleo terminal pero también en el colon. Se cree que son debidas a estímulos intestinales repetidos en un organismo con respuesta inmunitaria incompleta. En la granulomatosis crónica también son frecuentes las lesiones en el hígado, que pueden estar calcificadas. Hay alteraciones muy variadas, desde abscesos subfrénicos y perianales, a granulomas del antro pilórico con la repercusión radiológica que le es propia.

Cuadro 4.2.1. Sistemática para el estudio de la función inmune

<i>Anomalia sospechada</i>	<i>Prueba de rutina</i>	<i>Confirmatoria</i>
Inmunidad celular	Número de linfocitos Pruebas cutáneas	Número de linfocitos T y subclases Respuesta a mitógenos Histología
Síntesis de anticuerpos	Inmunoglobulinas séricas Isohemaglutininas	Número de linfocitos B Respuesta a los antígenos Biopsia ganglionar
IgA en mucosas	IgA sérica	IgA secretora
Fagocitosis	Número neutrófilos y morfología	Médula ósea Metabolismo oxidativo Estudios funcionales
Complemento	C3 y C4 CH50	Otros factores del complemento Estudios funcionales

Alteraciones esqueléticas

Los hallazgos radiológicos óseos son de etiología y características variadas. Puede haber osteomielitis infecciosas, siempre graves y ricas en semiología. En el síndrome de Bruton es común la artritis idiopática juvenil, con derrame, osteoporosis periarticular, erosiones del cartílago y pinzamientos articulares. Hay inmunodeficiencias con lesiones esqueléticas propias, no estando claro su mecanismo productor. La primera fue descrita por Mac Kusic con el nombre de "hipoplasia cartílago-pelo"; luego se publicó otra forma parecida a la acondroplasia, con acortamiento diafisario de las extremidades. En las inmunodeficiencias por defecto de adenosín deaminasa son frecuentes y característicos los ensanchamientos metafisarios pseudorraquíuticos en extremidades y en costillas, junto con deformidades del isquion. Una vez descartado el raquitismo, y ante un paciente con infección repetida, estos hallazgos pueden resultar muy sugerentes para hacer un diagnóstico correcto.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La valoración exacta del estado inmunitario habitualmente precisa el apoyo del laboratorio. Algunas pruebas son sencillas e informativas, pero otras son más complejas y caras. Además de la limitación económica, hay estudios difíciles de homogeneizar y que únicamente son informativos cuando se realizan por especialistas y con cierta frecuencia. Por todo ello es aconsejable dividir las pruebas de laboratorio en aquellas de uso rutinario y en pruebas especiales (Cuadro 4.2.1).

EVALUACIÓN DE LOS LINFOCITOS B

Pruebas de rutina o cribado

Cuantificación de inmunoglobulinas. Ante la sospecha de una deficiencia de la síntesis de anticuerpos, en primer lugar hay que cuantificar las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM y, en su caso, IgE). Es importante conocer los valores normales para la edad del niño, las unidades empleadas y también la técnica utilizada. Lo ideal es disponer de patrones propios de normalidad.

Determinación de IgA secretora. Puede ser útil en las infecciones de mucosas respiratorias o digestivas. Su interpretación es más engañosa que la de la IgA sérica, ya que la concentración de la secreción, p. ej., saliva, puede variar; para evitarlo es recomendable compararla a otra proteína como la albúmina. Otro problema se debe a que el tamaño de la IgAs es mucho más variable que el de la IgA sérica y se deberían usar patrones de IgAs, generalmente no disponibles. Cuando no se cumplan estas condiciones es preferible considerar los resultados únicamente como semicuantitativos.

Presencia de anticuerpos específicos. Lo más exacto es inmunizar al niño con un antígeno determinado y hacer una determinación previa y otra posterior. Esto obliga a esperar unos días; por ello suelen determi-

narse ciertos anticuerpos habituales, como pueden ser las isohemaglutininas anti-A o anti-B (IgM), el título de ASLO, las aglutininas frías, prueba cutánea de Schick, anticuerpos frente a vacunas rutinarias, como polio, DPT, sarampión, etc. Es necesario investigar simultáneamente varios anticuerpos, especialmente si el niño es pequeño, porque podría no estar todavía sensibilizado a alguno de ellos.

Pruebas especiales

Cuantificación de los linfocitos B. Aunque en su momento se usaron métodos sencillos y baratos, como formación de rosetas con hematies, los actuales se basan en anticuerpos monoclonales. Habitualmente se utilizan los marcadores CD19 y CD20 para cuantificar los linfocitos B. Sin embargo, no es una determinación muy rentable ya que, excepto en el síndrome de Bruton y alguna inmunodeficiencia muy grave, las alteraciones numéricas aparecen en pocas situaciones. Tampoco la cuantificación de subpoblaciones B aporta demasiada información.

Subclases de inmunoglobulinas. Los defectos de alguna subclase de IgG son bastante frecuentes y pueden asociarse a infecciones de repetición especialmente bronquiales. Sin embargo, para interpretar los hallazgos, es necesario conocer los valores normales para la edad y saber que un porcentaje considerable de personas normales tienen deficiencias de alguna subclase de IgG, especialmente IgG2 e IgG4, sin repercusión clínica. La valoración en niños menores de 4 años tiene poca fiabilidad. Además hay casos con ausencia cuantitativa de IgG2, pero que responden correctamente contra antígenos polisacáridos. Por esto, para valorar las subclases de IgG no basta cuantificarlas sino hacer pruebas funcionales con estímulos proteicos y polisacáridos.

Células formadoras de anticuerpos. A lo largo de los años se fueron ideando diferentes técnicas para cuantificar el número de células o de colonias de células formadoras de anticuerpos frente a un determinado antígeno. Todas son bastante laboriosas. Ahora se dispone de un sistema ELISPOT automatizado, con tecnología similar al ELISA, que es más sencillo, pero siempre precisando un grupo control.

Biopsia ganglionar. La estructura histología de los ganglios linfáticos también ofrece una importante información, especialmente cuando el estudio inmunohistoquímico se hace tras una estimulación antigénica y se emplean anticuerpos monoclonales marcados.

EVALUACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Pruebas de rutina o cribado

Recuento de linfocitos. La linfopenia se presenta fundamentalmente en ciertas formas de inmunodeficiencia combinada y grave pero es una prueba poco discriminativa. En las técnicas rutinarias se deberán contar sólo los pequeños linfocitos sin incluir erróneamente los monocitos en el recuento.

Pruebas cutáneas tardías. En niños mayores, una prueba cutánea de lectura tardía (48 y 72 h) con 0,1 mL de *Candida* diluida al 1/1.000 y repetida al 1/100 cuando sea negativa, es la forma más simple de valoración general de los linfocitos T. Las reacciones de hipersensibilidad tardía no se desencadenan cuando los linfocitos T no funcionan. La negatividad puede ocurrir también cuando el fallo del quimiotactismo inflamatorio radica en otras células. En lactantes y niños pequeños puede que todavía no estén sensibilizados contra el antígeno aplicado, lo que daría un resultado falsamente negativo. Por ello se recomienda usar una batería de antígenos comunes como *Candida*, *Trichophyton*, PPD, estreptoquinasa-estreptodornasa, antígenos del estafilococo y de parotiditis.

Pruebas especiales

Recuento de linfocitos T y subpoblaciones. Un método sencillo de cuantificación fue la formación de rosetas con hematies de carnero. Normalmente se hace con anticuerpos monoclonales (CD2, CD3, CD4, CD8, CD43) y citometría de flujo que también permiten cuantificar las subpoblaciones. Además, estos aparatos permiten emplear simultáneamente

más de un marcador, identificando así las células que reúnen varios. No siempre existe una buena correlación entre el número de células y su función, por lo que los recuentos, siguen presentando limitaciones.

Estimulaciones linfocitarias. Los linfocitos pueden ser cultivados en presencia de diferentes factores estimulantes. El estímulo ocurre a través del receptor de las células T (TCR). El más clásico es la fitohemaglutinina (PHA), pero también uno de los menos específicos porque actúa globalmente sobre todos los linfocitos T. La concanavalina A se cree que actúa preferentemente sobre las células supresoras. Otros mitógenos, como la *Phytolacca americana* o *pokeweed* (PWM), estimulan los linfocitos B, pero sólo en presencia de una función T normal. Más específica es la activación con linfocitos de otro individuo (cultivo mixto de linfocitos) con antígenos como PPD, *Candida*, o con alérgenos. La respuesta se valora por la incorporación celular de timidina, necesaria para la mitosis o por la síntesis de determinadas citocinas.

Producción de linfocinas. Cuando son activados, los linfocitos liberan diferentes factores que participan en la respuesta inmune, como interleucinas, interferón, factores quimiotácticos y de crecimiento. Pueden ser cuantificados antes del estímulo, situación basal, y tras dosis crecientes, en cultivos más o menos prolongados. La información es muy interesante, pero difícil de interpretar en situaciones clínicas.

EVALUACIÓN DE LA FAGOCITOSIS

Tras la agresión por microorganismos hay un período de dos a cuatro horas en el que actúan las células fagocíticas llegadas al lugar. Sin embargo, los pacientes con deficiencia cuantitativa o cualitativa de los leucocitos desarrollan infecciones que afectan sobre todo a piel y mucosas, fundamentalmente ocasionadas por bacterias y hongos.

Son múltiples los procesos que de manera secundaria pueden afectar a las células fagocíticas induciendo en unos casos disminución intensa del número (neutropenias) y, en otros, alteraciones por exceso o por defecto de sus funciones: adherencia, movilidad, quimiotaxis, fagocitosis o actividad bactericida. Al contrario, las alteraciones congénitas de las células fagocíticas son más raras. El estudio de la fagocitosis incluye pruebas de rutina y exploraciones complejas, todas encaminadas a valorar sus diferentes funciones (véase cap. 18.8).

Pruebas de rutina o cribado

Cuantificación celular. El estudio se inicia con una cuantificación del número de leucocitos, un recuento diferencial y un estudio morfológico de los neutrófilos y monocitos. Valores inferiores a 2.000 leucocitos/microlitro o superiores a 12.000 se consideran anormales. El recuento es particularmente importante en el caso de neutropenias, tanto en las formas congénitas (síndrome de Kostmann y agranulocitosis genética infantil) donde se encuentran cifras inferiores a 200 neutrófilos/microlitro, como en la neutropenia cíclica donde estos valores se observan sólo en períodos de 3 a 10 días, y cada 21 días. Además, en la neutropenia congénita grave se aprecia en MO un bloqueo en la diferenciación de promielocitos a mielocitos y a nivel genético hay mutaciones en el gen GCSFR. En la neutropenia cíclica se ha hallado cierta alteración en la elastasa 2 de neutrófilos. Hay que tener en cuenta que una neutropenia puede observarse en otras inmunodeficiencias congénitas como el síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, alguna forma combinada grave e incluso en algún defecto del complemento. En sentido contrario, un elevado número de leucocitos ocurre en pacientes con deficiencia de moléculas de adhesividad del tipo 1 (LAD 1), pudiendo alcanzar cifras entre 20.000 y 40.000 leucocitos/microlitos, incluso en ausencia de infección.

Estudios morfológicos. Junto a la cuantificación de los neutrófilos y monocitos se debe estudiar su morfología, ya que ciertas anomalías del núcleo o la presencia de gránulos intracitoplasmáticos hacen sospechar alteraciones funcionales. Tal es el caso del síndrome de Chediak-Higashi en el que hay gránulos intracitoplasmáticos gigantes o en el caso de pacientes con defectos de gránulos secundarios en los que se aprecian núcleos

bilobulados o arriñonados. En unos y otros casos pueden apreciarse defectos en las funciones de movilidad, adherencia y quimiotaxis.

Cribado de enfermedad granulomatosa crónica infantil. Ante una sospecha clínica por infecciones reiteradas en la piel o mucosas, abscesos y adenopatías, se debe estudiar el metabolismo oxidativo de los fagocitos, como cribado de una enfermedad granulomatosa crónica (véase cap. 4.3). Una técnica clásica y sencilla fue el *test de nitro azul de tetrazolium* (NBT). Se basa en la reducción durante la actividad metabólica de los fagocitos del nitro azul de tetrazolium, sustancia incolora, transformándola en formazán, de fuerte color azulado, lo que no ocurre en los enfermos con enfermedad granulomatosa crónica. Aproximadamente el 90% de los fagocitos normales reducen el NBT mientras que en los enfermos sólo ocurre en el 1%. En los portadores heterocigotos de la enfermedad la reducción se produce en un 50%. La reducción de NBT se puede valorar de varias formas: simplemente observando al microscopio óptico las manchas de formazán en el citoplasma de fagocitos, estimulados o no, en una extensión sanguínea o, de manera más sofisticada, extrayendo el formazán de las células y realizando una espectrofotometría. Un test más rápido y preciso es utilizar *citometría de flujo y reducción de la dihidro-rodamina* (DHR). La quimioluminiscencia sirve para explorar la actividad metabólica de los fagocitos porque, durante la fagocitosis, los neutrófilos y monocitos normales producen luminiscencia en niveles proporcionales a los derivados de oxígeno liberados y, por tanto, a la actividad bactericida. Otras técnicas son la cuantificación de la yodinación basada en que halógenos como el yodo se unen a la mieloperoxidasa en presencia de peróxido de hidrógeno; o la cuantificación de derivados metabólicos, como glucosa, consumo de oxígeno, superóxido, oxígeno simple y peróxido de hidrógeno.

Estudios especiales

Actividad bactericida. Sin duda la prueba definitiva, aunque con cierta dificultad, es la valoración biológica de la actividad bactericida de las células fagocíticas. Para ello se incuban fagocitos con microorganismos, como el estafilococo, y se valora su viabilidad a diferentes tiempos. En los controles normales a los 120 minutos siguen vivos menos del 10% de los microorganismos, mientras que en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica persisten más del 50%. Ciertas modificaciones de la técnica permiten distinguir la capacidad de muerte intracelular y extracelular, así como valorar la fagocitosis propiamente dicha y las funciones de opsonización.

Estudios de moléculas de adhesividad. Ante una clínica compatible con deficiencia de moléculas de adhesividad (onfalitis, retraso en la caída del cordón umbilical, sepsis), se deben cuantificar estas glicoproteínas en la membrana de los granulocitos. Se hace por citometría de flujo con anticuerpos monoclonales específicos. Cuando hay deficiencia de adhesividad tipo 1 (LDA 1), tanto las moléculas CD11b, CD11c (CR3, Mac1), como la CD18, cadenas alfa y beta del antígeno 1 (LF1), están disminuidas. Cuantificar el grado de deficiencia de la molécula LFA 1 permite distinguir las formas clínicas moderadas de las graves. Para diagnosticar el defecto de tipo 2 (LAD 2) se valoran las moléculas CD15 (sialyl Lewis X) y CD62 (L-selectin). La activación de los leucocitos con ionóforo de calcio, previa a la citometría, aumenta la expresión de estas glicoproteínas y magnificará las diferencias en los pacientes.

Valoración de la movilidad y quimiotaxis. Inicialmente se usó la ventana cutánea de Rebuck basada en erosionar la piel y colocar encima un cubreobjetos que se quita a diferentes tiempos, y se tiñe para determinar el número y morfología de las células que llegan. Posteriormente se utilizaron cámaras de Boyden y placas de agarosa. Las cámaras de Boyden constan de dos compartimentos separados por filtros de nitrocelulosa con poros de diferente tamaño de diámetro. En la cámara superior se depositan las células y en la inferior sustancias inertes, para la movilidad espontánea, o quimiotácticas, para valorar la quimiotaxis. Tras un tiempo de incubación y tinte de los filtros se mide la distancia recorrida por las células fagocíticas desde la cara superior del filtro. Como sustancias quimiotácticas se emplean endotoxinas, suero activado por zymosan o complejos antígeno-anticuerpo. Esta técnica valora tanto la función de movilidad y quimiotaxis de las células, como la generación

de sustancias quimiotácticas por parte del paciente en estudio. En la técnica con placas de agarosa se depositan las células en uno de los pocillos y, a cierta distancia, las sustancias atrayentes, midiéndose la distancia recorrida por las células tras un tiempo de incubación.

Valoración de la fagocitosis. Se estudia incubando células fagocíticas con diferentes partículas o bacterias, previamente opsonizadas y visualizando tras un tiempo de incubación la interiorización de las mismas. Defectos de fagocitosis pueden ser inherentes a una alteración intrínseca de las células o a un fallo en la opsonización de las partículas.

Estudios enzimáticos. Entre las enzimas cuyos defectos causan anomalías de las células fagocíticas están la NADPH-oxidasa, la mieloperoxidasa, la fosfatasa alcalina y la G6PD. Los niveles de estas enzimas pueden ser cuantificados en laboratorios especializados. La mieloperoxidasa se encuentra en los gránulos primarios de neutrófilos y monocitos y reacciona con el peróxido de hidrógeno y halógenos, formando un compuesto trimolecular altamente bactericida. Su deficiencia es relativamente común ya sea en la forma parcial o en la completa. En este último caso hay cierta limitación en la acción bactericida de los fagocitos, si bien en pocos pacientes la susceptibilidad a infecciones está realmente aumentada (véase cap. 4.3).

EXPLORACIÓN DEL COMPLEMENTO

Capacidad hemolítica. La exploración del sistema de complemento debe iniciarse con la valoración de su actividad hemolítica total (CH50) por la vía clásica, la vía alternativa y por la vía de las lectinas. Si la capacidad hemolítica es normal significa que, tanto los componentes de las diferentes vías de activación como del complejo de ataque de membrana, son normales. Se basa, cuando la activación es por vía clásica, en la lisis del 50% de hematíes de carnero en presencia de anticuerpos antiematíes y del complemento contenido en el suero a analizar. Si está disminuida o ausente, indica una ausencia o gran disminución de cualquiera de los componentes. Cuando falta uno de los componentes de C1 a C8, el valor CH50 será del 0%, mientras que si la deficiencia es del C9, las hemólisis suelen ser de un 50% de lo normal. Con determinadas variantes técnicas se explora la actividad hemolítica iniciada por las vías de lectinas y alternativa (véase cap. 4.4.).

Cuantificación de componentes. La cuantificación, con anticuerpos específicos, de los componentes del complemento se hace por métodos inmunoquímicos, como nefelometría, inmunodifusión radial, RIA y ELISA. Como muchas de las moléculas del complemento son reactivas de fase aguda, su consumo puede estar enmascarado por aumento de su producción. Por ello es conveniente cuantificar los fragmentos producidos durante la activación. La valoración de los niveles de C4 y C2 da idea de la situación de la vía clásica de activación. Niveles bajos de estos componentes indican una activación del complemento por inmunocomplejos. El C3 es un lugar común de activación de las vías clásica y alternativa. La coincidencia de niveles normales de C4 y bajos de C3, harían pensar en una activación de la vía alternativa. En deficiencias del factor I o H hay un alto consumo de C3 y los valores de actividad hemolítica suelen ser inferiores a lo normal.

Inhibidor de C1. Puede cuantificarse por métodos inmunoquímicos, pero encontrarlo en valores normales no excluye su alteración, por lo que también es necesario estudiarlo funcionalmente. También se puede evidenciar la existencia de anticuerpos contra el inhibidor del C1 por técnicas de ELISA.

PRUEBAS GENÉTICAS

Los estudios de mutaciones genéticas generalmente se realizan cuando ya el diagnóstico inmunológico es conocido o cuando existen antecedentes familiares. Ya se han identificado los genes implicados en la mayor parte de las inmunodeficiencias primarias, lo que facilita el diagnóstico

Cuadro 4.2.2. Inmunodeficiencias primarias cuyas genopatías han sido identificadas

<i>Deficiencia inmunitaria</i>	<i>Gen (localización)</i>
Deficiencia de síntesis de anticuerpos	
<i>Agammaglobulinemia</i>	
• Ligada a X	BTK (Xq21.3)
• AR	IGHM (14q32); IGLL1 (22q11.22); BLNK (10q23.22); CD79A, CD179B
<i>ID variable común</i>	
• AR	ICOS
<i>Síndrome de hiper IgM</i>	
• Ligado a X	CD40L (Xq27)
• AR	AICDA, UNG
Deficiencias combinadas	
<i>ID combinada y severa (IDCS), por fallo de:</i>	
• Señal de citocinas	
– Ligada a X	IL2RG (Xp13)
– AR	IL2RA, IL7RA, JAK3 (19p13.1)
• Molécula TCR	
– AR	PTPRC, CD3G, CD3E, ZAP70 (Sq12)
• Recombinación de TCR	
– AR	RAG1 (11p13); RAG2 (11p13)
• Vía de los nucleótidos	
– AR	ADA (20q13); PNP (14q13)
• Expresión de MHC-II	
– AR	CIITA (16p13); RFXAP (13q); RFX-5 (1q21)
• Molécula TLR	
– AR	IRAK4
<i>Síndrome de Wiskott-Aldrich</i>	
• Ligado a X	WASP (Xp11.22)
<i>Ataxia-telangiectasia</i>	
• AR	ATM (11q22.3); NBS1 (8q21); MRE11A del22q11
<i>Síndrome de DiGeorge</i>	
<i>Síndrome de hiper-IgM</i>	
• Ligado a X	TNFSF5 ó CD40L (Xq27); IKBKG
• AR	TNFRSF5
<i>Síndrome linfoproliferativo</i>	
• Ligado a X	SH2D1A (Xq25)
• AD	FAS (AP01) (21q22-q23)
Otras deficiencias	
<i>Fallos del eje IFNγ- IL-12</i>	
• AR	IGNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, STAT1
<i>Síndrome poliglandular autoinmune</i>	
• AR	AIRE (21q22.3)
<i>Fallo de células NK (CD16)</i>	
• AR	FCGR3A
<i>Granulomatosis crónica</i>	
• Ligada a X	gp91phox (Xp26)
• AR	p22-phox (16q24); p47-phox (7q11.23); p67-phox (1q25)
<i>Deficiencia de properdina</i>	
• Ligada a X	PFC Xp11
<i>Chediak-Higashi</i>	
• AR	CHS1 (1q42-q43)
<i>Defecto de adhesión (LAD-1)</i>	
• AR	CD18 (21q22.3)

Modificado de TA Fleisher, 2004.

(Cuadro 4.2.2). Además, el estudio genético permite diferenciar las formas clínicas de diferente intensidad y establecer un pronóstico más exacto de ellas. Algunas enfermedades, como la enfermedad granulomosa crónica, la agammaglobulinemia o la inmunodeficiencia combinada y la severa, tienen patrones hereditarios distintos y el estudio genético lo establece de manera más definitiva que el árbol genealógico. El diagnóstico genético, que *puede ser prenatal*, con la ventaja de aislar al niño cuando nazca y programar precozmente el trasplante de médula ósea, permite una inmediata toma de decisión y, en su caso, el establecimiento de un consejo genético con información más exacta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco Quirós A. Exploración de la inmunidad. En: Galdó A y Cruz M. Exploración clínica en Pediatría. Barcelona: Ed Masson, 1995. p. 773-85.
- Español T, Hernández M, Giner MT et al. Directorio de pruebas diagnósticas de las inmunodeficiencias primarias. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33: 157-61.
- Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 227-34.
- Lorente F, Romo A, Salazar V. Semiología dermatológica de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1986; 1: 1-7.

- Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiency and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 620-6.
- Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: General considerations. En: Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. 5ª ed. Filadelfia: Saunders Co., 2004. p. 289-355.
- Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 973-80.
- Shearer WT, Paul ME, Wayne Smith C et al. Laboratory assessment of immune deficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 1994; 14: 265-300.

4.3 Inmunodeficiencias congénitas o primarias

A. Blanco-Quirós

Las inmunodeficiencias (ID) son enfermedades de mecanismo diverso que tienen en común un fallo en la respuesta inmunitaria. Los niños que las sufren presentan infecciones repetidas, pero también son comunes las neoplasias, los fenómenos autoinmunes y la patología alérgica. Se distinguen ID primarias e ID secundarias a otra enfermedad. La incidencia global de las primeras se estima en 1/110.000 habitantes, excluido el déficit selectivo de IgA, el más frecuente (1/700 habitantes, con diferencias poblacionales). Hay un ligero predominio masculino, porque algunas formas se heredan ligadas al cromosoma X. La frecuencia de las ID secundarias es difícil de determinar por la multiplicidad de sus causas, predominando mundialmente la ligada a malnutrición y en los países desarrollados a neoplasias, yatrogenia y enfermedades crónicas, aparte del SIDA (véase cap. 4.6).

La mayoría de las ID primarias se deben a una genopatía que puede ligarse al cromosoma X, como la agammaglobulinemia, la ID con hiper-IgM, el síndrome de Wiskott-Aldrich y otras (Cuadro 4.3.1). Otras son AR como la ID variable común, la deficiencia de purina-nucleótido-fosforilasa y de adenosina-deaminasa, el síndrome de ataxia-telangiectasia o las deficiencias del complemento. El síndrome de DiGeorge, hace años considerado una embriopatía adquirida intrauterinamente, en realidad es debido a una microdelección del cromosoma 22q2.2. En algunos casos como en el síndrome de Wiskott-Aldrich o en la ataxia-telangiectasia, el defecto es progresivo y los síntomas se agravan con la edad.

Clasificación de las ID primarias. Un comité de expertos de la OMS actualiza periódicamente la clasificación de las ID que incluye muchos

tipos, aunque los epígrafes generales son bastante permanentes. Entre las primarias están: a) ID combinadas, que incluyen los diferentes tipos de ID combinada y severa y también la ID variable común, antes denominada agammaglobulinemia esporádica de comienzo tardío o disgamaglobulinemia; b) ID preferente de la síntesis de anticuerpos; c) síndromes de ID bien definidos, como el Wiskott-Aldrich, DiGeorge, ataxia-telangiectasia, etc.; d) defectos del número y función de los fagocitos; e) defectos del complemento (Cuadro 4.3.2).

CLÍNICA GENERAL

El síntoma más común y más evocador de cualquier tipo de ID es una *infección grave o recidivante*, aunque pueda haber otras anomalías y, tarde o temprano, acaban apareciendo infecciones anómalas, ya sea por su frecuencia o por su intensidad (Cuadro 4.3.3). Es importante que el pediatra de atención primaria identifique precozmente las características anormales de estas infecciones para canalizar al enfermo hacia un estudio inmunitario. Se ha intentando objetivar la gravedad de estas infec-

Cuadro 4.3.2. Clasificación general de las inmunodeficiencias (ID) primarias*

Inmunodeficiencias combinadas

IDCS (T-B+): ligada al Cr.X y AR
IDCS (T-B-): deficiencia de ADA, disgenesia reticular y otras
Síndrome de Ommen
Síndrome de hiper-IgM
Deficiencia de PNP

Deficiencia predominante de anticuerpos

Agammaglobulinemia ligada a Cr.X y AR
Delecciones de genes de cadenas pesadas
Deficiencia selectiva de inmunoglobulinas
Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales
Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante
ID variable común

Inmunodeficiencias asociadas a defectos mayores

Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Anomalía de DiGeorge
ID con albinismo (Chediak-Higashi y Griscelli)
Síndrome linfoproliferativo ligado al Cr.X
Linfocitocitosis hemofagocítica familiar

*Defectos congénitos del número y función de los fagocitos***

Neutropenia congénita severa (Kostmann)
Neutropenia cíclica
Neutropenia ligada al Cr.X
Defectos de adhesión leucocitaria (tipos 1 y 2)
Síndrome de Shwachman-Diamond
Enfermedad de la granulomatosis crónica ligada al Cr.X y AR
Defectos micobactericidas leucocitarios (IFN γ , IL-12, IL-12R, etc.)

Defectos del complemento (véase cap. 4.4)

*Hay más de un centenar y sólo se señalan algunas formas.

**Se revisan con más detalle en la Sección de Hematología (véase caps. 18.8 y 18.9).

Cuadro 4.3.1. Inmunodeficiencias con herencia ligada al cromosoma X

Inmunodeficiencia combinada severa*
Síndrome de hiper-IgM*
Agammaglobulinemia (síndrome de Bruton)*
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Síndrome linfoproliferativo
Síndrome con poliendocrinopatía y enteropatía
ID con displasia ectodérmica
Granulomatosis crónica*
Neutropenia*
Deficiencia de properdina
Deficiencia de G-6-P dehidrogenasa de los neutrófilos

*Presentan también modalidades con herencia autosómica.

Cuadro 4.3.3. Manifestaciones clínicas sugerentes de inmunodeficiencia

Síntoma guía Infecciones anormales
Síntomas frecuentes Hipocrecimiento y desnutrición Infecciones por gérmenes oportunistas Diarrea o malabsorción Procesos autoinmunes y colagenosis Diversas enfermedades cutáneas
Otros síntomas Fiebre mantenida Artritis, artralgias Caída retardada del cordón umbilical Periodontitis, estomatitis Adenopatía, esplenomegalia Linfomas, leucemias, tumores

ciones basándose en la frecuencia, en la localización y en los agentes infecciosos aislados (Cuadro 4.3.4).

Comienzo de la infección. En los niños inmunodeficientes las infecciones surgen en diferentes momentos lo que puede orientar en el diagnóstico. Así, en las ID combinadas y en las severas son muy precoces, nada más nacer. Por el contrario, en las deficiencias de anticuerpos, aunque sean tan graves como la agammaglobulinemia, se retrasan hasta después de los 5-6 meses de edad porque el lactante está protegido hasta entonces por la IgG recibida de la madre. Cuando es parcial, como en la deficiencia de IgA o de subclases de IgG, las infecciones pueden tardar años en manifestarse, hacerlo en la edad adulta o no ocurrir nunca y ser diagnosticadas casualmente.

Localización de las infecciones. La localización parece bastante caprichosa, alternando diferentes órganos o apareciendo reiteradamente en el mismo. En las deficiencias de anticuerpos, especialmente si está comprometida la IgA, se afecta frecuentemente el aparato respiratorio y el oído, mientras que las infecciones cutáneas, las digestivas y las del sistema nervioso central, son más frecuentes en las ID celulares. No obstante, estos patrones no mantienen siempre el mismo comportamiento y deben ser usados como una aproximación diagnóstica. La IgM es una molécula pentamérica, de gran tamaño, mayormente localizada en el espacio intravascular, por lo que defiende frente a gérmenes situados en el torrente circulatorio y su ausencia facilita la sepsis.

Gravedad. La intensidad de las infecciones es paralela a la gravedad de la ID, pero con excepciones o matices. En principio, simplemente hay una resistencia al tratamiento antiinfeccioso. Otras veces los enfermos curan normalmente, pero reaparecen en cuanto se suprime el tratamiento, en forma de infecciones recurrentes. En ciertas ID el sistema inmune se degrada progresivamente y los enfermos presentan al principio síntomas no infecciosos, pero luego cada vez sufren infecciones más frecuentes y graves, hasta fallecer en el curso de alguna.

Otros síntomas acompañantes. Además de las infecciones hay otros síntomas no infecciosos, tan característicos o más, como la dermatitis atópica del Wiskott-Aldrich, o la ataxia y las telangiectasias en el cuadro que recibe este nombre. En ciertas situaciones la relación causa-efecto entre la ID y el síntoma acompañante es obvia y son manifestaciones secundarias a la propia infección: bronquiectasias, sordera, anemia ferropénica, pero en otras la relación es menos aparente. Es posible que la misma genopatía que causa la ID origine los síntomas acompañantes. Quizás sea la explicación más plausible para anomalías como alteraciones del arco aórtico, hipocalcemia o trombopenia. En los enfermos que sobreviven durante muchos años, surgen *complicaciones*, como enfermedades autoinmunes, colagenosis, neoplasias o linfomas. La causa permanece siendo oscura y pudiera deberse a fallos de la vigilancia inmunitaria, a la activación de oncogenes, a defectos de la reparación o a otras causas todavía no aclaradas.

Cuadro 4.3.4. Criterios para considerar anormales ciertos procesos infecciosos

2 ó más infecciones bacterianas sistémicas (sepsis, meningitis, osteomielitis, etc.)
3 ó más infecciones graves respiratorias o de tejidos blandos (neumonías, otitis, celulitis)
Infecciones en zonas inusuales (absceso cerebral, hepático)
Infecciones por patógenos inhabituales (<i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Serratia</i>)
Infecciones por agentes comunes pero con una gravedad desproporcionada

Modificada de Buckley RH, 2002.

Agente etiológico. Algunas ID muestran infecciones por microorganismos característicos y su aislamiento resulta orientativo, pero otras veces son comunes. A los agentes no habituales, como *Pneumocystis*, citomegalovirus, *Cryptosporidium*, alguna micobacteria, se les llama gérmenes oportunistas. En las ID celulares graves hay predisposición a sufrir infecciones por estos microorganismos oportunistas, pero también por otros virus y protozoos más comunes de localización intracelular. Además, agentes con escasa o nula patogenicidad para un organismo normal causan graves infecciones en los inmunodeficientes, para los que una simple vacuna de BCG puede ser origen de una becegeftis diseminada y mortal. En la deficiencia de anticuerpos las infecciones son preferentemente debidas a agentes patógenos extracelulares, como estafilococo, estreptococo y piógenos en general. Algunos virus, como los de la hepatitis, también son problemáticos porque dependen de los anticuerpos para su eliminación. En los niños con agammaglobulinemia la hepatitis B evoluciona fácilmente hacia la cronicidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de las ID puede llegar a ser complejo y, sin embargo, debe hacerse en el menor tiempo posible, antes de que el estado general del niño se deteriore. Se basa en la anamnesis, con especial atención a los antecedentes familiares, en la exploración y en las pruebas complementarias (véase cap. 4.2).

Tratamiento general

Profilaxis. Se deben evitar las infecciones, las transfusiones y las hospitalizaciones innecesarias. La quimioprofilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol es útil para prevenir infecciones por *Pneumocystis*; por el contrario, no es aconsejable el uso indiscriminado de antibióticos.

Terapia sustitutiva. Salvo en el defecto de CD40L y en la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X, en las que se aconseja trasplante medular, las demás deficiencias de linfocitos B se tratan con IgG intravenosa (IgGIV). Son preparados obtenidos de miles de donantes, lo que asegura la presencia de anticuerpos frente a múltiples bacterias y virus. Sin embargo, no presentan estandarización de los niveles de anticuerpos, ni siquiera contra los organismos más comunes (véase cap. 5.3).

La IgGIV está particularmente indicada en niños con deficiencia de IgG o con valores normales pero con incapacidad para formar anticuerpos IgG. Se recomienda una dosis de 400 mg/kg/mes, pero debe ajustarse en cada enfermo hasta alcanzar una adecuada respuesta. Los enfermos con deficiencia selectiva de IgA no deben recibir IgGIV hasta no comprobarse la ausencia de ac. anti-IgA y, si existieran, se administrarán lotes desprovistos de IgA.

Tratamiento corrector. El trasplante de MO sigue siendo el tratamiento de elección de las deficiencias de linfocitos T y sus resultados han mejorado espectacularmente, dependiendo de la idoneidad del donante y de la precocidad de su ejecución, siempre antes de que se deteriore el receptor o sufra demasiadas infecciones. Los hermanos compatibles son los donantes idóneos. La complicación más común es la "enfermedad injerto contra huésped". Para evitarla, se procura excluir los linfocitos T maduros, inyectando sólo células inmaduras. Si el receptor tiene una ID parcial, hay rechazo del injerto, por lo que se precisa un acondicionamiento inmunitario previo del receptor. El trasplante de hígado fetal se abandonó y el de timo fetal tiene indicaciones muy restringidas.

Terapia génica. El futuro estriba en mejorar la aceptación y rendimiento de los trasplantes de MO y en conseguir la corrección genética, algo que se intenta desde hace años en deficiencias enzimáticas (ADA).

PRINCIPALES INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Deficiencia de síntesis de anticuerpos

Hay distintas formas, con mayor o menor afectación de la síntesis de inmunoglobulinas. A continuación se describen los cuadros clínicos más característicos.

Agammaglobulinemia ligada al sexo

Etiopatogenia. Es la forma más paradigmática del grupo, fue descrita por Bruton (1952), se hereda ligada al cromosoma X y sólo afecta a la respuesta mediada por anticuerpos. Es debida a una genopatía que causa la ausencia de una proteincinasa en los linfocitos B (Btk), lo que bloquea la maduración de linfocitos pre-B a linfocitos B, y con ello células formadoras de anticuerpos. Se conocen más de 400 mutaciones y lo habitual es que sean "genopatías privadas" adquiridas *de novo* y no repetidas en ningún otro paciente. Ninguna mutación se observa en más del 5% de los enfermos.

Clínica. El inicio de los síntomas se retrasa de forma característica hasta las cercanías del año de edad, porque los anticuerpos de la madre recibidos a través de la placenta protegen al niño afecto. Los enfermos sufren continuas infecciones respiratorias bacterianas, pero también son susceptibles a ciertos enterovirus, concretamente virus Echo 11 que causa manifestaciones que simulan dermatomiositis, artritis, esclerodermias, hepatitis y miocarditis. Es particularmente temible la aparición de una meningoencefalitis de curso lento, que responde muy mal al tratamiento y acaba resultando mortal. Estos cuadros víricos y autoinmunes condicionan el pronóstico de la enfermedad que, por otra parte, es bueno cuando son correctamente tratados con IgGIV. Además, no asocia un riesgo especialmente elevado de neoplasias linfoides, como ocurre en otras deficiencias. En las deficiencias importantes de síntesis de anticuerpos es común que se asocie una neutropenia, probablemente secundaria a virasis, que a su vez facilita infecciones por otros patógenos, en principio no habituales en estas formas de inmunodeficiencias.

Diagnóstico. Como signos de sospecha conviene recordar el pequeño tamaño de amígdalas, adenoides y ganglios linfáticos, en niños con infecciones recidivantes. Se debe a la hipotrofia de los centros germinales. También tienen valor diagnóstico las reinfecciones sucesivas por un mismo germen, por ejemplo, *H. influenzae* tipo b. No hay IgM e IgA y la IgG está en valores excepcionalmente bajos. No se producen anticuerpos tras vacunaciones y estímulos antigénicos. Los linfocitos B (CD19+) faltan en sangre (< 1%). La histología del timo es normal, pero los tejidos linfoides son hipoplásicos y su estructura está alterada, con ausencia de linfocitos B en médula ósea, bazo y ganglios; tampoco hay centros germinales ni células plasmáticas.

Tratamiento. Se basa en sustituir las inmunoglobulinas ausentes, aunque la mayoría de los preparados comerciales sólo contienen IgG. La aplicación IM se abandonó hace años porque causaba reacciones y además gran parte de los anticuerpos se degradaban localmente. Se está ensayando, como alternativa, la inyección SC, que parece bien tolerada y facilita tasas más estables, pero la opción IV continúa siendo la más utilizada. Las necesidades de IgG son muy individuales, por lo que periódicamente se determinará la IgG sérica. Afortunadamente, en algunos enfermos su vida media es más larga que en los sujetos normales, llegando a 40 días, por ello la infusión se repetirá cada 4 semanas pero, en casos con cifras inestables o con infecciones, es preferible acortar los plazos. La infusión dura 3-4 horas y habitualmente se hace en el hospital, lo que es un inconveniente. En circunstancias muy especiales puede hacerse en el domicilio del paciente.

Al inicio del tratamiento se inyectarán 400 mg/kg, que se repetirán al día siguiente, para rellenar inmediatamente el espacio extravascular. Luego se repetirá cada 4 semanas midiendo la IgG sérica el día previo. En los primeros meses la situación será inestable y se intentará ajustar

individualmente la dosis, de forma que el enfermo no padezca infecciones. Sin embargo, incluso en ausencia de infecciones se observa un deterioro de la función pulmonar, por lo que se recomienda que las tasas séricas nunca sean inferiores a 500 mg/dL. La velocidad de infusión debe ser lenta, acelerándose hasta 0,1 mL/kg/min si no se observan problemas. Para comodidad del paciente, hay técnicas de administración muy rápida, en 30 minutos, pero se reservan para casos especiales, cuando se tenga experiencia y seguridad de que no ocurrirán reacciones. En enfermos con infecciones agudas, bronquiectasias, neumopatía crónica o encefalopatía lenta por enterovirus, se aumentará la dosis, intentando llegar a cifras séricas de 1.000 mg/dL. Los procesos mejoran en algunos casos, pero no en todos. También se administra IgG intraventricularmente con buena respuesta. Hay algún preparado enriquecido en IgA e IgM, pero ninguna de las terapéuticas mejora las sinusitis. Tampoco las parasitosis intestinales se benefician, y algo las gastroenteritis bacterianas.

Las reacciones adversas son frecuentes y acaban presentándose en casi todos los pacientes. La mayoría son leves, apareciendo de forma inmediata y se deben a la infusión demasiado rápida, desapareciendo al enlentecer la perfusión. En casos de alto riesgo se hará una premedicación con un antihistamínico y ácido acetilsalicílico o paracetamol, añadiendo metil-prednisolona (1 mg/kg) si hubo reacción grave. Las cefaleas, náuseas, vómitos e incluso meningitis aséptica, son más comunes de lo estimado, no respondiendo a los inhibidores de la serotonina.

La respuesta a la IgGIV es buena, desapareciendo incluso la neutropenia en 3-6 semanas. En la actualidad la mayoría de los niños llegan a la edad adulta con muy buena calidad de vida. Para casos mal controlados con infecciones rebeldes algunos autores recomiendan la cobertura antibiótica permanente.

Agammaglobulinemias autosómicas recesivas

Son debidas a mutaciones de las cadenas pesadas de la IgM (μ), de las cadenas ligeras λ o de la molécula BLNK. En las 3 formas se produce un bloqueo madurativo pre-B. Las características clínicas e inmunológicas son muy parecidas a las de la forma ligada al sexo, aunque se describen algunos casos con infecciones por enterovirus y neutropenia muy graves. La genética marca la principal diferencia, con frecuente consanguinidad y antecedentes familiares.

Agammaglobulinemia con déficit de hormona del crecimiento

Es rara, pero se reconoce como entidad independiente de la agammaglobulinemia clásica. Hay descenso marcado o ausencia de las tres inmunoglobulinas, falta de linfocitos B e incapacidad para formar anticuerpos, estando las células plasmáticas prácticamente ausentes. Los enfermos tienen todos los síntomas propios de la agammaglobulinemia y además el hipocrecimiento, con las proporciones corporales y las características somáticas típicas del enanismo hipofisario. Por consiguiente, ni el cuadro inmunitario ni el endocrinológico se diferencian de los presentados por los enfermos con sólo uno de ellos. Los tratamientos serán los habituales en cada una de las enfermedades.

Déficit selectivo de IgA

Esta entidad se define por un nivel sérico de IgA < 5 mg/dL. Es la forma más frecuente de inmunodeficiencia congénita. Aparece en 1/700 niños y 1/200 alérgicos. Radica en la imposibilidad de los linfocitos B para convertirse en células formadoras de anticuerpos. En ocasiones la deficiencia de IgA se asocia también a deficiencia de IgG2. Además, falta la IgA en las secreciones. Al contrario, puede faltar la IgA secretora con IgA sérica normal, por fallo en la síntesis de la pieza secretora. Se desconoce el defecto básico de la deficiencia de IgA y se han propuesto mutaciones en el cromosoma 6 (región HLA-III), en el 18 y otros, pero sin confirmación. Los casos familiares suelen manifestarse con un patrón AD con expresión variable. Se cree que está relacionado con la inmunodeficiencia variable común (IDVC) por la coincidencia de ambos cuadros en la misma familia o incluso en el mismo individuo. En ambas deficiencias parecen importantes los factores ambientales, en especial los fármacos, que con frecuencia desencadenan las anomalías.

Clínica. La sintomatología es polimorfa, desde ausencia de síntomas, hasta aparición de enfermedades diversas, infecciones graves y recidi-

Cuadro 4.3.5. Enfermedades frecuentemente asociadas a deficiencia de IgA

Alergia	Enfermedad celíaca
Artritis reumatoide	Dermatomiositis
Epilepsia	Insuficiencia pancreática
Hiperplasia nodular linfóide	Vitíligo
Cirrosis biliar primitiva	Linfoma intestinal
Sarcoidosis	Hemosiderosis pulmonar
LES	Enfermedad de Addison

vantes de predominio respiratorio y, más rara vez, enfermedades autoinmunes o neoplasias. La deficiencia de IgA con frecuencia se descubre casualmente en personas durante análisis rutinarios. Muchos deficientes, diagnosticados o no, continuarán durante toda su vida sin ningún síntoma. Al contrario, otros tienen abundantes problemas, porque la deficiencia aislada de IgA muestra alto riesgo de asociación a enfermedades como alergia, convulsiones febriles, autoinmunidad, hipotiroidismo y enfermedades reumáticas (Cuadro 4.3.5). Es común su asociación a enfermedad celíaca, que generalmente sigue un típico patrón, pero en otros se comporta como un *sprue* sin respuesta a la dieta exenta en gluten. Cuando aparecen *infecciones repetidas* suelen localizarse en el aparato respiratorio, oído o conjuntivas. No está claro por qué unos niños son asintomáticos y otros padecen infecciones, pero se cree que la propia deficiencia aislada de IgA es asintomática y que las infecciones se deben a las deficiencias acompañantes de subclases de IgG. Incluso, cabe la posibilidad de que asocie anomalías todavía no descubiertas que incapacitan a estos enfermos para suplir la ausencia de anticuerpos de clase IgA con mecanismos alternativos.

Tratamiento. La deficiencia de IgA carece de terapia correctora y las únicas medidas se basan en el adecuado uso de antibióticos para evitar y curar las infecciones. La gammaglobulina enriquecida en IgA corrige transitoriamente los niveles séricos, pero el efecto es corto y además la IgA no pasa a las secreciones. Es una medida indicada sólo en situaciones críticas, en las que también se ensayó la administración oral de calostro humano para diarreas rebeldes. Las transfusiones se evitarán al máximo por el riesgo de sensibilización, debiendo usarse hemáties lavados o sangre de familiares deficientes de IgA. En caso de intervención quirúrgica programada se puede hacer una autotransfusión con sangre del enfermo recogida unos días antes. En las deficiencias de IgA que asocien *deficiencia de subclases de IgG* está indicado administrar IgG EV a 200-400 mg/kg/mes, pero debe darse un preparado exento en IgA para evitar una reacción anafiláctica contra dicha IgA.

Déficit selectivo de otros isotipos de inmunoglobulinas

La deficiencia de IgM, con cifras < 20 mg/dL, cursa con infecciones bacterianas y eccema atópico; además supone un riesgo elevado de sepsis principalmente por meningococo. La deficiencia de subclases de IgG, sobre todo IgG2 e IgG4, puede acompañarse de valores séricos normales de IgG total y se asocia frecuentemente a déficit selectivo de IgA, ataxia-telangiectasia y síndrome de Wiskott-Aldrich. En la deficiencia de IgG2 hay un elevado riesgo de infecciones por microorganismos con polisacáridos en su membrana. La deficiencia de IgG1 presenta una IgG baja, porque esta subclase representa el 70% de la IgG total.

Clínica. Es preferentemente respiratoria; puede haber infecciones de oído y vías altas, pero también son comunes las neumopatías crónicas, especialmente en la deficiencia de IgG3. Algunas bacterias como el neumococo o el meningococo son agentes infecciosos frecuentes en las deficiencias de IgG2 e IgG4.

Tratamiento. Los mejores resultados se consiguen con un buen uso de los antibióticos, tanto para evitar, como para curar las infecciones respiratorias. Las neumopatías crónicas se complican fácilmente con bronquiectasias que precisarán un drenaje bronquial, fisioterapia respiratoria y tratamientos con aerosoles. Algunos enfermos mejoran con IgG EV, aunque las tasas globales de IgG estén en límites normales, pero no hay una normativa definida y suele reservarse ante infecciones repetidas mal

controladas con antibióticos. Cuando se decida su uso se administrarán 200-400 mg/kg/mes como en la agammaglobulinemia.

Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante

Alrededor del 6º mes de vida la IgG recibida a través de la placenta se pierde y el niño todavía no forma su propia IgG en cantidad suficiente, produciéndose una hipogammaglobulinemia fisiológica del lactante. En algunos casos, la maduración inmunitaria se retrasa y esta hipogammaglobulinemia es más profunda y duradera. La recuperación ocurre de forma espontánea, comenzando la producción de inmunoglobulinas hacia el final del primer año, para conseguir las cifras normales entre el segundo y cuarto año. La razón del retraso madurativo no está claro y a veces coincide con otras formas de ID en familiares.

Clínica. Los lactantes afectados generalmente no sufren infecciones graves y la frecuencia de los procesos es poco mayor de la habitual para su edad. Mientras madura el sistema inmunitario puede haber alguna infección causada por gérmenes poco patógenos, localizadas especialmente en aparato respiratorio, aunque también se ven moniliasis resistentes al tratamiento. El cuadro de la hipogammaglobulinemia transitoria no suele durar más de cinco años. Al contrario de lo que ocurre en otras deficiencias, estos niños responden a las vacunas usuales con niveles prácticamente normales.

Tratamiento. Generalmente, no precisan ningún tratamiento especial, salvo un adecuado tratamiento de las infecciones cuando éstas ocurran. La administración de IgG rara vez es necesaria y en esos casos es recomendable comprobar la exactitud del diagnóstico y que no haya otra ID primaria.

Inmunodeficiencia variable común

Bajo este epígrafe se incluyen un “cajón de sastre” de cuadros de hipogammaglobulinemia con linfocitos B normales, asociada a un defecto de inmunidad celular inconstante y menor, que dificulta su clasificación. Los linfocitos B no responden correctamente a mitógenos (PWM), el motivo puede radicar en la célula B, o más en una disregulación por parte de los linfocitos T. A menudo coincide en familias con miembros que tienen enfermedades autoinmunes y con deficiencia de IgA.

Clínica. Es característico el inicio a cualquier edad, incluso en el adulto y la variable gravedad de su clínica. Las infecciones suelen ser bacterianas y localizadas en el aparato respiratorio. Además pueden asociarse cuadros clínicos no infecciosos, como diarrea crónica y malabsorción, hiperplasia nodular linfóide, hepatomegalia y cáncer gástrico en el adulto. Son frecuentes los procesos autoinmunes y las lesiones granulomatosas que se confunden con una sarcoidosis. Se ha descrito un riesgo elevado de linfomas en la edad adulta.

Tratamiento. Cuando hay numerosas infecciones está indicada la IgGIV a dosis e intervalos individualizados, pero siempre elevadas en casos con supuración pulmonar o con diarrea crónica.

INMUNODEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE CELULARES

Inmunodeficiencia combinada y severa (IDCS)

Incluye diferentes formas, todas con ausencia o gran disminución de linfocitos T. Además algunas asocian disminución importante de células B y NK. Lo habitual es que estas células aunque estén presentes no funcionen correctamente o que vayan disminuyendo con el tiempo. La IDCS siempre es muy grave, con pronóstico fatal y afectando a la inmunidad celular y a la humoral. Su frecuencia es desconocida, de 1/40.000 a 1/100.000, pero se piensa que muchos casos fallecen precozmente sin ser diagnosticados.

Clínica. Los enfermos con IDCS sufren infecciones muy graves, de localizaciones cutánea, digestiva, respiratoria y neurológica, de comienzo precoz. El agente patógeno puede ser cualquier tipo de bac-

tería o virus, siendo características las infecciones por hongos y protozoos. Las vacunas con gérmenes vivos atenuados, como la BCG o poliomielitis, se diseminan y causan graves problemas que pueden ser mortales. En estos enfermos cualquier infección banal entraña un elevado riesgo y pueden morir por una simple varicela. Son frecuentes las neumonías por microorganismos oportunistas, como *Pneumocystis*, que pueden comenzar insidiosamente con taquipnea, tos, disnea y bronconeumonía, para ir agravándose y abocar a una insuficiencia respiratoria fatal. El crecimiento se retrasa de forma precoz e intensa y el fallo ponderal ocasionalmente se presenta antes de que comiencen a hacerse patentes las infecciones de repetición. Existe un riesgo elevado de reacción de injerto contra huésped, lo que puede ocurrir a consecuencia de transfusiones de sangre, pero también por el paso de células maternas a la circulación fetal.

Tratamiento. El tratamiento definitivo es el *trasplante de médula*, porque la terapia génica sólo se aplica en alguna forma con resultados discretos o provisionales. El epitelio del pequeño timo existente es suficiente para madurar los linfocitos T, por lo que los antiguos trasplantes de timo han sido abandonados hace tiempo. El trasplante medular tiene más posibilidad de éxito si el paciente sufrió pocas infecciones por lo que es fundamental evitarlas. Así, la profilaxis del *Pneumocystis* con trimetoprim-sulfametoxazol debe mantenerse sin interrupción hasta lograr la corrección. La inmunoglobulina varicela-zoster también es eficaz para proteger de la varicela y de la encefalitis herpética, que son mortales en los enfermos con inmunodeficiencia combinada y grave. Cuando se produzcan estas infecciones se añadirá aciclovir.

El donante idóneo es un hermano con los mismos antígenos HLA pero, desgraciadamente, existe en menos de 1/3 de los casos y algunos padres deciden tener otro hijo para que sirva de donante. La probabilidad de encontrar un donante idéntico fuera de la familia es muy remota, menor de 1/40.000; en la práctica sólo es viable usando bancos de datos internacionales con miles de donantes. Cuando el donante no es compatible ocurren reacciones de injerto contra huésped y, para evitarlas, se probaron muchos métodos encaminados a eliminar los linfocitos reactivos. Así, se logró alguna reconstitución, pero los resultados siempre son azarosos. Con estas prácticas se mejora el injerto de linfocitos T, pero los resultados de las células B son peores. También las células de médula no compatible son rechazadas cuando hay una mínima función inmune residual en el enfermo, obligando a preparar al enfermo con ciclofosfamida o radioterapia, lo que complica el tratamiento y añade todavía más riesgos (para más datos, véase el capítulo 27.11 de Trasplante de órganos).

La supervivencia de los trasplantados con MO compatible es de un 90%, pero baja cuando se administra médula HLA-haploidéntica, deplecionada de linfocitos T. En los casos con reconstitución definitiva, la supervivencia del trasplante es larga, habiendo numerosos casos mayores de 20 años, pero algunos precisan inesperadamente la repetición del trasplante. A largo plazo la complicación más temible es el linfoma de células B que aparece en un 5%, principalmente en trasplantados con médula no compatible, cuando se eliminan las células T maduras con anticuerpos monoclonales. Es debido al virus de Epstein-Barr, que puede infectar exógenamente o estar en la médula donada. Los linfocitos B invadidos por el virus en ausencia de linfocitos T se expanden desorganizadamente. El linfoma tiene un curso rapidísimo y fatal apareciendo fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración gastrointestinal, hemorragias digestivas, etc.

Inmunodeficiencia combinada y severa (IDCS) ligada al sexo

Desde los primeros años se observó una IDCS que ocurría sólo en varones y en 1993 se identificó el defecto molecular que le caracteriza. Es un defecto de la cadena- γ del receptor de la interleucina-2 (IL-2R). Las consecuencias son más graves que en los enfermos con deficiencia de IL-2, porque la cadena γ también forma parte de los receptores de IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. El *cuadro clínico* es bastante similar al de otras formas de IDCS no ligadas al sexo. Asimismo, su *tratamiento* se basa también en la corrección celular mediante trasplante de médula ósea, con los mismos resultados, problemas y limitaciones que se describieron en la forma clásica (Fig. 4.3.1).

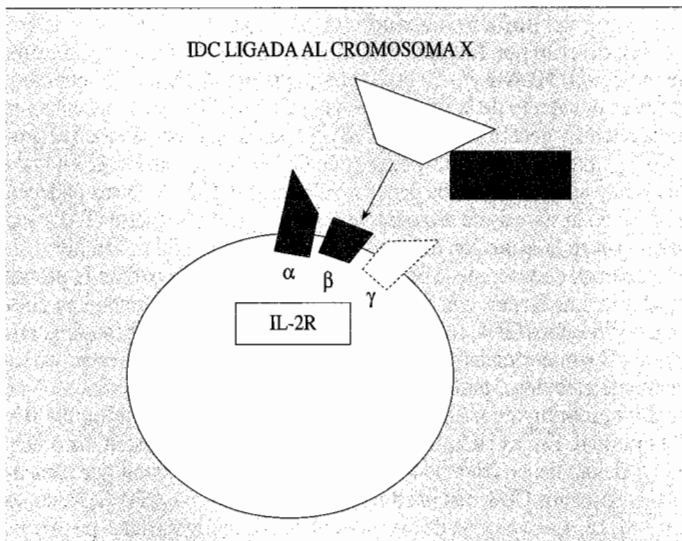


Figura 4.3.1. En la forma de IDCS ligada al cromosoma X hay un defecto genético de la cadena gamma del receptor de IL-2. Al no poder actuar la IL-2 y otras citocinas que usan este receptor, se produce un fallo que afecta de forma decisiva la proliferación de los linfocitos T.

IDCS por déficit de adenosina-deaminasa (ADA)

Es una inmunodeficiencia por defecto de ADA, con herencia AR, localizándose el gen codificante en el cromosoma 20q13-ter. Se acumula adenosina lo que frena la maduración de los linfocitos T y B, afectándose, tanto la inmunidad humoral, como la celular; por ello los enfermos tienen hipogammaglobulinemia e intensas linfopenias T y B.

Clínica. Las infecciones son repetidas y graves, iniciándose hacia el año de edad para ir luego progresivamente agravándose. Algunos casos asocian alteraciones como retraso del crecimiento, cabello escaso, coreoatetosis o acidosis renal. La característica más peculiar es la presencia en la radiografía de esqueleto de anomalías en los huesos largos, especialmente en el húmero y en las costillas, pero también en el ilíaco, que recuerdan las graves lesiones del raquitismo clásico, con sombras de doble contorno y ensanchamiento metafisario.

Tratamiento. El trasplante de MO corrige la deficiencia inmunitaria y también las anomalías esqueléticas. Los primeros intentos de administración de ADA consistieron en transfundir hematíes, que contienen la enzima y difunde a otras células, pero los resultados fueron muy pobres. Inyectando ADA bovina conjugada con polietilenglicol mejoran las infecciones, pero interfiere con un posterior trasplante medular, acentuando las reacciones de injerto contra huésped. La terapia génica logró mejoras, pero con el tiempo parece que se vuelve a deteriorar la situación y aparecen neoplasias. Se ha intentado con nuevas técnicas pero, de momento, parece que el trasplante medular es la terapia de elección.

IDCS por deficiencia de purina-nucleótido fosforilasa (PNP)

La PNP metaboliza la inosina a hipoxantina y la guanosina a guanina. Su falta causa el aumento de inosina y guanosina, tóxicas para los linfocitos T. Es probable que enfermos diagnosticados hace años de *síndrome de Nezelof* tuvieran realmente una deficiencia de PNP. El gen que codifica esta enzima está en el cromosoma 14q13-1 y los heterocigotos tienen un 50% de actividad enzimática frente a la ausencia total de los homocigotos. Los síntomas infecciosos se presentan a partir de los 6-8 meses, porque el RN recibe PNP materno. Progresivamente se deteriora el estado inmunitario y se agrava la sintomatología. Aproximadamente un tercio de los enfermos desarrollan procesos autoinmunes, como lupus, anemia hemolítica o trombopenia, y una proporción aún mayor tienen síntomas neurológicos, retraso mental y espasticidad muscular; por el contrario, nunca muestran las alteraciones esqueléticas descritas con respecto a la deficiencia de ADA. El diagnóstico se hace por lo bajos niveles de PNP en eritrocitos, leucocitos y tejidos. Las inmunoglobulinas son normales y hay una intensa linfopenia con descenso preferente de los linfocitos CD4 similar al del SIDA.

Síndrome del linfocito desnudo (deficiencia de HLA)

Fue descrito por Touraine (1978) y consiste en la falta de expresión de moléculas HLA-I y/o HLA-II, aunque la anomalía más frecuente y grave es el defecto de la última. Se han descrito diferentes mecanismos moleculares y genéticos; al menos hay 5 formas que abarcan todo el proceso de síntesis, transporte y expresión de las moléculas HLA. En unos casos hay anomalías de los genes reguladores del HLA. Otros padecen un fallo en la síntesis de proteínas asociadas con el transporte (TAP) que participan en la expresión del HLA en la membrana celular. También hay alteraciones de los genes constitutivos de las cadenas α/β de la propia molécula. Las formas con defecto de molécula HLA-II tienen una cifra baja de linfocitos CD4, sugiriendo que la precisan para madurar. Los linfocitos B son normales y los niveles de inmunoglobulinas están variablemente afectados, pudiendo ser normales, pero también hay casos de panhipoglobulinemia. Salvo excepciones, el número de linfocitos B y T es normal. En las anomalías HLA-II las células CD4 están disminuidas y además tienen fenotipo inmaduro (CD45RA+), mientras que aumentan los linfocitos CD8, con intensa inversión del cociente CD4/CD8, como en el SIDA. La respuesta de los linfocitos a los mitógenos inespecíficos, como fitohemaglutinina, y a los anticuerpos anti-CD3 es normal, pero falla la reacción frente a antígenos específicos.

Clínica. El cuadro es heterogéneo con formas de mayor o menor gravedad y también diferente localización. La mayoría de los casos tienen un cuadro típico de IDCG, con inicio precoz y graves infecciones. Generalmente, la clínica empieza el primer año de edad y consiste en infecciones respiratorias y diarrea crónica. Son bastante frecuentes las meningocelalitis víricas, hepatitis y colangitis. Curiosamente, a pesar de la ausencia de moléculas HLA-II, son frecuentes procesos autoinmunes, como anemia. Es llamativa la palpación de ganglios linfáticos normales o aumentados de tamaño y la presencia de sombra tímica. También se describen formas más leves, al menos en las deficiencias de moléculas HLA-I, que se presentan en forma de bronquitis de repetición y bronquiectasias, por lo que sería aconsejable investigar siempre esta anomalía en ese tipo de pacientes neumológicos.

Tratamiento. Se aconseja la prevención de las infecciones con IgG EV, trimetoprim-sulfametoxazol y una correcta antibioterapia. Sin embargo, el control de las formas más graves sólo es posible con trasplante de médula porque si no los enfermos fallecen en poco tiempo. Los linfocitos T conservan cierta capacidad de respuesta, obligando a una intensa supresión inmunitaria previa al trasplante, lo que aumenta los problemas.

Deficiencia de inmunoglobulinas con hiper IgM

Considerada como una ID de síntesis de anticuerpos, con frecuencia presenta alteraciones celulares importantes, lo que aconseja sea considerada como una forma combinada. Fue descrita por Rosen en 1961 con herencia ligada al cromosoma X. Hay un defecto importante de todas las inmunoglobulinas, salvo de IgM, que es normal o incluso elevada. Generalmente está causada por la ausencia genética del ligando del CD40 (CD40L o CD154), que es una molécula de la familia del TNF. La expresan los linfocitos T CD4+ de forma transitoria cuando son activados. Por el contrario, su antagonista, el CD40, es expresado por linfocitos B, células dendríticas, macrófagos, algunas células endoteliales. Su interacción es imprescindible para que los linfocitos T transmitan información a los B y se sinteticen anticuerpos. En su ausencia no hay conversión de anticuerpos de clase IgM en anticuerpos IgG e IgA (Fig. 4.3.2). Según parece, la ausencia de relación CD40-CD40L también influye en la producción de IL-12 e INF γ , motivo por el cual estos enfermos tienen también infecciones por ciertos organismos intracelulares e intensa neutropenia. Hay otras formas más raras. Una autosómica recesiva, producida por una mutación que controla la síntesis de citidina deaminasa, y otra ligada al cromosoma X por ausencia de la molécula NEMO, que presenta algunos datos clínicos sugerentes como *incontinencia pigmenti*, dientes cónicos o alteraciones de la sudoración.

Clínica. La gravedad es variable con muchas formas leves, pero también otras de extrema intensidad que sólo responden al trasplante de médula ósea. El cuadro infeccioso es parecido al de la agammaglobuli-

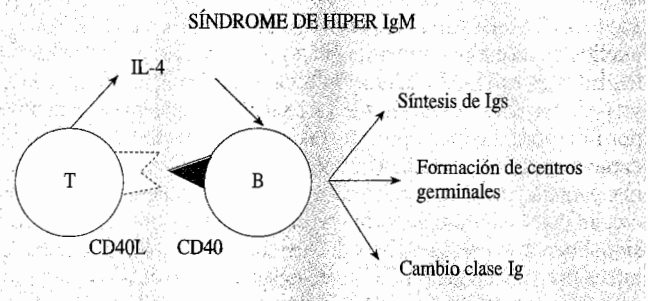


Figura 4.3.2. La principal forma de síndrome de hiper IgM muestra una mutación genética responsable de la anomalía del ligando del CD40 (CD40L) presente en los linfocitos T normales. Su ausencia impide la colaboración T-B, con fallo en la conversión de IgM en IgG e IgA.

nemia en cuanto a localización y a agentes patógenos, pero con alguna diferencia, aislándose algunos como *Cryptosporidium* o *Pneumocystis jiroveci*, inhabituales en la agammaglobulinemia y más propios de deficiencias celulares. Más del 50% asocian neutropenia y un 20%, anemia. Quizás la neutropenia explique las infecciones por gérmenes inhabituales. En general, las complicaciones autoinmunes y las diarreas crónicas son más comunes que en la agammaglobulinemia; también se cita un mayor riesgo de carcinomas de hígado, páncreas y vías biliares.

Tratamiento. Se administra IgG intravenosa a dosis altas. La IgM se normaliza o al menos desciende en los casos bien controlados y las infecciones disminuyen. También desaparece la neutropenia. Los enfermos con neutropenia se benefician del tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). Cuando las artritis y complicaciones autoinmunes no mejoran con la IgG intravenosa se asocian corticoides. Los síndromes malabsortivos se tratan con dietas elementales, pudiendo asociarse también corticoides, pero algunos casos graves llegan a precisar una alimentación parenteral total. En los casos con mala respuesta la única solución es el trasplante de MO.

IMUNODEFICIENCIAS ASOCIADAS A DEFECTOS MAYORES

Estas ID incluyen varias entidades muy diferentes entre sí, que tienen en común la presencia de alteraciones y síntomas no infecciosos, pero que resultan característicos y facilitan el diagnóstico.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Asocia inmunodeficiencia, trombocitopenia y dermatitis atópica. La anomalía se debe a una genopatía del cromosoma Xp11.22-11 que regula la síntesis de la proteína WASP (*Wiskott Aldrich Syndrome Protein*) que se une a una molécula importante en la polimerización de la actina. En los linfocitos y plaquetas de los enfermos hay una deficiencia de sialoforina (CD43) que parece afectar a la inmunorregulación, alterándose la síntesis de anticuerpos y facilitando la atopía. La IgA e IgE suelen estar elevadas, la IgM descendida y la IgG normal. La síntesis de anticuerpos contra polisacáridos es deficiente y por ello las isohemaglutininas están ausentes o bajas; sin embargo, los anticuerpos frente a proteínas son normales. El número de linfocitos B y T es normal pero con función deprimida. Las plaquetas son pequeñas, con escasos gránulos alfa y vida media acortada, condicionando hemorragias.

Clínica. La trombocitopenia ya está presente al nacimiento, ocasionando un alto riesgo de hemorragia intracraneal. Más adelante, la gravedad de las hemorragias es variable pero menor y no está en relación directa con el número de plaquetas. Generalmente, consiste en epistaxis o desproporcionadas hemorragias quirúrgicas o post-traumáticas. La dermatitis atópica es intensa, pero la morfología de las lesiones, el prurito, la localización y la respuesta a la terapéutica son similares a la observada en niños no inmunodeficientes. Únicamente se infecta y sangra con facilidad ante un enérgico rascado. La infectabilidad tarda años en apa-

recer comenzando por el oído y vías respiratorias, luego puede haber neumonías y finalmente sepsis o infecciones del sistema nervioso central. La gravedad va en progresivo aumento, tanto respecto a frecuencia como a intensidad. El *pronóstico* es fatal y sin trasplante los enfermos fallecen antes de los 10-12 años por infecciones o hemorragias cerebrales. Cuando sobreviven más tiempo con frecuencia aparecen citopenias autoinmunes y neoplasias linforreticulares por virus de Epstein-Barr.

Tratamiento. Las hemorragias responden bien a la transfusión de plaquetas y además su gravedad va disminuyendo con la edad. La esplenectomía aumenta el número de plaquetas, pero en algún caso sólo de forma transitoria. La principal limitación de este proceder es la facilitación de las infecciones. Lo mismo ocurre con los corticoides sistémicos, que únicamente se emplearán tras una valoración de la relación riesgo/beneficio.

IgG intravenosa. Una dosis de 200-400 mg/kg/mes disminuye la frecuencia de las infecciones bacterianas y víricas; sin embargo, los resultados sobre la trombopenia han sido pobres. Cuando se precisa elevar urgentemente la tasa de plaquetas hay que transfundirlas. Algunos autores aconsejan una *profilaxis con antibióticos*, simultánea a la IgG intravenosa, pauta que resultará obligada en los pacientes esplenectomizados. La dermatitis atópica se trata con medidas higiénicas, evitando la humedad, el rascado y las infecciones. En las reagudizaciones se pueden emplear corticoides tópicos, pero evitando la administración sistémica.

Trasplante de médula. Reconstituye los linfocitos y las plaquetas; sin embargo, en el síndrome de Wiskott-Aldrich el resultado es peor y las reacciones de injerto contra huésped son especialmente intensas. Además, es alta la incidencia de linfomas de células B en los enfermos de Wiskott-Aldrich trasplantados, disminuyendo aún más el porcentaje de éxitos.

Ataxia-telangiectasia (AT)

Es una genopatía AR situada en el cromosoma 11q22-23 que regula la síntesis de una quinasa denominada ATM que actúa en el control del ciclo celular, participando en la señalización mitogénica y en la meiosis. La reparación del ADN es defectuosa, con aumento de la sensibilidad a las radiaciones. Presenta anomalías cromosómicas con roturas espontáneas, translocaciones, deleciones, anomalías en anillo. La deficiencia inmunitaria es humoral y celular, con una intensidad variable, pero progresiva. El 50-80% de los enfermos tienen deficiencia selectiva de IgA, siendo normal o alta la IgG e IgM, aunque algunos asocian déficit de IgG2 y son los que tienen infecciones más graves. Los linfocitos B circulantes son normales en número, pero funcionalmente deficientes; la inmunidad celular es anormal, con linfopenia progresiva y descenso de linfocitos T. El timo es pequeño, sin diferenciación corticomedular, con depleción linfocitaria y ausencia de corpúsculos de Hassall.

Clínica. La deficiencia inmunitaria es frecuente, pero no obligada, y se calcula que un tercio de los enfermos con AT cursan sin aparente fallo inmunitario. Al principio el patrón de las infecciones se parece al de la agammaglobulinemia, aunque de inicio más tardío. Las otitis medias, infecciones de vías respiratorias altas y bronquitis son frecuentes. Cuando la enfermedad está avanzada cualquier tipo de infección, digestiva, cutánea, neurológica u otra, puede ocurrir. Los síntomas no infecciosos son principalmente *neurológicos*, como la ataxia que da nombre a la entidad y que tiene patogenia y semiología cerebelosas. Suele comenzar a la edad de la deambulación y asocia temblor intencional, hipotonía muscular, coreoatetosis, disartria, alteraciones de la motilidad ocular, etc. Está causada por degeneración progresiva de las células de Purkinje, que invalida inexorablemente al enfermo. Además, hay *síntomas mucocutáneos*, como telangiectasias que surgen hacia los 3 años de edad en conjuntivas y en la piel expuesta al sol. Al contrario que las del síndrome de Rendu-Osler, no sangran. En algunos enfermos también hay manchas de vitíligo, dermatitis seborreica, hiperpigmentación, etc. Otras anomalías comunes son las endocrinas y consisten en disgenesia gonadal, más frecuente en las mujeres que en los varones. La mitad de los enfermos tienen una curva de glucemia diabética por fallo de los receptores de insulina y presencia de anticuerpos anti-insulina.

Pronóstico. La ataxia-telangiectasia tiene mal pronóstico. Las leucemias y linfomas, pero también los carcinomas, son frecuentes, encontrándose en un tercio de las autopsias realizadas. Preocupa la posibilidad de que los heterocigotos, aparentemente sanos, tengan un mayor riesgo de sufrir cáncer, p. ej., de mama. Los datos epidemiológicos están siendo estudiados y la cuestión sería preocupante, porque suponen casi el 1% de la población.

Tratamiento. No tiene ningún tratamiento satisfactorio. La IgGIV no es útil, aunque puede ensayarse en algún caso determinado. Hay poca experiencia con trasplante de MO, sólo justificado en enfermos con intensa inmunodeficiencia y porque técnicamente es difícil de realizar, exigiendo un acondicionamiento inmunológico previo. En caso de neoplasia el tratamiento se dificulta por la radiosensibilidad que tienen estos enfermos y los frecuentes efectos secundarios que sufren con la quimioterapia.

Síndrome de DiGeorge

Es un síndrome malformativo de las estructuras generadas en la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, aunque pueden implicarse desde la 1ª a la 6ª. La genopatía se sitúa en el cromosoma 22q11.2, donde aparece una microdelección en el 80% de los enfermos. Los casos esporádicos se relacionan con ciertos antecedentes maternos, como diabetes o alcoholismo; también parece que hay un exceso de delección de origen materno. Los estudios genéticos demuestran que sólo un 25% de los casos padecen anomalía inmunitaria, por ello, algunos autores llaman *síndrome de DiGeorge completo* al que incluye déficit inmunitario e incompleto al que no lo tiene. También se han descrito formas de DiGeorge y de *síndrome velocardio-facial* por delección en 10p13. Las malformaciones afectan principalmente a las paratiroides, pero también a la mandíbula, arcos aórticos, tiroides, hiodes. El timo, aunque diminuto y ectópico, suele ser normal con corpúsculos de Hassall y clara distinción corticomedular. Sin embargo, faltan las zonas timodependientes del bazo y ganglios. El número total de linfocitos y de células CD4+ está constantemente disminuido, aunque no de forma muy intensa. El defecto primordial afecta a la función de los linfocitos T y, secundariamente, se afecta la síntesis de anticuerpos timodependientes. En el auténtico síndrome de DiGeorge el defecto inmunitario se puede corregir con la edad al ir madurando el timo ectópico. Por esta razón hay formas transitorias y formas incompletas, lo que es muy relevante a la hora de decidir el tratamiento.

Clínica. Depende de la amplitud del defecto embrionario. Cuando hay infecciones, siguen el patrón de las inmunodeficiencias celulares, causadas por virus y hongos y con frecuente participación digestiva, pero de intensidad variable. Los enfermos tienen una facies peculiar, con implantación baja de las orejas, hipertelorismo, acortamiento del *philtrum* labial, micrognatia y boca en forma de pez. Generalmente, hay una grave hipocalcemia neonatal asociada a cardiopatía congénita, como tetralogía de Fallot, malposiciones del arco aórtico o arterias aberrantes que comprimen estructuras vecinas. También es posible la asociación de atresia de esófago o de paladar hendido, pero son anomalías más raras.

Tratamiento. Las convulsiones neonatales se tratan con calcio intravenoso y hormona paratiroidea, pero es una anomalía que tiende a mejorar espontáneamente. La corrección quirúrgica de la cardiopatía o de la atresia de esófago puede ser delicada cuando se precise administrar sangre, que siempre deberá ser irradiada por el riesgo de reacción injerto contra huésped. Cuando se sospeche inmunodeficiencia se evitarán las vacunas con gérmenes vivos y se indicará una profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol en cuanto los linfocitos CD4 bajen a $< 400/\text{mm}^3$. Durante años el tratamiento corrector se basó en el trasplante de timo, pero los resultados a largo plazo fueron irregulares. Actualmente se prefiere el trasplante de MO pero, ante la posibilidad de que la inmunodeficiencia sea transitoria, se debe ser precavido antes de tomar la decisión de hacerlo.

DEFICIENCIAS DE LA INMUNIDAD NATURAL O INESPECÍFICA

Los defectos del complemento se detallan en el capítulo 4.4. Muchos casos permanecen asintomáticos pero otros asocian importantes cuadros

clínicos. como colagenosis, vasculitis, infecciones bacterianas repetidas o susceptibilidad a meningococo y gonococo. Una forma peculiar es el angioedema hereditario.

Granulomatosis crónica

Janeway comunicó los primeros casos en 1954, sólo dos años después de la descripción del síndrome de Bruton. La enfermedad recibió diferentes nombres, granulomatosis fatal, granulomatosis crónica familiar o enfermedad granulomatosa crónica. No es una entidad homogénea y puede estar causada por 4 diferentes mutaciones, alterándose la destrucción intracelular de microorganismos catalasa positivos, que en la práctica se limitan a 5 (*Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia species* y *Aspergillus species*). La forma clásica se hereda ligada al cromosoma X, pero un tercio de los casos son autosómicos debidos a una mutación en el cromosoma 7. Está ocasionada por la incapacidad para formar NADPH oxidasa, necesaria para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y superóxido (O_2^-). Hasta hace poco se creía que las moléculas derivadas del O_2 eran ellas mismas las mediadoras de la función bactericida; actualmente se acepta que son mediadores necesarios para que intervengan otras moléculas, como catepsina G y otras proteínas de los gránulos del neutrófilo. En la generación de NADPH oxidasa participa fundamentalmente el citocromo b558, que tiene un componente (gp91) regulado por un gen del cromosoma X y otros (p22, p47 y p67) regulados por genes autosómicos. Cursa con infecciones repetidas que unas veces empiezan antes del año de edad y otras se retrasan a lo largo de la infancia, hasta la adolescencia pero, mediante pruebas genéticas, se identificaron casos de inicio a los 40 años de edad, dejando de ser una enfermedad exclusivamente infantil. Las infecciones se localizan preferentemente en la piel y pulmón, también son muy típicas en la región perianal, y es común que antes o después aparezca una osteomielitis.

Es fundamental hacer una correcta profilaxis. El trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda para la profilaxis bacteriana en general y en particular el itraconazol para la aspergilosis. La administración subcutánea de interferón-gamma recombinante es eficaz y sus efectos secundarios de tipo gripal se atenúan asociando paracetamol. Sorprendentemente, el trasplante de médula ósea corrigió la enfermedad cuando se utilizó pero, si se elige esta terapéutica, hay que realizarla antes de que el paciente sufra demasiadas infecciones. No obstante, la dificultad del trasplante, que exige una intensa inmunosupresión preparatoria del huésped, hace que esta terapia no sea rutinaria en la granulomatosis crónica, prefiriéndose la triple profilaxis (trimetoprim + itraconazol + interferón- γ). La terapia génica es esperanzadora. Un estudio más amplio se ofrece en el capítulo 18.9 de la Sección de Hematología.

Candidiasis mucocutánea crónica

Al menos hay seis variantes de candidiasis mucocutánea crónica diferenciadas por la extensión de las lesiones y los síntomas acompañantes. Todas tienen en común infecciones rebeldes por diferentes *Candidas*, no sólo *C. albicans* (Cuadro 4.3.6).

Clínica. La candidiasis oral crónica predomina en adultos, generalmente mujeres, no afecta a las uñas y no suele extenderse al esófago. La *candidiasis crónica localizada* afecta a cualquier parte de la piel o mucosas, siendo muy constante la participación de dedos y uñas; puede surgir en cualquier momento de la edad infantil o adulta y, en principio, no se acompaña de endocrinopatías. Las *endocrinopatías* pueden retrasarse o permanecer ocultas. El hipoparatiroidismo es la afectación más constante, siendo común su asociación a hipoadrenalismo e hipotiroidismo y también a hipogonadismo. Otras posibles asociaciones son la diabetes mellitus, vitiligo, alopecia, atrofia de las células parietales gástricas, hepatitis, malabsorción. Ante un caso de candidiasis se debe vigilar periódicamente la aparición de cualquiera de estas enfermedades, especialmente si alguna, como el hipoparatiroidismo, ya es patente. Las anomalías autoinmunes, como anemia, trombopenia, hepatitis crónica o artritis crónica, se asocian con más frecuencia a las candidiasis con endocrinopatías, pero también pueden observarse en ausencia de ellas. Hay enfermos adultos que asocian candidiasis crónica mucocutánea y *timoma*. Generalmente, tienen otros problemas, como miastenia gravis, hipogammaglobulinemia o anemia aplásica.

Cuadro 4.3.6. Formas de la candidiasis crónica

1. Candidiasis crónica oral
2. Candidiasis crónica + poliendocrinopatía
3. Candidiasis crónica localizada
4. Candidiasis crónica difusa
5. Candidiasis crónica + timoma
6. Candidiasis crónica + queratitis intersticial

Tratamiento. El efecto de los antifúngicos es transitorio, determinan resistencias y serios efectos secundarios. Siempre se continuará con los mejor tolerados, organizando la continuación terapéutica según la respuesta. La nistatina es el medicamento de primera línea y puede repetirse en las primeras recaídas, cambiándolo luego por clotrimazol. Una siguiente línea de antifúngicos la forman los imidazólicos (ketoconazol, fluconazol e itraconazol), reservados para casos diseminados o resistentes a los anteriores (véase cap. 10.3). El ketoconazol (3-6 mg/kg/día) es el más conocido pero tiene toxicidad hepática y efecto inhibidor de la testosterona. Los efectos secundarios del fluconazol son menores. Cualquiera de ellos se absorbe bien por vía oral, pero son menos eficaces que la amfotericina B, que es la última opción. Algún enfermo con graves defectos de los linfocitos T fue trasplantado con MO, desapareciendo la candidiasis.

Deficiencias de adhesión leucocitaria (LAD)

En la deficiencia de las integrinas de los leucocitos se altera su adhesión al endotelio, a las bacterias y a otros leucocitos, imposibilitando su llegada al foco inflamatorio. Intentando compensar el defecto, hay una hiperproducción medular y la leucocitosis siempre es muy elevada en esta ID. Se identificaron diferentes formas, la mejor conocida es la LAD-1. Es un defecto AR causado por mutaciones del gen de la cadena β_2 de las integrinas (CD18) que se localiza en 21q22.3. Hay formas de diferentes grados de intensidad. Para más datos, véase el capítulo 18.9.

En la forma intensa (< 1% de células CD18+), los enfermos ya presentan una caída del cordón umbilical retrasada (> 30 días). A una edad variable, comienzan las infecciones bacterianas, que cursan con lesiones desproporcionadamente necrotizantes, pero sin pus; además, la cicatrización de las heridas es muy lenta y anormal. Las infecciones se localizan en el tejido celular subcutáneo, tejidos blandos y mucosas. Los agentes patógenos más comunes son el *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, enterobacterias y *Candida*, pero no hay riesgo elevado de infecciones víricas. Las frecuentes gingivitis y periodontitis, que facilitan la pérdida de piezas dentarias, sugieren el diagnóstico. Las onfalitis neonatales se complican por contigüidad facilitando peritonitis y sepsis. Luego, puede haber otras lesiones, siempre cercanas a las mucosas, como otitis, sinusitis, traqueítis, esofagitis, abscesos perirreales, apendicitis. Hay riesgo de confusión con enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos hematológicos y otras inmunodeficiencias. En las formas graves no hay granulocitos en el foco inflamatorio y la prueba de la ventana cutánea de Rebuck es muy anómala. Hay una forma LAD-1 leve, con alteraciones similares, especialmente dentales, pero de menores frecuencia y gravedad.

La forma LAD-2 se debe a una deficiente expresión de sialyl-Lewis X (CD15s) y tiene de característico que asocia a las infecciones, retraso mental, cara especial y grupo sanguíneo Bombay (hh). El diagnóstico se hace por determinación de CD18 en citometría, pero ya se han identificado pacientes con células que expresan normalmente CD18, pero no funcionan, lo que obliga a hacer pruebas funcionales (ventana de Rebuck).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco Quirós A. Inmunodeficiencias congénitas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 302-10 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Blanco Quirós A. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. En: Cruz M. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 147-51.

- Blanco A. Exploración de la Inmunidad. En: Galdó A, Cruz M. Exploración clínica en Pediatría. Barcelona: Masson, 1995. p. 773.
- Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 747-57.
- Chapel HH, Geha R, Rosen F for the IUIS PID Classification Committee. Primary Immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 9-15.
- Carvahlo N et al. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 18-20.
- Cooper M, Lanier LL, Conley ME et al. Immunodeficiency disorders. *Am Society Hematol* 2003; 314-30.
- Passero LM, Contreras P, González B et al. Características clínicas e inmunológicas de veinte pacientes con síndrome de DiGeorge. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 201-6.
- Pérez Ruiz E, Pérez Frías J, García Martín FJ et al. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 238-44.
- Rosenzweig SD, Holland SM. Congenital defects in the interferon- γ /interleukin-12 pathway. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 3-8.
- Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 620-6.
- Tortajada Gibés M, Fernández Delgado R. Deficiencia de IgA. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 339-47.

4.4 Sistema del complemento. Fisiología. Deficiencias congénitas

F. Lorente-Toledano

FISIOLOGÍA DEL COMPLEMENTO

Se conoce como complemento un sistema complejo, compuesto por más de 30 proteínas, implicadas en la defensa frente a la infección de microorganismos, eliminación de inmunocomplejos y regulación del sistema inmune. Se trata de uno de los mecanismos más importantes de la respuesta inmune natural o inespecífica y su nombre deriva de que su actividad se considera complementaria a la respuesta específica de anticuerpos. La penetración de un microorganismo infectante conlleva la activación y amplificación de sus componentes, cuyo resultado es la destrucción de las bacterias por lisis, o su eliminación por el sistema fagocítico. Es un mecanismo de defensa evolutivamente muy antiguo. Su extrema complejidad actual en el hombre es el resultado de un largo proceso de evolución, durante el cual se han incorporado nuevos elementos, se han perfeccionado funciones previas y se han desarrollado otras nuevas, sobrepasando la función meramente defensiva que inicialmente presentaba.

El sistema de complemento está compuesto por unas vías de activación: vía clásica, vía alternativa y vía de lectina ligadora de manosa (MBL), interrelacionadas y con nexo común a través de la C3 convertasa; por el complejo de ataque de la membrana, integrado por los componentes C3b6789, proteínas séricas y de membrana y por los sistemas de regulación, que incluyen la proteínas séricas reguladoras y los receptores de membrana celular para los diferentes componentes del complemento o sus fragmentos (Cuadro 4.4.1). Los diferentes componentes en su forma nativa se designan en mayúscula (C1), mientras que los fragmentos procedentes de su activación lo hacen con minúsculas (a, b, c, d, e). Tras la activación de un componente el fragmento menor, denominado "a", es soluble, y el fragmento mayor, denominado "b", se une a otros componentes o a inmunocomplejos. Ello es habitualmente así excepto con los fragmentos del C2 en los que ocurre todo lo contrario, el fragmento C2a se une a otros componentes y el C2b es soluble. El C3b, componente principal de la activación del C3, es común para las vías clásica y alternativa. A los componentes de la vía alternativa, B y D y a las proteínas de control H e I se les refleja siempre con mayúsculas.

Vías de activación

Los componentes del sistema complemento actúan de manera secuencial, en cascada, de tal modo que, una vez activado uno de ellos, se convierte a su vez en activador del que le sigue en la secuencia. Los cuatro

primeros componentes (C1423) se enumeran de acuerdo a su orden de descubrimiento y no de activación. El resto de componentes sigue una secuencia lógica de acuerdo con su orden de activación (C56789). La activación de los primeros componentes del complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42, C423 en la superficie de las células o de los inmunocomplejos. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b y C6, C7, C8 y C9 no es enzimática y depende de cambios en la configuración molecular.

La activación del sistema de complemento se realiza a través de tres vías: la vía clásica con la secuencia: antígeno-anticuerpo-C142356789; la vía MBL (vía de lectina ligadora de manosa) en el siguiente orden: manano del microorganismo MBL/MBL-proteasa asociada a 1 y 2-C4356789 y la vía alternativa que, iniciándose con el activador C3bBD, continua con activador C3bBD-C356789. Un sistema efector de las características del complemento requiere una regulación muy precisa para su

Cuadro 4.4.1. Componentes integrantes del sistema de complemento

Componente	Peso molecular	Concentración (μg/mL)
Vía clásica		
C1q	390.000	190
C1r	95.000	100
C1s	85.000	80
C4	209.000	430
C2	117.000	30
C3	190.000	1.400
Vía de lectina ligadora de manosa		
Lectina unida a manano	32.000	0,5 ng-5 μg
MASP-1	90.000	1,6-7,5
MASP-2	74.000	?
Vía alternativa		
P (properdina)	223.000	25
D	25.000	1-5
B	100.000	200
Complejo de ataque de membrana		
C5	206.000	75
C6	95.000	60
C7	120.000	55
C8	163.000	80
C9	79.000	160
Proteínas de control		
C1-inh	105.000	180
C4 BP	570.000	?
Factor I	100.000	50
Factor H	150.000	520
Proteína S	80.000	600
Proteínas de control de membrana		Asignación CD
Factor DAF	70-80.000	CD55
Cofactor de proteína de membrana	48-68.000	CD46
Receptor CR1	190-220.000	CD35
MIRL	18-25.000	CD59
HRF	65.000	

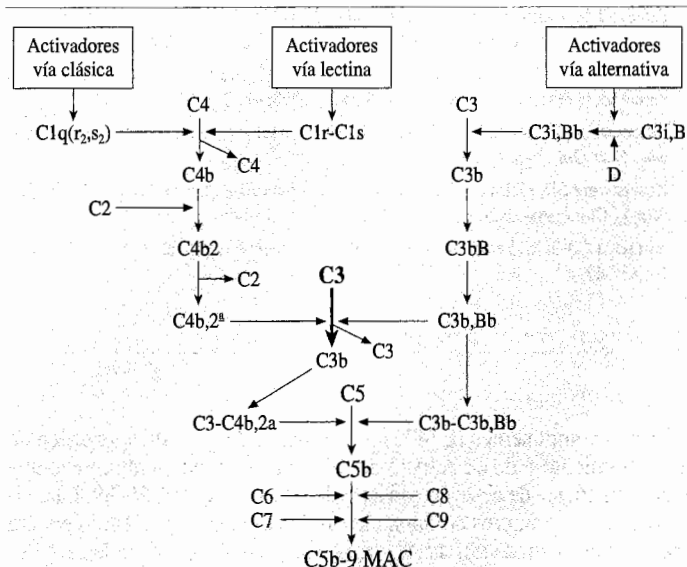


Figura 4.4.1. Vías de activación del sistema de complemento.

correcto funcionamiento. Sería muy peligroso para el propio organismo no disponer de mecanismos protectores frente al daño accidental que la activación del complemento puede producir (Fig. 4.4.1).

Vía clásica. La forman los componentes C1, C4, C2 y C3 (Cuadro 4.4.1). El C1 es la molécula responsable de la activación de la vía clásica, que se pone en marcha por la interacción del C1 con los inmunocomplejos o agregados que contienen IgG o IgM. También puede activarse en ausencia de anticuerpos por algunas bacterias, virus y células infectadas, así como por el lípido A, lipopolisacáridos y enzimas lisosomales. El C1 está compuesto por una molécula de unión el C1q y las proenzimas C1r y C1s. El C1q posee seis regiones capaces de unirse a la Fc de los anticuerpos. La IgG1 y la IgG3 son buenas activadoras del complemento, la IgG2 lo hace escasamente y la IgG4 no activa el complemento por vía clásica. La IgM es muy eficaz en la activación del complemento por su configuración del pentámero.

Ciertas bacterias son capaces de activar el complemento por vía clásica en ausencia de anticuerpos, a través de lipopolisacáridos y proteínas de la pared bacteriana. El lípido A de los lipopolisacáridos activa directamente el componente C1. La proteína C reactiva (PCR) que reacciona con el carbohidrato C de los microorganismos y aumenta en ciertos estados inflamatorios puede sustituir al anticuerpo en la fijación del C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia en ausencia de anticuerpos.

Tras la activación del C1q, se inicia la activación del C1r que, a su vez, activa el C1s. El C1 activado es una *serin-esterasa* capaz de activar, por proteólisis, el C4 y el C2. Activado el C4 se libera un fragmento pequeño C4a con acción débil de anafilotoxina y capaz de reaccionar con los mastocitos para liberar mediadores incluida la histamina. El fragmento mayor, C4b, se une a las moléculas de su entorno. Aunque la unión del C4 es escasamente eficaz (sólo el 5% del C4 disponible queda unido), éste es un proceso de amplificación, pues cada molécula de C1s consigue dejar unidas más de 30-40 moléculas de C4b.

El C4b posee un lugar de unión para el C2 y, una vez unido, el C2 es escindido por el C1s a C2b y C2a. El fragmento C2b es una cinina que puede inducir aumento de la permeabilidad vascular y edema, quedando el fragmento C2a unido a la molécula C4b para formar la C3-convertasa de la vía clásica con especificidad para activar numerosas moléculas de C3. Una vez activado el C3 se libera una molécula soluble C3a, potente anafilotoxina, mientras que el componente mayor C3b se une a las moléculas de su entorno. Algunas moléculas del C3b se unen al complejo C1,C4b,C2a formando el complejo C3b-C4b,2a, conocido como C5 convertasa. El C3b también se une al receptor 1 para el complemento (CR1) presente en linfocitos B, hematíes y células fagocíticas.

La activación del C5 conlleva su escisión en un fragmento pequeño y soluble C5a, potente anafilatoxina, factor quimiotáctico y con capaci-

dad para regular la inflamación, y un fragmento mayor C5b donde sí inicia la fase lítica del complemento.

Vía de lectina ligadora de manosa. Se trata de la última vía conocida de activación del complemento sérico. La MBL pertenece a la familia de las colectinas, proteínas que unen carbohidratos y que forman parte de la inmunidad innata inespecífica. La activación se inicia en la MBL, proteína plasmática que tiene una estructura similar a la del C1q y en combinación con dos proteasas de serina (MASPs) asociadas a MBL puede unirse al manano de la superficie de bacterias y hongos y actuar de manera similar al C1s escindiendo el C4 y el C2, para a continuación seguir la activación del sistema del complemento como ocurre en la vía clásica (Fig. 4.4.1).

La vía de activación de MBL es capaz, pues, de puentear el C1 y activar la vía clásica antes de que el anticuerpo específico se haya formado y, al igual que ocurre con el C1r y C1s de la vía clásica, la actividad de la manosa serin-proteasas (MASP-1 y MASP-2) se ve limitada por la acción del inhibidor del C1. La importancia de esta nueva vía de activación se pone en evidencia al comprobar cómo pacientes con deficiencia de MBL o MASP-2 padecen un mayor número de infecciones.

Vía alternativa. Proporciona un mecanismo de activación independiente de los anticuerpos. Es por tanto una línea de defensa innata que no requiere el desarrollo de una respuesta inmune específica. Está formada por los componentes C3, los factores D y B y las proteínas reguladoras, factores H, I y properdina (Cuadro 4.4.1).

El *proceso de activación de la vía clásica* se basa en las características estructurales del C3. Fisiológicamente un pequeño porcentaje de moléculas nativas C3, sin necesidad de activación, hidroliza de manera espontánea su enlace tioéster lo que genera una molécula C3i (C3H₂O) que es capaz de combinarse con el factor B que, una vez unido, es escindido por el factor D a Bb, produciendo el complejo C3i,Bb con actividad C3 convertasa lábil. La C3 convertasa es capaz de hidrolizar el C3 a C3b que se unirá a toda célula o inmunocomplejo en un radio de 300-400 Å. Una vez fijado el C3b se le une el factor B, que será nuevamente activado por el factor D a Bb, formándose una C3 convertasa más estable y capaz de producir un gran número de moléculas C3b. La *properdina* tiene la capacidad de unirse a esta enzima formándose la convertasa C3b,Bb,P, que posee una vida media mucho mayor. El resultado es una enorme amplificación de la activación.

La *vía alternativa* es activada por bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, hongos, virus, células infectadas, algunas células tumorales, hematíes, inmunocomplejos, alérgenos, anticuerpos IgE, etc. El C3b se une indiscriminadamente a todas las partículas y células, incluyendo las propias. No obstante, en el caso de la vía alternativa, las proteínas reguladoras impiden que el C3b formado se fije a células propias y tan sólo lo haga a las células o moléculas activadoras.

Complejo de ataque de membrana (fase lítica)

La fase lítica comienza con la escisión del C5, por medio de la C5-convertasa, en dos fragmentos: un fragmento menor C5a potente anafilotoxina y factor quimiotáctico, y el C5b que constituye el núcleo del complejo de ataque a la membrana celular. El C5b, anclado a la membrana a través del C3b-C3b o C4-C3b, actúa de receptor del C6, constituyendo un complejo inestable hasta que se une el C7. Este compuesto trimolecular se une fuertemente a la capa lipídica de la células y a él se une posteriormente el componente C8 compuesto por tres cadenas α , β , γ . La incorporación del C8 determina un cambio en su conformación que conlleva la inserción de la cadena C8 α en la membrana. El complejo C5b678 tiende a agregarse en la membrana, formando estructuras que la debilitan y hacen permeable al agua y a solutos de pequeño tamaño iniciándose la lisis y si el número de agregados C5b-C6,7,8 unido a la membrana es grande, puede provocar la lisis celular. El complejo C5b678 es un receptor para el C9 determinando la inserción en la membrana y su polimerización lo que viene a amplificar el deterioro celular. El resultado final es la formación de una *canal o poro* transmembrana que permite el libre intercambio de agua y provoca la lisis de la célula afectada. El tamaño de poro es muy variable dependiendo de múltiples factores como es el tipo de célula, cantidad de complejo C5b-678 y del C9. Existen tam-

bién a este nivel mecanismos reguladores de la lisis celular que vienen determinados por *inhibidores* presentes en las membranas, unos solubles, como la proteína S que, al unirse al complejo C5b-C6-C7, evita la lisis de células próximas al lugar de activación e impiden la incorporación inútil de C9; los inhibidores de membrana, como el factor de restricción homólogo (HRF), protegen la célula sobre la que se encuentran al interferir en la incorporación de los componentes C8 y C9.

Mecanismos de control

Actúan como reguladores de un sistema que, aunque con baja intensidad, está siempre activado. La regulación se lleva a cabo a través de proteínas presentes en el plasma y en las membranas celulares (Cuadro 4.4.1). La activación del complejo C1 (C1qrs) está bajo el control del C1 inhibidor (C1-inh) que, por una parte, interactúa con el C1 no activado, impidiendo su activación espontánea y, por otra, se une a las formas activadas C1r y C1s, separándolas del C1q. La activación del C1 sobre inmunocomplejos es también regulada por el C3b y C4b, cuando se han unido suficientemente a ellos, impidiendo un exceso de activación por cantidades mínimas de inmunocomplejos. El efecto inhibitorio del C1-inh suele ser superado, no obstante, por la activación del complemento por la vía clásica especialmente cuando es activada por complejos antígeno-anticuerpo. La actividad de las manosa serin proteasas (MASP-1 y MASP-2), activación del complemento por la vía de lectina ligadora de manosa, se ve igualmente limitada por la acción del inhibidor del C1.

A nivel del C3 y C4 convertasa actúan varias moléculas reguladoras, todas ellas proteínas plasmáticas: el factor I juega un papel esencial en la regulación de los componentes C3 y C5 convertasa. Por una parte, el factor I hidroliza la cadena α del C3b y C4b, eliminando sus funciones biológicas, especialmente su acción de convertasa. El factor C4BP actúa como cofactor del factor para la hidrólisis del C4b, e impide la unión del C2. El factor H tiene una acción equivalente a la del factor C4BP, pero en la vía alternativa al competir con el factor B; además, también compite con el C5 en su unión al C3b.

En el control del C3 convertasa, además de las proteínas plasmáticas, intervienen igualmente proteínas presentes en las membranas celulares como la CR1, CR2, MCP y DAF. El CR1 se expresa en la membrana de hematíes, monocitos, granulocitos, linfocitos B y algunos linfocitos T así como en células dendríticas. Este receptor acelera la velocidad de disociación del C3b y C4b; actúa como cofactor del factor I en la inactivación del C3b y C4b y participa en el transporte y eliminación de inmunocomplejos circulantes. El CR2 se expresa sobre todo en linfocitos B y su acción se ejerce a través de su unión al C3d y g. La MCP (proteína cofactor de membrana) es un cofactor del factor I y actúa como reguladora de la activación del complemento en la propia membrana. Finalmente el DAF (factor acelerador de la descomposición) actúa como un regulador intrínseco de la propia célula evitando el ensamblaje de la C3 convertasa a la membrana de la misma. El CD59 (inhibidor de membrana de lisis reactiva) evita el desarrollo completo del complejo de ataque a la membrana responsable de los "poros".

Las anafilatoxinas formadas tras la activación de los componentes C4, C3 y C5 (C4a, C3a y C5a) son inactivadas en sangre mediante la carboxipeptidasa N que elimina de su parte terminal la arginina.

La molécula C5a, aun decarboxilada, posee cierta actividad quimiotáctica. Los niveles de C5a están además controlados en sangre por los polimorfonucleares neutrófilos, que poseen receptores para esta molécula.

FUNCIONES DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento participa en múltiples funciones del organismo:

Actividad antiinfecciosa. El complemento interviene tanto al inicio de la infección vírica, en ausencia o escasez de anticuerpos específicos, como una vez que estos se han formado. La neutralización del virus puede verse favorecida por la activación del complemento en sus primeros componentes C1 y C4, así como por la posterior unión del C3b, ya sea a través de la vía clásica o de la alternativa. La fijación del C1q

puede favorecer la opsonización y, por tanto, la fagocitosis de los virus. Una vez formados los anticuerpos específicos y activado el complemento en todos sus componentes, algunos virus pueden ser eliminados al ser lisados por acción del MAC. En algunos casos, sin embargo, los virus utilizan los receptores de complemento para propagar la infección como es el caso del CR2 cuyo ligando específico es el C3d,g y que es también receptor del virus de Epstein-Barr en los linfocitos B. Un fenómeno similar se aprecia con el receptor CR3 con los macrófagos y algunos flavovirus. Algunos parásitos son capaces de activar la vía alternativa. De esta manera el complemento impide la propagación de la *Entamoeba histolytica* o *Leishmania tropica* pero, por el contrario, facilita, a través de receptores CR1 y CR3, la entrada de *Babesia* y *Leishmania* en el interior de las células.

La activación del complemento, junto a los anticuerpos específicos, contribuye eficazmente a la lisis y eliminación de la mayoría de los microorganismos, así como de células tumorales o células infectadas por virus. La acción bactericida del complemento, con excepción de las infecciones por *Neisseria*, parece menos significativa. Sin embargo, participa en la respuesta antiinfecciosa inespecífica favoreciendo la llegada al foco inflamatorio de células fagocíticas y contribuyendo eficazmente a la fagocitosis de los microorganismos. La neutralización de endotoxinas y sus efectos nocivos, al menos en animales de experimentación, requiere la activación del complemento hasta el componente C6.

Actividad inflamatoria. Ciertos productos de activación del complemento promueven la quimiotaxis, fagocitosis y activación de leucocitos. Las anafilatoxinas C3a y C5a estimulan la quimiotaxis de neutrófilos y la degranulación de basófilos y mastocitos. Ello favorece la inflamación y la llegada de neutrófilos y monocitos al lugar de activación. A su vez la degranulación y liberación de los mediadores de estas células, favorece la inflamación. La activación de los monocitos conlleva la liberación de factor de necrosis tumoral e interleucina 1, que contribuyen a aumentar la respuesta inflamatoria. El factor C3b favorece la opsonización de microorganismos y, por tanto, la fagocitosis por neutrófilos, monocitos y eosinófilos.

Acción sobre inmunocomplejos. En el organismo se encuentran habitualmente inmunocomplejos por la formación de anticuerpos frente a los diferentes antígenos. El complemento sérico, por medio de la actuación del C3b, mantiene los inmunocomplejos en solución, evitando así su precipitación y consiguiente daño en los tejidos; a través del receptor CR1, promueve su incorporación sobre la superficie de las células y modifica su estructura y composición para facilitar la eliminación por células del sistema fagocitario. En situaciones de déficit de complemento se observan con frecuencia enfermedades mediadas por inmunocomplejos.

Acción sobre el sistema inmune. Sirve de nexo de unión del sistema inmune inespecífico o innato como el específico o adaptativo. El C4b y C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión de los antígenos al C3d permite su unión a los receptores CR2 en los linfocitos B amplificando unas 10.000 veces la respuesta de anticuerpos, y favoreciendo la producción de complejo de histocompatibilidad de clase II. Animales con deficiencias del sistema de complemento ven disminuida su *memoria inmunológica* y una menor respuesta de anticuerpos sobre todo frente a antígenos T dependientes. Pacientes con deficiencia en C4 presentan una más pobre respuesta secundaria frente a anticuerpos. En animales con deficiencias selectivas de C1q y C4 se observa una deficiente tolerancia inmunológica y múltiples enfermedades autoinmunes.

DEFICIENCIAS CONGÉNITAS DEL COMPLEMENTO

La primera descripción de un paciente con déficit de complemento fue realizada en 1960 por Silverstein. Desde entonces se han descrito deficiencias de prácticamente todos los componentes del complemento, tanto de la vía clásica, como de las vías alternativa y de la vía de lectina

Cuadro 4.4.2. Deficiencias del complemento

Deficiencia	Alteración	Clínica	Herencia	Alt. genética
C1q	Poder hemolítico. Solubilidad de inmunocomplejos	Símil LES. Enfermedad reumática. Infecciones	AR	C1q
C1r	Poder hemolítico. Solubilidad de inmunocomplejos	Símil LES. Enfermedad reumática. Infecciones	AR	C1r
C4	Poder hemolítico. Solubilidad de inmunocomplejos	Símil LES. Enfermedad reumática. Infecciones piógenas	AR	C4
C2	Poder hemolítico. Solubilidad de inmunocomplejos	Símil LES. Enfermedad reumática. Vasculitis. Infecciones piógenas	AR	C2
C3	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones piógenas de repetición	AR	C3
C5	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis. LES	AR	C5
C6	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis. LES	AR	C6
C7	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis. LES. Vasculitis	AR	C7
C8α	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis. LES	AR	C8a
C8β	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis. LES	AR	C8b
C9	Poder hemolítico. Actividad bactericida	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis	AR	C9
C1-inh	Activación espontánea del complemento. Consumo C4/C2	Edema angioneurótico	AD	C1
C4BP	Activación espontánea	Enfermedad de Behçet		
Factor I	Activación espontánea del complemento. Consumo C3	Infecciones piógenas	AR	Factor I
Factor H	Activación espontánea del complemento. Consumo C3	Infecciones piógenas. Síndrome hemolítico urémico	AR	Factor H
Factor D	Poder hemolítico por vía alternativa	Infecciones por <i>Neisseria</i> . Sepsis y meningitis	AR	Factor D
Properdina	Poder hemolítico por vía alternativa	Infecciones por <i>Neisseria</i>	XL	Properdina
MBP	Reconocimiento de manosa. Poder hemolítico por vía lectina	Infecciones piógenas	AR	MBP
MASP-2	Poder hemolítico por vía lectina	Infecciones piógenas. LES	AR	MASP-2

ligadora de manosa, así como de proteínas reguladoras y de los receptores CR1, CR2 y CR4 (Cuadro 4.4.2). Con excepción de la deficiencia del C1-inh, que se transmite de forma AD, y de la deficiencia de properdina, que lo hace de forma ligada al sexo, el resto de los defectos del complemento se transmiten con carácter AR, encontrándose afectados clínicamente sólo los pacientes homocigotos.

La incidencia es relativamente baja, menor del 2% del total de inmunodeficiencias primarias, aunque posiblemente sea mayor, ya que se han comprobado en ocasiones alelos nulos o genes silenciosos para algunos de los componentes. La deficiencia más común, al menos en la población japonesa, es la del componente C9, que en la mayoría de los casos no tiene expresión clínica. En el caso de deficiencia del resto de los componentes las manifestaciones clínicas vendrán determinadas de acuerdo con la importancia y con la función biológica en la que participa dentro del conjunto del complemento.

Clínica. La deficiencia de los primeros componentes del complemento (C1q, C1r, C4, C2, así como la deficiencia de MASP-2) se caracteriza por padecer *enfermedades asociadas al depósito de inmunocomplejos en los tejidos*, como LES o similar y enfermedades reumáticas. Este hecho viene determinado porque tales componentes del complemento intervienen eficazmente en la solubilización y eliminación de complejos inmunes, que sería inadecuado en el caso de deficiencia de estos componentes. También se ha explicado la mayor predisposición a padecer *enfermedades autoinmunes* en la deficiencia de los primeros componentes del complemento, especialmente en el caso de déficit de C1q, por su comportamiento en la eliminación de células de apoptosis. En estos casos las infecciones de repetición son menos frecuentes, ya que permanece intacta la vía alternativa de activación. Algunos pacientes, portadores de deficiencia de algunos de los primeros componentes del complemento, especialmente de déficit de C2, resultan totalmente asintomáticos.

Las deficiencias del componente C3, de los factores I y H, así como de MPB y MASP-2, cursan en la mayoría de los casos con *infecciones piógenas de repetición* (meningitis, sepsis, gonococia), habitualmente por bacterias encapsuladas, en las que intervienen inicialmente para su eliminación la opsonización y la fagocitosis. Son infecciones similares a las padecidas por pacientes afectados de deficiencias de anticuerpos (Cuadro 4.4.3).

Los pacientes con deficiencia de los componentes que integran el sistema de ataque de la membrana y lisis celular (C5, C6, C7, C8, C9), así

Cuadro 4.4.3. Microorganismos responsables de las infecciones en las deficiencias congénitas del complemento

<i>Neisseria</i>
<i>Streptococcus</i>
<i>H. influenzae</i>
<i>E. coli</i>
<i>Brucella</i>
<i>S. aureus</i>

como los portadores de déficit de proteínas de la vía alternativa (factor D y deficiencia de properdina), suelen padecer infecciones por *Neisseria* (meningitis y gonococias de repetición) y en el primer grupo, además, enfermedades por inmunocomplejos como LES. La única deficiencia del complemento que no cursa con infecciones de repetición es la del inhibidor de C1 (C1-inh) que se manifiesta por edema angioneurótico familiar.

Deficiencia de C1q

Únicamente se han descrito unos 40 casos de deficiencia de C1q, que se transmiten con una herencia AR. El C1q es codificado por tres genes situados en el brazo largo del cromosoma 1, C1qA, C1qB y C1qC. Las mutaciones pueden ser diversas y en la mayoría de los casos no se detecta el C1q. En algunos casos la molécula está presente pero no es funcional. El C1q interviene en el inicio de la activación del complemento por la vía clásica y tras su unión al C1s y C1r activa los componentes C4 y C2. La mayoría de los pacientes padecen LES lo que se atribuye, no sólo a su participación en la eliminación de inmunocomplejos, sino a su importante papel en la eliminación de células de apoptosis. Por lo general el lupus en estos pacientes es más grave. Las manifestaciones suelen hacer su aparición en época pre-puberal, con lesiones cutáneas típicas y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinúcleo aunque a título no muy elevado, y carencia de anticuerpos anti-ADN. La biopsia cutánea pone en evidencia una vasculitis subyacente y la presencia de depósitos de IgG, IgM y C3. Un tercio de los pacientes con déficit de C1q presenta infecciones de repetición por bacterias encapsuladas y aproximadamente el 10% sufre cuadros de sepsis. Se ha observado una menor actividad de linfocitos con citotoxicidad natural, así como un defecto

en la producción de interferón- γ y una disminución significativa de la actividad hemolítica total del complemento conservando, sin embargo, la capacidad de activación del C3 y de la fase de ataque de membrana (C5-C9), así como las funciones biológicas de opsonización, quimiotaxis y actividad bactericida. Tienen disminuida la capacidad de eliminación de inmunocomplejos y células de apoptosis.

Deficiencias de C1r-C1s

Suelen asociarse debido a la proximidad de los genes que codifican estos dos componentes, presentes en el cromosoma 12p13. Se desconocen mutaciones en la deficiencia de C1r, pero al menos tres mutaciones se han observado en los casos de déficit de C1s. Por lo general los niveles de C1r, están por debajo del 1% de lo normal, mientras que los de C1s se encuentran entre el 20 y 50%. La deficiencia se transmite con una herencia AR y la mayoría de los pacientes padecen LES, o enfermedades autoinmunes por inmunocomplejos. Algunos presentan infecciones bacterianas de repetición y cuadros de glomerulonefritis.

Deficiencia de C4

Se transmite con una herencia AR, observándose en los pacientes con deficiencia intensa unos niveles inferiores al 1% de lo normal. Los genes responsables de la síntesis del C4 se hallan en el cromosoma 6 donde se encuentran dos loci responsables de la síntesis del C4A y C4B, con características funcionales, antigénicas y estructurales similares pero no totalmente idénticas. No es frecuente la deficiencia completa del C4, siendo para ello necesario un defecto homocigoto de ambos loci C4A y C4B. El C4 es activado por el complejo C1 serin-esterasa y participa en la unión del C2. Como en el caso de deficiencia de los componentes anteriormente descrito, los pacientes con deficiencia completa de C4 suelen padecer LES, pero con presentación quizás más temprana se ha observado que la prevalencia de deficiencia homocigótica C4A en pacientes con lupus eritematoso es de 10 a 15 veces mayor que en la población general, encontrándose en ellos una menor expresión de anticuerpos anti-cardiolipina, anti-Ro, anti ADN y anti-Sm. Igualmente se ha asociado la deficiencia funcional de C4A otras enfermedades autoinmunes como enfermedad celíaca, púrpura de Schönlein-Henoch o trombocitopenia. En los déficit completos de C4 son frecuentes las infecciones de repetición.

Deficiencia de C2

Es la más común de las deficiencias de componentes del complemento afectando a 1:10.000 personas. En la mayoría de las ocasiones se trata de una deficiencia asintomática. El gen responsable de la síntesis de C2 se encuentra en el cromosoma 6, donde también se encuentra el gen de MHC y posee una estructura muy relacionada con el responsable de la síntesis del factor B. El déficit de C2 se transmite con una herencia AR. Los pacientes homocigóticos suelen presentar unos niveles inferiores al 1% de la población normal, mientras que los heterocigóticos tienen unos niveles entre el 30 y el 70% de la normalidad. Si bien muchos de los afectados de déficit de C2 son asintomáticos, es común en algunos la presencia de enfermedades reumáticas y de infecciones de repetición. Casi la mitad de los pacientes afectados padecen LES o lupus discoide, debido a la deficiente eliminación de inmunocomplejos. También se han descrito en pacientes con déficit de C2, cuadros de glomerulonefritis, vasculitis, dermatomiositis y púrpuras. Aproximadamente el 50% de los pacientes con déficit de C2 cursan con infecciones bacterianas de repetición localizadas o sistémicas, generalmente producidas por neumococos, meningococos o *H. influenzae*. Como en la deficiencia parcial de C4, se ha observado un mayor número de pacientes con déficit heterocigótico de C2, entre aquellos que padecen lupus eritematoso sistémico. En los afectados de déficit de C2, puede aparecer una deficiencia del poder hemolítico total del complemento, pero se mantienen bien conservadas las funciones de opsonización y quimiotaxis, debido a que la vía alternativa funciona de manera correcta.

Deficiencia de C3

El componente C3 del complemento constituye la vía común de activación del complemento tanto a partir de la vía clásica como de la alternativa. Es la proteína del complemento cuyos niveles en plasma son más elevados. Una vez activado genera una molécula pequeña C3a, potente

anafilotoxina y una mayor C3b, responsable de la activación del componente C5. Además posee una buena actividad de opsonización. El gen responsable de su síntesis se encuentra en el cromosoma 19, habiéndose encontrado tan sólo en algunos pacientes diferentes mutaciones genéticas. La enfermedad se transmite con una herencia AR, siendo un defecto genético raro. Los pacientes con deficiencia de C3 suelen expresar niveles inferiores al 1% de la normalidad y presentan, desde edades muy tempranas, infecciones de repetición del tracto respiratorio, osteomielitis, meningitis o cuadros de sepsis. Los microorganismos habitualmente implicados suelen ser bacterias encapsuladas (Cuadro 4.4.3). Algunos pacientes padecen enfermedades reumáticas que se caracterizan por artralgias, exantemas, vasculitis y lupus eritematoso. También se han hallado glomerulonefritis membrano-proliferativa, con depósito de inmunoglobulinas, y presencia de inmunocomplejos circulantes. Las funciones inherentes al C3 o derivadas de la activación de este componente se ven muy afectadas. Concretamente el suero de los pacientes afectados presenta una deficiente opsonización, quimiotaxis y capacidad bactericida.

Deficiencia de C5

Con la activación del C5 se inicia el ataque a la membrana, y por tanto, la lisis celular. Tras su activación es escindido en dos moléculas, una soluble, C5a, con gran capacidad anafilotóxica y potente factor quimiotáctico para neutrófilos, y otra de mayor tamaño, C5b, responsable de la activación del C6 y C7. El gen responsable de la síntesis del C5 se encuentra en el cromosoma 9q34.1. Se han descrito tres mutaciones responsables de la deficiencia de C5. La deficiencia de C5 se transmite de manera AR. Los pacientes se caracterizan clínicamente por una mayor predisposición a infecciones por *Neisseria meningitidis*. En alguno de los pacientes se observaron también infecciones por *Candida albicans* y muy pocos presentan enfermedades autoinmunes. El plasma de los pacientes con déficit no posee actividad hemolítica total, y las funciones de quimiotaxis y de capacidad bactericida son deficientes.

Deficiencia de C6

El componente del complemento C6 participa, junto a los componentes C7, C8 y C9, en el ataque de la membrana y lisis celular. Su deficiencia, relativamente frecuente aunque con diferencias de unos países a otros, se transmite con carácter AR y la síntesis de este componente viene codificada, al igual que la del C7, por un gen presente en 5p13. En ocasiones la deficiencia de C6 se asocia a deficiencia de C7. El defecto más común parece ser una mutación genética y, en el caso de deficiencia parcial, a la pérdida de un enlace en el intrón 15. Clínicamente los pacientes con déficit de C6 sufren infecciones por *Neisseria*, especialmente meningitis y gonococias de repetición. No se observa una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunes, aunque se han descrito algunos casos de lupus y de glomerulonefritis. Tanto los niveles de C6 como su función son muy bajos en los pacientes afectados, aunque algunos presentan solamente una deficiencia parcial y, desde el punto de vista biológico, es un cuadro que se caracteriza por una ausencia o disminución significativa de la capacidad hemolítica total. Las funciones de anafilotoxinas, quimiotaxis y de opsonización están conservadas.

Deficiencia de C7

Configura, junto al C6, C8 y C9, el complejo de ataque de membrana celular, presentando una estructura similar a la del C6 y C8 responsable de la formación de los poros de membrana. Algunos pacientes con deficiencia de C7 comparten también una deficiencia del componente C6. La síntesis de C7, al igual que la del C6 y C9, se encuentra codificada por genes presentes en el 5p12-14. Es una deficiencia que se transmite con carácter AR. La mayoría de los pacientes afectados de déficit de C7 presentan infecciones de repetición por *Neisseria* y en algunos se ha diagnosticado LES, artritis reumatoide, pioderma gangrenoso o esclerodermia. En los pacientes afectados se observa una capacidad hemolítica total, así como el poder bactericida, nulo o muy disminuido.

Deficiencia de C8

El componente C8 integra el complejo de lisis de membrana celular, junto a C6, C7 y C9. Está integrado por tres cadenas polipeptídicas (α , β , γ) formando la α y la γ una subunidad (C8 $\alpha\gamma$) que posteriormente se

une a la β (C8 β). La síntesis de estas cadenas está codificada por diferentes genes, presentes también en distintos cromosomas. Así, los genes responsables de la síntesis del C8 α y C8 β se encuentran en el cromosoma 1 (1p3.2), mientras que los del C8 γ están en el cromosoma 9 (9q). Ello conlleva, por tanto, diferentes variantes de deficiencias de C8, unas que afectan a la subunidad C8 α , γ y otras a la C8 β , todas ellas transmitidas con una herencia AR. La deficiencia puede ser cuantitativa o solamente funcional. Desde el punto de vista clínico hay mayor predisposición a infecciones por *Neisseria* (meningitis, sepsis y gonococias). En el caso de deficiencia muy marcada de C8, sobre todo cuando afecta a las cadenas α y γ , suele haber un defecto total en el poder hemolítico del suero.

Deficiencia de C9

Se trata de una glicoproteína similar al resto de los componentes que configuran el complejo de ataque de membrana, e interviene fundamentalmente en la amplificación de los poros de la membrana celular y la lisis de célula. La deficiencia de C9 es muy común entre la población japonesa donde la prevalencia es 1:1.000. Su síntesis está codificada por un gen presente en 5p13. La enfermedad se transmite con herencia AR, presentando los pacientes afectos unos niveles prácticamente indetectables de este componente y una mayor predisposición a infecciones por meningococos, observándose en algunos también procesos autoinmunes. Al tratarse del último componente del complejo de ataque a la membrana, su deficiencia no conlleva una alteración completa del poder hemolítico total o del poder bactericida, encontrándose estas funciones aproximadamente a la mitad de los valores normales.

Deficiencia de la vía de lectina ligadora de manosa (MBL)

La MBL pertenece a la familia de las colectinas. La activación se inicia en la MBL, proteína plasmática que tiene una estructura similar a la del C1q y en combinación de dos proteasas de serina (MASPs) asociadas a MBL puede unirse al manano de la superficie de bacterias, hongos y virus y actuar de manera similar al C1s. La MBL circula junto a serin proteasas, MASP-1 y MASP-2, responsables de la activación del C4 y el C2, para a continuación seguir la activación del sistema del complemento como ocurre en la vía clásica. Aproximadamente un tercio de la activación del complemento se realiza por esta vía. El gen responsable de la síntesis de la MBL se encuentra en el cromosoma 14 y la deficiencia se debe a una mutación. Se conocen al menos tres variantes (A, C y D) y, dependiendo de que la deficiencia afecte a una sola o a más de una, los niveles varían considerablemente, desde un 10% de los niveles normales hasta ser prácticamente indetectable. La enfermedad se transmite con una herencia AR. En la mayoría de los pacientes no se observan infecciones de repetición, ya que funcionan correctamente otras vías de activación de complemento. No obstante, cuando se asocia a otras inmunodeficiencias presentan infecciones graves de repetición siendo frecuentes en ellos las infecciones del tracto respiratorio, abscesos, meningitis y cuadros de sepsis, así como una mayor predisposición a tuberculosis, ya que este sistema se considera, por una parte, una puerta de entrada para la infección intracelular y, por otra, hay cierta interrelación entre la deficiencia de MBL y la inmunodeficiencia adquirida. En algunos casos de artritis reumatoidea el proceso se ve acelerado en ausencia de MBL.

La deficiencia de la serin proteasa (MASP-2) también se transmite con una herencia AR. Los genes que codifican las serin proteasas, MASP-1, MASP-2 y MASP-3, se encuentran en 3q27-q28. La deficiencia se manifiesta clínicamente por infecciones piógenas de repetición y, en algunos casos, cuadros de LES y, desde el punto de vista biológico, por una ausencia del poder hemolítico total de complemento cuando se activa por la vía de la lectina ligadora de manosa.

Deficiencia de los componentes de la vía alternativa

En la vía alternativa intervienen, además del C3i, los componentes D, B y P (properdina). El factor D es una serin proteasa cuya función en la activación del complemento es la de escisión y activación del factor B. Su síntesis viene codificada por un gen presente en el cromosoma 19. La deficiencia se transmite con herencia AR. Son escasos los pacientes diagnosticados por el momento de deficiencia de factor D posiblemente debido a que el resto del sistema del complemento funciona correctamente. Todos ellos suelen presentar niveles muy bajos o prácticamente

indetectables de este componente y son niños con infecciones respiratorias de vías altas por neumococos e infecciones sistémicas por *Neisseria*. Desde el punto de vista biológico presentan alteración en la actividad hemolítica total del complemento solamente cuando éste se activa por la vía alternativa, conservándose esta función intacta si es activado por la vía clásica.

La deficiencia de properdina (P) es la única que se transmite con una herencia ligada al sexo, siendo todos los casos descritos varones. Es detectada con mayor frecuencia en Escandinavia y Holanda. Existen varios tipos de pacientes con deficiencia de properdina, unos con deficiencia absoluta, otros con una deficiencia parcial y otros en los que los niveles son normales pero la molécula no es funcional. Los pacientes presentan infecciones por meningococo a veces fulminantes. Tampoco es frecuente observar en ellos enfermedades por inmunocomplejos.

Deficiencia de los mecanismos de control del complemento

Factor I. Juega un papel esencial en la regulación del componente C3 y C5 convertasa. Este factor I hidroliza la cadena a del C3b y C4b, eliminando sus funciones biológicas, especialmente su acción de convertasa, de tal modo que aquellos pacientes que carecen de este factor tienen una activación incontrolada del componente C3. La deficiencia del factor I se transmite con carácter AR. El gen que codifica su síntesis se encuentra en 4q. La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con deficiencia del factor I es la presencia de infecciones piógenas repetidas, similares a las padecidas por los afectos de déficit de C3. Algunos, además, presentan niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Desde el punto de vista biológico, los pacientes presentan una activación continua del C3 y, como consecuencia niveles muy bajos de este componente, lo que a su vez se traduce por un defecto del poder hemolítico total, de la capacidad bactericida del suero y de las funciones de opsonización y quimiotaxis.

Factor C4BP. Actúa como cofactor del factor para la hidrólisis del C4b e impide la unión del C2. Posee dos moléculas α y β , encontrándose los genes responsables de su codificación en 1q32. Se desconoce en la actualidad el defecto genético que conduce a una deficiencia del factor C4BP, así como tampoco está determinado su mecanismo de transmisión. Desde el punto de vista clínico en un paciente se ha observado una enfermedad atípica de Behçet. El laboratorio aprecia una disminución de C4.

Factor H. Tiene una acción equivalente a la del factor C4BP, pero en la vía alternativa al competir con el factor B; además, también compete con el C5 en su unión al C3b. Está compuesto por 20 unidades. La deficiencia se transmite con carácter AR, y el gen responsable de su codificación se encuentra en el cromosoma 1, habiéndose hallado diferentes alteraciones genéticas responsables de la deficiencia. En algunos pacientes los niveles de factor H son indetectables y en otros se encuentran muy disminuidos. La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con déficit de factor H es la presencia de un síndrome hemolítico urémico no genuino. En algunos se han descrito glomerulonefritis, lupus sistémico, infecciones sistémicas por meningococos y en otros es un hallazgo casual pues son asintomáticos. Biológicamente se observa una disminución de los niveles de properdina y factor B, así como del componente C3.

Factor acelerador de la descomposición (DAF). Es un regulador intrínseco de la propia célula evitando el ensamblaje de la C3 convertasa a la membrana de la misma. Se expresa en la membrana de hematíes, monocitos, granulocitos, linfocitos B y algunos linfocitos T así como en células dendríticas y epiteliales, jugando un papel importante también en la activación de linfocitos T y macrófagos. Se desconoce el modo de herencia de este factor y se han observado, desde el punto de vista genético, varias mutaciones a nivel del gen responsable de su codificación presente en 1q32. Los pacientes no suelen presentar una hemólisis espontánea, habiéndose observado en el caso de pacientes con una deficiencia adquirida de DAF y de CD59 en la superficie de los hematíes cuadros de hemoglobinuria paroxística nocturna. En algún paciente con defecto genético, también se ha observado un cuadro de enteropatía pierde proteínas debido a que el factor DAF es también receptor para enterovirus y para *E. coli*.

Inhibidor de C1 (C1-inh). Edema angioneurótico familiar. La activación del complejo C1 (C1qrs) está bajo el control del C1 inhibidor (C1-inh) que, por una parte, interactúa con el C1 no activado, impidiendo su activación espontánea. Es una glicoproteína que se une también a las formas activadas C1r y C1s, separándolas del C1q. La activación del C1 sobre inmunocomplejos es también regulada por el C3b y C4b. El C1-inh es codificado por un gen presente en 11q. Existen dos formas genéticas de deficiencia de C1-inh, ambas heredadas de manera AD, una de ellas, la más frecuente, que afecta al 85% de casos, en la que los niveles de la molécula son muy bajos (entre el 5 y el 30% de lo normal); y otra, menos frecuente, con niveles de C1-inh normales pero no funcional. Además se observan también formas de deficiencia de C1-inh adquiridas.

La *deficiencia congénita* del C1-inh es responsable, desde el punto de vista clínico, del cuadro conocido como "edema angioneurótico familiar", ya que el síntoma principal es la presencia de ataques agudos y repetidos de edema a nivel del tejido subcutáneo y mucosas. Los mecanismos fisiopatológicos posibles son consecuencia de la interacción de varios péptidos vasoactivos liberados durante la activación del complemento, sistema de coagulación y de fibrinólisis, ya que el C1-inh, además de su acción inhibitoria a nivel de C1, es también uno de los inhibidores más potentes de la kalicreína y del factor XII de la coagulación. El cuadro suele aparecer en la segunda década de la vida, generalmente después de la pubertad y habitualmente remite durante el embarazo, aunque en algunos pacientes puede hacer su aparición antes de la adolescencia. El edema suele estar circunscrito a las mucosas y tejido subcutáneo y suele observarse, entre los factores desencadenantes, traumatismos físicos y psíquicos así como la menstruación. Se trata de un edema no inflamatorio, blanco, no eritematoso, indoloro, no pruriginoso, consecuencia de una dilatación de vénulas y capilares. Predomina en piel, tracto respiratorio alto y a nivel gastrointestinal, localizándose preferentemente a nivel de extremidades, facies, genitales, laringe o tracto digestivo. Aunque a veces solamente aparece en una zona del cuerpo, puede afectar, a partir de una zona, a diferentes áreas. En ocasiones es precedido de un eritema. Los cuadros progresan en uno o dos días para resolverse igualmente dos o tres días más tarde. La localización más importante, dada su gravedad, es la del tracto respiratorio alto, laringe, que puede provocar la asfixia del paciente. En el caso de edema a nivel gastrointestinal, el cuadro puede manifestarse por anorexia, vómitos, diarrea y dolor abdominal a veces tan intenso, que en ocasiones puede hacer pensar en un abdomen agudo. El *diagnóstico* puede establecerse demostrando la deficiencia o los niveles bajos del C1-inh o, en el caso de ser normales, mediante la demostración de que no es funcional.

Junto a estas formas congénitas de deficiencia de C1-inh se observan unas *formas adquiridas*, una de ellas asociada a síndromes proliferativos B en los que se producen anticuerpos anti-idiotipo de la inmunoglobulina monoclonal de las células malignizadas y en la que se forman inmunocomplejos que consumen complemento incluido el C1-inh. Otra forma de deficiencia adquirida sería aquella en la que se forman anticuerpos específicos contra la molécula C1-inh que la hacen no funcional. En estos casos la clínica es similar a la de los defectos congénitos aunque su aparición suele ser más tardía, generalmente después de los 30 años.

El *tratamiento* suele estar encaminado a prevenir de manera sistémica y a largo plazo los ataques, lo que se recomienda sobre todo en aquellos pacientes adultos que sufren edema del tracto respiratorio alto. Puede realizarse con andrógenos no virilizantes del tipo de danazol, estanozolol y oxandrolona ya que tienen la potestad de incrementar los niveles de C1-inh. Lo ideal es alcanzar niveles de C1-inh al menos del 50% de la normalidad. En niños, dados sus efectos secundarios, no deben usarse de manera continua. Menos efectivos, pero también útiles en la prevención de los ataques, serían los antifibrinolíticos: ácido épsilon aminocaproico, o ácido tranexémico. Su efecto se desconoce en su totalidad, pero son útiles en niños y en pacientes con problemas de tolerancia de los andrógenos no virilizantes. A veces se han empleado los antifibrinolíticos como tratamiento del ataque de edema con escasa eficacia. Existe cierta controversia sobre la utilización de plasma como medida preventiva del edema angioneurótico ya que, no solamente aporta el inhibidor del C1, sino también otros componentes del complemento que al final podrían agravar el cuadro. No obstante parece que, al menos para prevenir un edema agudo cuando se va a realizar alguna intervención quirúrgica, es útil realizar en los pacientes afectados, una aplicación de plasma 12 horas antes. Lo ideal sería aplicar concentrados purificados de C1-inh; no obstante, los resultados obtenidos en algunos pacientes no han sido satisfactorios y la reducción del edema es tan sólo parcial. Además, se ha descrito en algún caso la transmisión, por esta molécula, de la hepatitis A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvin ED. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfusion and Apheresis Science* 2003; 29: 195-203.
- Berger M, Frank MM. The Serum complement System. En: Stiehm ER, Och HD, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders in infants and children*. Filadelfia: Elsevier Saunders, 2004.
- Delgado Cerviño E, Fontán G, López-Trascasa M. C5 complement deficiency in a Spanish family Molecular characterization of the double mutation responsible for defect. *Mol Immunol* 2005; 42: 105-11.
- Fishelson Z, Attali G, Mevorach D. Complement and apoptosis. *Mol Immunol* 2001; 38: 207-19.
- Garred P, Larsen F, Madsen H et al. Mannose-binding lectin deficiency-revisited. *Mol Immunol* 2003; 40: 73-84.
- Holers VM. Complement deficiencies. En: Rich RR, Fleisher TA, Shearer MT. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. 2ª ed. Vol II. Londres: Mosby, 2001.
- Lorente Toledano F. Sistemas de Complemento: Componentes, vías de activación. Mecanismos de control. Funciones biológicas. En: Prieto Veiga J. *Pediatría*. Madrid: Ed Luzan, 1995.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A et al. Primary immunodeficiency diseases: An Update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677-87.
- Oteen Vang P, Steffen T. The manna-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Mol Immunol* 2001; 38: 33-149.
- Sullivan KE, Winkelstein JA. Deficiencies of the complement System. En: Stiehm ER, Och HD, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders in infants and children*. Filadelfia: Elsevier Saunders, 2004.
- Wen L, Atkinson JP, Ciclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 112: 585-93.

4.5 SIDA pediátrico

C. Fortuny, M.A. Martín-Mateos

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA (AIDS en inglés) fue descrito por primera vez en 1981 en el adulto; se trata de una enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). El primer caso de SIDA pediátrico (SIDAP) fue conocido en 1982 y el primero en España, en 1985. Actualmente la principal vía de infección es la transmisión sexual, aun cuando en la edad pediátrica más del 95%

de los niños han adquirido la infección por transmisión vertical, siendo hijos de madres infectadas. El VIH-1 condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifestará clínicamente por infecciones graves o recurrentes. En el niño, además, parte de las manifestaciones clínicas son resultado del efecto citopático directo del virus a nivel de distintos órganos y sistemas. La infección VIH-1 y el SIDA tienen en la edad pediátrica particularidades propias de esta edad, puesto que la infección incide en una etapa de pleno desarrollo y diferenciación celular.

Las medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH han comportado una reducción de los nuevos casos de infección en la edad pediátrica. Asimismo, la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales han modificado la historia natural de esta enfermedad, reduciendo su morbilidad y aumentando la supervivencia de los pacientes. De hecho el SIDA ha dejado de ser una enfermedad mortal y constituye una nueva enfermedad crónica.

Agente causal. El VIH es un retrovirus humano de la familia de los lentivirus (*lentivirae*), en un inicio conocido como LAV o HTLV-3 (virus linfotrofo humano de células T). Los retrovirus se caracterizan por tener la capacidad, merced a una enzima codificada por su genoma, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (TI o RT), de transformar durante su ciclo vital el ARN viral en ADN, el cual se integrará en los cromosomas de la célula infectada. Han sido identificados hasta la actualidad cuatro retrovirus patógenos para el hombre, el VIH-1 y el VIH-2 dentro de los lentivirus y el HTLV-1 (responsable de la leucemia de células T del adulto y de la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-1) y el HTLV-2 (virus de la leucemia-linfoma de células pilosas, asociado a algunas mielopatías subagudas y a algunos linfomas no Hodgkin) del género de los deltaretrovirus. La partícula viral de los retrovirus está compuesta por una envuelta o envoltura formada por una glicoproteína de superficie (gp120 en el VIH) y una proteína transmembrana (gp41 en el VIH), una cápside que incluye las proteínas de la matriz (p17 del VIH), cápside y la nucleocápside (p24), las enzimas esenciales para su replicación (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y proteínas no esenciales. El genoma de los retrovirus esta formado por dos cadenas de ARN. Los lentivirus tienen efecto citopático sobre la célula infectada, son portadores de un genoma complejo y no son oncogénicos.

Ciclo replicativo del VIH-1. Para iniciar la infección el VIH entra en la célula mediante la fusión de su envuelta con la membrana celular. La glicoproteína de la envuelta, la gp120, se une específicamente al receptor de la superficie celular. El principal receptor es el CD4, presente en los linfocitos T4, monocitos y macrófagos. La interacción de la gp120 con el receptor establece cambios en la molécula gp120 que expone otros epítopos de la misma que se unirán, a su vez, a un segundo receptor o correceptor de la célula. El VIH utiliza fundamentalmente dos correceptores, el CCR5 y/o el CXCR4. La unión al correceptor produce un cambio conformacional de la proteína transmembrana, la gp41, que permite el acercamiento primero de la pared viral con la membrana celular y su posterior fusión. Una vez fusionadas las membranas, la nucleocápside se encuentra en el citoplasma celular, se inicia la síntesis de ADN viral (dADN) a partir del ARN mediado por la retrotranscriptasa viral y posterior digestión del ARN viral que ha sido utilizado como molde. Al finalizar la transcripción el dADN sintetizado es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular; este proceso es catalizado por la integrasa. La actividad de la integrasa viral es esencial para mantener el genoma viral estable y para transcripción eficiente de las proteínas y ARN genómico del virus. Los retrovirus utilizan la maquinaria celular para la transcripción de sus genes, aun cuando poseen factores reguladores de este proceso. Las proteínas y el genoma del VIH sintetizados sufrirán cambios hasta proceder al ensamblaje de los mismos y constituir nuevas partículas virales. Éstas precisan de un proceso de maduración, en el que interviene la proteasa del virus, para convertirse en partículas virales infectivas. Los retrovirus, como otros virus cuyo material genético es ARN, muestran elevadas tasas de variabilidad genética (mutaciones), que viene favorecida en el caso del VIH-1 por su alta tasa de replicación y da lugar a que en un mismo individuo estén presentes varias *cuasiespecies* del mismo virus. Este hecho dificulta el diseño de vacunas eficaces contra el SIDA.

El VIH-2 comparte con el VIH-1 las vías de transmisión y parte de su estructura; el genoma del VIH-2 es de mayor tamaño, 9.671 bases (el VIH-1 posee 9.200) y difiere un 60% del genoma del VIH-1. Infecta las células que presentan receptores CD4 en su superficie y utiliza un mayor número de correceptores que el VIH-1. Las cepas virales que utilizan el correceptor CXR4 son, al igual que ocurre con el VIH-1, más virulentas. El VIH-2 predomina en África Occidental y ha sido identificado en pacientes de otras zonas, en su mayoría inmigrantes o que han tenido relaciones sexuales con personas infectadas por este virus. La infección producida por el VIH-2 es menos virulenta, tiene un menor riesgo de progresión a SIDA (de 12 a 13 veces inferior a la infección por el VIH-1) y un período de latencia de la infección libre de síntomas mucho mayor. La clínica predominante es la secundaria a la inmunodeficiencia, y son las infecciones oportunistas las manifestaciones más frecuentes. En la

Inmunidad celular (células T)

Linfopenia
Depleción de células T4
Cociente T4 cooperador/T8 supresor < 1
Anergia cutánea
Menor respuesta a antígenos solubles
Menor liberación de IL-2 e interferón gamma
Menor respuesta a mitógenos (PWM) (FHA) (con A)

Inmunidad humoral (células B)

Hipergammaglobulinemia policlonal con déficit de IgG2 e IgG4
Inmunocomplejos
Menor formación de anticuerpos
Menor respuesta de linfocitos B a mitógenos
Producción *in vitro* de IgG, IgM, IgA elevada

Inmunidad inespecífica (monocitos-macrófagos)

Monocitopenia
Alteración de quimiotaxis y fagocitosis
Menor liberación de α interferón
Menor expresión del HLA-DR
Función NK alterada

actualidad la mayoría de pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de la infección por VIH-1 tienen reacción cruzada con antígenos del VIH-2; la infección por el VIH-2 requiere para su confirmación del inmunoblot o *Western blot*.

Patogenia

El SIDA constituye la forma más grave de enfermedad secundaria a la infección por el VIH-1. Éste presenta una especial capacidad para infectar los linfocitos T4, en los que se replica de forma muy activa, condicionando su rápida destrucción. La alteración de la inmunidad obedece, no tan sólo a la disminución de los linfocitos T4, sino a la interferencia en los mecanismos de activación y regeneración de los linfocitos. La depleción de linfocitos T4 obedece, además, a otros mecanismos de destrucción indirectos (respuesta T citotóxica ante las células infectadas, efecto citopático directo de la proteína gp120, destrucción por anticuerpos citotóxicos o por células *natural killer*), por la apoptosis o muerte programada de las células infectadas, alteración en la distribución de las subpoblaciones de linfocitos T4 en timo y ganglios, etc. El VIH es susceptible de infectar otras células de estirpe macrófaga: monocitos, macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas, lo cual determina su capacidad para producir daño neurológico. El VIH-1 destaca por su linfotropismo y neurotropismo.

La anulación de los linfocitos T4 y la disfunción de los supervivientes da lugar a un grave trastorno de la regulación inmunitaria, con deficitaria respuesta frente a infecciones y tumores, traducido por la inmunidad inespecífica (quimiotaxis, fagocitosis), humoral (anticuerpos) y celular (linfocinas, citotoxicidad directa). Secundariamente pueden presentarse neoplasias de tipo linfoide causantes de nuevas anomalías.

Alteraciones inmunes en la infección por VIH en el niño

Se produce en última instancia una grave inmunodeficiencia con características especiales que la distinguen de la del adulto. La inmunodeficiencia en el niño es global: celular y humoral (Cuadro 4.5.1). La disfunción de los linfocitos B es precoz y responsable de la mayor susceptibilidad de los niños infectados a padecer infecciones bacterianas. La disminución de los linfocitos CD4 en los neonatos y lactantes infectados es mucho más rápida que la observada en el adulto. El diagnóstico de infecciones oportunistas durante los primeros meses de vida, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*), evidencia una inmunodepresión celular grave en ocasiones con recuento de linfocitos CD4 elevados, ya que las alteraciones funcionales del sistema inmune son mucho más importantes y precoces en los niños infectados. Las alteraciones inmunes más graves se correlacionan con un peor pronóstico. Los niños infectados con disfunción del timo (depleción de los linfocitos T y B) presentan formas más graves de infección. La reconstitución del sistema inmune tras inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad

(TARGA) es más importante en el niño que en el adulto, y puede explicarse por la presencia del timo durante los primeros meses de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde la identificación de los primeros pacientes con SIDA, la rápida expansión de esta enfermedad ha determinado que sea considerada una de las mayores epidemias de la humanidad. A finales del 2004 el informe anual de ONUSIDA estimó en 39,4 millones el número de personas que viven en el mundo infectadas por el VIH, la mayoría de ellas en África Subsahariana, de las cuales 17,6 millones son mujeres jóvenes y 2,2 millones menores de 15 años. Sólo durante el año 2004 se produjeron 5,49 millones de nuevas infecciones, 640.000 en menores de 15 años y 3,1 millones de personas fallecieron a consecuencia del VIH/SIDA, 510.000 eran niños. España es uno de los países con mayor prevalencia de la infección; desde el inicio de la epidemia hasta el 31 de diciembre de 2004, se han registrado 69.799 casos de SIDA, 984 de los cuales fueron menores de 13 años y de éstos 901 adquirieron la infección por transmisión vertical. Los datos epidemiológicos han ido variando desde los primeros años hasta la actualidad. Durante la primera década de 1980 la enfermedad afectó predominantemente a los usuarios de drogas intravenosas, a los hombres que practicaban sexo con hombres y a los receptores de transfusiones o hemoderivados contaminados. Tras la identificación de las vías de transmisión, las conductas de riesgo y el control de las donaciones de sangre se ha reducido el número de casos de infección entre homosexuales y receptores de hemoderivados. La transmisión sexual, y en especial en relaciones heterosexuales, constituyen hoy la principal vía de infección tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Las medidas de prevención han conseguido reducir el número de nuevas infecciones sólo en algunas regiones del planeta, sin por ello disminuir el impacto de la epidemia en el mundo. En España se comprueba un reciente aumento de SIDA pediátrico en los niños inmigrantes. En los últimos años los avances en el tratamiento han determinado una reducción de la progresión a SIDA y muerte de los niños y adultos infectados, en Europa Occidental y Norteamérica; sin embargo, el número de casos ha ido progresivamente en aumento en África Subsahariana, Europa del Este, Asia y América del Sur. La falta de recursos económicos para impulsar campañas de prevención, la ausencia de vacunas eficaces y el gran coste de los tratamientos, determinan que el SIDA siga siendo hoy uno de los mayores problemas de salud de nuestra sociedad. Por otro lado, el creciente número de infecciones debidas a transmisión sexual del VIH, que inciden en hombres y mujeres jóvenes en edad fértil, determinan que la epidemia en los países sin recursos afecte a familias enteras puesto que, en ausencia de medidas de prevención de la transmisión vertical, el número de niños infectados aumenta día a día así como el de huérfanos.

En la edad pediátrica, los niños y adolescentes pueden adquirir la infección por tres vías: 1) transmisión vertical, más del 95% de los menores de 13 años infectados son hijos de madres, infectadas; 2) niños que recibieron sangre o hemoderivados contaminados por el virus VIH-1 antes del control de las donaciones (1986 en nuestro país) o que proceden de otros lugares donde no existe cribado de las mismas; y 3) adolescentes que adquieren la enfermedad por transmisión sexual (contactos sexuales sin protección) o uso de drogas por vía parenteral (utilización de material contaminado) (Cuadro 4.5.2).

Transmisión vertical

En la actualidad, la mayor parte de niños con infección VIH se han infectado por transmisión vertical. La proporción restante adquirió la infección por transfusiones de sangre o derivados sanguíneos contaminados (hemofílicos). Estos últimos presentan una enfermedad VIH parecida a la del adulto; sin embargo, según la edad en que se infectaron, el período de incubación o libre de sintomatología es más corto y la progresión a SIDA más rápida. La tasa de transmisión vertical oscila, según los trabajos considerados, entre el 14 y el 35%. La introducción a partir del 1994 de la zidovudina (AZT), como profilaxis de la transmisión vertical, redujo las tasas al 3,7-8%. Posteriormente los tratamientos combinados asociados o no a la cesárea electiva, han situado esta tasa en alre-

Cuadro 4.5.2. Vías de transmisión de la infección VIH en el niño

Transmisión vertical

Prenatal (placentaria)

Intraparto-perinatal (sangre y secreciones canal del parto)

Postnatal (lactancia materna)

Transmisión parenteral

Transfusiones (países sin control de las donaciones)

Hemoderivados (sin control de las donaciones)

Trasplantes (sin control)

Material contaminado, drogadicción, agujas-tatuajes, acupuntura, inyecciones

Transmisión sexual

Adolescentes con relaciones no protegidas

Abusos

dedor del 1%. La transmisión vertical o materno-infantil del VIH puede acontecer en tres momentos distintos: 1) transmisión prenatal, intraútero o transplacentaria; 2) transmisión intraparto o perinatal; 3) transmisión postnatal o posparto.

Transmisión prenatal. La infección durante la gestación tiene lugar por el paso del VIH materno a través de la placenta. Aproximadamente el 35% de los niños que se infectan por transmisión vertical lo hacen antes del parto (infección prenatal o intrauterina). Aun cuando el VIH ha sido aislado en fetos de diferentes edades gestacionales, el 98% de las infecciones prenatales ocurren en las últimas semanas del embarazo (59 días).

Transmisión intraparto. El RN puede infectarse durante el parto, sea por exposición directa de sus mucosas al VIH o por vía ascendente; la infección se vería favorecida por las contracciones uterinas. El 65% de las infecciones ocurren durante el parto, aumentando esta proporción cuando se trata de partos prematuros.

Transmisión postnatal. El VIH-1 puede transmitirse a través de la lactancia materna. Se ha calculado que el riesgo añadido de adquirir la infección por VIH en los niños amamantados al pecho es del 14%, con infección crónica (infección previa o durante el embarazo) y del 26% en los casos en que la infección de la madre ocurre perinatalmente durante o inmediatamente después del parto y coincide con niveles elevados de viremia. El riesgo de infección por esta vía aumenta con el tiempo de amamantamiento (3,2% por año de amamantamiento después de los primeros 2 meses), con la lactancia mixta, en presencia de mastitis y avitaminosis. El VIH penetrará a través de la piel o las mucosas del RN con solución de continuidad o bien a través de su mucosa gastrointestinal. La lactancia materna está contraindicada en los países desarrollados.

Varios autores proponen una *definición basada en pruebas de laboratorio* para diferenciar la infección intrauterina de la infección intraparto:

- **Infección intraútero.** Cultivo (cocultivo) VIH o PCR, VIH positivos antes de las 48 horas de vida (no siendo válida la sangre de cordón).
- **Infección intraparto.** Cultivo (cocultivo) VIH y PCR, VIH negativos o Ag p24 negativo, dentro de la primera semana de vida y cultivo VIH, PCR o Ag p24 positivos, entre los 7 y los 90 días de vida (en los niños no amamantados).

Se han descrito varios factores de riesgo asociados a la transmisión vertical, entre los que destacan los maternos. Las madres con carga viral elevada, sin tratamiento antirretroviral, sintomáticas, inmunodeprimidas, con consumo de opiáceos durante la gestación, con relaciones sexuales no protegidas e infecciones en el canal genital tienen un mayor riesgo de infectar a sus hijos. La prematuridad, la ruptura prematura de membranas amnióticas, la hemorragia vaginal y los expulsivos prolongados se han correlacionado también con un mayor riesgo de infección para los RN. El tratamiento antirretroviral durante la gestación supone por otro lado la mejor protección para el feto y RN, demostrando su efectividad aún en aquellas madres con cargas virales muy bajas (< 1.000 copias ARN-VIH/mL).

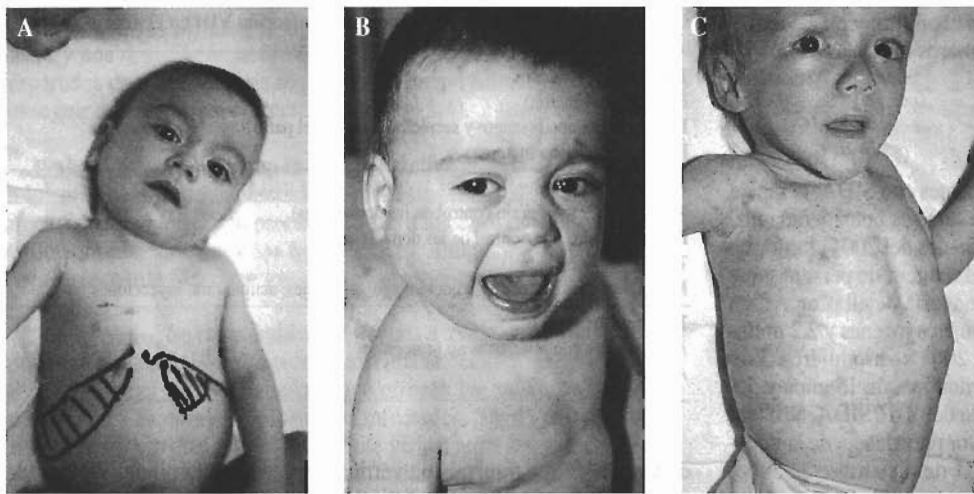


Figura 4.5.1. SIDA pediátrico. Manifestaciones clínicas iniciales. A) Hepato-esplenomegalia. B) Hipertrofia parotídea. C) Malnutrición y exantema.

CLÍNICA

La historia natural de la enfermedad VIH en niños infectados por transmisión vertical esta cambiando con las nuevas orientaciones terapéuticas; sin embargo, interesa la clínica que presentarán aquellos niños que no se han beneficiado de un diagnóstico y tratamiento precoces. Según datos de distintos estudios prospectivos cerca de una cuarta parte de los niños cumplen criterios diagnósticos de SIDA antes de cumplir los 12 meses de vida. Aproximadamente la mitad de los niños desarrollan sintomatología grave, diagnóstica de SIDA, antes de los 5 años, sobreviviendo el 75% a esta edad. El riesgo de desarrollar SIDA es más elevado en niños que en adultos, siendo en especial alto durante el primer año de vida (20-30%) y disminuye a partir de entonces al 2-3% anual.

Las primeras manifestaciones clínicas suelen aparecer dentro de los primeros 4 meses e incluyen: linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), candidiasis oral, hepatomegalia, esplenomegalia y dermatitis (Fig. 4.5.1). A los que se asocia retraso del crecimiento con estancamiento ponderal y de talla. Algunos niños pueden presentar infecciones bacterianas (sepsis, neumonías, abscesos, meningitis) y aquellos con manifestaciones clínicas diagnósticas de SIDA (infecciones oportunistas), siendo especialmente frecuentes las diarreas durante el primer año de vida. Entre las alteraciones de laboratorio más precoces se encuentran la elevación de las enzimas hepáticas, la leucopenia, la trombocitopenia, la anemia, la hipergammaglobulinemia (en especial aumento de la IgA) y la proteinuria. La presencia de adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia en pacientes sin otras infecciones congénitas obliga a descartar la infección VIH. Se analizan a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por VIH en la edad pediátrica.

Manifestaciones inespecíficas. Presentes en la mayoría de los niños infectados: linfadenopatías (bilaterales: región axilar, inguinal, laterocervicales), hepatomegalia, esplenomegalia, candidiasis oral, dermatitis escamosa, retraso pondoestatural o pérdida ponderal, fiebre y diarrea inespecífica. La clasificación de la infección por VIH en los niños (CDC, 1994), establece los criterios para definir el síndrome de emaciación o caquéctico (*wasting syndrome*) secundario a la infección por VIH, el cual incluye pérdida de peso, retraso pondoestatural, fiebre y diarrea inespecífica cuando adquieren la gravedad que el término establece.

Infecciones bacterianas. Son características de la infección por VIH en el niño. Se trata de infecciones graves y, en ocasiones, recurrentes, como neumonía, sepsis, abscesos y celulitis. Los gérmenes más frecuentes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *enterobacterias*, *Pseudomonas* (estos dos últimos más habituales en pacientes hospitalizados). Las infecciones del tracto respiratorio superior (otorrinolaringológicas: otitis y sinusitis), las diarreas (*Salmonella* y *Campylobacter*), las infecciones urinarias y las infecciones cutáneas son comunes en estos pacientes.

Neumonía intersticial linfóide (NIL). Esta entidad es criterio diagnóstico de SIDA en niños menores de 13 años. Existe una variante nodular: la hiperplasia pulmonar linfóide. Más de la mitad de los niños con SIDA presentan NIL en el curso de su vida. Se trata de una afectación pulmonar por infiltración de células linfoides y plasmáticas a la altura de los septos alveolares y peribronquiolares. El infiltrado es bilateral, de características reticulonodulares, que afecta predominantemente la región parahiliar (Fig. 4.5.2). Se acompaña a menudo de adenopatías hiliares y mediastínicas. La infiltración es progresiva, lo cual confiere el carácter crónico a la entidad. La clínica difiere entre unos pacientes y otros; aunque puede presentarse precozmente, en la mayoría de los niños se establece el diagnóstico después del primer año. Pueden existir síntomas de hipoxemia como dedos en palillo de tambor, tos, taquipnea y la auscultación pulmonar suele mostrar signos de espasticidad. En niños afectados de NIL se ha demostrado la presencia en tejido pulmonar de ADN del virus Epstein-Barr (VEB) y ARN del VIH. Muchos de estos niños poseen títulos altos de anticuerpos frente al VEB. Se especula que el citado virus puede desempeñar un importante papel en la etiopatogenia de esta entidad.

Manifestaciones neurológicas. Se ha propuesto un nuevo término para definir la afectación del SNC secundaria a esta infección: *encefalopatía progresiva de la infancia asociada al VIH*. La forma más grave, aunque no la más común de este cuadro, tiene un curso progresivo-subagudo que afecta predominantemente a lactantes y niños pequeños. Se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones de las áreas cognitivas, motora y del lenguaje, y de las funciones adaptativas, con una pérdida de las adquisiciones conseguidas y disminución de gestos y vocalizaciones; a menudo se acompaña de apatía, falta de interés por el entorno o aumento de la hiperactividad y labilidad emocional (irritabilidad) y es característica la tetraparesia espástica con afectación pseudobulbar o sin ella. La forma más frecuente de afectación neurológica de los niños con infección por VIH (anteriormente encefalopatía estática) se caracteriza por un curso más insidioso. Son niños que no alcanzan el desarrollo esperado para su edad, con un retraso más o menos importante, un cociente intelectual bajo, sin presentar en ningún momento pérdida de adquisiciones. Pueden presentar déficit motores asociados a las alteraciones cognitivas. A medida que la enfermedad por VIH avanza, el deterioro neurológico es más importante (Fig. 4.5.3). Aproximadamente, el 20% de los niños presentan clínica de encefalopatía secundaria al VIH, y en el 12% de los casos es la primera manifestación diagnóstica de SIDA. Las manifestaciones neurológicas se relacionan con un peor pronóstico.

Infecciones oportunistas. Se presentan en general cuando el deterioro de la inmunidad celular es importante. La infección oportunista más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) NPJ. Es la enfermedad índice más frecuente en el diagnóstico del SIDA infantil. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la NIL, dada la mayor gravedad del cuadro clínico; en la NPJ no son frecuentes los hallazgos patológicos en la auscultación. La clínica característica de tos, taquipnea

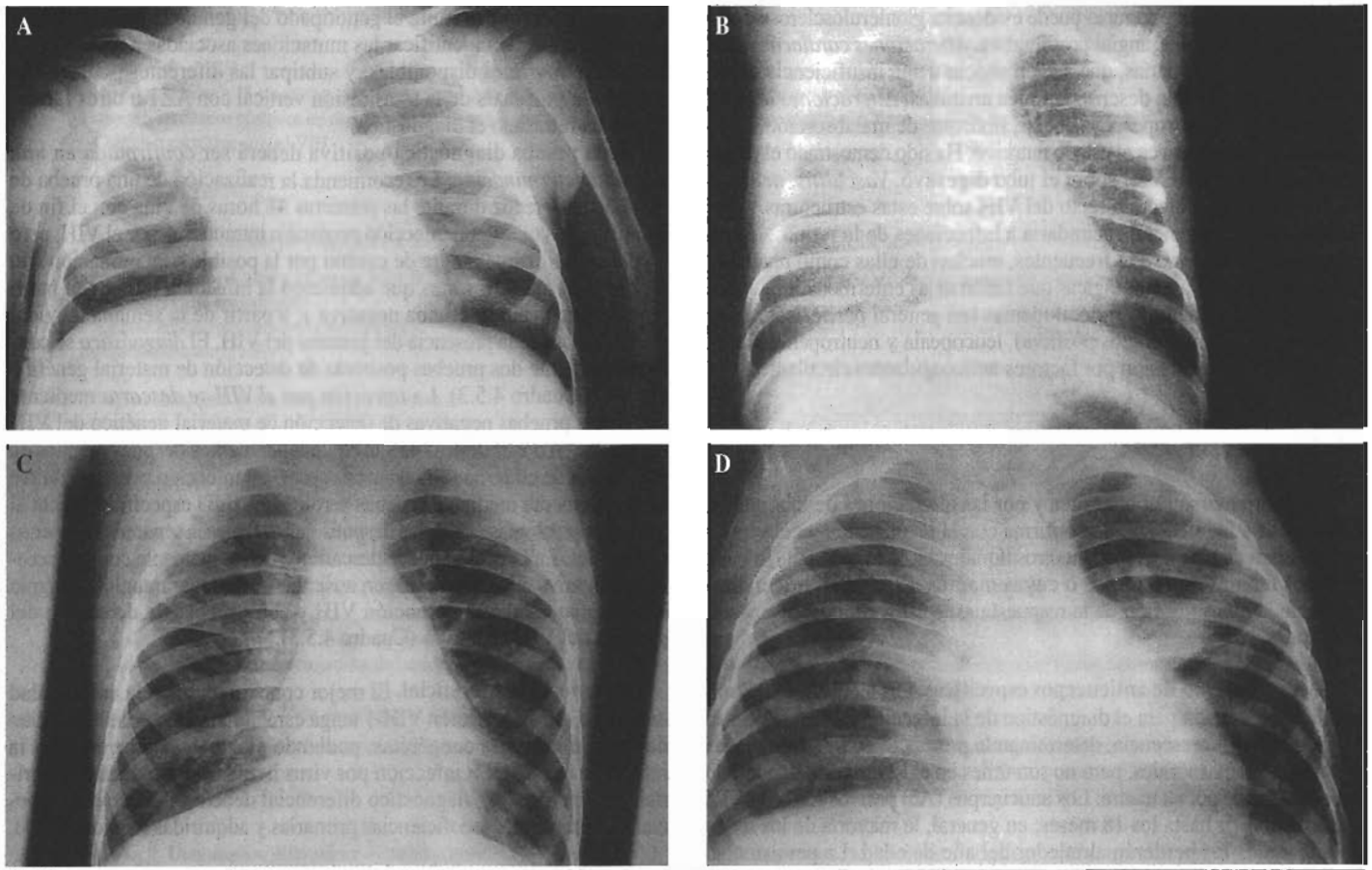


Figura 4.5.2. Neumopatías en el SIDA pediátrico: A) neumonía bacteriana; B) candidiasis pulmonar; C) neumonía intersticial; D) neumonía neumocística.

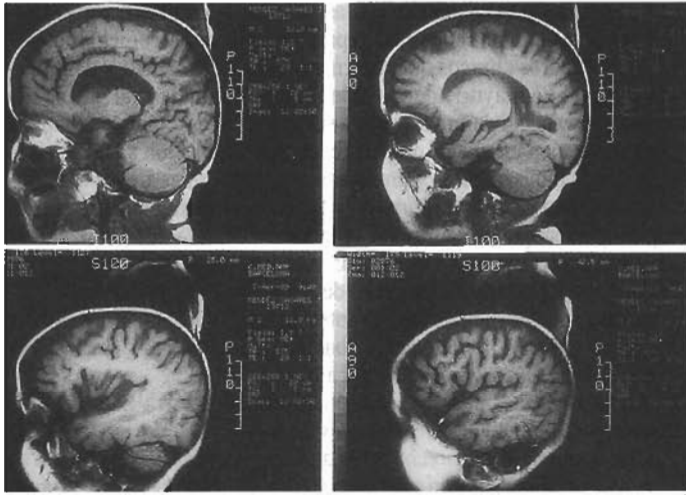


Figura 4.5.3. Encefalopatía inicial por VIH. La RM muestra atrofia cortical y pérdida de sustancia blanca.

progresiva, disnea y fiebre, suele estar presente. La radiografía de tórax muestra la presencia de infiltrados bilaterales, pero puede ser normal al inicio. Existe una importante elevación de los niveles de láctico-desidrogenasa sérica. Tiene una elevada morbilidad, en especial cuando se presenta en lactantes pequeños y, en muchos casos, es la primera manifestación de la enfermedad, lo cual ha dado pie a que en la actualidad se recomiende la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* a todos los hijos de madres con infección por VIH, hasta que ésta pueda ser descartada. Puede asociarse a: sobreinfecciones bacterianas en los niños con ventilación mecánica y virales, en especial por CMV.

Otras infecciones oportunistas son candidiasis esofágica, criptosporidiasis, infección diseminada por CMV (neumonía, esofagitis, coriorre-

tinitis), toxoplasmosis, micobacteriosis atípicas e infección diseminada por herpes virus. Criptococosis, tuberculosis y leucoencefalopatía multifocal ocurren en menos del 1% de los niños infectados.

Otras infecciones. Pueden presentarse concomitantemente otras infecciones virales, como varicela, con un curso generalmente más grave, herpes zoster, rubéola y sarampión con evolución mortal en algunos casos, e infección por VEB. Dada la gran morbilidad del sarampión en este grupo de pacientes, debe procederse a una inmunización sistemática frente a este virus y administrar una dosis de recuerdo, si los títulos tras la vacunación no son protectores. Otras infecciones virales frecuentes en la edad pediátrica revisten mayor gravedad, en especial las neumonías (virus respiratorio sincitial, adenovirus, parainfluenza e influenza) y gastroenteritis (enterovirus). Los niños infectados por VIH constituyen, además, un reservorio de estos virus.

Neoplasias. Poco frecuentes en esta edad, el sarcoma de Kaposi se ha diagnosticado en algunos niños, su incidencia es baja, al igual que la de los linfomas no hodgkinianos tipo B (linfoma de Burkitt) y el linfoma primario del SNC. El aumento de la supervivencia de los niños infectados ha condicionado un incremento de las neoplasias en la infección por VIH pediátrica en los últimos años. En los niños tratados con ZDV se ha observado un aumento de tumores de estirpe muscular (leiomiomas-leiomiosarcomas).

Otras manifestaciones. Hepatitis: objetivable por elevación de las transaminasas; histopatológicamente cuadro superponible a hepatitis crónica activa o hepatitis de células gigantes, cuyo responsable directo es, probablemente, el propio VIH. Debe diferenciarse de la hepatitis que pueden presentar los niños con infección por VIH, coinfectados por otros virus hepatotópicos, como los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC). **Nefropatía:** en muchos niños se observan alteraciones del sedimento urinario y en algunos, proteinuria con hipoalbuminemia y edemas, es decir, síndrome nefrótico, que puede evolucionar hacia la insuficiencia

renal terminal. La biopsia renal puede evidenciar glomerulosclerosis focal o glomerulonefritis mesangial proliferativa. *Alteraciones cardíacas*: miocarditis y miocardiopatías, que suelen abocar a una insuficiencia cardíaca congestiva. Se han descrito también arritmias. *Alteraciones digestivas*: pancreatitis, hidropesía vesicular, síndrome de malabsorción. Estas alteraciones interfieren en el estado nutricional. Ha sido demostrado el efecto patógeno directo del VIH sobre el tubo digestivo. *Vasculitis, neuritis, miositis*: debidas a efecto directo del VIH sobre estas estructuras. *Afectación ocular*: en general secundaria a infecciones de la retina. *Alteraciones hematológicas*: son frecuentes, muchas de ellas como resultado de las alteraciones inmunológicas que facilitan las enfermedades autoinmunes. Cabe destacar: trombocitopenias (en general periféricas), anemias (en ocasiones, Coombs positiva), leucopenia y neutropenia y alteraciones de la coagulación por factores anticoagulantes circulantes.

DIAGNÓSTICO

Debe orientarse por la clínica y por las alteraciones de laboratorio secundarias a la infección. Se confirma con la identificación del virus o sus proteínas en plasma, tejidos u otros líquidos biológicos (LCR), o bien, en niños de más de 18 meses o cuyas madres no estaban infectadas, mediante la identificación de la respuesta específica frente a las proteínas virales.

Determinación de anticuerpos específicos. Las técnicas de laboratorio que se utilizan para el diagnóstico de la infección ELISA, Western blot e inmunofluorescencia, determinan la presencia de IgG frente a las distintas proteínas virales, pero no son útiles en el RN, puesto que la IgG le es transferida por su madre. Los anticuerpos (Ac) pasivos frente al VIH pueden persistir hasta los 18 meses; en general, la mayoría de los niños no infectados los perderán alrededor del año de edad. La persistencia de Ac frente al VIH más allá de los 18 meses es considerada criterio diagnóstico de infección por VIH en el niño. Toda prueba positiva debe ser confirmada con una segunda determinación y con una prueba de confirmación (*Western blot*). Otras pruebas serológicas no se disponen de rutina tales como: la detección de IgM e IgA específicas frente al VIH, la producción de anticuerpos específicos *in vitro* y ELISPOT y han quedado desplazadas por las técnicas de biología molecular. Hay que destacar la necesidad de seguimiento de los niños hijos de madres infectadas, con el fin de diagnosticar precozmente la infección por VIH.

Detección de antígeno p24 o material genético del VIH. La detección del Ag p24, aunque con una sensibilidad baja, ha resultado ser una prueba de gran utilidad para el diagnóstico de la infección por transmisión vertical. Las nuevas técnicas de biología molecular basadas en la detección de material genético del virus, en especial la PCR, permiten realizar un diagnóstico precoz de la infección en el RN y lactante. La sensibilidad y especificidad de la detección del ADNc del VIH por PCR son del 99%, después de los 3 meses. Durante el período neonatal, la sensibilidad es inferior, dado que quedan excluidos los niños infectados en el momento del parto. En la actualidad la disponibilidad de la PCR en tiempo real permite reducir los costes y aumentar la rentabilidad en tiempo y en precio de la misma. El cultivo viral y, más comúnmente, el cocultivo viral, permiten establecer el diagnóstico precoz de la infección por VIH. La sensibilidad y especificidad son equivalentes a la PCR y superior a la detección del Ag p24 y permiten además el estudio del fenotipo viral, aun cuando tienen el inconveniente del tiempo, dado que se precisa mantener el cultivo durante un mes para dar los resultados.

La carga viral o cuantificación de la viremia plasmática ARN-VIH mediante distintas técnicas de biología molecular (PCR, *branched*, NASBA y *PCR-real time*), ha representado un importante avance en el control y seguimiento de los niños infectados. Asimismo dado que el ARN-VIH en plasma se detecta antes que el ADN proviral integrado en los linfocitos, se ha utilizado en el diagnóstico precoz de la infección en el niño. Actualmente se recomienda realizar un control mediante esta técnica a los 14 días de vida (confirmándose con ADNc) dado que hasta el 93% de los niños infectados en el momento del parto pueden ser diagnosticados. Mediante las técnicas de amplificación del material gené-

tico del VIH-1, que permite el genotipado del gen de la transcriptasa y proteasa, se pueden identificar las mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales disponibles, y subtipar las diferentes poblaciones virales. La profilaxis de la transmisión vertical con AZT u otros fármacos no ha retrasado el diagnóstico.

Toda prueba diagnóstica positiva deberá ser *confirmada en una segunda determinación*. Se recomienda la realización de una prueba de diagnóstico precoz durante las primeras 48 horas de vida con el fin de identificar los niños con infección prenatal o intrauterina por el VIH, pero no deberá utilizarse sangre de cordón por la posible contaminación con sangre materna. Los niños que adquieren la infección durante el parto tendrán una primera prueba negativa y, a partir de la semana de vida, puede detectarse la presencia del genoma del VIH. El diagnóstico se confirma mediante dos pruebas positivas de detección de material genético del VIH (Cuadro 4.5.3). La *infección por el VIH se descarta* mediante dos o más pruebas negativas de detección de material genético del VIH realizadas en dos muestras de sangre independientes después del mes de vida, y una de ellas más allá de los 4 meses. La infección puede excluirse razonablemente mediante pruebas serológicas (IgG específica) frente al VIH: dos serologías negativas después de los 6 meses separadas al menos por un mes. La infección puede descartarse definitivamente con una serología negativa a los 18 meses, en ausencia de hipogammaglobulinemia o clínica sugestiva de infección VIH y con pruebas de detección del genoma del VIH negativas (Cuadro 4.5.3).

Diagnóstico diferencial. El mejor conocimiento de la enfermedad determina que la infección VIH-1 tenga características que la diferencian de otras infecciones congénitas, pudiendo plantearse dudas frente a la infección por CMV o infección por virus herpes simple dentro del primer mes de vida. El diagnóstico diferencial debe establecerse en especial con otras inmunodeficiencias primarias y adquiridas (Cuadro 4.5.4).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La enfermedad evoluciona rápidamente desde las primeras manifestaciones leves (linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis) a cuadros clínicos que determinan una enfermedad VIH moderada o grave. La mayoría de los niños son asintomáticos al nacer, aun cuando en ausencia de tratamiento antirretroviral combinado los niños infectados tienen un menor peso del esperado en relación a la edad gestacional. Los niños infectados prenatalmente, con formas graves de enfermedad, pueden presentar: púrpura petequeal, ictericia, hepatoesplenomegalia y adenopatías dentro del primer mes de vida, con alteraciones analíticas como elevación de las enzimas hepáticas, anemia e hiper o hipogammaglobulinemia. La mitad de los niños desarrollan sintomatología grave, diagnóstico de SIDA, antes de los 5 años, sobreviviendo el 75% a esta edad. El período de incubación de SIDA es de 4,8 años, y la edad media de supervivencia, de 9,4 años.

Algunos autores han considerado que la infección VIH en el niño sigue un curso bimodal o *dos patrones distintos*:

1. *Una forma de inicio precoz*, en la que las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen antes de los 6 meses, con presencia de encefalopatía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, síndrome caquéctico e infecciones bacterianas recidivantes. El período de incubación es corto y la edad media de diagnóstico de SIDA es de 12 meses con el pico más importante a los 6 meses. La tasa de supervivencia es baja, pues entre un 17-25% fallecen antes de los 2 años de edad. La mayor gravedad de la enfermedad se correlaciona con marcadores biológicos de mal pronóstico. Aproximadamente entre el 15 y el 30% de los niños infectados no tratados estarían en este grupo.
2. *Forma de progresión más lenta*, en que se encontrarían el 70-85% de los niños infectados por transmisión vertical: inicio de la sintomatología tardía y entre cuyas manifestaciones clínicas destaca la neumonía intersticial linfóide, los procesos linfoproliferativos (linfadenopatías, hepatoesplenomegalia e hipertrofia parotídea) y las infecciones bacterianas no invasivas (otitis, sinusitis). El período de incubación del SIDA es más prolongado, siendo la edad media del diagnóstico de 3 años.

Cuadro 4.5.3. Diagnóstico de la infección VIH en niños (CDC. MMWR, 1994)

Niños infectados por el VIH

A. Niños de edad inferior a 18 meses que son seropositivos para el VIH o son hijos de madres infectadas por el VIH y:

- Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas* (excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - Cultivo o cocultivo para el VIH
 - PCR para el VIH
 - Antígeno VIH (p24)

o

- Cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de caso de SIDA de 1987 (CDC, 1987)

B. Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por el VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:

- Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzoinmuno análisis (EIA-ELISA) y por tests confirmatorios (p. ej., *Western blot* –WB– o inmunofluorescencia –IFA–)

o

- Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A

Niños expuestos perinatalmente: E

Niños que no cumplen los criterios de infección mencionados hasta ahora, que:

- Son seropositivos por ELISA y tests confirmatorios (p. ej., WB o IFA) y son menores de 18 meses en el momento de efectuar la prueba

o

- Se desconoce su seroestatus pero son hijos de una madre infectada por el VIH

Niños serorrevertidos: SR

Niños hijos de una madre infectada por el VIH y que:

- Son seronegativos para el VIH (p. ej., dos o más ELISA negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses)

y

- No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positivas, si fueron realizadas)

y

- No presentan ninguna condición de definición de SIDA

*Ambas determinaciones deben ser realizadas al mes de vida o más allá y al menos una determinación después de los 4 meses (en la actualidad para favorecer el tratamiento precoz se están valorando estos criterios).

Cuadro 4.5.4. Diagnóstico diferencial de la infección VIH-1 en el niño

Inmunosupresión farmacológica

Corticoides
 Suero antilinfocítico
 Citostáticos
 Ciclosporina A
 Radioterapia

Neoplasias

Linfomas
 Leucemias
 Histiocitosis CL

Inmunodeficiencias congénitas

Déficit de anticuerpos
 Combinadas
 Asociadas a defectos mayores

Infecciones prenatales

Rubéola
 Toxoplasmosis
 Citomegalia
 Herpes

Sin embargo, diferentes estudios prospectivos que incluyen un elevado número de niños infectados por transmisión vertical determinan que, en realidad, los niños seguirían entre *tres y cuatro patrones* que han sido utilizados para la nueva clasificación de la infección por el VIH para menores de 13 años (Cuadros 4.5.5 a 4.5.7), que ha tenido en cuenta la historia natural de la infección VIH en la edad pediátrica, los criterios diagnósticos de la infección con los métodos disponibles en la actualidad y la situación inmunológica.

Factores pronósticos

Los marcadores clínicos, biológicos y virológicos para determinar el pronóstico tienen gran importancia en el control y seguimiento de los niños y adultos infectados por el VIH.

Entre los *marcadores clínicos* está la edad de diagnóstico del SIDA. Los niños diagnosticados antes del año tienen una menor supervivencia, en relación con los que cumplen criterios de SIDA más tardíamente. El

inicio precoz de la clínica confiere, pues, un mal pronóstico a la infección por VIH. Manifestaciones como la neumonía por *Pneumocystis*, la encefalopatía progresiva, las infecciones bacterianas graves, las infecciones oportunistas, la anemia, la miocardiopatía, la hepatitis, la candidiasis oral persistente y el retraso pondoestatural son, asimismo, marcadores clínicos de mal pronóstico.

Marcadores biológicos. La disminución de linfocitos T4 se correlaciona directamente con la incidencia de infecciones oportunistas y establece un mal pronóstico, al igual que la hipogammaglobulinemia. Asimismo, los niños infectados con títulos bajos de anticuerpos neutralizantes o respuesta T-citotóxica frente al VIH disminuida tienen una peor evolución. El recuento de linfocitos T4 varía con la edad. Los lactantes y niños pequeños tienen recuentos de linfocitos T4 muy superiores a los de los adultos, disminuyendo desde el nacimiento hasta los 6 años cuando alcanzan cifras parecidas a los de los adultos. En los niños infectados el recuento y porcentaje de linfocitos T4 disminuye a medida que progresa la infección. Los recuentos absolutos y porcentuales menores se correlacionan con un peor pronóstico; el control periódico de la inmunidad celular cada 3 meses resulta fundamental para el seguimiento y valoración de los niños infectados, siendo un marcador de gran utilidad tanto para monitorizar el tratamiento antirretroviral como para la indicación de profilaxis. La infección por el VIH determina, asimismo, un cambio importante en las subclases de linfocitos T4 (subpoblaciones de linfocitos T4 memoria y células T4 *naïve*), del porcentaje y número de linfocitos T8 y de la función inmune normal.

Marcadores virológicos. La carga viral, al igual que el número de linfocitos T4, varía con la edad. El número de copias de ARN-VIH-1 disminuye de forma natural, tras alcanzar los valores máximos entre el primero y segundo mes, durante los primeros años de vida. Esta reducción es rápida entre los 12-24 primeros meses de vida, 0,6 Log₁₀ por año y, posteriormente, más lenta (0,3 Log₁₀) hasta los 4-5 años. La mayor variabilidad de la carga viral en lactantes (niños de edad inferior a 2 años) establece que sólo deban considerarse variaciones de la carga viral $\geq 0,7$ Log₁₀, después de esta edad el límite normal de variabilidad establecido será de 0,5 Log₁₀. Durante los primeros meses de vida, que se corresponden con la fase aguda de la infección, las viremias plasmáticas son

Tabla 4.5.5. Clasificación clínica de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

<i>Categoría N: asintomática</i>	
Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan <i>tan sólo una</i> de las condiciones descritas en la categoría A	
<i>Categoría A: sintomatología leve</i>	
Niños que presentan <i>dos o más</i> de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C	
– Linfadenopatía (> 0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral = 1 localización) – Hepatomegalia – Esplenomegalia – Dermatitis – Parotiditis – Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media	
<i>Categoría B: sintomatología moderada</i>	
Niños que presentan manifestaciones atribuibles a la infección por el VIH <i>diferentes</i> de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen a continuación algunas:	
– Anemia (< 8 g/dL), neutropenia (< 1.000/mm³) o trombocitopenia (< 100.000/mm³) persistentes > 30 días – Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único) – Candidiasis orofaríngea (muguet) persistente (> 2 meses) en niños mayores de 6 meses – Cardiomiopatía – Infección por citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida – Diarrea, recurrente o crónica – Hepatitis – Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS) recurrente (más de dos episodios en un año) – Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS que se presentan durante el primer mes de vida – Herpes zoster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma – Leiomiomasarcoma – Neumonía intersticial linfoide (NIL) o hiperplasia pulmonar linfoide (HPL) – Nefropatía – Nocardiosis – Fiebre persistente (> 1 mes) – Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida – Varicela diseminada	
<i>Categoría C: sintomatología grave</i>	
Niños que presentan <i>alguna</i> de las condiciones enumeradas en la definición de caso síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de 1987, a excepción de la NIL	
– Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un período de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres) – Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones) – Coccidioidomicosis diseminada (en una localización distinta o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Criptococosis extrapulmonar – Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes – Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta al hígado, bazo o ganglios linfáticos) – Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar estas alteraciones): a) pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o tests neuropsicológicos; b) alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computarizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en estas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años); c) déficit motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha – Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida – Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Sarcoma de Kaposi – Linfoma primario de SNC – Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido – Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, diseminada o extrapulmonar – Infección por otras especies de <i>Mycobacterium</i> o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminada (en una localización distinta o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> – Leucoencefalopatía multifocal progresiva – Bacteriemia por <i>Salmonella</i> (no tifoidea) recurrente – Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida	
Síndrome de emaciación en ausencia de otra enfermedad que coincida con la infección VIH que justifique los siguientes hallazgos: A) pérdida mantenida de peso > 10% o B) pérdida de peso durante el seguimiento al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año o C) peso por debajo del percentil 5, en tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos por 30 días <i>además de</i> : a) diarrea crónica (p. ej., 2 o más deposiciones por día durante al menos 30 días o b) fiebre documentada (durante un período mínimo de 30 días, intermitente o constante).	

Cuadro 4.5.6. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos T-CD4+ específicos para cada edad en número total y en porcentaje

Categoría inmunológica	Edad de los niños					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	mL	(%)	mL	(%)	mL	(%)
1: Sin inmunodepresión	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2: Inmunodepresión moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Inmunodepresión intensa	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Cuadro 4.5.7. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica*

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N: asintomática	A: sintomatología leve	B**: sintomatología moderada	C**: sintomatología grave
1: Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

*Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando el cuadro anterior con la letra E (expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente (p. ej., EN2).

**Las condiciones clínicas de la categoría C y la neumonía intersticial linfóide de la categoría B deben declararse a los departamentos de sanidad de las comunidades autónomas y/o al Registro Nacional del SIDA como casos de SIDA.

elevadas y no permiten diferenciar, por superponerse, a los niños que evolucionarán de forma rápidamente progresiva, de las formas leves o moderadas de enfermedad. Algunos autores indican que cargas virales > 299.000 copias/mL en lactantes menores de 12 meses se correlacionan con una progresión rápida de la enfermedad; sin embargo, algunos lactantes con una enfermedad leve alcanzaron durante la fase aguda estos niveles de ARN-VIH. Otros trabajos indican que las diferencias entre el grupo de niños progresores rápidos y los que no lo son se establecen a partir de los 6 meses, alcanzando al año de edad una diferencia de 1 Log₁₀, mientras que las diferencias en relación con el recuento de linfocitos T4 son evidentes a partir del primer mes, y al año los progresores rápidos tienen cifras inferiores a 1.500 células/mm³. Las cargas virales elevadas (> 1.000.000 copias/mL) durante el primer año de vida se asocian a una progresión rápida de la enfermedad. Debido a que, a diferencia del adulto, la carga viral no resulta un marcador pronóstico de utilidad en la infección aguda, distintos autores han utilizado como *marcador de evolución la carga viral y el recuento de linfocitos T4*: las viremias plasmáticas elevadas asociadas a un recuento bajo de linfocitos T4 (< 15%) se correlacionan con un elevado riesgo de progresión y mortalidad. También se deben considerar las manifestaciones clínicas.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Nutrición. Hay que asegurar una correcta nutrición del niño con infección por VIH. La malnutrición, por sí misma, agrava la inmunodeficiencia. Deberán administrarse suplementos proteicos, vitamínicos y calóricos, en los pacientes con un déficit ponderal o nutricional.

Control de las infecciones. En estos pacientes son frecuentes los cuadros febriles recidivantes y deben ser considerados como niños inmunodeprimidos. Todo síndrome febril con afectación del estado general será objeto de estudio con el fin de identificar el germen responsable.

Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)

Está indicada: a) en todos los lactantes hijos de madres infectadas, a partir de las 4 semanas de vida; b) en los niños que ya han tenido un episodio de NPJ, independientemente de la edad y de la cifra de linfocitos T4, y c) en todos los niños infectados de menos de 1 año. Después de esta edad se indicará la profilaxis sólo si el recuento de T4 lo recomienda:

Edad	Recuento o porcentaje de linfocitos T4
1-5 años	Si < 500 linfocitos CD4/mm ³ o CD4 < 15%
> 6 años	Si < 200 linfocitos CD4/mm ³ o CD4 < 15%

Se debe retirar la profilaxis primaria en niños menores de 12 meses cuando se descarte la infección por VIH (dos PCR-ADNc o ARN VIH negativas después del mes de vida) y también debe interrumpirse en aquellos niños que, tras un período de profilaxis, superan el límite de T4 para la edad, habiendo repetido la determinación al menos 2 veces con intervalo de 1 mes. El *fármaco de elección* para la profilaxis es el cotrimoxazol o trimetoprim-sulfametoxazol a la dosis de 150/750 mg/m²/día, con las siguientes pautas: dosis única 3 días consecutivos por semana, dividido en dos dosis 3 días alternos o consecutivos por semana y en dos dosis al día todos los días. *Fármacos alternativos* en niños de edad ≥ 1 año son la dapsona a razón de 2 mg/kg (máximo 100 mg) al día ó 4 mg/kg (máximo 200 mg) una vez a la semana. Pentamida inhalada en mayores de 5 años (300 mg/mes) o atovaquone.

Inmunizaciones sistemáticas

El calendario vacunal de los niños expuestos e infectados por el VIH incluye las mismas vacunas que la población general, con ciertas salvedades.

Hepatitis B. Se recomienda la vacunación independientemente del estado serológico de la madre. Los RN hijos de madres portadoras del HBs Ag recibirán además una dosis de gammaglobulina hiperinmune. El esquema de vacunación contempla 3 dosis, siendo el más habitual el de 0 meses, 1 mes y 6 meses. Las dosis recomendadas son las pediátricas.

Difteria-tétanos-pertusis (DTPa). Se prefiere la vacuna acelular (DTPa), tanto en los niños expuestos al VIH como en los infectados. La vacuna DTPa será administrada independientemente de que la primera o primeras dosis fueran realizadas con DTP. Serán administradas 4 dosis: 2-4 y 6 meses, la cuarta dosis puede ser administrada entre los 12 y 18 meses, separada por 6 meses de la 3ª dosis. Adelantar la 4ª dosis estaría indicado en aquellos pacientes con un seguimiento irregular en los que no se prevea acudir posteriormente (negativización de la serología VIH). La 5ª dosis será administrada entre los 4 y 6 años de edad; a partir de entonces (entre los 11 y 16 años) los niños serán inmunizados con la vacuna antitetánica asociada a toxoide diftérico tipo adulto (Td).

Haemophilus influenzae tipo b. Se inyectarán 4 dosis, a los 2-4-6 meses y una dosis de recuerdo entre los 12 y 18 meses. Algunos de los preparados de estas vacunas requieren un menor número de dosis para conseguir una respuesta correcta (véase cap. 5.4).

Poliomielitis. Se utilizará la vacuna inactivada, la cual está indicada en los niños expuestos, infectados y contactos familiares con personas infectadas por el VIH. Son precisas 2 dosis a los 2 y 4 meses. La 3ª dosis puede administrarse entre los 6 y 18 meses. Asimismo se requiere una dosis de recuerdo (4ª) entre los 4 y 6 años asociada a la DTPa.

Triple vírica. Se contraindica esta vacuna a todos los niños con inmunodepresión intensa. El sarampión resulta una infección grave en los niños infectados por el VIH; la cobertura que ofrecen los anticuerpos pasivos de las madres es inferior en los niños infectados. Se recomienda administrar la primera dosis de vacuna triple vírica cerca del año de vida, y repetir una segunda dosis a partir de los 28 días de la primera. La segunda dosis puede, no obstante, administrarse en los pacientes más estables entre un mes después de la primera y los 4-6 años. En los lactantes con formas de enfermedad VIH de evolución rápida puede plantearse adelantar esta vacuna a los 9 meses. Los niños infectados con inmunodepresión presentan una débil respuesta a la vacuna triple vírica.

Gripe. Los niños con infección VIH pueden recibir a partir de los 6 meses esta vacuna. Hasta la actualidad se ha reservado a los pacientes sintomáticos y es obligada en aquellos con afectación pulmonar. Entre los 6 meses y 8 años, la primera administración de vacuna antigripal debe incluir dos dosis separadas por 1 mes. Después del primer año es suficiente una dosis única. Los menores de 3 años (< 35 meses) requieren 0,25 mL de la vacuna y a los niños de edad ≥ 3 años se administrarán 0,5 mL.

Vacuna antineumocócica. Reservada a los niños infectados, se administrará en forma conjugada antes de los 2 años y la vacuna polisacárida a partir de los 2 años. Se administrará una dosis de recuerdo de vacuna polisacárida entre los 3 y 5 años después de la primera dosis en aquellos niños inmunizados a la edad de ≤ 10 años y al menos 5 años después de la primera dosis cuando la primera inmunización se realizó con más de 10 años.

Vacuna frente a varicela. Sólo indicada en pacientes asintomáticos, clínicamente estables y sin inmunosupresión. La primera dosis puede administrarse entre los 12 meses y 12 años, y la segunda dosis 3 meses más tarde.

BCG está contraindicada en los niños infectados.

En los niños que realizan tratamiento antirretroviral no deberá determinarse la carga viral hasta 2-3 semanas después de la inmunización, dado que la administración de las vacunas puede elevarla.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Es el tratamiento específico frente al VIH. Tiene por objetivo impedir la replicación del virus y con ello evitar el deterioro inmunológico. Debido a la elevada tasa de replicación y mutación del VIH, debe ser un tratamiento combinado. Sin embargo la terapia combinada es de cumplimiento difícil y no está exenta de toxicidad.

Fármacos antirretrovirales

Están resumidos en el Cuadro 4.5.8 y se analizan a continuación:

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos: A.1) los análogos de los nucleósidos y A.2) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

A.1. Análogos de los nucleósidos (NITI). Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos, una vez fosfori-

Cuadro 4.5.8. Dosis y administración de fármacos antirretrovirales

Nombre del fármaco	Dosis recomendadas
Análogos de los nucleósidos y nucleótidos (NITI)	
Zidovudina (ZDV, AZT)	0-6 semanas: 2 mg/kg/dosis cada 6 horas > 4 semanas: 380-400 mg/m ² /día, cada 12 h
Didanosina (ddl)	Neonatos 2 sem-8 meses: 50 mg/m ² cada 12 h > 8 meses: 90-135 mg/m ² cada 12 h Adolescentes: cápsulas 200, 250 mg
Zalcitabina (ddC, dideoxycitidina)	< 13 años: no indicada > 13 años: 0,01 mg/kg/8 h (max. 0,75 mg/8 h)
Estavudina (d4T)	RN-13 días: 0,5 mg/kg cada 12 h > 14 días: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas Adolescentes: 30 mg cada 12 horas (en < 60 kg) y 40 mg cada 12 horas si peso ≥ 60 kg
Lamivudina (3TC)	< 30 días: 2 mg/kg cada 12 h > 30 días: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas Adolescentes adultos > 16 a: 150 mg/12 horas o 300 mg/día
Emtricitabina (FTC)	> 3 m: 6 mg/kg/día (solución oral) Adolescentes o > 35 kg (comp.): 200 mg/día
Abacavir	> 3 m: 8 mg/kg/12 horas (solución) Adolescentes (> 16 años, > 50 kg): 300 mg/12 h o 600 mg/día
Tenofovir	Adolescentes (> 18 años): 300 mg/día Niños en estudio 8 mg/kg/día
Inhibidores de proteasas (IP)	
Saquinavir (SQV)	< 13 años: dosis no establecida Adolescentes/adultos 600 mg/cada 8 horas
Indinavir (IDV)	< 13 años: dosis empírica Adolescentes/adultos 800 mg cada 8 horas
Ritonavir (RTV)	> 3 m: 350 mg/m ² cada 12 h Adolescentes/adultos: 600 mg cada 12 horas
Nelfinavir	< 6 m: 75 mg/kg cada 12 h > 6 m: 55 mg/kg cada 12 horas o 30 mg/kg/8 h Dosis máxima (adultos): 1.250 mg/12 h
Lopinavir-ritonavir (Kaletra)	> 6 m: 230-300 de LPV mg/m ² cada 12 h Si NNITI dosis 300 mg/m ² cada 12 h
Inhibidores de transcriptasa R no nucleósidos	
Nevirapina	RN: 4 mg/kg/día > 1 m: 120 mg/m ² día las primeras 2-4 semanas Seguir con 200 mg/mm ² cada 12 h
Delavirdina	Dosis en estudio
Efavirenz	Sólo mayores de 3 años: De 10 a < 15 kg: 200 mg/día De 15 a < 20 kg: 250 mg/día De 20 a < 25 kg: 300 mg/día De 25 a < 32,5 kg: 350 mg/día De 32,5 a < 40 kg: 400 mg/día > 40 kg: 600 mg/día
Inhibidores de la fusión	
Efavirtide (T-20)	> 4 años: dosis de 2 mg/kg cada 12 horas Dosis máxima: 90 mg/12 h

lados y convertidos en nucleótidos, se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación:

Zidovudina (AZT, Retrovir®). Es un análogo de la timidina. Tiene una buena disponibilidad y atraviesa la barrera hematoencefálica. Las dosis terapéuticas están entre 380 y 720 mg/m²/día, repartidos cada 12-8 ó 6 horas, las dosis más elevadas (180 mg/m²/6 h) y los intervalos más cortos se reservan a los pacientes con encefalopatía asociada al VIH. Puede administrarse por vía EV a razón de 0,9-1,2 mg/kg/hora en bomba de infusión continua o en bolus cada 4-6 horas. Los efectos secundarios suelen asociarse a dosis elevadas, siendo los más comunes la macrocitosis, la anemia y, en especial, la neutropenia, que pueden obligar a modificar la dosificación. La ZDV forma parte de tratamientos combinados y sólo se utiliza en monoterapia en la profilaxis de la transmisión vertical

del VIH. Disponible en cápsulas de 100, 250 mg, comprimidos de 300 mg, en solución oral (10 mg/mL) y en viales para EV.

Didanosina (ddI, Videx®). Es un análogo de la adenosina. Las dosis recomendadas son entre 180 a 240 mg/m²/día, repartida en dos tomas (cada 12 horas). Tiene una biodisponibilidad baja, que aumenta en ayunas. La dosis a administrar, si se utilizan los comprimidos, será fraccionada dado que los comprimidos son tamponados (p. ej., si corresponden 50 mg/12 h se administrarán 2 comprimidos de 25 mg/12 horas) y debe administrarse en ayunas. Sus efectos secundarios más frecuentes en niños son la pancreatitis y la despigmentación retiniana periférica, ambas asociadas a dosis superiores a las habitualmente utilizadas. La dosis en niños de edad inferior a 3 meses es de 100 mg/m²/día. En adultos y adolescentes de peso > 60 kg 200 mg/12 horas, y los de peso < 60 kg 125 mg/12 horas. Varios estudios avalan la administración de ddI en una dosis única. Presentación en comprimidos de 25, 50 y 100 mg y en solución (10 mg/mL). Hay cápsulas gastroresistentes, mucho mejor toleradas (150, 200, 250 y 400 mg), que se administran una vez al día, aun cuando no hay experiencia en niños.

Dideoxicitidina o zalcitabina (ddC, Hivid®). Análogo de la citosina, que no dispone de indicación pediátrica ni presentación farmacológica adecuada para esta edad. Tiene una buena biodisponibilidad y penetra mejor que la didanosina la barrera hematoencefálica. Sus efectos secundarios más frecuentes son las úlceras mucosas, erupción cutánea y la pancreatitis, siendo el más limitante la neuropatía periférica dolorosa. Sólo puede asociarse a ZDV. Las dosis recomendadas son de 0,01 mg/kg/8 horas. Presentación en comprimidos de 0,75 mg. Dosis adulto: 1 comprimido cada 8 horas.

Estavudina (d4T, Zerit®). Es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la timidina, con una biodisponibilidad muy elevada y una buena penetración a SNC. Las dosis recomendadas en niños son de 2 mg/kg/día, repartidos cada 12 horas. Sus efectos tóxicos más importantes son la neuropatía periférica y la pancreatitis aguda. Deben ajustarse las dosis en caso de insuficiencia renal. Presentaciones en cápsulas de 15, 20, 30 y 40 mg y en solución oral (1 mg/mL). Dosis máxima: 30 mg/12 h en < 60 kg y 40 mg/12 h en adultos o adolescentes con peso > 60 kg.

Lamivudina (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC, Epivir®). Es otro análogo de la citosina, activo además frente al virus de la hepatitis B. Cuenta con una biodisponibilidad excelente y una baja penetración a LCR. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefaleas, fatiga, náuseas, diarrea y, los más graves, la pancreatitis y la neutropenia. Debe utilizarse siempre en combinación con otros antirretrovirales y tiene un sinergismo importante con ZDV. La dosis recomendada en niños es de 8 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En el neonato < 30 días 4 mg/kg/día (cada 12 horas). Presentaciones en comprimidos de 150 mg y en solución oral (10 mg/mL). Actualmente disponible en comprimidos de 300 mg, que pueden ser administrados una vez al día, en adultos y adolescentes de edad ≥ 16 años y peso ≥ 50 kg. Dosis máxima: 300 mg/día.

Abacavir (Ziagen®). Es un análogo de la guanina inhibidor de la transcriptasa inversa con una gran potencia *in vitro*, una excelente biodisponibilidad y una gran penetración a LCR. La dosis recomendada es de 16 mg/kg/día, repartidos en dos tomas, máximo 600 mg/día. Los adultos o pacientes pediátricos de edad superior a 16 años pueden tomar el fármaco en una dosis única diaria. Dispone de presentación en comprimidos de 300 mg y solución oral (20 mg/mL). Durante las primeras semanas hasta un 5% de pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas resultado de reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal. La presencia de fiebre, exantema, dolor abdominal, astenia, tos, son indicadores de interrumpir la administración del fármaco. Existe una presentación que asocia 600 mg de abacavir con 300 mg de lamivudina (Kivexa®).

Emtricitabina (FTC, Emtriva®). Es un análogo de la citosina que presenta un átomo de flúor en su molécula, hecho que la diferencia de la lamivudina. El perfil de acción y seguridad es equiparable al de este último fármaco. Ofrece como ventaja que puede ser administrado en niños y

adultos una vez al día. Se dispone de una presentación en solución oral (10 mg/mL) y en cápsulas de 200 mg. La dosis en niños es de 6 mg/kg/día (máximo de 240 mg en solución, y 200 mg en cápsulas).

Análogos de los nucleótidos: tenofovir (Viread®). Se trata de un nucleótido, análogo de la adenosina. No tiene indicación pediátrica, aun cuando en ensayo clínico se ha establecido la dosis de 8 mg/kg/día. Se dispone de una presentación en comprimidos de 300 mg. Hay presentación asociada a emtricitabina en un comprimido único que recibe el nombre de Truvada®.

A.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNIT). Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. *Los fármacos de este grupo no tienen acción sobre el VIH-2.* Los aminoácidos situados en las posiciones 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos, por lo que son fármacos con baja barrera genética a las resistencias.

Nevirapina (Viramune®). Ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la transmisión vertical y en tratamientos combinados con análogos de nucleósidos en niños de corta edad. Sus efectos secundarios más frecuentes y en ocasiones graves son la toxicodermia, la somnolencia, la hepatitis y la cefalea. La dosis recomendada es de 120 mg/m²/día durante los primeros 14 días seguida de 200 mg/m²/cada 12 horas. En RN y niños de < 3 meses se recomienda dosis de 4 mg/kg/día durante 14 días, seguida de 120 mg/m²/día cada 12 horas durante 14 días más y, posteriormente, 200 mg/m²/cada 12 horas (PACTG 356). Presentación pediátrica en solución (10 mg/mL) y comprimidos de 200 mg.

Efavirenz (Sustiva®). Sólo indicado en niños mayores de 3 años; se está estudiando la farmacocinética en menores. Los efectos secundarios más frecuentes son: exantema cutáneo (más frecuente en niños), efectos sobre SNC (somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia) documentados en adultos y elevación de las transaminasas. Teratogénico en primates (evitar si hay embarazo). Dosis en niños ≥ 3 años: niños entre 10 y < 15 kg = 200 mg; niños 15 ≤ 20 kg = 250 mg; niños 20 ≤ 25 kg = 300 mg; niños de 25 ≤ 32,5 kg = 350 mg; niños 32,5 ≤ 40 kg = 400 mg; pacientes de peso ≥ 40 kg = 600 mg. Presentaciones: cápsulas de 50, 100 y 200 mg. Actualmente disponible en solución, sólo en niños de edad ≥ 3 años (uso compasivo). Administrar una vez al día (noche).

Delavirdina (Rescriptor®). Metabolizada en parte por citocromo p450 3A (CYP-A). Efectos secundarios más frecuentes: cefalea, fatiga, molestias gastrointestinales y *rash* (puede ser grave). Dosis adolescentes y adultos: 400 mg. Presentación: tabletas: 100 mg.

B. Inhibidores de la proteasa. Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa p450; los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. En algunos casos la interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir con saquinavir, indinavir y lopinavir.

Amprenavir (Agenerase®). Actualmente no comercializado en nuestro país. Entre los efectos secundarios más frecuentes: vómitos, náuseas y diarrea. Dispone de una presentación en solución oral para niños de edad superior a 3 años. Dosis: 20 mg/kg cada 12 horas en cápsulas o 1,5 mL (22,5 mg/kg) de la solución oral (15 mg/mL) por kg cada 12 horas. Presentaciones cápsulas de 50 mg, 150 mg y solución oral. Un profármaco del amprenavir es el fosamprenavir (Telzir®).

Nelfinavir (Viracept®). Es el inhibidor de la proteasa con mayor experiencia en niños. Los efectos secundarios más frecuentes son: diarrea, toxicodermia, vómitos y cefalea, y menos frecuentes, la astenia y el dolor abdominal. En algunos pacientes se han constatado hiperglicemia y dia-

betes. La dosis recomendada es de 90 mg/kg/día repartidos cada 8 horas, dosis máxima (adultos), 750 mg/8 horas, aun cuando se consiguen mejores niveles con dosis de 55-60 mg/kg cada 12 horas. En lactantes de edad inferior a 6-12 meses las dosis necesarias para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco son mucho mayores. En PENTA-7 (ensayo clínico en RN y lactantes de edad < 12 semanas) las dosis recomendadas atendiendo a la farmacocinética en esta edad son de 75 mg/kg/12 horas. Debe administrarse durante las comidas y no debe mezclarse con zumos o alimentos ácidos. El preparado en polvo dispersable contiene 50 mg/medida. Presentación en comprimidos de 250 mg.

Ritonavir (Norvir®). Ofrece la ventaja de poder administrarse cada 12 horas, pero tiene el inconveniente de que, aun cuando dispone de una presentación en solución, ésta es de sabor desagradable y con un elevado contenido en alcohol (40°). El metabolismo es, asimismo, dependiente del sistema citocromo p450 y presenta por este motivo múltiples interacciones farmacológicas. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Pueden presentarse alteraciones de los triglicéridos, colesterol, hiperglucemia y diabetes. Para mejorar su tolerancia se aconseja iniciar el tratamiento con dosis de 500 mg/m²/día (cada 12 horas) y aumentar paulatinamente hasta 800 mg/m²/día (cada 12 horas), dosis máxima 600 mg/12 horas. En lactantes < 3 meses las dosis deben ser más altas 900 mg/m²/día cada 12 horas. Existe la posibilidad de administrarlo en cápsulas de 100 mg o bien en solución oral (80 mg/mL).

Indinavir (Crixivan®). Se ha utilizado con buena respuesta en niños mayores capaces de tragar cápsulas. Puede producir náuseas y vómitos, abdominalgias (cólico nefrítico por cálculos) e hiperbilirrubinemia asintomática. Tiene como los anteriores inhibidores de la proteasa un metabolismo dependiente del sistema citocromo p450 con múltiples interacciones pero, a diferencia de ellos debe administrarse con el estómago vacío a fin de aumentar su biodisponibilidad. Los pacientes deben ingerir un volumen elevado de líquidos a fin de minimizar el riesgo de nefrolitiasis. La dosis en niños no está bien establecida: entre 950 y 1.500 mg/m²/día, repartidos cada 8 horas, ajustándolas a las cápsulas disponibles (200 y 400 mg).

Saquinavir (Invirase®). Aun cuando fue el primer inhibidor disponible y ofrece un perfil de resistencias diferente a los otros inhibidores de la proteasa, no se ha establecido cuál es la dosis en niños. En la actualidad es una alternativa en el tratamiento de rescate, dado que no ha sido un fármaco utilizado como primera opción en los niños. La dosis de los adultos es de 600 mg/8 horas. Cuando se da asociado a otros inhibidores de la proteasa deben ajustarse las dosis. Los efectos secundarios más importantes son náuseas, dolor abdominal y diarrea. Sólo puede utilizarse en niños que ingieran cápsulas, presentación cápsulas de 100 mg.

El saquinavir en cápsulas de gel blando (Fortovase®) tiene una mejor biodisponibilidad, siendo las dosis recomendadas de 50 mg/kg, cada 8 horas, cuando se utiliza como único IP y cada 12 horas cuando se asocia a nelfinavir.

Lopinavir-ritonavir (Kaletra®). Se trata de la asociación en un mismo preparado de dos inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir en la proporción 4:1. Se trata de un fármaco de gran actividad antirretroviral. Dispone de una presentación en cápsulas (133 mg lopinavir + 33 de ritonavir) y en solución (1 mL contiene 80 mg lopinavir + 20 de ritonavir). La dosis en niños es de 230-300 mg de LPV/m²/12 horas, las dosis más altas se utilizarán si se asocia a nevirapina o efavirenz.

Atazanavir (Reyataz®). No hay experiencia en niños de este nuevo IP, que debe ser potenciado con ritonavir en pacientes previamente tratados con IP. El efecto secundario más frecuente es la elevación asintomática de la bilirrubina (30% de los pacientes) e ictericia en el 10%. Se han descrito otros efectos secundarios comunes a IP: cefalea, náuseas, vómitos, etc. Se administra cada 24 horas. Adultos: 400 mg de atazanavir/día, en pacientes que asocian tenofovir, efavirenz o previamente tratados con IP: 300 mg atazanavir + 100 mg de ritonavir una vez al día. Existen comercializadas cápsulas de 100, 150 y 200 mg.

Inhibidores de la fusión. Representan una nueva familia de fármacos que actúan evitando la entrada del VIH-1 en la célula, a través de su interacción con el receptor de membrana. El efuvirtide (Fuzeon®) bloquea la entrada del VIH al unirse con la región del virus correspondiente a la proteína gp41, impidiendo con ello la entrada del virus en la célula. Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo está aprobada su utilización en niños mayores de 4 años, a razón de 2 mg/kg cada 12 horas.

BASES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El objetivo del tratamiento antirretroviral es impedir la progresión de la enfermedad y el deterioro del sistema inmunológico, reduciendo al máximo la replicación del VIH.

- La utilización de más de un fármaco permite asociar compuestos con actividad frente a líneas celulares distintas. Así, por ejemplo, los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) didanosina, lamivudina y zalcitabina, son más activos en linfocitos y macrófagos en reposo, mientras que zidovudina y estavudina tienen una mayor actividad en linfocitos T estimulados. Los tratamientos combinados ofrecen además la ventaja de utilizar fármacos con acción sinérgica al actuar en diferentes fases de la replicación viral (inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa) consiguiéndose una mayor actividad antirretroviral con caída de la carga viral entre 2 y 3 Log₁₀, frente a 0,5-1,2 Log₁₀ de las monoterapias.
- La combinación de varios fármacos retrasa la aparición de resistencias al inhibir de forma más efectiva la replicación viral. Sin embargo la terapia combinada presenta, entre otros inconvenientes, la posible interacción de los fármacos utilizados que, por su perfil de toxicidad o por competir por la misma vía de activación, hacen que algunas de las combinaciones posibles no puedan ser administradas. Tal es el caso de estavudina y zalcitabina, que no pueden asociarse debido a su perfil de toxicidad, y zidovudina + estavudina o zalcitabina + lamivudina al competir por la misma vía de fosforilación.
- Los niños sin experiencia previa con antirretrovirales tienen mayores probabilidades de éxito; la primera opción terapéutica es la potencialmente más activa, por ello es importante dar todo el soporte necesario al paciente y a su familia para que realicen de forma correcta el tratamiento. No obstante, más de la mitad de los niños no responden al tratamiento antirretroviral, obligando al cambio, con el fin de conseguir con la nueva pauta inhibir o controlar la replicación del VIH de forma mantenida.
- En todos los casos el cambio de antirretrovirales deberá considerarse en las siguientes condiciones: 1) evidencia de fallo o ausencia de respuesta al tratamiento con progresión de la enfermedad, basada en parámetros clínicos, inmunológicos o virológicos; 2) toxicidad o intolerancia al régimen terapéutico seguido; 3) información contrastada que evidencie superioridad de un régimen terapéutico nuevo, frente al que sigue el paciente. Para valorar el fracaso terapéutico basado en la carga viral se esperará entre 3 y 6 meses, debido a que por lo general se parte de cargas virales superiores a las de los adultos. En niños politratados con situación inmunológica estable aún sin inhibición completa de la replicación viral, la actitud será conservadora salvo si se dispone de buenas opciones terapéuticas para el cambio.
- Los cambios terapéuticos deben realizarse precozmente una vez constatado el fracaso virológico cuando se disponga de alternativas, debiendo incluir un mínimo de dos fármacos nuevos o potencialmente activos frente al VIH (estudio de resistencias). Cuanto más tiempo transcurre después de un rebrote de la carga viral existe un mayor número de resistencias y disminuye la probabilidad de respuesta a las siguientes opciones de tratamiento.
- Ante un fracaso del tratamiento antirretroviral de primera línea, se intenta que el nuevo régimen sea más potente. En la elección de las nuevas pautas de tratamiento pueden resultar de utilidad los estudios de resistencias dado que, por lo general, los niños infectados por el VIH han estado expuestos a muchos antirretrovirales de forma secuencial.

- Las alternativas de tratamiento vienen determinadas por el tratamiento previo de cada paciente, por lo que deberá diseñarse una pauta individualizada.
- La adherencia al tratamiento antirretroviral en los niños, y en especial en los adolescentes, es un punto clave. Deberán ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinar (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogo, etc.) para ayudar a la familia y cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto un cambio importante en los adultos y niños infectados por el VIH-1, con una reducción de la mortalidad, de la progresión a SIDA, de las hospitalizaciones y un aumento de la calidad de vida de los enfermos. No obstante, el tratamiento antirretroviral disponible no permite curar a los pacientes y no está exento de efectos secundarios. La toxicidad asociada al tratamiento ARV (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, toxicidad mitocondrial, hiperglucemia) puede, además, tener implicaciones en la salud de los enfermos a medio y largo plazos (cardiopatía isquémica, accidentes vasculares). Aproximadamente una tercera parte de los pacientes en tratamiento presentan cambios morfológicos secundarios a la redistribución de la grasa visceral y subcutánea (síndrome de lipodistrofia), con importante repercusión de su imagen corporal. Las limitaciones del tratamiento, la necesidad de mantenerlo de forma indefinida para conseguir controlar la replicación viral y la toxicidad asociada, determinan que las indicaciones del tratamiento sean más conservadoras en la actualidad que unos años atrás.

Tratamiento en menores de 1 año

- Debido al elevado riesgo de progresión de la enfermedad durante el primer año de vida, la mayoría de guías recomiendan iniciar tratamiento en este grupo de edad independientemente de la clínica, carga viral y linfocitos T4.
- Considerar tratar (posponer el tratamiento), los pacientes asintomáticos con CD4 > 35%. El riesgo de progresión a SIDA en este grupo de edad asciende por encima de un 10% cuando los linfocitos T4 disminuyen por debajo del 35%. Por la misma razón se ha considerado una carga viral superior a 10⁶ copias/mL. Si tras consenso con la familia se decide no tratar y esperar en niños asintomáticos, con T4 > 35% y carga viral < 10⁶ copias/mL, es necesario asegurar un seguimiento clínico y analítico exhaustivo del paciente (cada 4-8 semanas).

Tratamiento en mayores de 1 año

- Tratamiento indicado o recomendado en niños en categoría clínica C y CD4 menores del 15%, o menores del 20% para el grupo de niños entre 1 y 3 años.
- Considerar tratar en niños en clase B y/o carga viral elevada (superior a 250.000 copias/mL).
- No tratar. La mayoría de expertos aconsejan diferir el TAR y vigilancia estrecha en niños con situación clínica N o A y porcentaje de CD4 superior al 20% y carga viral menor de 250.000 copias/mL.

El TAR en los lactantes, niños y adolescentes, será siempre un tratamiento combinado. El tratamiento recomendado en la actualidad consiste en un régimen de 3 fármacos: 2 análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) (ZDV + 3TC, ZDV + ddI, 3TC + ABC ddI + d4T, 3TC + d4T) y 1 inhibidor de la proteasa (IP) (nelfinavir o lopinavir-ritonavir), o dos NRTI análogos de los nucleósidos + un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos: nevirapina o efavirenz, este último sólo indicado en niños de edad superior a 3 años capaces de tomar cápsulas.

Una vez iniciado el tratamiento antirretroviral los niños deberán ser controlados periódicamente. La progresión de la enfermedad, el deterioro inmunológico o la detección de replicación viral en los pacientes que reciben TAR son indicadores de fracaso terapéutico y determinan el cambio de tratamiento. Siempre que se deba iniciar un nuevo trata-

miento se incluirán en la combinación un mínimo de dos antirretrovirales nuevos. Ante una falta de respuesta al tratamiento pautado, deberá evaluarse, junto con la familia y cuidadores, las posibles causas, en especial las derivadas de un mal cumplimiento.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

La administración de gammaglobulina intravenosa (IGIV) está indicada en niños con infecciones bacterianas recidivantes y en los que se ha establecido el diagnóstico de NIL. La utilización de IGIV en la profilaxis de las infecciones bacterianas se ha mostrado especialmente eficaz en niños menos inmunodeprimidos (CD4 > 200/mm³). Otro ensayo clínico demostró que la IGIV es también útil en los niños con infección VIH con recuentos de linfocitos T4 inferiores a 200/mm³, frente al placebo, cuando éstos no recibían profilaxis para NPC con cotrimoxazol.

La IGIV es efectiva en la profilaxis de las infecciones bacterianas, e incluso en las virales (sarampión, varicela zoster, CMV) de los niños con infección por VIH. Las dosis recomendadas oscilan entre 250 y 400 mg/kg a intervalos de 3-4 semanas.

Se aconseja administrar pequeñas dosis al inicio del tratamiento, aumentando progresivamente la cantidad hasta alcanzar la dosis deseada, con el fin de evitar las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones se asocian más a la velocidad de infusión de la gammaglobulina que a un efecto directo de las mismas. Se desconoce el mecanismo por el cual actúa la gammaglobulina en estos pacientes que presentan paradójicamente, en su mayoría, una hipergammaglobulinemia.

Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas

Tuberculosis. Cuando un niño infectado tiene un PPD con un diámetro de induración > a 5 mm sin tratamiento previo, o tiene contacto con una tuberculosis activa y no posee evidencia de enfermedad tuberculosa, se iniciará profilaxis con isoniazida 10-15 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día), durante 9 meses, o isoniazida, 20-30 mg/kg dos días a la semana durante 9 meses. La alternativa sería utilizar rifampicina a razón de 20-40 mg/kg/día durante 4-6 meses. Esta alternativa sería el tratamiento de elección en casos de contacto con tuberculosis resistentes a la isoniazida. Los casos de contacto con tuberculosis multirresistentes se estudiarán de forma individualizada.

Mycobacterium avium complex. La profilaxis primaria es recomendada en pacientes con inmunosupresión acentuada: en niños de < 11 meses si los CD4 son inferiores a 750/mm³, en niños de 11-23 meses si el recuento de linfocitos T4 es inferior a 500, en pacientes de 2-6 años, si su recuento de CD4 es inferior a 75 células/mm³, y en pacientes de edad > 6 años si su recuento de CD4 es inferior a 50. La pauta indicada es de 7,5 mg/día de claritromicina dividida en dos dosis o bien 20 mg/kg de azitromicina (máximo 1.200 mg) como dosis única semanal. Como alternativas estaría la azitromicina a razón de 5 mg/kg/día o la rifabutin.

La profilaxis secundaria es más compleja y debe asociar más de un fármaco: claritromicina a la misma dosis más etambutol, 15 mg/kg/día, asociados o no a rifabutin a 5 mg/kg/día (máximo, 300 mg) o bien, como alternativa, azitromicina, 5 mg/kg/día (máximo, 250 mg) + etambutol a igual dosis asociado o no a rifabutin.

Toxoplasmosis. La profilaxis primaria debe realizarse en niños con IgG específica frente toxoplasma o en casos de inmunodepresión. La profilaxis secundaria (tras un episodio de encefalitis), incluye sulfadiazina, 85-120 mg/kg/día, repartido en 2-4 dosis al día + pirimetamina, 1 mg/kg/día (máximo, 25 mg) + 5 mg de ácido fólico 3 días por semana. Como alternativa puede utilizarse clindamicina a razón de 20-30 mg/kg/día en 2-3 dosis al día asociada a pirimetamina y ácido fólico.

INTEGRACIÓN EN LA SOCIEDAD

Debe evitarse la hospitalización cuando ésta no sea necesaria y favorecer la asistencia a la escuela dado que no se ha demostrado el contagio de la infección por vía horizontal.

PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

Control de la gestación. Es importante realizar, en las madres infectadas por el VIH, el estudio de otras infecciones que puedan transmitirse al feto o RN: lúes, toxoplasmosis, tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, CMV, papilomavirus, herpes y rubéola. El riesgo de transmitir estas otras infecciones es superior al de la población general y no se correlaciona con el tratamiento antirretroviral.

La gestante infectada debería ser controlada conjuntamente por un especialista en infección VIH y un obstetra. Las gestantes que no realizan tratamiento con carga viral > 1.000 copias y CD4 ≥ 350/mm³, pueden iniciar tratamiento con AZT después de las 14 semanas; en el resto de situaciones iniciarán tratamiento combinado con 1 análogo de nucleótidos (uno de ellos AZT) y 1 inhibidor de proteasas (nelfinavir). Las gestantes infectadas en tratamiento antirretroviral no es preciso que interrumpan el tratamiento si mantienen control de la carga viral, evitando los fármacos potencialmente más tóxicos para la madre o el feto (efavirenz, ddC). Se recomienda estudio de resistencias en las gestantes en fracaso terapéutico, con el fin de ajustar la nueva pauta de tratamiento.

Actuación durante el parto. La mayor parte de los niños infectados por transmisión vertical adquieren la infección en el momento del parto. Es importante evitar todas aquellas condiciones que aumentan el riesgo de infección para los neonatos: los expulsivos prolongados con ruptura de membranas superior a 4 horas, la aplicación de electrodos u otras exploraciones invasivas durante el parto, el sangrado vaginal o la presencia de sangre y meconio en el líquido amniótico. La *cesárea electiva* a las 38-37 semanas está indicada en las madres que han recibido sólo AZT durante el embarazo como profilaxis de la transmisión vertical, o tienen carga viral ≥ 1.000 copias en el momento del parto. Durante el momento del parto deberá proseguir o iniciarse la pauta de profilaxis con zidovudina intravenosa (2 mg/kg en bolus una vez se inicia la dinámica del parto, seguida de 1 mg/kg/hora hasta la ligadura del cordón umbilical). Puede también valorarse la administración de una dosis única de nevirapina (200 mg), que deberá repetirse si el parto tiene una duración superior a 8 horas. Además del tratamiento antirretroviral, en el momento del parto, ocasionalmente y con el objetivo de disminuir el riesgo de transmisión vertical, serán consideradas otras medidas de tipo obstétrico.

Actuación en el neonato. El RN deberá ser recibido por el pediatra o comadrona, que deberán estar protegidos con guantes. Se evitará cualquier manipulación invasiva (colocación de una perfusión, administración de fármacos intramusculares como la vitamina K), hasta eliminar las secreciones vaginales o sangre de su superficie cutánea.

Los RN cuyas madres desconocen su estado serológico frente al VIH serán valorados durante el período neonatal inmediato.

- En todos aquellos casos en los que la madre ha recibido tratamiento durante el embarazo independientemente de que haya sido AZT, éste será el fármaco que se administrará al neonato dentro de las primeras 6-8 horas de vida a razón de 2 mg/kg cada 6 horas (8 mg/kg/día) durante 6 semanas. El AZT dispone de una presentación en solución cuya concentración es de 10 mg/mL, siendo pues la dosis a administrar de 0,2 mL/kg/6 h. La dosis de AZT deberá ajustarse en función del peso durante las 6 semanas en que ha de mantenerse el tratamiento. En caso de no poder utilizar la vía oral, se administrará un 75% de la dosis (1,5 mg/kg/6 horas) por vía intravenosa. Los RN prematuros con edad gestacional inferior a 32 semanas requieren un ajuste de la dosis de AZT, durante las primeras semanas de vida. Las dosis indicadas en el PACTG 331 son de 1,5 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 2 semanas, seguidas de 2 mg/kg cada 8 horas las 4 semanas siguientes. En caso de no poder utilizar la vía oral se administrará un 75% de la dosis por vía EV.
- Cuando la madre no fue identificada durante la gestación o parto, los neonatos expuestos al VIH son candidatos a seguir tratamiento antirretroviral como profilaxis post-exposición. Dado que el riesgo de infección es elevado, se recomienda seguir una pauta de tratamiento

combinado con AZT + lamivudina durante 6 semanas, asociadas a la nevirapina. La dosis de lamivudina es la mitad de la recomendada en niños infectados, es decir, de 2 mg o 0,2 mL de la solución oral cada 12 horas. En esta situación puede administrarse también una dosis de nevirapina dentro de las primeras 12 horas y una segunda dosis a las 72 horas de vida (2 mg/kg/dosis), con ello se consiguen niveles terapéuticos de este fármaco durante la primera semana y, a partir de entonces, puede asociarse este fármaco a razón de 4 mg/kg/día.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN ACCIDENTAL

Se suele tratar de un pinchazo con una jeringuilla abandonada. No son raras en nuestro medio las consultas de niños que han manipulado o se han pinchado con jeringuillas abandonadas. Es importante realizar un buen interrogatorio, y saber que no se conocen casos de infección VIH tras este tipo de accidentes. El riesgo de infección VIH tras pinchazo accidental en personal sanitario es del 0,3%; esta situación no se reproduce en otras condiciones. Habitualmente se desconoce la situación en relación al VIH del usuario de la jeringuilla y el tiempo transcurrido entre el abandono de la misma y el pinchazo es superior a 6 horas; en estas circunstancias no se conoce ningún caso de infección VIH.

Si la jeringuilla contiene sangre fresca puede realizarse una prueba rápida para detectar la presencia de anticuerpos frente al VIH. Si el usuario es una persona infectada y siempre que no hayan transcurrido más de 72 horas desde el pinchazo, puede plantearse realizar profilaxis post-exposición, informando de la necesidad del seguimiento y control, así como de los riesgos o efectos secundarios de los antirretrovirales: a) en caso de portador desconocido, y transcurridas menos de 72 horas desde el pinchazo accidental o en el caso de jeringuilla de un usuario con infección VIH y carga viral < 10.000 copias, se podría plantear tratamiento con AZT (200 mg/m² cada 12 horas) junto con lamivudina, 4 mg/kg cada 12 horas, durante 4 semanas. Se recomienda efectuar una extracción de sangre realizando un hemograma, estudio serológico (VIH, VHB, VHC) y guardar una muestra congelada de plasma antes de iniciar el tratamiento antirretroviral; no es preciso esperar resultados. Si el paciente no está vacunado frente la hepatitis B, se administrará una dosis de gammaglobulina e iniciará la vacunación (0, 1 y 6 meses). Asimismo, se valorará su situación en relación a la vacuna antitetánica. Se recomienda control clínico y seguimiento durante las 4 semanas de tratamiento con control serológico o mediante PCR-VIH a las 4 y 12 semanas; b) en aquellas situaciones de mayor riesgo de infección VIH, si el usuario de la jeringuilla o material es un paciente infectado conocido sin tratamiento o con viremia elevada, se recomienda un régimen de 3 fármacos: AZT + lamivudina asociados a nelfinavir a razón de 55 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Colaborativo Español para la Infección VIH pediátrica. Manual práctico de la infección por VIH. Barcelona: Ed. Prous Science, 2000.
- Fortuny C. Transmisión vertical del VIH: 6 años de evolución (1987-1992). *Med Clin* 1996; 107: 530-2.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral agents in Pediatric Ages. *Rev March* 2005; <http://aidsinfo.nih.gov>
- Guillén S, Ramos JT, Resino R et al. Cambios epidemiológicos en nuevos diagnósticos de infección por el VIH-1 en niños. *An Pediatr* 2005; 63: 199-202.
- León JA, Solís M, Obando I. SIDA en Pediatría. *Pediatr Integral* 2006; X (3): 195-205.
- Martín Mateos MA, Fortuny C. Sida pediátrico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 325 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Muñoz López F. Inmunodeficiencias secundarias en el niño. *Pediatr Integral* 1999; 4: 40-53.
- Recomendaciones CEVHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. *Enf Infec Microbio Clin* 2005; 23: 279-312.

4.6 Inmunodeficiencias secundarias

M.A. Martín-Mateos

Constituyen un grupo de enfermedades, de etiología y patogenia muy variadas, que tienen de común el que, de forma secundaria a la enfermedad de base, presentan alteraciones en el sistema inmunitario que tendrán como consecuencia primera el aumento del número de infecciones, así como su gravedad, la presentación de complicaciones no esperadas y una pobre respuesta al tratamiento.

En la mayoría de las enfermedades que presentan inmunodeficiencia secundaria o adquirida, el sistema inmunitario está intacto, antes de la aparición de la enfermedad; así, en las alteraciones por falta de nutrientes o malnutrición, en las infecciones, hemopatías o neoplasias; en otras ocasiones, es la inmadurez del sistema inmunitario la que propicia la aparición de las infecciones, en la inmunodeficiencia transitoria asociada a la prematuridad y al RN de bajo peso para la edad gestacional. Existe también un amplio grupo de inmunodeficiencias secundarias asociadas a síndromes congénitos, algunos de ellos con alteraciones génicas en los que la inmunodeficiencia forma parte del síndrome general y la inmunodeficiencia y las infecciones pueden presentarse tardíamente. Este grupo, en sentido estricto, no serían inmunodeficiencias secundarias propiamente dichas, pero la clasificación general de la OMS las engloba en este grupo, como las inmunodeficiencias asociadas a cromosomopatías, metabopatías congénitas y otros síndromes como la distrofia miotónica, las talasemias y la hipoplasia cartilágo-pelo.

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA A PREMATURIDAD Y RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO

El prematuro presenta inmadurez del sistema inmunitario a todos los niveles. La inmunidad de barrera es muy deficiente, la piel es fina, casi transparente, con nula secreción grasa y un pH alcalino, lo que facilita el paso de gérmenes a su través, y la colonización bacteriana. Los mecanismos defensivos de barrera de las mucosas son también deficientes, mucosas finas, friables, con escasa secreción salival, poca o nula capacidad para toser y muy descendida movilidad ciliar; asimismo, están descendidas la secreción de moco y proteínas antiinfecciosas como alfa-1-antitripsina, transferrina, interferones, lisozima y anticuerpos secretores de clase IgA, IgG e IgE. La defensa de barrera digestiva, vía de entrada natural de gérmenes, es deficiente, con peristaltismo disminuido, pH en estómago con poca acidez, inmadurez de los folículos linfoides intestinales y placas de Peyer, y nula producción de anticuerpos secretores de clase IgA o IgM. Todo ello conlleva la enorme facilidad para padecer infecciones, que son el riesgo vital mayor en las primeras semanas de vida.

La inmunidad humoral inespecífica en el prematuro está también alterada, con aumento de globulinas α y β y aumento de proteína C reactiva; el complemento está descendido, proporcionalmente a la edad gestacional, así como la fibronectina, properdina y opsoninas IgG1 e IgG3. El número de neutrófilos es normal o aumentado, pero la función de reconocimiento del antígeno, quimiotaxis, opsonización y fagocitosis, es deficiente; la destrucción bacteriana intracelular es normal. Los monocitos y macrófagos procesan mal los antígenos y tienen una quimiotaxis deficiente. Todo ello hace que en el prematuro se den con facilidad infecciones por gramnegativos, estreptococo B, estafilococo y *Pseudomonas* o por agentes infectantes intracelulares, como el toxoplasma (Cuadro 4.6.1).

La inmunidad humoral específica en el prematuro es también deficiente. Por su propia inmadurez, la producción de IgM, propia del niño, no se ha realizado, excepto en los casos de infección prenatal; la IgA está

Cuadro 4.6.1. Inmunidad inespecífica en el prematuro

Inmunidad de barrera en el prematuro	Inmunidad humoral inespecífica en el prematuro
Piel	Globulinas α y β $\uparrow$
Fina	Proteína C reactiva $\uparrow$
Menor secreción grasa	Activación sistema de la coagulación
Inflamación disminuida	Complemento $\downarrow$
pH alcalino	Fibronectina $\downarrow$
Mucosas	Properdina $\downarrow$
Peristaltismo menor	Opsoninas:
Secreciones disminuidas	IgG-1-3 $\downarrow$
CIH $\downarrow$	IgM $\uparrow$
Anticuerpos secretores $\downarrow$	
Barrera hematocéfálica permeable	

Cuadro 4.6.2. Inmunidad humoral y celular en el prematuro

Desarrollo de la inmunidad humoral específica	
Gestación	
38 días	IgG materna
8-9 semana	Linfocitos B en hígado fetal
10 semana	Linfocitos B en sangre
	Bazo
	Placas de Peyer
	Ganglios linfáticos
10,5 semana	Síntesis IgM
12-13 semana	Síntesis IgG (1-2-3-4)
17 semana	IgG - 100 mg/dL
30 semana	Síntesis IgA (1-2)
	Síntesis IgE
Nacimiento	IgG 10% > materna
3 semanas	Síntesis IgA secretora
	Deficiente formación de anticuerpos
	Respuesta IgM
	Lenta respuesta IgG2
Desarrollo de la inmunidad celular específica	
Semana de gestación	Inmunidad celular
6	Formación timo
8	Células madre en timo
9-12	Actividad citotóxica natural
10	Cultivo mixto de linfocitos positivo en hígado
12	Timocitos con respuesta a PHA
14-15	Linfocitos en bazo con respuesta a PHA
14	Linfocitos circulantes con respuesta a PHA
Linfocitos T en el recién nacido	
T-cooperadores	70%
T-supresores	30%
Función	
T cooperadora	Deficiente
T supresora	Aumentada
Natural citotóxica	Deficiente

ausente, ya que se produce, a partir de la 30ª semana de gestación en pequeñas cantidades y la IgG, que es la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta, pasa de forma intensa de la madre al feto, en las últimas semanas de gestación, por lo que el prematuro nace con una deficiencia de IgG y de los anticuerpos maternos contenidos en ella. En cuanto a la *inmunidad celular específica* los linfocitos B, linfocitos T, células NK y macrófagos activados, son inmaduros en el prematuro, su función es deficiente y está descendida la producción de interleucinas: IL-3, IL-4, IL-5, interferón gamma. La función citotóxica, está disminuida entre un 30 y un 60% (Cuadro 4.6.2). Todo ello facilita en el prematuro la aparición de infecciones bacterianas, por la deficiente fagocitosis y escasa formación de opsoninas IgG. También infecciones virales, por la deficiente función citotóxica de linfocitos y células NK, y la mala respuesta de producción de linfocinas e interferones.

Los RN de bajo peso para su edad gestacional se comportan en algunos aspectos como los prematuros, pero la alteración fundamental es la

disfunción placentaria que propicia el defectuoso paso de IgG de la madre al feto, por lo que presentan descenso de IgG y el paso descendido de nutrientes a través de la placenta que propicia malnutrición en el RN. La malnutrición por deficiencia de aporte produce descenso del número y función de la inmunidad celular: linfocitos T, linfocitos B y células NK.

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN DE SISTEMAS ORGÁNICOS ESPECÍFICOS

Diabetes mellitus tipo 1

No se han descrito un mayor aumento de infecciones en niños, pero sí en adultos, asociadas a la vasculopatía. Las alteraciones inmunológicas detectadas se refieren a la inmunidad inespecífica: disminución de la quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares y disminución de la función bactericida intracelular. Dado que se trata de una enfermedad autoinmune, se aprecia una disregulación de la función celular, con aumento de la actividad NK y predominio de función TH1. Esta disfunción celular facilita, en algunos casos, la aparición de otras enfermedades autoinmunes en el mismo paciente, como tiroiditis o celiaca.

Enteropatías pierde proteínas

La etiología es muy variada: anomalías de la superficie intestinal como la gastroenteropatía alérgica, enteropatía inducida por gluten, enteritis regional, colitis ulcerosa, neoplasias. También se pierden proteínas a través del tubo digestivo en infecciones como el SIDA, tuberculosis, enfermedad de Whipple, esprue tropical, o *Shigella dysenteriae*. En síndromes vasculíticos que afectan a vasos intestinales: LES, púrpura de Schönlein-Henoch o síndrome de Churg-Strauss. Otras situaciones clínicas de pérdida de proteínas intestinales son: enfermedad de Hirschsprung, linfangiectasia intestinal, pancreatitis, síndrome post-gastrectomía y malnutrición proteico-energética.

En todos los casos hay hipoproteinemia, descenso de inmunoglobulinas, sobre todo IgG e IgM, ceruloplasmina y transferrina, linfopenia, por alteración estructural de los linfáticos intestinales y mala respuesta funcional de inmunidad celular. A pesar de ello, la susceptibilidad a las infecciones puede no estar aumentada.

Nefropatías

En el síndrome nefrótico, a consecuencia de la proteinuria, hay una pérdida de IgG o IgA y, en las formas más intensas de IgM, las tasas en suero están proporcionalmente disminuidas y hay un aumento de IgE. El complemento puede estar disminuido y los neutrófilos tienen el quimiotactismo también disminuido. Todo ello facilita las infecciones por estreptococo β hemolítico, grupo A; estafilococo dorado; Hib y neumococo, en forma de bacteriemia y peritonitis primaria.

En la insuficiencia renal crónica, la propia hemodiálisis facilita las infecciones, por la persistencia de catéteres que son una vía abierta a la contaminación; la anemia altera la función de barrera de las mucosas y pueden pasar a través de los filtros de la diálisis endotoxinas bacterianas que activan la vía alterna del complemento, con liberación de C5 que disminuye la adherencia de los neutrófilos y produce neutropenia. La inmunidad humoral no está alterada, pero sí la inmunidad celular con disminución de linfocitos T CD3, CD4 y CD8, el timo tiene escasa celularidad e infiltración grasa, la función linfocitaria está también descendida, con mala respuesta frente a antígenos y disminución de la respuesta cutánea tardía.

ALTERACIONES NUTRICIONALES

Constituyen el grupo de inmunodeficiencias más frecuente globalmente y en especial la malnutrición proteico-energética por falta de aporte de nutrientes es la primera causa de inmunodeficiencia a nivel mundial; se considera que la padecen millones de niños menores de 4 años que viven en países en vías de desarrollo. La alimentación adecuada en cantidad y calidad es necesaria para el correcto funcionamiento de la inmunidad, por lo que su deficiencia, su exceso o los desequilibrios del aporte de nutrientes, producen un efecto nocivo en la inmunidad, facilitando

la aparición de infecciones. Las infecciones son de predominio respiratorio y digestivo por micobacterias, virus y hongos, y la alteración de la inmunidad es global y secundaria a la menor síntesis proteica y menor reproducción celular.

En la *malnutrición-proteico energética* las alteraciones inmunológicas detectadas afectan a la inmunidad inespecífica: alteración de función de los neutrófilos con deficiencia de la opsonización, fagocitosis y baja actividad enzimática intracelular. Descenso del complemento, C'3 y C'5. Piel alterada con hiperqueratosis, dermatitis, queilitis y estomatitis. Disminución de la inmunidad humoral: disminución de IgA secretora y aumento de IgE. Disminución de la inmunidad celular: atrofia tímica y depleción de linfocitos T de la zona paracortical del timo. Linfopenia T, descenso de LT4 totales y falta de respuesta de linfocitos T frente a antígenos (véase cap. 11.9). Estas alteraciones facilitan las infecciones por micobacterias, *Pneumocystis* y estafilococo dorado, que son causa de elevada mortalidad en estos niños.

En la *obesidad infantil* y en el *síndrome metabólico* se han descrito alteraciones inmunológicas secundarias, pero que no se traducen por un mayor número o gravedad de infecciones. Se trata de deficiente función bactericida de los neutrófilos para bacterias y hongos y deficiente función citotóxica de los linfocitos T y células NK.

En las *deficiencias de vitaminas y oligoelementos*, de forma secundaria se produce inmunodeficiencia con expresividad clínica infecciosa muy variable, en la mayoría de los casos por afectación de las barreras cutáneo-mucosas. En la carencia de vitamina A se encuentra descenso de linfocitos T4 absolutos y aumento de linfocitos T inmaduros CD45 RO; disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos B y descenso de la función de células NK. En la deficiencia de vitamina B₆ y folato, disminución global de las respuestas proliferativas de los linfocitos. En los estados ferropénicos, descenso de la capacidad bactericida de los neutrófilos, linfopenia T y descenso de células NK. Las deficiencias de cinc se acompañan de menor número de linfocitos T4 totales y alteración de la función expresada *in vitro* frente a antígenos e, *in vivo*, mediante pruebas cutáneas retardadas.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS A ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las enfermedades infecciosas pueden ser causa de inmunodeficiencia secundaria. Es sabido que las infecciones virales agudas son, con frecuencia, causa de inmunodeficiencia transitoria; en algunos casos, como el virus de la rubéola, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr o el VIH, puede prolongarse o ser indefinida. También infecciones bacterianas, fúngicas o parasitarias intracelulares, producen inmunodeficiencia secundaria con infecciones de repetición.

Las *infecciones virales* relacionadas con inmunodeficiencia secundaria son las producidas por virus herpes: herpes 1 y 2 que infectan linfocitos T4 cooperadores que disminuyen en número así como los linfocitos B; también se ha descrito hipogammaglobulinemia. Los virus herpes 6 infectan células NK, lo que produce menor defensa inespecífica frente a infecciones virales. El citomegalovirus infecta monocitos, lo que disminuye la capacidad de presentación de antígenos y el aumento de IL-1 con efecto de frenación de la respuesta inmunológica. El virus de EB afecta sobre todo linfocitos B y las células infectadas producen IL-10; está descendida la producción de inmunoglobulinas y se producen anticuerpos heterófilos frente a células que propician la aparición de fenómenos autoinmunes, que suelen ser transitorios. La depresión inmunológica producida por la infección por el virus EB y la persistencia de proteínas virales durante largos períodos de tiempo, facilitan la aparición de linfomas no Hodgkin.

Otros virus implicados en la aparición de inmunodeficiencias secundarias son la rubéola, que disminuye la hipersensibilidad cutánea retardada, la activación de células NK, la síntesis de inmunoglobulinas y la respuesta de linfocitos T frente a antígenos. La rubéola congénita puede acompañarse de inmunodeficiencias celular y humoral. Las infecciones por adenovirus disminuyen la función macrofágica y la producción y respuesta de IL-2. Los virus gripales aumentan el riesgo de infecciones bacterianas sistémicas o localizadas como neumonía y otitis media aguda.

Algunas *infecciones parasitarias* pueden producir también inmunodeficiencia secundaria, por el propio efecto parasitario y por la malnutrición que producen algunas infestaciones. En la malaria se ha detectado baja producción de anticuerpos frente a tétanos, *Salmonella*, neumococo y meningococo. En la esquistosomiasis, linfopenia de LT totales. En la tripanosomiasis africana, descenso de linfocitos T y B. En la infestación por nematodos, descenso de IL-2, IL-1 e interferón gamma.

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Y HEMOPATÍAS

En este grupo de enfermedades existen situaciones que facilitan de forma importante la aparición de defectos del sistema inmunológico: la propia enfermedad que invade la médula ósea, los ganglios linfáticos o el timo y desplaza los linfocitos T y B y, por tanto, se altera la función defensiva; el tratamiento inmunosupresor que precisan la mayoría de estas enfermedades, la malnutrición que acompaña a las enfermedades crónicas y graves y la interrupción de la barrera defensiva cutánea, con la implantación de catéteres, *port-a-cath* y punciones diagnósticas, facilitan la entrada de gérmenes. En las enfermedades neoplásicas se han detectado anomalías puntuales; así en las leucemias, tras la quimioterapia, se produce un descenso del número y función de los linfocitos T y B y un descenso de IgG, IgM y con menor frecuencia, de IgA, que se recupera hacia los 6 meses después del tratamiento. En los niños con mala evolución de su enfermedad no se recupera la IgM y los que fallecen tienen descensos importantes de IgG e IgM.

En la enfermedad de Hodgkin, la inmunidad celular está deprimida con descenso de linfocitos T y disminución de la función de los LT *in vivo* con anergia cutánea e *in vitro* con mala respuesta a PHA. Las inmunoglobulinas en algunos casos están descendidas. Todo esto facilita infecciones bacterianas y fúngicas.

En los *linfomas*, se aprecia hipogammaglobulinemia y deficiencia de adhesividad vascular, lo que disminuye la afluencia de linfocitos a los lugares de infección. En estas neoplasias, la infección es la primera causa de *exitus*; son infecciones respiratorias, cutáneas, digestivas y generales (sepsis) producidas por hongos, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*.

Enfermedades hematológicas infiltrativas, como las histiocitosis de CL y la sarcoidosis, producen ID secundaria. En la histiocitosis CL, se detecta una correlación entre la gravedad y el pronóstico y las alteraciones inmunológicas de los pacientes. Los niños con formas localizadas tienen una inmunidad celular y humoral conservada, incluso con aumento de IgG, IgM, y buen pronóstico. Los niños con formas generalizadas o resistentes al tratamiento, tienen descenso de la inmunidad celular LT y B y humoral IgG e IgA y mal pronóstico, con alto porcentaje de *exitus*. En la sarcoidosis (véase cap. 4.18), se han detectado alteraciones en la inmunorregulación con exceso de LT4 en pulmón que libera factores quimiotácticos que atraen monocitos al mismo, formando los granulomas propios de la enfermedad. Los LT producen IL-2, que aumenta la producción y estimulación de LB y aumento de inmunoglobulinas. La disregulación inmunológica hace que aumente la actividad de la inmunidad local en el pulmón y disminuya la del suero, donde puede haber linfopenia discreta y descenso de la respuesta frente a PHA y antígenos. A pesar de todo, no hay un incremento significativo de las infecciones.

En la *agranulocitosis* y *anemia aplásica*, por el fallo de producción de neutrófilos, linfocitos T y B y células plasmáticas, se presenta linfopenia en sangre periférica, así como descenso de IgG e IgM y baja respuesta a mitógenos.

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Los pacientes sometidos a inmunosupresores padecen infecciones en algún momento de su evolución. Entre los predisponentes cabe destacar: 1) pérdida de la integridad de la barrera cutaneomucosa por el uso sistematizado de catéteres venosos centrales, que favorece la penetración de la flora saprófita y patógena; 2) la granulocitopenia es un factor bien conocido, presentando relación entre duración e intensidad de la neutro-

Cuadro 4.6.3. Mecanismo de acción de algunos agentes inmunosupresores

Agente	Mecanismo de acción
Azatioprina	Inhibe síntesis de purinas
Brequinar	Inhibe deshidrogenasa y bloquea la síntesis de pirimidinas
Corticoides	Bloquea la expresión de genes de citocinas
CSA/tacrolimus	Bloquea la activación celular dependiente del calcio
Deoxispergualina	Desconocido
Mizoribina	Inhibe biosíntesis de purinas
Rapamicina	Bloquea la proliferación celular dependiente de IL-2 y la señal coestimuladora mediada por CD28/CTLA-4
RS-61443	Inhibe una vía específica en linfocitos de síntesis de guanosina

Más datos en Cuadro 4.6.4.

penia e infección; 3) la disminución del número y de la respuesta celular de los linfocitos lleva consigo un aumento de la reactivación de parásitos intracelulares (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*, virus herpes, CMV) y una deficiente inmunidad humoral, que condiciona una disminución en la producción de anticuerpos, lo que favorece repetidas infecciones por organismos encapsulados grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae*. La incidencia de infecciones durante el tratamiento inmunosupresor se ha dividido en tres etapas:

1. *Fase inmediata*: son típicas las infecciones bacterianas debidas a bacterias grampositivas, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, y las infecciones fúngicas. La utilización de antibioterapia profiláctica de amplio espectro (en monoterapia o en asociación) es efectiva frente al desarrollo de algunas infecciones bacterianas.
2. *Fase intermedia*: son características de esta fase las infecciones por CMV y *Pneumocystis*, aunque también pueden producirse infecciones por hongos, especialmente por *Aspergillus*, además de las diversas especies de *Candida*. La infección por CMV se desarrolla en un 70-80% de pacientes y su manifestación más grave es la neumonía intersticial.
3. *Fase tardía*: comprende desde el día 100 en adelante. El riesgo de infección disminuye paulatinamente. Los receptores de autotrasplantes tienen un riesgo bajo de continuar las infecciones bacterianas, fúngicas o por virus (adenovirus, herpes simple, varicela zoster y virus respiratorio sincitial).

Trastornos linfoproliferativos. La infección por el virus de Epstein-Barr (EB) se ha relacionado con tres tipos de trastornos linfoproliferativos en niños en tratamiento inmunosupresor: a) *trastorno linfoproliferativo asociado a pseudomononucleosis infecciosa, con serología positiva para el virus EB*. Se manifiesta como amigdalitis y adenoiditis con gran inflamación y aspecto necrótico, que produce intensa obstrucción de vías respiratorias altas. Está producida por una infiltración y proliferación de linfocitos T, B y monocitos. El cuadro se resuelve al suprimir el tratamiento inmunosupresor; b) *linfoproliferación difusa polimorfa*. Se produce en niños con gran inmunosupresión y que tienen además varias infecciones oportunistas. Se trata de una proliferación difusa de células B que infiltra tejidos y órganos, de aspecto linfomatoso. En muchos casos se ha aislado el virus EB y en otros seronegativos, en el curso del proceso, se han hecho seropositivos para el virus EB. La mortalidad es elevada por los procesos infecciosos coexistentes. Se considera como una situación prelinfomatoso; c) *linfoma no Hodgkin*. Se ha observado en niños receptores de trasplante de médula ósea y otros, localizado en intestino, pulmón, etc., ya que se altera el control inmunológico frente a la infección latente por el virus EB. El linfoma aparece en un período variable que oscila entre 2 y 68 meses después del trasplante.

En los Cuadros 4.6.3 y 4.6.4 se relacionan los mecanismos de acción bioquímica e inmunológica de los agentes inmunosupresores más usados en pediatría para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas y la preparación y tratamiento de los trasplantes.

Otros fármacos con efecto inmunosupresor usados en pediatría son los anticonvulsivantes, como las hidantoínas, que desencadenan la formación de anticuerpos citotóxicos linfocitarios, descenso de IgA, IgG y

Cuadro 4.6.4. Agentes inmunosupresores

Acción bioquímica		APC	T temprana	T tardía	B	Fagocitosis
Agentes antiproliferativos						
Metotrexato	Análogo del ácido fólico; disminuye síntesis ADN	++	+	+	++	+++
Ciclofosfamida	Alquilación ADN; disminuye síntesis ADN	+	++	++	++	
Azatioprina	Análogo de purinas; ↓ síntesis ADN y ARN	+	++	++	++	+
Micofenolato	Inhibe IMPDasa; ↓ síntesis nucleótidos de guaninas; disminuye síntesis de ADN y ARN	+	++	++	++	+
Antagonistas de inmunofiliás						
Ciclosporina	Inhibe activación Ca ⁺⁺ -dependiente; ↓ IL-2, ↓ IFN-γ	±	+++	++	±	±
Tacrolimus (FK506)	Inhibe activación Ca ⁺⁺ -dependiente; ↓ IL-2, ↓ IFN-γ	±	+++	++	±	±
Corticoides	Proteínas de unión a ADN y modificación de la transcripción de genes	++	+	+++	+++	+++
Inmunoglobulinas						
ATG/ALG	Supresión de timocitos/linfocitos mediada por complemento	-	+++	++	+	-
Anti-CD3	Unión al receptor CD3	-	+++	-	-	-

APC: células presentadoras de antígenos; T temprana: activación temprana células T; T tardía: activación tardía de células T; IMPDasa: inopina mono deshidrogenasa; IL-2: interleucina-2; IFN-γ: interferón-γ.

Gajarski RJ, Rosenblatt H, Frazier OH. Pediatric cardiac transplantation. En: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 2515-40.

linfocitos T8. La radioterapia produce alteración del procesamiento del antígeno por los macrófagos y descenso de linfocitos T de manera intensa y prolongada.

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA A CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA

En las intervenciones quirúrgicas de cualquier tipo y lesiones cutáneas extensas por quemaduras o síndromes de la piel escaldada se producen una serie de alteraciones que disminuyen la respuesta inmunitaria y facilitan la aparición de infecciones. La desaparición o interrupción de la barrera cutánea en aperturas de cavidades o lisis cutánea, la estasis venosa, la vasoconstricción, la pérdida de proteínas y anticuerpos a través de la piel en los quemados, son factores que disminuyen la defensa inmunitaria inespecífica. En los quemados hay, además, descenso de inmunoglobulinas A, M, G y E, los primeros días, que se recupera más tarde, disminuye el complemento y la capacidad de opsonización por lo que la inmunidad celular está descendida, con linfopenia T y aumento de receptores IL-2. Todo ello facilita en estos niños la aparición de sepsis por *Pseudomonas*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y virus como herpes o varicela-zoster de extraordinaria gravedad.

Los niños sometidos a *esplenectomía* tienen mayor riesgo de infecciones por neumococo, meningococo, *E. coli*, HiB, estreptococo, malaria y virus. La formación de anticuerpos es defectuosa, con descenso de IgM sobre todo y alteración de la fagocitosis. Esto sucede sobre todo en los menores de 5 años, en los que el bazo tiene una función inmunitaria mayor. Los niños en los que se indique esplenectomía deben ser vacunados de neumococo y meningococo (véase cap. 18.15).

En las intervenciones quirúrgicas prolongadas y con anestesia general, el riesgo infeccioso es mayor que en las intervenciones cortas o por endoscopia. La propia anestesia general y el frío del quirófano, en una situación de inmovilidad, disminuye la inmunidad inespecífica y facilita las infecciones bacterianas.

En los traumatismos craneoencefálicos graves se ha descrito descenso de linfocitos T y B y disminución de la respuesta de linfocitos T frente a antígenos y mitógenos.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS A ENFERMEDADES HEREDITARIAS

En el capítulo 4.3 se han expuesto las inmunodeficiencias congénitas asociadas a defectos mayores (ataxia-telangiectasia, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich).

Se incluyen aquí un grupo de enfermedades de base genética, identificada en la mayoría de los casos, que asocia alteraciones de la inmu-

nidad, en general menores, en las que la sintomatología clínica dominante es neurológica, hematológica, esquelética, etc. La más conocida y frecuente es el *síndrome de Down*, en el que se han descrito infecciones repetidas respiratorias, digestivas y cutáneas; mayor frecuencia de neoplasias y aumento de fenómenos autoinmunes, con poca traducción clínica como enfermedades autoinmunes bien conocidas. La neoplasia más frecuente es leucemia aguda megacariocítica. Las alteraciones de la inmunidad en el síndrome de Down, afectan a la inmunidad inespecífica: disminución de la fagocitosis y destrucción bacteriana intracelular. Inmunidad humoral específica: descenso IgG e IgM y descenso en la formación de anticuerpos frente a las vacunas HiB, tétanos y hepatitis B. Inmunidad celular: aumento de células NK, LT y LT8 pero con función disminuida.

Inestabilidad centromérica con anomalías faciales e inmunodeficiencia. Es una enfermedad genética por alteración estructural de la heterocromatina en regiones específicas de los cromosomas 1, 16 y 19; de herencia AR. La clínica es de infecciones recurrentes en el primer año de vida. Tiene un fenotipo característico con epicanto, hipertelorismo, puente nasal ancho y macroglosia. La alteración de la inmunidad consiste en hipo o agammaglobulinemia, con LB normales y LT normales o descendidos.

Otras anomalías cromosómicas que cursan con infecciones más o menos frecuentes y alteración de la inmunidad son: síndrome de maullido de gato (5p-), que presenta displasia tímica y depleción de ganglios linfáticos. Síndrome de Turner (45XO), que presenta hipogammaglobulinemia, ocasionalmente defectos de linfocitos T. Alteraciones del cromosoma 18 que asocian hipogammaglobulinemia, perturbación de la fagocitosis y paraproteinemia IgM.

Síndromes de inestabilidad cromosómica

Síndrome de Bloom. De herencia AR, asocia retraso de crecimiento, fotosensibilidad, mayor incidencia de neoplasias e infecciones respiratorias y gastrointestinales. Se aprecia IgG descendida, pobre respuesta a mitógenos y baja actividad de células NK.

Anemia de Fanconi. Puede presentar infecciones, debidas a ausencia de IgA y descenso de función de linfocitos T.

Síndrome de rotura de Nijmegen. Asocia microcefalia, manchas "café con leche" en la piel, microcefalia, retraso mental e infecciones. Las alteraciones inmunológicas descritas son: falta de formación de anticuerpos frente a infecciones y vacunas, descenso de inmunoglobulinas G, IgA y de la función de LT.

Síndrome de Seemanova. Asocia microcefalia, facies de pájaro, con inteligencia conservada y tendencia aumentada a enfermedades malignas linforreticulares e infecciones. Las alteraciones inmunológi-

cas que presenta son: descenso de IgG, IgA y mala respuesta de los LT mitógenos.

Deficiencias enzimáticas o metabolopatías congénitas

Glucogenosis tipo Ib (déficit de glucosa 6 fosfatasa traslocasa). Neutropenia y riesgo aumentado de infección (otitis, neumonía, piel) por *Staphylococcus aureus*, estreptococo grupo A, *Escherichia coli*, hiperplasia mieloide y detención madurativa: quimiotaxis de neutrófilos disminuida, con generación alterada de superóxido.

Manosidosis. Déficit de α -D-manosidasa (el glicopéptido interfiere en el ligando de membrana). Presentan: retraso mental, infecciones respiratorias y óticas. La quimiotaxis y fagocitosis están disminuidas y hay baja respuesta a fitohemaglutinina y concanavalina A.

Aspartilglucosaminuria. Infecciones respiratorias y óticas. Retraso mental en el adulto. Disminuyen las infecciones después de los 6 años.

Fucosidosis. Infecciones de los senos paranasales y pulmones, por aumento de la viscosidad del moco, baja movilidad ciliar e infección.

Galactosemia. Puede presentar sepsis neonatal por *E. coli* (mayor riesgo en 1^a-2^a semanas de vida) que podría deberse a una menor actividad bactericida de los neutrófilos.

Hemoglobinopatías

Drepanocitosis. Enfermedad AR más frecuente entre la población africana, presenta mayor riesgo de infección neumocócica (meningitis x 500, septicemia). Aumenta x 4 el riesgo de infección por HiB. En la 2^a década: sepsis por gramnegativos (*Salmonella*, osteomielitis, parvovirus B19, anemia aplásica). El bazo presenta fibrosis progresiva e hipofunción. La alteración inmunológica es la disminución de opsonización por alteración de la vía alternativa del complemento (CH50, C3a, properdina, C3 y C3 inh normales) (véase cap. 18.5).

Distrofia miotónica

De herencia AD, presenta debilidad y miotonía de músculos distales. Las alteraciones inmunológicas son: Ig bajas (IgG de vida media corta, estructura normal) por hipercatabolismo. Concentración media, 770 mg/dL, corta vida media (11,4 d; N = 29 d). IgA e IgM normales.

Alteraciones congénitas del bazo

Las alteraciones congénitas inmunológicas son debidas a defecto de la fagocitosis, que propicia infecciones bacterianas en forma de sepsis en los menores de 6 meses y, en los mayores de esta edad, infecciones por gramnegativos. Es frecuente la asociación con cardiopatías con-

génitas y otras malformaciones. En este grupo se incluyen: asplenia congénita, el síndrome de Ivemark, asplenia familiar, asplenia con hígado, riñón y páncreas quísticos, asplenia con microgastria, síndrome de Smith-Fineman-Myers y asplenia y deficiencia caudal (véase cap. 18.15).

Displasias esqueléticas

Displasia inmunoóssea de Schimke. Existen infecciones recurrentes y linfopenia intermitente (al 3^{er} año), aumento de CD4+ CD8+ (por alteración de la maduración T).

Hipoplasia cartilago pelo. Presenta linfopenia, CD4/CD8 invertido, baja proliferación linfocitaria. Pueden tener varicela grave. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas mejora la inmunidad pero no el crecimiento (véase cap. 24.3).

Síndrome de Marshall-Smith. Presenta maduración esquelética acelerada, dismorfia corporal, fallo de medro e infecciones respiratorias recurrentes debidas a linfopenia T y ausencia de T4 supresores.

Síndrome de Weaver. Cursa con hipercrecimiento e infecciones recurrentes (véase cap. 13.10).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benjamin DK, Miller WC, Bayliff S et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 227-34.
- Cruz Hernández M, Bosch Hugas J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Ed. Espaxs, 1998.
- Janeway Ch, Travers P, Walport M et al. Inmunobiología. 2^a ed. Barcelona: Ed. Masson, 2003.
- Martín Ibáñez I, Arce Casas A, Cruz Martínez O et al. Humoral immunity in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol et Immunopat* 2003; 31: 303-10.
- Martín Mateos MA. Inmunidad en el Síndrome de Down. En: Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Ed. Masson, 2005.
- Martín Mateos MA, Fortuny C. Sida Pediátrico. Inmunodeficiencias secundarias. En: M. Cruz. Tratado de Pediatría. 8^a ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 312 (con citas bibliográficas de años previos).
- Martín Mateos MA, Muñoz López F, Monferrer R et al. Immunological findings in 14 cases of Langerhans cells histiocytosis. *J Invert Allergol Clin Immunol* 1991; 1: 308-14.
- Patrick ChC. Infections in immune compromised infants and children. Nueva York: Ed. Churchill Livingstone, 1992.
- Stiem Ochs Winkelstein. Immunologic disorders in infant and children. Filadelfia: Elsevier Saunders, 2004.
- Their M, Holmberg C, Lautenschlager I et al. Infections in pediatric kidney and liver patients after perioperative hospitalization. *Transplantation* 2000; 69: 1617-23.

4.7 Diagnóstico general de la alergia en pediatría

M.A. Martín-Mateos, F. Muñoz-López

Las enfermedades alérgicas del niño configuran un extenso grupo de formas de enfermar, no infecciosas, en cuya base patogénica están mecanismos de hiperrespuesta inmunológica anormal, por exceso, llamadas también enfermedades por hipersensibilidad, atópicas o alérgicas. Afectan a diversos órganos y tejidos: piel (urticaria, angioedema, dermatitis atópica), aparato digestivo (estomatitis, esofagitis eosinofílica, enteritis),

aparato respiratorio (rinitis, faringotraqueítis, asma, alveolitis), oculares (conjuntivitis), generales (anafilaxia). Un mismo alérgeno puede dar manifestaciones muy variadas; así, la leche de vaca puede ser causa de rinitis, enteropatía, urticaria, gastritis, asma o anafilaxia. La incidencia ha aumentado de manera considerable y al ser enfermedades crónicas también su prevalencia, hasta ser consideradas por las autoridades sanitarias como un problema social.

La OMS prevé que pueda duplicarse el número de enfermos alérgicos en los próximos 10 años.

El capítulo actual está dedicado al diagnóstico general de la alergia en pediatría, pero también serán tratados en otros, de forma pormenorizada, aspectos de diagnóstico del asma (véase cap. 16.2 y 16.13), de la dermatitis atópica (véase cap. 26.2), de las alergias alimentaria y digestiva (véase cap. 4.10), de la urticaria, anafilaxia y enfermedad del suero (véase cap. 4.9) y de la alergia a medicamentos (véase cap. 4.11). Por ello se relacionan en este capítulo los métodos diagnósticos generales que ayudan a identificar las enfermedades alérgicas en el niño.

Cuadro 4.7.1. Estudio epidemiológico de las enfermedades alérgicas en la edad pediátrica (4 a 17 años), en una población de 6.996 niños

<i>Cifras totales y porcentajes</i>						
6.996		1.434				
V: 3.736	A.C.: 567 (15,2%) A.P.: 289 (7,6%)	856 (22,9%)	A.C.: 937 (65,3%)	13,3% (sobre el total)		
M: 2.873	A.C.: 370 (12,8%) A.P.: 208 (7,3%)	578 (20,4%)	A.P.: 497 (34,6%)	7,1% (sobre el total)		
V: varón; M: mujer; A.C.: alérgicos ciertos; A.P.: alérgicos probables.						
A la suma de V + M hay que añadir los 387 no alérgicos en los que no consta el sexo.						
<i>Cifras totales y porcentajes de todos los procesos alérgicos, sin distinción de sexo</i>						
	<i>Eccema (96)</i>	<i>Urt. ang. (59)</i>	<i>Medicamentos (117)</i>	<i>Alimentos (107)</i>	<i>Asma (454)</i>	<i>Rinitis (345)</i>
Población pediátrica general (6.996)	1,3%	0,84%	1,6%	1,5%	6,4%	4,9%
Alérgicos ciertos (937)	10,2%	6,2%	12,4%	11,4	48,2%	36,8%
F. Muñoz, M. Ríos. Rev Esp Alerg Inmunol Clín 1994; 9: 23-35.						

PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

La existencia de una *predisposición* a padecer enfermedades alérgicas es conocida, así como la *transmisión familiar* con carácter dominante, de tal manera que, en los niños alérgicos, se encuentra un antecedente familiar en el 70% de ellos. Si ambos padres son alérgicos, el riesgo de tener alergia en uno de los hijos es del 80%, mientras que si sólo uno de los padres es alérgico, la probabilidad desciende al 60%. Se ha comprobado que las enfermedades atópicas se asocian con un aumento de la frecuencia de alelos de los haplotipos HLA-A1, B8, DW3 y A3, B7 y DW2. Además, la *regulación de la producción de IgE* depende de antígenos del sistema HLA y se conoce, ya que la interleucina 4 (IL-4) y el interferón gamma regulan la síntesis de IgE.

La atopía es una predisposición genética AD y poligénica, en la que están implicados distintos cromosomas y genes. La producción de IL-4, que liberada por los linfocitos Th2 estimula la síntesis de IgE, depende de un gen localizado en el cromosoma 5 (5q31-q33). En el mismo cromosoma parece radicar la hiperreactividad bronquial, de donde se deduce que de este cromosoma depende en gran parte la reacción asmática. Otros cromosomas implicados en la reacción alérgica son el 6 (relacionado con el sistema HLA-II), 12 (IFN) y el 14 (quinasa de los mastocitos), siendo más dudosa la participación del 11q13, primeramente implicado.

Al penetrar una sustancia extraña al organismo en los niños con sistema inmunitario indemne, es eliminada sin producir daño. En algunos niños su sistema inmunológico dará lugar a reacciones anormales "en exceso" mediante la producción de peculiares anticuerpos o bien de células sensibilizadas, capaces de producir, tras una serie de reacciones químicas en cadena, daño tisular con manifestaciones clínicas diversas. Estas reacciones de hipersensibilidad, o reacciones inmunitarias, fueron bien estudiadas por Gell y Coombs en 1963, y clasificadas en cuatro tipos que numeraron como I, II, III y IV. La reacción tipo I se denomina inmediata, por tener lugar pocos minutos después del contacto con el alérgeno, las II y III son diferidas, entre una y 24 horas tras el contacto y tardía a la IV por ser más prolongado el tiempo entre el contacto con el antígeno y los síntomas clínicos. Describieron, asimismo, diversos grupos de enfermedades alérgicas correspondientes a esta clasificación. Más tarde, Roitt, sin gran aceptación, ha propuesto dos nuevas reacciones de hipersensibilidad, designadas con los números V y VI. No obstante, esta clasificación no es más que un intento de simplificar y facilitar el conocimiento de lo que ocurre en las reacciones de hipersensibilidad, ya que de hecho en cada enfermedad de esta naturaleza pueden participar varios de los mecanismos descritos.

Reacción tipo I. Se llama también *anafiláctica o inmediata*; es una respuesta fulminante, que aparece a los pocos minutos del contacto con el antígeno y suele ser generalizada, como ocurre en el asma o urticaria. En ella actúan los anticuerpos citotrópicos de clase IgE, con gran afinidad por las células, en especial por las células cebadas (basófilos y mastocitos), a las que se unen en su superficie a través del extremo Fc de su molécula. Cuando penetra nuevamente en el organismo, una molécula del alérgeno se une a dos moléculas de IgE sobre la célula dando lugar a una doble reacción. En primer lugar, de forma rápida, se liberan mediadores que se encuentran preformados en el interior de los gránulos de la célula, principalmente histamina y triptasa, responsables de la reacción inmediata. Al mismo tiempo se pone en marcha la transformación metabólica del ácido araquidónico de la membrana celular, del que derivan otra serie de sustancias que completan lo que se conoce por *mediadores de la reacción anafiláctica*. Se trata de los leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Algunas de estas sustancias y otras de diversa procedencia actúan como quimiotácticas para los eosinófilos, para los neutrófilos, activadoras de las plaquetas, etc., todas las cuales intervienen manteniendo la reacción inflamatoria, que, en definitiva, es el sustrato lesional de la reacción alérgica (Cuadro 4.7.2). Estas sustancias químicas se dirigen contra los órganos y células diana, siendo los más afectados piel, tubo digestivo y vías respiratorias, donde producen alteraciones funcionales, en especial, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción. Son *ejemplos clínicos* de esta reacción: el choque anafiláctico, la alergia gastrointestinal, rinitis alérgica, asma bronquial, urticaria, alergia medicamentosa y eccema atópico.

Reacción tipo II. En ella los anticuerpos circulantes, de la clase IgG o IgM, tienen afinidad por las células, reaccionando con antígenos de su superficie. Se forman estos anticuerpos directamente frente a los antígenos celulares, o frente a sustancias no proteicas (haptenos), previamente unidas a la superficie celular. Estos anticuerpos se llaman citotóxicos o citolíticos porque, una vez fijados a la célula, activan la cascada del complemento que produce la destrucción celular, fagocitosis y opsonización posterior. Las células diana suelen ser las sanguíneas: hematíes, leucocitos y plaquetas, así como las células de la membrana basal glomerular y el endotelio pulmonar. Se pueden destacar como ejemplos clínicos más frecuentes de esta reacción: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, glomerulonefritis y síndrome de Goodpasture (Cuadro 4.7.3).

Reacción tipo III. Se denomina igualmente reacción por complejos inmunes (antígeno + anticuerpo + complemento), que se depositan en los vasos y tejidos, produciendo una lesión tisular. Los antígenos pueden ser muy variables: unos exógenos, como bacterias, virus, parásitos, fármacos o suero heterólogo; otros endógenos, es decir, componentes de células y tejidos del huésped. Frente a estos antígenos se forman anticuerpos cuando hay un ligero exceso de antígeno. Los complejos antígeno-anticuerpo (IgG) son solubles y circulan por el torrente sanguíneo, donde atraen al complemento. Posteriormente, quedará depositado el complejo inmune en el endotelio vascular. Allí inicia una serie de reacciones inflamatorias, producidas por la atracción al foco de aminas vasoactivas liberadas por las plaquetas, leucocitos y basófilos, lo que conduce finalmente a la lesión tisular. Se localiza ante todo en piel, vasos sanguíneos, articulaciones, riñón y pulmón. Son *afecciones con este mecanismo patogénico*: la reacción de Arthus localizada, la enfermedad del suero, glomerulonefritis, colagenosis, reacciones medicamentosas, enfermedades autoinmunes, aspergilosis broncopulmonar y alveolitis alérgica extrínseca.

Reacción tipo IV. Se designa también como tardía o celular, siendo mediada por linfocitos T sensibilizados frente al antígeno, que reaccionan ante su contacto de dos maneras: en forma citotóxica directa o bien liberando mediadores, linfocinas; éstas atraen al foco de reacción otras células, plaquetas, leucocitos y linfocitos no sensibilizados, que liberan factores lesivos de tipo enzimático. Es una reacción lenta, en cuanto las células liberadoras de mediadores tardan en acudir al foco de la reacción más de 24 horas, afectando como órgano diana a la piel, pulmón, sistema nervioso central y glándulas endocrinas. Intervienen estas reacciones tardías celulares en la defensa antibacteriana, antiviral, parasitaria y tumo-

Cuadro 4.7.2. Principales mediadores de la reacción alérgica inmediata y sus efectos

Mediador	Acciones
Histamina ↓ Anafilaxia Asma Urticaria	Contracción músculo liso ↑ Permeabilidad vascular ↑ Mocos nasal y bronquial Vasodilatación Prurito
P Rinitis	
R	
E	
F	
O Heparina	Unión proteínas catiónicas de los eosinófilos
R	Anticoagulante
M	Anticomplemento
A	
D Triptasa	Proteólisis
O Generación C3 a	
S	Degradación de cininógeno
B-hexosaminidasa	Rotura hexosamina Terminal de glicolípidos, proteínas y proteoglicanos
Activador de la bradicinina	Producción de bradicinina
Leucotrienos LTC4-LTD4-LTE4 ↓ Anafilaxia Asma	Contracción músculo liso ↑ Permeabilidad vascular ↑ Moco bronquial ↓ Contracción cardíaca Broncoconstricción
Factor activador de plaquetas ↓ S Asma	↑ Permeabilidad vascular Neutropenia Basopenia Trombopenia y cambios en agregación plaquetaria
I	
N	
T Prostaglandinas D2, E2, F2, I2	↑ AMPc
E ↓	Contracción músculo liso
S Rinitis	↑ Permeabilidad vascular
I Broncoconstricción (1ª) o	Inhibe agregación plaquetaria
S Broncodilatación (2ª)	
D F. quimiotáctico eosinófilos	Atracción eosinófilos
E ↓	Atracción leucocitos PMN
N Urticaria física	Inactivación eosinófilos
O Asma	
V F. quimiotáctico neutrófilos	Atracción de neutrófilos
O ↓	Inactivación neutrófilos
Urticaria física	
Asma	
Otros: factores quimiotácticos linfocitarios	Atracción celular y amplificación de la respuesta inflamatoria
Leucotrienos LTB4	Quimiotactismo de eosinófilos y neutrófilos
Enzimas. Metabolitos del ácido araquidónico	
Ácido hidroxieicoctetraenoico	

ral. Son *ejemplos clínicos*: la alergia tuberculosa, de tanto interés clínico y diagnóstico, la dermatitis de contacto, la fase tardía del eccema atópico, las encefalitis de mecanismo alérgico, la tiroiditis, las dermatitis de contacto y el rechazo de injertos.

Según la reacción de tipo V "reacción estimulatoria" algunas células, como los linfocitos o las células de las glándulas endocrinas, poseen receptores de superficie, que son activados por una sustancia específica. Así, las células tiroideas entran en función al interaccionarse la hormona tiroestimulante con su receptor de superficie, secretando hormonas tiroideas. Los linfocitos T, con receptores de superficie para las inmunoglobulinas, son estimulados y entran en actividad cuando el antígeno específico se une al receptor de superficie. En esta reacción se forman

Cuadro 4.7.3. Hipersensibilidad tipo II

Antígenos	Anticuerpos	Células diana	Enfermedad
Membrana basal glomerular	IgG	MB glomerular	Glomerulonefritis
Pulmón	IgG	MBG y pulmonar	Síndrome de Goodpasture
Hematíes	IgG	Pulmón	Hemosiderosis
Leucocitos	IgG	Hematíes	Anemia hemolítica
Plaquetas	IgG	Leucocitos	Leucopenia
Tejidos	IgG	Plaquetas	Trombocitopenia
	IgG	Cualquiera	Diversas
	IgG	Páncreas	Diabetes
	IgG	Tiroides	Tiroiditis

Cuadro 4.7.4. Ejemplos de reacciones de hipersensibilidad en vías respiratorias

Tipo	Enfermedad	Antígeno	Hipersensibilidad
I	Rinitis alérgica Asma bronquial	Ácaros, pólenes	IgE (anticuerpos)
II	Síndrome de Goodpasture	Membrana basal glomerular	IgG, anti M.B.G. (anticuerpos)
III	Aspergilosis	<i>Aspergillus</i>	Ag + IgG + C' (inmunocomplejos)
IV	Tuberculosis	Proteínas de B. de Koch	Linfocitos T (celular)

Cuadro 4.7.5. Reacciones de hipersensibilidad y vías de penetración del alérgeno

Vía	Antígeno	Reacción	Enfermedad
Ingestión	Alimentos Fármacos	I-II-III	Alergia digestiva Urticaria, eccema Anemia hemolítica Enfermedad sérica
Inhalación	Ácaros Pólenes Hongos	I-III	Rinitis Asma Alveolitis
Inyección	Fármacos Vacunas Insectos	I-II-III	Urticaria, choque anafiláctico Enfermedad del suero Trombocitopenia
Contacto	Metales, fármacos	IV	Dermatitis de contacto

anticuerpos específicos frente a los receptores de membrana de las células y se unen a la superficie celular compitiendo con la sustancia específica, capaz de activar la membrana celular y la célula. Se producen, pues, los mismos efectos hormonales en el caso de la célula tiroidea que sí estímulos estimulada por TSH. Cuando son linfocitos, éstos resultan estimulados por el anticuerpo anti-IgG, de superficie. La reacción tipo VI de citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC) consistiría en la lisis de las células diana sobre las que está unido el anticuerpo, producida por efectores celulares no inflamatorios.

Los Cuadros 4.7.4 y 4.7.5, exponen algunos aspectos básicos de las reacciones de hipersensibilidad.

El campo de la alergia pediátrica, o sea, el espectro clínico de la alergología pediátrica, es muy extenso. En realidad, se trata de un aspecto transversal de toda la patología infantil, por lo que se pueden ver representantes más o menos conocidos en todos sus capítulos (Cuadro 4.7.6).

DIAGNÓSTICO ALERGOLOGICO EN PEDIATRÍA

El diagnóstico de la enfermedad alérgica se basa, de una parte, en el reconocimiento de un proceso que aparentemente sea de esa naturaleza, es decir, el diagnóstico sindrómico (asma, eccema) y, de otra, en

Cuadro 4.7.6. Manifestaciones de alergia en el niño

Alergia ocular

Edema palpebral
Edema angioneurótico
Dermatitis de contacto
Blefaritis eccematosa
Blefaritis escamosa (seborreica)
Conjuntivitis alérgica aguda
Conjuntivitis alérgica subaguda o crónica
Queratoconjuntivitis flictenular

Alergia ORL

Eccema del pabellón
Dermatitis retroauricular
Otitis externa alérgica
Otitis media serosa
Sinusitis
Rinitis estacional
Rinitis perenne
Poliposis nasal

Alergia respiratoria

Asma
Bronquitis recidivante
Faringotraqueítis espástica
Neumopatías inmunoalérgicas por hipersensibilidad

Alergia digestiva

Estomatitis, edema labial
Parotiditis
Dolor cólico abdominal
Vómitos del lactante
Diarrea crónica
Esofagitis eosinofílica
Gastroenteropatía alérgica transitoria
Gastroenteropatía alérgica eosinofílica
Proctalgia
Edema perianal

Alergia cutánea

Dermatitis atópica
Dermatitis de contacto
Angioedema
Urticaria
Urticaria papulosa
Prurigo estrófulo

Alergia hematológica

Eosinofilia
Púrpura vascular

Alergia nerviosa

Cefaleas localizadas
Hipercinesia
Cefaleas generalizadas no migrañosas
Migraña (ζ)

Alergia general

Síndrome mononucleósico
Alergia medicamentosa
Enfermedad del suero
Choque anafiláctico
Anafilaxia

la identificación del agente (alergeno) responsable. El primero se basa en la sintomatología, observada o no directamente por el pediatra, y el segundo aspecto depende del estudio que se llevará a cabo en el laboratorio inmunoalergológico.

El pediatra no tendrá dificultad para reconocer determinados procesos cuando se presentan con signos clínicos evidentes. Tal puede ocurrir con la lesiones típicas de eccema o las lesiones urticariales. Más dudas pueden plantear las reacciones medicamentosas y, no rara vez, la enfermedad más frecuente, el asma o sus equivalentes, dado que los mismos síntomas son comunes para muchas enfermedades del aparato respiratorio. El diagnóstico se plantea en un doble sentido; de una parte, el sintomático y de otra, el etiológico. Es distinto el valor que tienen los signos clínicos, dependiendo de que sean observados por el pediatra o que

sean referidos por la familia. La observación de los síntomas cutáneos o la atención a una crisis de dificultad respiratoria por el propio médico tienen un valor distinto al relato de los síntomas por la familia, cuando se trata de hacer un diagnóstico retrospectivo. De ahí que el pediatra deba obtener los datos más objetivos posibles sobre la realidad de las manifestaciones de los familiares.

En la valoración de una enfermedad alérgica, los *antecedentes familiares* juegan un papel importante. La presencia de enfermedades alérgicas en los parientes más próximos, padres y hermanos, tiene un valor importante, sobre todo si se trata de enfermedades similares (asma, rinitis, alergia a medicamentos). El asma o las enfermedades alérgicas maternas se transmiten más a los hijos. Menos valor tiene en familiares más alejados, sobre todo de los abuelos, pues determinados procesos pueden tener un significado distinto. La proximidad de los familiares afectos también puede ser un indicio de la penetrancia de la predisposición atópica. La coincidencia en el mismo niño de más de una enfermedad de posible causa alérgica confiere un valor importante para el diagnóstico, como ocurre con la asociación de asma y eccema atópico. Para la valoración de todos estos antecedentes y coincidencias, además de que son datos que pueden apoyar el diagnóstico de enfermedad alérgica, es útil determinar la importancia de cada uno de los procesos y síntomas menores.

Son *alergopatías mayores* el asma, el eccema atópico, la alergia digestiva bien definida, la rinitis estacional o perenne y el choque anafiláctico, mientras se consideran como *alergopatías menores* (en cuanto a valor diagnóstico) la urticaria, el angioedema, la bronquitis disneizante de repetición en número mayor de dos al año, la faringotraqueítis espástica y el *crup* recidivante. En tercer lugar, son *síntomas clínicos mínimos* el pliegue nasal, el denominado saludo alérgico, el prurito nasal sin otro motivo, el doble pliegue en párpado inferior (*signo de Dennie*), el edema palpebral, la lengua geográfica, el dolor abdominal recidivante no justificado, la sebopenia cutánea, la conjuntivitis primaveral, blefaritis escamosa (no siempre alérgica), posiblemente el síndrome tensión-fatiga, la palidez facial con ojeras o círculos oscuros periorbitarios, intolerancia a alimentos o fármacos, que pueden producir erupción perioral, fisuras o tumefacción labial, halitosis; el prurito anal o generalizado y las erupciones cutáneas frecuentes, aunque no sean claramente urticariadas. La aparición simultánea de tres síntomas mínimos equivale a un signo de los denominados menores. El clínico puede saber que la presencia de dos síntomas mayores (por ejemplo, asma y eccema) equivale a diagnóstico cierto de alergia o bien que la asociación de un síntoma mayor (por ejemplo, alergia digestiva) y dos menores (por ejemplo, urticaria y *crup* recidivante) permiten llegar a la misma conclusión.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

HISTORIA CLÍNICA ALERGOLOGICA

La *anamnesis* de las enfermedades alérgicas debe remarcar datos específicos y característicos como la cronicidad, la repetición de la misma forma tras contacto o ingestión del alérgeno, la frecuente asociación de dos enfermedades alérgicas en el mismo niño. Como asma y dermatitis, alergia alimentaria y dermatitis, alergia a pólenes y a frutas. La *valoración de los síntomas clínicos* es importante, referida sobre todo a la frecuencia y duración de los episodios, la intensidad de los síntomas, la necesidad de ingresos hospitalarios, la repercusión sobre la calidad de vida, el deporte o las actividades de la vida del niño. La respuesta al tratamiento sintomático o a las pautas de prevención como las dietas de exclusión de huevo en los niños alérgicos al mismo, que se manifiesta en forma de dermatitis atópica. La situación clínica del niño en los intervalos de las recaídas, da idea de la gravedad del asma y orientará sobre el tratamiento. No hay que olvidar la indagación sobre los factores predisponentes, como la patología alérgica en la familia.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO

Hay que distinguir las pruebas *in vivo* como las cutáneas y los métodos de provocación y los exámenes *in vitro*.

Pruebas cutáneas. Valoran la reacción de la piel tras depositar en ella un extracto del alérgeno sospechoso mediante punción (*prick test*), inyección intradérmica o por contacto. Pueden utilizarse una gran variedad de antígenos: inhalantes, alimentos, productos animales, aditivos, fármacos, etc. La reacción observada consiste en eritema, pápula o inducción, cuyo tamaño tiene relación con la intensidad de la sensibilización y es debida, ante todo, a la liberación de mediadores en el lugar de aplicación del antígeno. La reacción positiva aparece en un tiempo variable según el tipo de reacción alérgica implicada: si se trata de tipo I o inmediata, aparece a los 10' ó 20', en el tipo III, entre 6 y 24 horas y la tardía tipo IV, después de las 48 h. Para la correcta práctica de pruebas cutáneas se tendrá en cuenta: el uso de antígenos purificados; empleo de control negativo con suero fisiológico y control positivo con histamina; conocer el tratamiento usado, ya que algunos fármacos, como los anti-histamínicos y corticoides, inhiben la reacción cutánea; usar piel sana para la práctica de las pruebas. Actualmente se utiliza el *prick test* para los neumoaérgenos y alimentos, la *intradermorreacción* para las técnicas de inmunidad celular con antígenos bacterianos y, ocasionalmente, fúngicos y las *pruebas de contacto* para metales, colorantes y productos químicos. Una variedad de este método, la transferencia pasiva de Prausnitz-Küstner, está en desuso por el riesgo de transmitir el VIH, antígenos de la hepatitis B y otras virosis.

Pruebas de provocación. Consisten en la exposición directa del paciente al alérgeno sospechoso, para reproducir las manifestaciones clínicas de alergia. Entrañan un cierto riesgo y molestias para el niño, por lo que se deben limitar a casos en los que no se ha podido llegar al diagnóstico por otros métodos, si se quiere comprobar el efecto protector de algún fármaco o cuando se desea establecer, como criterio de curación, la constatación de una prueba de provocación negativa. La *prueba respiratoria*, nasal o bronquial, con neumoaérgenos consiste en hacer inhalar el antígeno, valorando las respuestas clínica y funcional mediante los flujos aéreos nasales (rinomanometría) o bronquiales (espirometría). La *provocación cutánea* (prueba del parche) utiliza sustancias sólidas vehiculizadas en vaselina, lanolina u otros sustratos, y se valora a las 24 ó 48 h, siendo la base del diagnóstico de las dermatitis de contacto. El diagnóstico de las urticarias de causa física se lleva a cabo mediante la aplicación local de frío, calor, roce o presión. *Pruebas de provocación mucosa* se efectúan en la conjuntiva ocular, instilando gotas con el alérgeno a probar (neumoaérgenos y fármacos) y estudiando la reacción inflamatoria local. El método de *provocación digestiva* se efectúa con la ingestión del alimento, aditivo o fármaco sospechoso, y valoración de las respuestas clínicas cutáneas, digestivas, respiratorias o generales, a lo que puede asociarse la biopsia intestinal (proteínas de leche de vaca), antes y después de la prueba (véase cap. 4.10).

Pruebas *in vitro*. Para la demostración del terreno o predisposición alérgica, se efectúa la determinación de eosinófilos en sangre periférica: una cifra superior a 500/mm³ es sospechosa de terreno alérgico, si bien debe tenerse en cuenta que otras situaciones clínicas pueden producirla, como las parasitosis. Igualmente el aumento de eosinófilos en moco nasal y otros líquidos orgánicos es sospechoso de alergia. La eosinofilia nasal puede estar aumentada en lactantes menores de 3 meses, sin causa alérgica, por lo que no tiene valor diagnóstico en esta edad. La determinación de IgE total es hoy un método diagnóstico de uso habitual, se puede determinar en sangre, moco nasal, lágrima y secreciones bronquiales. La valoración es expresada en unidades internacionales, aumentando las cifras normales de forma fisiológica con la edad (Cuadro 4.7.7): se consideran patológicas las tasas superiores a dos desviaciones estándar de las esperadas para la edad del paciente. Existe *elevación de IgE en enfermedades no alérgicas*: parasitosis, inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, síndrome de DiGeorge, déficit selectivo de IgA), neoplasias (Hodgkin, mieloma IgE), después de trasplantes medulares, síndrome nefrótico idiopático, nefritis medicamentosa, hepatitis aguda, mononucleosis, citomegalovirus, colagenosis, fibrosis quística y aspergilosis broncopulmonar. Las deficiencias de IgA sérica e IgA secretora son un hallazgo frecuente en niños con terreno alérgico.

Otras pruebas *in vitro* que detectan la reacción inflamatoria alérgica son las que determinan los mediadores preformados en los mastocitos y

Cuadro 4.7.7. Valores de IgE en población sana (UI/mL)

Edad	X	X + 2 DS
Recién nacido	0,2	1,3
6 semanas	0,7	6,1
6 meses	2,7	16,3
12 meses	3,5	15,2
2 años	3,0	29,5
3 años	1,8	16,9
4 años	8,6	68,9
7 años	12,9	161,3
10 años	23,7	570,6
14 años	26,1	195,2
Adulto	14,0	122,0

basófilos como la *triptasa*, que se determina en suero y está aumentada en procesos alérgicos como la anafilaxia, rinitis, asma y urticaria producida por alimentos, medicamentos, neumoaérgenos o veneno de insectos. Como consecuencia de la activación de basófilos por el alérgeno, se liberan *leucotrienos*, derivados del ácido araquidónico de los fosfolípidos de membranas celulares. Los leucotrienos pueden ser liberados también por otras células inflamatorias como macrófagos y eosinófilos. Se puede determinar la liberación de leucotrienos, poniendo en contacto células de un paciente alérgico, con el alérgeno y en presencia de IL-13. También pueden medirse leucotrienos en fluidos: orina, plasma, después de una prueba de provocación con alérgeno, mediante enzimo-inmunoensayo (ELISA). La *proteína catiónica eosinófila*, igual que la proteína básica mayor y la proteína X, se liberan en la reacción alérgica tardía y su determinación en suero es útil en la alergia respiratoria y en la dermatitis atópica. Se determina por enzimo-inmunoensayo y los niveles fisiológicos en suero son de 15 pg/L. Cifras superiores indican reacción inflamatoria alérgica, aunque también puede hallarse elevada en enfermedades parasitarias y autoinmunes. Otros mediadores de inflamación alérgica que se pueden determinar en suero son: prostaglandinas (PGD₂), interleucina 4 (IL-4) y otras interleucinas implicadas en la respuesta inmunológica alérgica, así como población linfocitaria TH1 y TH2.

Detección del alérgeno. Se dispone de varios métodos analíticos, que están en continua evolución y perfeccionamiento. La técnica más conocida es la determinación de *anticuerpos específicos IgE* por radioinmunoensayo (RAST y sus variantes: CAPsystem, entre otros), enzimo-inmunoensayo (ELISA) o fluorimetría (FAST), tanto para alérgenos inhalados, como para alimentos, productos animales, medicamentos, etc. La valoración es sencilla y siempre comparada con un patrón de normalidad que proporciona el laboratorio. Sus resultados son muy fiables, existiendo una gran concordancia con la clínica, las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación. Menos usuales son otros como la *liberación de histamina*, que es un método indirecto, consistente en medir la histamina liberada tras poner en contacto basófilos circulantes del paciente con el alérgeno sospechoso: si no es el alérgeno responsable, no habrá liberación de histamina. Similar es la prueba de degranulación de basófilos: se cuenta el número de basófilos de una muestra de sangre total, antes y después de ponerlos en contacto con el alérgeno sospechoso; la prueba se considera positiva cuando el número de células es inferior al 30% de las que había antes de ponerlas en contacto con el alérgeno, pues éste habrá ocasionado la *degranulación del basófilo* y la liberación de los mediadores. Ambas técnicas son de realización compleja y de difícil interpretación, por lo que su uso es limitado. Las *ventajas e inconvenientes de los principales métodos diagnósticos* citados se exponen en el Cuadro 4.7.8. De las pruebas *in vitro*, la valoración de IgE específica mediante RAST/ELISA es la más usual y asequible, pero tiene el inconveniente del coste elevado. Por esto no está justificado solicitar un amplio panel de alérgenos, como cribaje, sino limitarlo a los alérgenos sospechosos o los que han dado positividad con las pruebas cutáneas, para asegurar el diagnóstico etiológico.

En la actualidad se han comercializado técnicas de diagnóstico rápido por enzimo-inmunoensayo, que detectan anticuerpos específicos IgE a

Cuadro 4.7.8. Comparación de pruebas utilizadas en el diagnóstico alérgológico

Pruebas cutáneas	RAST/ELISA	Liberación de histamina y degranulación de basófilos	
Facilidad	++++	++++	+
Peligro	+	0	0
Sensibilidad	++	+++	+++
Especificidad	+++	++++	+++
Medida	Fácil	Fácil	Compleja
Objetividad	+++	++++	+++
Precio	Bajo	Caro	Mediano
Indicación	Sistemática	Selectiva	Selectiva

varios alérgenos simultáneamente. Son técnicas de cribaje que deben complementarse, en caso de ser positivas, para identificar correctamente el alérgeno responsable de la enfermedad alérgica. El *Phadiatop fx5*[®] contiene antígenos de huevo, leche de vaca, trigo, pescado, soja y cacahuete.

El *Phadiatop infant*[®] contiene antígenos de alimentos, pólenes, ácaros y epitelios animales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco Quirós A, Martín Mateos MA, Muñoz López F. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas en niños y adolescentes. Colección de terapéutica pediátrica. Dir. Cruz M. Barcelona: Ed. Espaxs, 1999.
- Bremner SA, Carey IM, Dewilde S et al. Timing of routine immunization and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child* 2005; 90: 567-73.
- Leung DYM et al. Pediatric Allergy. Principles and Practice. San Luis: Mosby, 2003.
- Lieberman Ph, Anderson JA. Enfermedades alérgicas. Diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Ed. Human Press, 2004.
- Martín Mateos MA. Tratado de Alergología Pediátrica. Madrid: Ergon, 2002.
- Martín Mateos MA. Alergia en Pediatría. Diagnóstico precoz y profilaxis. *Rev Pneu At Prim* 2003; 3: 73-6.
- Middleton E. Allergy. Principles and Practice. San Luis: Mosby, 1998.
- Muñoz López F, Martín Mateos MA. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

4.8 Bases terapéuticas de la alergia en pediatría

F. Muñoz-López, M.A. Martín-Mateos

La terapéutica alérgológica, en términos generales se basa, de una parte, en evitar los alérgenos causantes de la enfermedad alérgica y los que potencialmente puedan llegar a producir nuevas sensibilizaciones al paciente; de otra, cuando sea factible, en la desensibilización frente a esos agentes responsables del proceso y, por último, en reducir los efectos causados por la reacción de hipersensibilidad en cada uno de los sistemas orgánicos afectados, siendo éste un tratamiento patogénico y sintomático. En resumen, como en cualquier otra patología, lo ideal es establecer un tratamiento etiológico además del patogénico, objetivos que no siempre son fáciles de conseguir. Ciertamente, cada una de las enfermedades alérgicas requiere procedimientos distintos, aunque en no pocos casos un determinado procedimiento puede ser útil para más de un proceso, como pueden ser las medidas ambientales o las dietéticas.

Seguidamente se exponen las distintas modalidades terapéuticas, generales y medicamentosas, debiendo consultarse los capítulos correspondientes a cada proceso donde se describen con más detalle la aplicación y los esquemas terapéuticos indicados para cada uno de ellos.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Cualquier enfermedad alérgica tiene como causa la sensibilización a uno o varios alérgenos con los que el paciente tiene o ha tenido contacto, y cuya detección deber ser el primer paso para establecer el tratamiento etiológico. Una primera medida será evitar nuevos contactos con el alérgeno o disminuir la concentración de los alérgenos del entorno del paciente, cuando no sea posible eliminarlos totalmente. A continuación se tratará de reducir o eliminar la sensibilidad al alérgeno, para que el paciente llegue a tolerar el contacto con el mismo. Para ambos cometidos se dispone de distintas medidas, cuya práctica depende del sistema orgánico comprometido y del tipo de alérgeno implicado (alimento, aeroalérgeno, medicamento, etc.). Esos procedimientos se agrupan en medidas generales y medidas específicas.

Medidas generales

Desalergenización y reducción de irritantes ambientales. En patología respiratoria (rinitis, asma) y ocular, los alérgenos se encuentran en el medio ambiente (polvo, aire), de ahí que sea imprescindible tratar de reducir su concentración en el domicilio y ambiente donde vive el paciente. Los ácaros son la fuente más común de alérgenos, y se encuentran en los domicilios en grandes concentraciones, sobre todo en las camas, dado que se alimentan fundamentalmente de la descamación humana. Los hongos (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, como más destacados) se desarrollan en condiciones óptimas de temperatura y humedad, que pueden encontrar en algunos lugares del domicilio. Sus esporas se esparcen por el aire, donde también flotan pólenes procedentes del exterior. Del mismo modo, los animales domésticos son fuente de alérgenos de distinta procedencia (epitelios, orina, saliva). Todos estos elementos se depositan en moquetas, alfombras, cortinas gruesas, de donde son difíciles de extraerlos, por lo que es necesario prescindir de esos enseres en el domicilio, sobre todo en el dormitorio, donde los libros y muñecos de peluche también son buenos lugares de depósito. Los acaricidas, utilizados con prudencia (cantidad y frecuencia), pueden tener cierta utilidad, aunque no eliminan los residuos de los ácaros, para lo que habrá que emplear la aspiradora. Los aparatos para filtrar el aire son recomendables en domicilios muy contaminados (casas muy antiguas, muebles viejos, decoración excesiva).

Al mismo tiempo, deberán reducirse sustancias irritantes, desde el humo del tabaco, hasta las procedentes de productos de limpieza, bricolaje u otros.

Dietética. La alergia alimentaria es mucho más frecuente en la edad infantil, sobre todo en los lactantes, que se sensibilizan a las proteínas de la leche de vaca y al huevo, cuyas proteínas más destacadas, la ovalbúmina y el ovomucoide, ya pueden sensibilizar al feto, considerándose que la presencia de IgE específica frente a esas proteínas es un marcador de atopía. Más tarde, otros alimentos dan lugar a patología alérgica, destacando el pescado, frutos secos y algunas frutas. La traducción clínica de la alergia a alimentos es variada; el más grave y menos habitual, el choque anafiláctico y, con mayor frecuencia, se afecta la piel (dermatitis atópica, urticaria y exantemas), la vía digestiva e incluso la respiratoria. Identificado el alimento causal de estos procesos, es obligado evitar su ingesta, tanto en su presentación natural como cuando están integrados en alimentos cocinados o preparados comerciales. Los probióticos pueden mejorar el curso clínico (Chapat, 2004).

La alergia a proteínas de la leche es el mayor problema para la alimentación del lactante, debiendo recurrirse a diversos sustitutos como son los hidrolizados de proteínas de leche (caseína, seroproteínas) o soja, o las fórmulas elementales (mezcla de aminoácidos).

Otros alérgenos. Existen otras muchas fuentes de alérgenos. Los más temidos, que causan gran demanda de estudio alergológico, son los medicamentos, los antibióticos como más destacados. Sus reacciones, inmediatas, semitardías o tardías, se manifiestan con distinta gravedad, desde el choque anafiláctico hasta reacciones cutáneas de diversa índole. Demostrada la causalidad de un determinado medicamento, la exclusión de su uso es obligada, así como de medicamentos con los que compartan analogía química.

Algunos medicamentos son de uso tópico y pueden originar dermatitis de contacto, igual que ciertos productos cosméticos, que deben prohibirse. El látex es otro producto que en los últimos años ha destacado como alérgeno, que tanto puede originar reacciones cutáneas por el empleo de guantes de goma o por jugar con globos, como reacciones más graves (asma, choque anafiláctico) en niños sometidos a intervenciones quirúrgicas repetidas, sobre todo los afectos de espina bífida. La reactividad cruzada con algunas frutas (plátano, aguacate, castaña) es un problema añadido a la alergia al látex (síndrome látex-frutas) que hay que tener en cuenta en los pacientes sensibilizados al mismo. Aunque menos frecuente en niños, la alergia al veneno de insectos (abeja, avispa) requiere protección con repelentes y evitar los insectos en el domicilio, no fácil de conseguir en las zonas rurales.

Tratamiento específico

Inmunoterapia. La desensibilización específica frente a alérgenos por ahora es el único tratamiento de fundamento etiológico en patología alérgica. Es eficaz frente al veneno de himenópteros, pocas veces requerida en edad pediátrica y, sobre todo, en patología respiratoria. La eficacia en niños está ampliamente documentada y demostrado el mecanismo por el que modifica la respuesta inmunitaria anómala, base patógena de la reacción alérgica: desequilibrio entre las subclases de linfocitos Th1/Th2 a favor de esta última, que es la inductora de la producción de IgE (reagina) por linfocitos B específicos, en detrimento de los Th1 implicados en la defensa antiinfecciosa. La corrección del desequilibrio es la base por la que la inmunoterapia evita en gran parte la aparición de nuevas sensibilizaciones, como suele ocurrir en los pacientes no tratados. Consiste en la administración periódica de dosis crecientes de un extracto purificado del o de los principales alérgenos responsables del cuadro clínico, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que deberá administrarse al menos durante tres años y un año después de la desaparición de los síntomas. La vía de administración más usual es la subcutánea, única para el veneno de himenópteros, pero últimamente parece demostrarse que la vía sublingual es útil y bien tolerada. La aplicación tópica en mucosa nasal es eficaz en el tratamiento de la rinitis, cuando es el único sustrato de la reacción alérgica. No está exenta de efectos adversos, leves en la mayoría de los casos (induración local, rinitis, urticaria), siendo raras las reacciones graves. En todo caso, sólo debe administrarla personal entrenado, con posibilidad de intervenir en caso de reacción grave (adrenalina, torniquete), posible tan sólo cuando se usa la vía subcutánea.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y PATOGENICO

Es lógico que lo primero que se necesita es liberar al niño de los síntomas que le causan las molestias o las limitaciones en sus actividades cotidianas. Por ello, el tratamiento sintomático es imprescindible, como medida primaria pero, una vez lograda la mejoría, con el tratamiento patogénico se tratará de corregir los mecanismos por los cuales se produjo la enfermedad, así como las lesiones histopatológicas de las que derivan los síntomas que, en términos generales, consisten en una reacción inflamatoria, en la piel o en el aparato respiratorio, asientos más comunes de la patología alérgica. Estos cometidos pueden lograrse con los diversos grupos de medicamentos que se analizan seguidamente.

Antihistamínicos

La reacción alérgica correspondiente al tipo I de las reacciones de hipersensibilidad, según la clasificación de Gell y Coombs, se inicia como consecuencia de la unión de una molécula del alérgeno con dos de IgE específica para el mismo, que se encuentran adheridas a la superficie

de los mastocitos y de los basófilos. La activación de estas células por este mecanismo da lugar a la liberación sucesiva de una serie de mediadores que son los primeros responsables de los distintos fenómenos que caracterizan la reacción alérgica, que finaliza con la inflamación de la zona afectada, piel o mucosas. El primer mediador que se libera es la histamina, que se encuentra en el interior de los gránulos de ambas células. Posteriormente, por la metabolización de los lípidos de la membrana del mastocito, se liberan otros mediadores que activan los eosinófilos y otras células y además se originan los leucotrienos, que completarán la reacción inflamatoria.

Cuando la histamina se une a receptores específicos situados en los distintos tejidos, se producen reacciones diferentes dependiendo de la naturaleza de aquéllos, siendo los que se denominan receptores H1 los que participan más destacadamente en la reacción de hipersensibilidad, al ocasionar vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar incrementando la secreción de moco y el prurito, estímulo de los nervios aferentes vagales del árbol respiratorio y de los receptores de la tos y, por último, broncoconstricción, por encontrarse receptores H1 en el músculo liso bronquial. Los receptores H2 se encuentran fundamentalmente en el aparato digestivo, participando en la secreción de jugo gástrico. Es lógico que, si se bloquean los receptores H1, se va a evitar la sintomatología de la reacción alérgica, tanto en la piel como en las mucosas respiratorias. Ésta es la finalidad del uso de los antihistamínicos (anti-H1), que se pueden emplear por vía sistémica o por vía tópica.

Por *vía tópica nasal* sólo se dispone de azelastina y levocabastina, que son muy efectivos, actúan a los 15 minutos de su aplicación y mejoran los síntomas dominantes de la rinitis, prurito, estornudo e hidrorrea. Esos mismos anti-H1 y también la emedastina y epinastina, entre otros administrados en colirios, reducen eficazmente el prurito, signo patognomónico de la conjuntivitis alérgica.

Por *vía sistémica*, los anti-H1 son igualmente eficaces para controlar los síntomas de rinitis y conjuntivitis alérgicas, si bien con menos rapidez, pudiendo prolongarse la administración tras la mejoría para evitar recaídas. Además pueden administrarse, no sólo con el fin de reducir los síntomas, sino también como preventivos, cuando la estacionalidad del proceso está bien definida, como ocurre en la rinitis o rinoconjuntivitis polínicas.

Para reducir el *prurito cutáneo*, la hidroxizina y la dexclorfeniramina son los más activos, aunque son los que causan mayor somnolencia, lo que limita su empleo a los días con mayores molestias, pudiendo continuarse después con los de segunda generación que, además, contribuyen a reducir la inflamación de la piel (eccema, urticaria, erupciones) si se administran durante algún tiempo.

En el Cuadro 4.8.1 se relacionan los anti-H1 disponibles actualmente, exponiendo en primer lugar los más antiguos, llamados de primera generación, entre los que el ketotifeno por vía oral está indicado fundamentalmente como preventivo del asma y de la conjuntivitis alérgica. Los de segunda generación tienen la ventaja de carecer prácticamente de efectos colaterales (somnolencia, aumento del apetito, sequedad de mucosas) y requerir una sola toma diaria, facilitando el cumplimiento de la prescripción.

Antiinflamatorios

En este apartado se incluyen medicamentos que, por su modo de acción, deberían considerarse preventivos de la inflamación (cromonas y anti-leucotrienos) y los antiinflamatorios propiamente dichos, los corticoides.

Cromonas. El mecanismo de acción de las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromil) es el bloqueo de los canales o poros de las células, con lo que se impide el flujo de Ca al interior de las mismas, que es el mecanismo porque las células se activan. Si bien cada vez están siendo más desplazadas por otros medicamentos, se administran por vía inhalatoria como preventivos en el asma leve o moderada. Son muy útiles en la prevención del asma por ejercicio que puede evitarse administrando una dosis 30-60 minutos antes de hacer deporte, hecho demostrado en el laboratorio de exploración funcional (pasillo rodante). Por vía tópica, se emplean en la prevención de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas.

Cuadro 4.8.1. Antihistamínicos administrados por vía oral

Producto	Presentación	Dosis recomendada (faltan experiencias por debajo de la edad mínima indicada)
Primera generación		
Dexclorfeniramina	C: 2 mg J: 5 mL = 2 mg G: 6 mg	2-6 años: 0,5 mg (1,25 mL)/3-4 veces/día 6-12 años: 1 mg (2,5 mL)/3-4 veces/día > 12 años: 2 mg/3-4 veces/día
Hidroxizina	C: 25 mg J: 2 mg/mL	< 6 años: 1 mg/kg/día > 6 años: 10 mg/8 h
Ketotifeno	C: 1 mg J: 5 mL = 1 mg	6 meses-3 años: 0,05 mg/kg/2 veces/día > 3 años: 1 mg/2 veces/día
Segunda generación		
Cetirizina	C: 10 mg J: 1 mL = 1 mg G: 1 g = 0,5 mg	6 meses-2 años: 0,25 mg/kg/día 5-12 años: 5 mg/2 veces día > 12 años: 10 mg/día
Desloratadina	C: 5 mg J: 1 mL = 0,5 mg	2-5 años: 1,25 mg (2,5 mL)/día 6-11 años: 2,5 mg (5 mL)/día > 12 años: 5 mg/día
Ebastina	C: 10 mg J: 1 mL = 1 mg	2-5 años: 2,5 mg/día 6-12 años: 5 mg/día > 12 años: 10 mg/día
Fexofenadina	C: 120 y 180 mg	> 12 años: 120 mg
Levocetirizina	C: 5 mg	> 6 años: 5 mg/día
Loratadina	C: 10 mg J: 1 mL = 1 mg	2-12 años: 5 mg/día > 12 años y > 30 kg: 10 mg/día
Mizolastina	C: 10 mg	> 12 años: 10 mg/día
Rupatadina	C: 10 mg	> 12 años: 10 mg/día

C: comprimidos; J: jarabe; G: gragea.

Anti-leucotrienos. Los anti-leucotrienos son los medicamentos más recientes, que pueden prevenir y reducir la inflamación de la mucosa respiratoria, especialmente en los pacientes asmáticos y, quizás también, en la rinitis alérgica. Actúan bloqueando los receptores de los cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), producto del metabolismo lipídico de la membrana celular, a partir de la producción de ácido araquidónico, agentes que son esenciales en la inflamación bronquial. Actualmente se dispone de dos productos, el montelukast, que puede administrarse desde los 6 meses de edad, y el zafirlukast, a partir de los 12 años. Una ventaja de estos medicamentos es que sólo se requiere una dosis diaria para el primero y dos para el segundo, por vía oral, sin efectos colaterales de importancia.

Corticosteroides. Los antiinflamatorios más eficaces son los corticoides, al reducir el número de eosinófilos, mastocitos y células dendríticas y, además, tienen una cierta influencia en el equilibrio Th1/Th2 al disminuir las interleucinas propias de los Th2 al mismo tiempo que aumentan las Th1. En los bronquios aumentan los receptores β_2 del músculo liso, y disminuyen la secreción de moco y la permeabilidad vascular.

Vía tópica. Por vía tópica, los corticoides son el tratamiento habitual de la dermatitis atópica (eccema), estando disponible una amplia variedad de ellos, con diferente potencia de acción, que se une a las posibilidades de efectos indeseables, desde la atrofia cutánea a la depresión del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS). Por esto, hay que utilizarlos de acuerdo con la gravedad de las lesiones, pasando a preparados menos potentes en cuanto se logre la mejoría (3 a 7 días), teniendo en cuenta siempre que, en los menores de dos años, en el rostro sólo debe aplicarse hidrocortisona (Cuadro 4.8.2). Recientemente, como alternativa a los corticoides en el tratamiento del eccema, se dispone de dos preparados de acción inmunosupresora, el *tacrolimus* y el *pimecrolimus*, cuyo uso se limita a casos graves, resistentes a los corticoides, en niños mayores de dos años, empleándolos de forma intermitente por breves períodos de tiempo, con resultados considerados como muy alentadores.

Cuadro 4.8.2. Corticoides tópicos principales

	Concentraciones disponibles
Grupo I. Potencia baja	
Hidrocortisona	0,5, 1 y 2,5%
Hidrocortisona aceponato	1 y 2,5%
Grupo II. Potencia moderada	
Fluocortina éster butílico	0,75%
Hidrocortisona butirato propionato	0,10%
Grupo III. Potencia alta	
Acetonido de fluorcinolona	0,1% y 0,00025%
Acetonido de fluorolona	0,002%
Dipropionato de beclometasona	0,025%
Dipropionato de betametasona	0,05%
Metilprednisolona aceponato	0,10%
Mometasona fluorato	0,10%
Prednicartrato	0,25%
Valerato de betametasona	0,10%
Grupo IV. Potencia muy alta	
Propionato de clobetasol	0,50%
Valerato de diflucortolona	0,30%

Cuadro 4.8.3. Efectos adversos potenciales por el uso de corticoides, incluidos los inhalados

Efectos a corto plazo

Tos, disfonía, candidiasis bucal
Supresión de la secreción de cortisol, ACTH y LHC
Inhibición del crecimiento de miembros inferiores
Afectación de la formación ósea
Interferencia con las hormonas sexuales

Efectos intermedios

Supresión del eje HHS
Reducción de la velocidad de crecimiento lineal
Reducción de la densidad mineral ósea
Aumento de peso
Síndrome cushingoide
Hipopotasemia
Hiperglucemia
Atrofia cutánea
Glaucoma

Efectos a largo plazo

Insuficiencia suprarrenal
Disminución del crecimiento y de la talla adulta
Osteoporosis y fracturas
Cataratas

LHC: hormona hipotalámica liberadora de corticotrofina. Kelly HW, 2003.

También los corticoides tópicos están indicados en la rinitis y conjuntivitis. Para la rinitis existen preparados de budesonida, beclometasona, flunisolida, fluticasona, mometasona y triamcinolona. Colirios se encuentran de beclometasona, betametasona, dexametasona y rimexolona, solos o combinados con antibióticos.

Vía inhalatoria. Por esta vía tienen su aplicación principal el tratamiento del asma, cuya eficacia está ampliamente demostrada, aunque existe una gran tendencia a su empleo inadecuado, por falta de indicación, exceso de dosis y tiempo prolongado. Existen preparados para administrar en forma líquida mediante un sistema de presurización (MDI) y también en polvo que parecen asegurar la dosificación, para lo que se dispone de aparatos de diverso diseño (accuhaler, turbohaler, autohaler, easyhaler, novohaler).

En la actualidad se dispone de dipropionato de beclometasona, budesonida y propionato de fluticasona. Una nueva molécula, la ciclesonida, se perfila como muy eficaz, aunque la indicación pediátrica está por establecer. La indicación precoz de los corticoides inhalados

Cuadro 4.8.4. Indicaciones y recomendaciones para el uso de β -miméticos inhalados

<i>Beta-agonistas</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Recomendaciones (ser cautos con la "autodemanda")</i>
De acción rápida: Terbutalina Salbutamol	Crisis de asma Bronquitis diseminante del lactante Bronquiolitis (?) + bromuro de ipratropio (?)	Crisis de > de 36 horas de duración requieren control médico Evitar el uso indiscriminado ante síntomas mínimos y nunca como preventivos ("por si acaso"): el uso de más de 3 días a la semana es signo de asma grave
De acción diferida: Formoterol Salmeterol	Asma moderada o grave: No controlada con cromonas o anti-LT FEV1 persistente < 80% del previsto	No indicados en la crisis de asma No indicados en preescolares El uso prolongado puede aumentar la HRB y disminuir la eficacia de los β -agonistas de acción rápida Considerar la necesidad de añadir corticoides inhalados

está en relación con la intensidad y frecuencia de los síntomas ya que, en los casos iniciales más leves, está más indicado el montelukast. La fluticasona es mucho más activa que los otros dos, por lo que la dosis recomendada en niños es la mitad, 200 μ g/día en lugar de los 400 μ g/día de la beclometasona o la budesonida. Está demostrado que con dosis superiores no se consiguen mejores resultados que, sin embargo, aumentan el riesgo de efectos indeseables (Cuadro 4.8.3). Siempre que se empleen corticoides hay que prestar atención a estos posibles riesgos y, sobre todo, se controlará la eficacia, siendo necesario para ello el control de la función respiratoria y la prueba de broncodilatación que, si no mejora después de algunos meses de tratamiento, habrá que aceptar que el grado de obstrucción es irreversible por haberse establecido el fenómeno de la remodelación, que confiere a los bronquios un alto grado de rigidez, por lo que los corticoides ya no son útiles ni aún con dosis elevadas.

Vía sistémica. En pocas ocasiones será necesario recurrir a administrar corticoides por vía sistémica. La IM o EV está indicada en el tratamiento de las crisis graves de asma, en graves reacciones urticariales o angioedema y en el choque anafiláctico. Por vía oral, en crisis menos graves de asma, urticaria o erupciones muy extensas, siempre por pocos días que, si no son más de cinco, podrá suspenderse la administración sin problemas, pero un tiempo más prolongado obliga a la reducción paulatina para dar lugar a que se restablezca la actividad del eje HHS deprimido como consecuencia del tratamiento corticoide. Por estas vías, la prednisona, prednisolona y metil-prednisolona, son los preparados disponibles, sin sobrepasar la dosis de 1-2 mg/kg/día. Los riesgos de efectos secundarios son mucho más elevados cuando se emplea la vía sistémica de forma prolongada, de ahí la necesidad de establecer la indicación con todo rigor.

Broncodilatadores

Son los medicamentos cuya primordial indicación es la resolución de los síntomas agudos de asma y la mejora de la capacidad respiratoria y los síntomas mínimos que puede causar la constricción bronquial permanente. Para ello se dispone de preparados de acción rápida y otros de acción lenta o diferida. La vía de administración usual es la inhalatoria, aunque la oral tiene indicaciones específicas. Para la *inhalación* se emplean los mismos sistemas que para los corticoides, MDI y en polvo. La mejor técnica para asegurar la efectividad de los preparados líquidos es por medio de cámaras de inhalación de las que existen diferentes modelos adaptados para los distintos inhaladores y también para lactantes y niños pequeños. En crisis graves de asma, que requieren tratamiento hospitalario, se pueden administrar mediante nebulizadores a chorro o ultrasónicos (véase cap. 16.12).

Los broncodilatadores más eficaces, por vía inhalatoria, son los agonistas adrenérgicos, que actúan selectivamente sobre los receptores β_2 , del músculo liso bronquial, siendo los más recomendados los que tienen poca acción sobre los receptores β_1 , que se encuentran en el sistema cardiovascular, cuyo estímulo da lugar a la taquicardia que acompaña al empleo de estos preparados. La adrenalina (catecolamina natural), el adrenérgico más utilizado en casos graves en tiempos pasados, estimula intensamente ambos receptores β y además los α , vasodilatadores y que producen una cierta broncoconstricción, por lo que es discutible su empleo en la crisis de asma, aunque es el medicamento imprescindible en el choque anafiláctico.

En la actualidad, los *β -miméticos de acción rápida* disponibles son la terbutalina y el salbutamol, útiles en la crisis de asma. Inicialmente, pueden administrarse dos inhalaciones cada 30 minutos, si la crisis es grave, hasta un máximo de tres veces, pasando luego a cada 4-6-8 horas, dependiendo de la respuesta. No es recomendable usarlos durante más de tres días ya que, al mejorar, se puede continuar por vía oral, mejor tolerada. También la vía oral puede ser de elección cuando los síntomas sean leves, sobre todo en los más pequeños. En casos graves, la vía intramuscular o subcutánea también es posible para el salbutamol.

El formoterol es otro β -mimético que produce su efecto a los pocos minutos, prolongándose entre 9 y 12 horas. Igual tiempo suele durar el efecto broncodilatador del salmeterol, cuyo inicio es más tardío. Ambos medicamentos son, por lo tanto, de *acción diferida*, no útiles en la crisis de asma, sino como tratamiento básico en los casos en que haya síntomas (tos nocturna, sibilancias) más o menos reiterados o intensos. Igualmente se encuentran en forma líquida y en polvo y también combinados con corticoides para facilitar la administración al reducir la reiteración de las inhalaciones. A tener en cuenta que ninguno de estos preparados y formas farmacológicas están indicados en menores de 4 años (salmeterol) o 6 años (formoterol) (Cuadro 4.8.4) y que el uso prolongado puede aumentar la hiperreactividad bronquial (HRB).

Efectos colaterales de los β -miméticos son la taquicardia, temblor e hipercinesia, asumibles por la eficacia de la medicación, pero que deben inducir al uso adecuado en cuanto a la dosificación y frecuencia de administración y tiempo que dura el tratamiento. Cuando se alarga el tratamiento, sobre todo con los de acción prolongada, puede ocasionarse un efecto paradójico de taquifilaxia, provocando broncoconstricción en lugar de mejorar el flujo aéreo. Asimismo, las dosis elevadas de estos medicamentos se han relacionado con casos de muerte o "casi muerte" por asma, por lo que en todo caso hay que usarlos con gran prudencia y advirtiendo de los riesgos del uso abusivo si se recomienda que los empleen "a demanda", cuando los mismos niños o sus familiares noten síntomas.

Otro broncodilatador por vía oral es la *teofilina* cuyo empleo ha decaído desde la introducción de los β -agonistas. Una posible indicación es la prevención de síntomas nocturnos, con una sola dosis cuya acción se prolonga durante varias horas. Efectos colaterales son el nerviosismo, taquicardia e intolerancia gástrica. El derivado mepifilina es mejor tolerado, estando indicado en casos leves, aunque también puede administrarse en aerosol e infusión endovenosa en casos más graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bisgaard H. Long-acting β_2 -agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-34.
- Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107: 381-90.
- Chapat L, Chemin K, Dubois B et al. Lactobacillus casei reduced CD8+T cell-mediated skin inflammation. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2520-8.
- Hamid Q. Effects of steroids on inflammation and cytokine gene expression in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 636-8.
- Kelly HW. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 469-78.
- Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.

- Estelle F, Simons R. Advances in H1-antihistamines. *New Eng J Med* 2004; 351: 2203-17.
- Holgate ST, Lack G. Improving the management of atopic disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 826-31.
- Muñoz López F. Tratamiento de las enfermedades alérgicas. En: Blanco Quirós A, Muñoz-López F y Martín Mateos MA. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas. Barcelona: Ed. Espaxs, 1999.
- Muñoz López F, Pedemonte C. Inmunoterapia: mecanismos de acción, indicaciones y beneficios. Cap. 12 de los Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Tomo

- 7: Inmunología Clínica y Alergología. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003.
- Muñoz López F. Mucosae, Allergy and Probiotics. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32: 313-5.
- Sampson HA. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 248: 986-93.
- Storm W, Kaliner MA. Cromolyn sodium: fitting an old friend into current asthma treatment. *J Asthma* 2005; 42: 79-89.

4.9 Anafilaxia. Urticaria. Enfermedad del suero

M. Herrera-Hernández

El término alergia atópica comporta una tendencia familiar a la manifestación, sola o en asociación, de asma, rinitis, dermatitis atópica y urticaria. Sin embargo, las personas sin antecedentes atópicos también pueden tener reacciones de hipersensibilidad, sobre todo anafilaxia y urticaria, relacionadas con el mismo anticuerpo IgE que se observa en las personas atópicas. Estos trastornos, por lo tanto, se engloban dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Los atópicos, incluidos los que padecen dermatitis atópica, tienen una predisposición heredada a desarrollar hipersensibilidad mediada por IgE a los alérgenos inhalados, ingeridos o que llegan por otras vías (véase cap. 4.7).

ANAFILAXIA

Anafilaxis (del griego *ana*, contrario; *phylaxis*, protección) es antónimo del término profilaxis o protección y fue introducido por Ritcher y Portier en 1902 cuando procuraban producir en perros tolerancia al veneno de la anémona de mar. La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por su rápida instauración y sus manifestaciones mucocutáneas, cardiovasculares y respiratorias, que puede ser potencialmente mortal y que se produce en una persona, previamente sensibilizada, cuando recibe el antígeno sensibilizante. Este cuadro clínico se produce por la acción de los mediadores químicos liberados de forma súbita por mastocitos o basófilos por un mecanismo inmunológico mediado por IgE (reacción anafiláctica) y, en algún caso, por IgG4, o por un mecanismo no inmunológico (reacción anafilatoide); un tercer tipo es la anafilaxia idiopática (no alérgica) en la que no se encuentra agente etiológico. Se habla de anafilaxia cuando la reacción es grave o implica más de un sistema (respiratorio, digestivo, cutáneo, cardiovascular) ya que, cuando se afecta un sistema único, se habla entonces de asma, rinitis, urticaria y angioedema o de enteritis.

Etiología

La reacción anafiláctica puede ser provocada por cualquier agente capaz de activar los mastocitos y basófilos que darán lugar a la liberación de los mediadores. Sin embargo, la etiología no puede ser determinada en un tercio de los casos. En el Cuadro 4.9.1 se exponen sus causas. Las más frecuentes en adultos son los fármacos (46%), alimentos (23%), látex (5%), picaduras de himenópteros (14%), algunos parásitos como el *Anisakis simplex*, el ejercicio físico (4%), el frío y un porcentaje importante etiquetados de causa idiopática (6%). En los niños los alimentos son la primera causa de anafilaxia (73%), destacando la leche de vaca, huevos, pescados, legumbres y frutas frescas, teniendo importancia los cacahuets y frutos secos ocultos en otros alimentos preparados. Los fármacos (22%) son la segunda causa de anafilaxia, destacando los antibióticos β -lactámicos y AINE, especialmente las pirazolonas. En

orden descendente de frecuencia están las picaduras de himenópteros (11%), látex (3,8%), inmunoterapia (2,8%), inmunizaciones (0,9%), medios de contraste radiológicos (0,9%) y de causa desconocida (14-39%) (Cuadro 4.9.2).

Epidemiología

La incidencia y prevalencia exactas de la anafilaxia se desconoce, aunque se estima que en España es de 15-20 casos por cada 100.000 habitantes al año. La incidencia de la anafilaxia, por ser una afección potencialmente mortal, representa un problema importante de salud mundial. Varios factores pueden influir sobre esta incidencia como la atopia, presente en el 53% de los casos, el sexo femenino y la edad, siendo más frecuente en adultos que en niños en relación con la exposición a los agentes etiológicos. La probabilidad de sufrir anafilaxia es mayor dependiendo también de la vía y de la forma de administración del antígeno. La reacción es más habitual y grave por vía parenteral que por vía oral y si se administra de forma discontinua en vez de hacerlo de forma continuada. La probabilidad de un segundo episodio disminuye cuando el intervalo de tiempo entre el episodio inicial y la readministración aumenta. Esto es probablemente debido al catabolismo y a la síntesis disminuida de la IgE después de la interrupción de la exposición del antígeno. En general, se ha observado que, cuanto más rápido es el inicio de las manifestaciones, más grave es la reacción anafiláctica.

Fisiopatología

Las reacciones anafiláctica y anafilatoide se presentan por la liberación generalizada de mediadores de los mastocitos y basófilos. La reacción anafilatoide es bioquímica y clínicamente indistinguible de la reac-

Cuadro 4.9.1. Anafilaxia. Clasificación etiológica y fisiopatológica

Anafilaxia

- Alimentos
- Fármacos
- Picadura de insectos
- Inmunoterapia
- Látex
- Proteínas heterólogas (insulina, antitoxinas)
- Ejercicio
- Transfusión de sangre (en el déficit de IgA)

Anafilatoide

- Alteración del metabolismo del ácido araquidónico
 - Ácido acetilsalicílico
 - AINE
- Activación del complemento
 - Hemoderivados
 - Dextrano
 - Diálisis
- Liberación directa de mediadores de mastocitos y basófilos
 - Fármacos (opiáceos, vancomicina)
 - Ejercicio
 - Factores físicos (frío, calor, luz solar)
 - Medios de contraste radiológicos
- Citotóxicas
- Psicogénica

Cuadro 4.9.2. Tipos de anafilaxia según etiología

Mediada por IgE**Medicamentos**

- Antibióticos
- Relajantes musculares
- Proteínas
 - Suero equino
 - Albúmina humana
- Hormonas
- Enzimas
- IgA (transfusión en un paciente con déficit de IgA)
- Vacunas

Alimentos**Insectos**

- Venenos de himenópteros
- Saliva de dípteros

Látex**Reacción anafiláctica o anafilatoide mediada por inmunocomplejos****Sangre completa**

Hemáties o leucocitos (IgG o IgM del paciente)

Hemoderivados**Membrana de diálisis en celulosa****Reacción anafilatoide****Medicamentos**

- AAS y AINE
- Medios de contraste radiológicos
- Anestésicos locales
- Dextrano
- Polimixina
- Fracciones de proteínas plasmáticas

Aditivos

- Sulfitos
- Tartrazina
- Glutamato sódico
- Aspartamo

Ejercicio**Idiopática**

La forma generalizada está relacionada con enfermedades atópicas

La forma con angioedema está relacionada con la urticaria

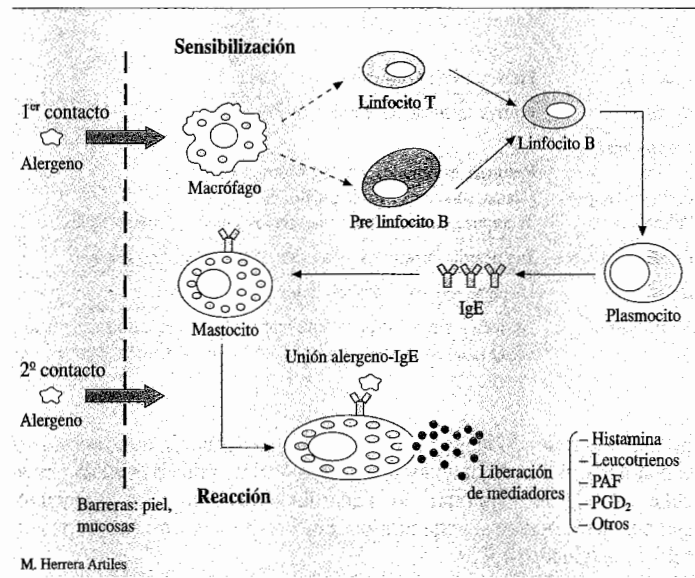


Figura 4.9.1. Reacción anafiláctica mediada por IgE.

mario del *shock* anafiláctico y muchos signos y síntomas de anafilaxia son atribuibles a la unión de la histamina a sus receptores H1 y H2 provocando prurito, rinorrea, taquicardia y broncoespasmo, además de cefalea, eritema e hipotensión. Conjuntamente a la liberación de histamina otros mediadores y vías importantes juegan un papel en la fisiopatología de la anafilaxia. Los metabolitos del ácido araquidónico, entre ellos prostaglandinas, principalmente la PGD₂ y leucotrienos, especialmente el leucotrieno C₄ (LTC₄), son elaborados por los mastocitos y en menor grado por los basófilos durante la anafilaxia. La PGD₂ produce broncoespasmo y vasodilatación, principales manifestaciones de la anafilaxia. El LTC₄ es convertido en LTD₄ y LTE₄, mediadores que causan la hipotensión, broncoespasmo y secreción mucosa además de actuar como señales quimiotácticas para los eosinófilos y neutrófilos. Otras vías activas durante la anafilaxia son el sistema complemento, el sistema calicreína-cinina, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico. Las subpoblaciones de linfocitos específicos (células CD4⁺ Th2) son fundamentales en la inducción de la respuesta de la IgE. Las células CD4⁺ T se separan o en linfocito T-helper 1 (Th1) o Th2. Las células de Th1 son importantes en la inmunidad celular y producen interferón gamma (IFN-γ). Las respuestas Th2 son fundamentales en la inmunidad humoral y esenciales para la respuesta alérgica, y sus citocinas producidas por estas células TH2 son las interleucinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Una gran trascendencia tiene la IL-4 porque estimula la proliferación de las células B para que empiecen a producir IgE (Fig. 4.9.1).

ción anafiláctica excepto que no es mediada por la IgE. La participación del mastocito es esencial en el síndrome anafiláctico y su degranulación se realiza básicamente por tres mecanismos: reacción anafiláctica mediada por IgE, reacción anafiláctica o anafilatoide mediada por inmunocomplejos y, en tercer lugar, reacción anafilatoide por un mecanismo no inmunológico.

1. En la *reacción anafiláctica mediada por IgE*, distinguida como reacción de hipersensibilidad de tipo I según la clasificación de Coombs y Gell, es precisa una sensibilización previa. La anafilaxia se produce en una persona después de la exposición a un antígeno al cual esa persona ha producido un anticuerpo específico IgE. Los anticuerpos IgE producidos pueden reconocer varios epítopos del alérgeno. Estos anticuerpos IgE entonces se unen al receptor de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos o basófilos. En la reexposición al alérgeno sensibilizado, el alérgeno se une en forma puente con el mastocito o basófilo en la superficie celular con la IgE alérgeno específica produciendo la degranulación y liberación de mediadores preformados así como la síntesis *de novo* de otros mediadores. Los mediadores preformados son la histamina, proteasas neutras como la tripsina y quimasa, citocinas, heparina y condroitinsulfatos, NCF-A y factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia (EFC-A), que son responsables de los síntomas de la anafilaxia. Los sintetizados *de novo* son otros mediadores derivados del metabolismo del ácido araquidónico: tromboxano A₂, prostaglandina F₂ (PGF₂) y prostaglandina D₂ (PGD₂), leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄, factor activador de plaquetas (PAF), y mediadores formados y almacenados en los gránulos como heparina y enzimas. La histamina es el mediador pri-

2. A través de una *reacción anafiláctica o anafilatoide mediada por inmunocomplejos*, en la que es preciso también una sensibilización previa, las moléculas antigénicas se fijan a la IgG o IgM provocando la activación de la vía clásica del complemento con formación de las anafilatoxinas C₃, C₄ y C₅, que inducen la degranulación de los mastocitos y los basófilos, conduciendo directamente a un aumento de la permeabilidad vascular y contracción de la musculatura lisa.
3. La reacción anafilatoide no precisa de una sensibilización previa y la degranulación de los mastocitos se realiza por un *mecanismo no inmunológico* a través de diferentes mecanismos como: a) una anomalía del metabolismo del ácido araquidónico (esta hipótesis explicaría las idiosincrasias al AAS y AINE); b) un efecto directo sobre el mastocito (valorable para opiáceos, dextrano, algunos antibióticos y medios de contraste radiológicos); c) un agente físico (ejercicio, frío, calor, presión) o, por último, d) idiopático.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica habitual se presenta de forma rápida, de segundos a algunas horas, normalmente antes de 30 minutos tras el contacto con el antígeno. Las manifestaciones clínicas normalmente comienzan con afectación cutánea con prurito, sobre todo en manos, los pies y

Cuadro 4.9.3. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia

Cutáneas	Prurito, eritema, urticaria, angioedema
Oculares	Prurito, lacrimación, enrojecimiento
Respiratorias	
Nasales	Rinorrea, estornudos, prurito, obstrucción
Faringolaríngeas	Edema, ronquera, estridor, disfonía
Pulmonares	Taquipnea, disnea, sibilancias, cianosis, tos, opresión torácica
Cardiovasculares	Taquicardia, arritmia, hipotensión, dolor precordial, síncope
Digestivas	Disfagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea
Neurológicas	Ansiedad, sensación de muerte inminente, mareo, cefalea, acúfenos, vértigos, convulsiones, relajación de esfínteres, pérdida de conciencia

las ingles, surgiendo luego la urticaria y angioedema. En otras ocasiones el comienzo es con dolor abdominal, opresión precordial o debilidad muscular. Los signos y síntomas de la anafilaxia son, por orden de frecuencia: cutáneos, oculares, respiratorios, cardiovasculares, digestivos y neurológicos (Cuadro 4.9.3).

Diagnóstico

El diagnóstico comienza con una breve anamnesis porque el tratamiento debe ser instaurado rápidamente. Es importante descubrir el agente etiológico mediante interrogatorio sobre antecedentes de atopia o anafilaxia, exposición a nuevos alimentos, fármacos y picaduras de insectos. Los exámenes complementarios incluyen la determinación de trip-tasa sérica y N-metilhistamina en orina, que deben obtenerse próximas a la reacción para ser útiles, IgE específica en suero o mediante pruebas cutáneas (*prick* o intracutánea) y, en raras ocasiones, debido a sus riesgos, un test de provocación. Puede valorarse en su momento la realización de un ECG o gasometría.

El diagnóstico diferencial distingue los siguientes procesos: reacciones vasodepresoras: *shock* cardiogénico, endotóxico, vagal; síndromes del restaurante: glutamato sódico, escombroidosis, sulfitos; síndromes eritematosos: ácido nicotínico, carcinoide, clorpropamida, feocromocitoma, epilepsia vasomotora; síndromes por exceso endógeno de producción de histamina: mastocitosis sistémica, urticaria pigmentosa, leucemia basófila, quiste hidatídico; miscelánea: síndrome de Münchhausen y síndrome del hombre rojo.

Tratamiento

Dentro de las medidas preventivas generales se encuentra identificar por la anamnesis el agente causal, evitar los alimentos o fármacos que tienen reactividad cruzada con los que el enfermo está sensibilizado, comprobar el etiquetado o prospectos y administrar los medicamentos con preferencia por vía oral a la vía parenteral. Las personas con riesgo deben llevar un brazalete o un collar de alerta médica y tarjeta de identificación, tener a mano siempre adrenalina y aprender la técnica de auto-inyección, evitar bloqueantes β -adrenérgicos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y de MAO (mono-amino oxidasa). Como medidas urgentes hay que asegurar la permeabilidad de vías aéreas y rápidamente evaluar el nivel de conciencia y signos vitales. La adrenalina al 1:1.000 debe ser administrada inmediatamente a la dosis de 0,01 mL/kg, con un máximo de 0,3 mL, por vía IM, que es superior a la administración subcutánea, que se repite cada 15-20 minutos hasta la recuperación; el enfermo se coloca en posición supina con las piernas elevadas; se administra difenhidramina IM (5 mg/kg/día); si es posible, administrar oxígeno y, si el antígeno fue inyectado en una extremidad, colocar un torniquete por encima del lugar de inyección e inyectar la mitad de la dosis anterior de adrenalina en ese lugar. En la *anafilaxia moderada* se administra oxígeno, adrenalina iguales 2ª y 3ª dosis, difenhidramina IM o EV, ranitidina 2-4 mg/kg, broncodilatador nebulizado (salbutamol) si es preciso, líquidos EV y se continuará al tener mejoría con antihistamínicos y esteroides por VO. En la *anafilaxia grave* se sigue el mismo tratamiento de la anafilaxia moderada pero se añade prednisona o metilprednisolona 2-3 mg/kg EV, o hidrocortisona 5 mg/kg EV, dopamina 15 μ g/kg/minuto, se administran con rapidez líquidos EV, adrenalina (1:100.000) EV lentamente (5-10 mg/min) con observación, difenilhi-

dramina EV lentamente en 3 minutos, aminofilina EV y se valora intubación o traqueostomía; una vez obtenida la mejoría se continúa con broncodilatadores, ranitidina, esteroides IM y antihistamínicos IM para continuar con esta última pauta terapéutica por VO según la evolución.

URTICARIA

Es una reacción de la dermis superficial caracterizada por la presencia de lesiones transitorias, formadas por un habón central rodeado de un halo eritematoso, muy pruriginosas y que se blanquea a presión. Las lesiones son de tamaño variable, desde pocos milímetros a extensas placas, y se localizan en cualquier zona del cuerpo. La mayoría de las urticarias permanecen de 24 horas a pocas semanas sin dejar señal. El *angioedema* presenta estas mismas alteraciones pero localizadas en la dermis profunda, traducéndose en tumefacción difusa de la zona, sin bordes bien definidos, no dejan fovea a la presión ni coexiste habitualmente prurito sino quemazón o ardor. El angioedema se localiza con mayor frecuencia en la cara, especialmente alrededor de la boca y ojos, pudiendo afectar también a las submucosas faríngea, laríngea e intestinal. Se estima que el 10-20% de la población ha tenido urticaria durante su vida. La urticaria aguda es más frecuente en niños y adultos jóvenes con predisposición atópica, mientras que la urticaria crónica es más frecuente en las mujeres de mediana edad. La urticaria crónica idiopática afecta al 0,1-3% de la población en Europa; más del 50% de los casos se resuelven de modo espontáneo en torno a los 6 meses, pero en otros enfermos (20%) su urticaria tarda en desaparecer 10 años o más.

Etiopatogenia

El mastocito es la célula principal en la patogenia de las urticarias. Los mastocitos poseen un gran número de receptores de alta afinidad para la IgE (Fc ϵ RI) por medio de los que la IgE se une a su membrana. Los factores etiológicos que se dirigen a los mastocitos cutáneos son alérgenos externos, pseudoalérgenos, agentes infecciosos o formados en la evolución de enfermedades sistémicas (Cuadro 4.9.4). Estos alérgenos responsables son muy variados. En la Figura 4.9.2 se expone una clasificación etiopatogénica. La urticaria y el angioedema pueden tener un mecanismo mediado por IgE, mediado por el complemento, ligada a estímulos físicos, mediada por autoanticuerpos o idiopática.

Estos mecanismos conducen a la degranulación del mastocito y del basófilo. El mastocito tiene capacidad de sintetizar y liberar en su degranulación mediadores, unos preformados y otros sintetizados *de novo*, que originan una reacción vascular de la dermis con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar; la extravasación de líquido produce edema y un reflejo nervioso local origina una vasodilatación arteriolar que desencadena el eritema. Los mediadores preformados son la histamina, trip-tasa, heparina y condroitín-sulfato E, factores quimiotácticos (ECF-A) y NCF-A. La histamina induce la sensación de quemazón por medio de la activación del reflejo axoniano con la consiguiente liberación de neuropéptidos. Los otros mediadores secundarios o sintetizados *de novo* son PGD₂, LTB₄, cisteinil-LTC (LTC₄, LTD₄, LTE₄), PAF y citocinas (factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-3, IL-13, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9). La histamina se une a los receptores H₁ y H₂ de los vasos sanguíneos a nivel cutáneo produciendo vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular, que se exteriorizan en forma de eritema y edema, respectivamente. Estos mediadores liberados, en definitiva, ocasionan los habones, el edema y el prurito. La liberación de esos mediadores es el resultado de varios mecanismos (Fig. 4.9.2):

Mecanismos inmunológicos:

1. Reacción mediada por IgE (reacción de hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs).
2. Otro mecanismo inmunológico en relación con ciertos fragmentos derivados de la activación del complemento (anafilatoxinas), como C3a, C4a y C5a, responsables de la inducción directa de la degranulación de mastocitos y basófilos. Éste es el mecanismo en las urticarias debidas a inmunocomplejos circulantes (reacción tipo III de Gell y Coombs, enfermedad del suero).
3. Urticaria producida por autoanticuerpos.

Cuadro 4.9.4. Factores etiológicos de la urticaria

Alimentos	Leche, huevos, pescados, mariscos, frutos secos, cacahuets, trigo, pescados parasitados por <i>Anisakis simplex</i> , frutas, verduras
Infecciones	<i>Bacterianas</i> : estreptococo, vibrios, micoplasma, <i>Pseudomonas</i> , <i>Helicobacter</i> <i>Víricas</i> : adenovirus, hepatitis A, B y C, <i>Coxsackie</i> , herpes y virus de Epstein-Barr <i>Hongos</i> : candidiasis <i>Parásitos</i> : helmintos y protozoos
Fármacos y otras sustancias químicas	Penicilina y otros derivados β -lactámicos, ácido acetilsalicílico y AINE, opiáceos, contrastes radiológicos, sulfamidas, insulina, hemoderivados, extractos alérgicos, tranquilizantes, hipnóticos, diuréticos, vitamina B ₁ y B ₂ , picaduras de insectos (abejas, avispas, arañas, pulgas), látex y aditivos alimentarios (tartrazina, colorantes azoicos, benzoato sódico)
Inhalantes	Epitelios, polen, ácaros y mohos
Contactantes	Sustancias vegetales, plantas a las que el sujeto es hipersensible (<i>Parietaria judaica</i> , gramíneas, artemisia), pelos, caspa o saliva de animales, lana, antibióticos aplicados en la piel, cosméticos, exposición laboral
Alteraciones hormonales	Hipertiroidismo, tratamientos hormonales
Estímulos físicos	Dermografismo, frío, presión, luz, calor, agua, ejercicio, vibración
Enfermedades sistémicas	Lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, vasculitis cutánea, enfermedad similar a la del suero, artritis reumatoide juvenil, leucemia, enfermedad de Hodgkin y linfomas de células B, urticaria pigmentosa
Trastornos genéticos	Urticaria familiar al frío, angioedema hereditario, síndrome de Muckle-Wells, deficiencia de inactivador de C3b

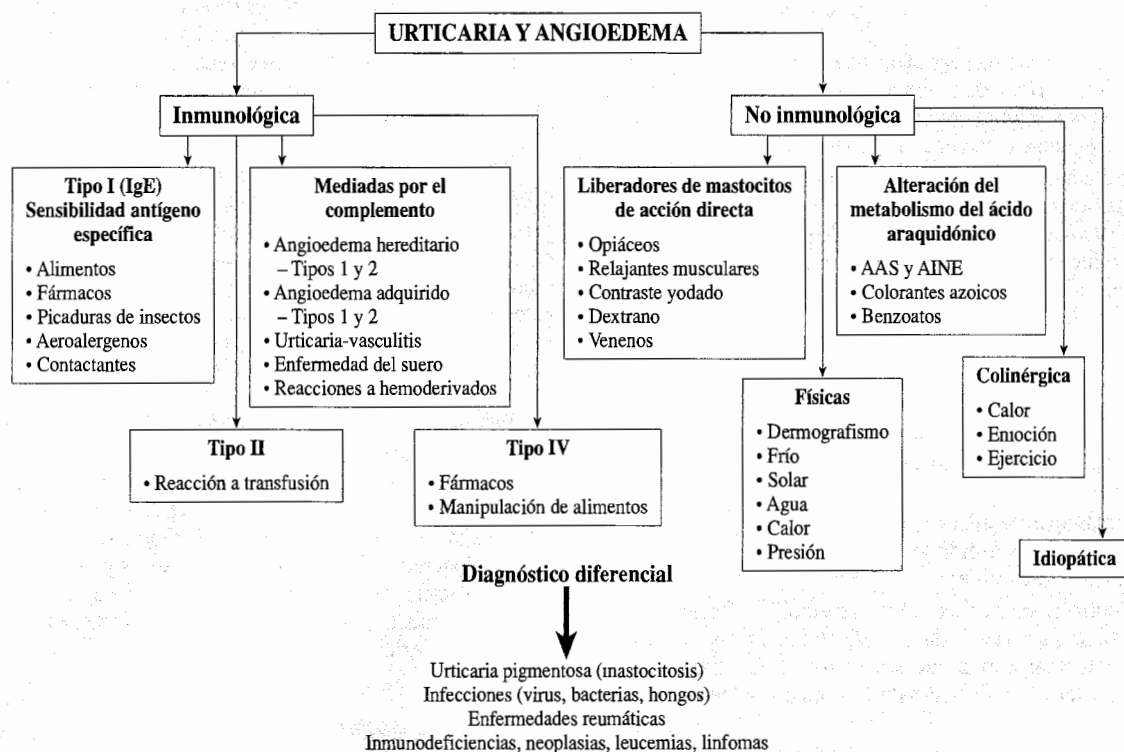


Figura 4.9.2. Clasificación etiopatogénica de la urticaria y el angioedema. Modificada de Muñoz F y Martín Mateos MA, 2001.

Mecanismos no inmunológicos. Muchos fármacos y otros agentes pueden ser causa de urticaria por mecanismos no inmunológicos.

1. Degranulación directa de mastocitos.
2. Interferencia con el ácido araquidónico.

Causas físicas. Urticaria-angioedema de tipo crónico idiopático.

Clínica

Los brotes de urticaria a veces se asocian con síntomas locales (eritema, edema de cara que puede extenderse al tronco, prurito en el cuero cabelludo) o generales. Esta sintomatología no cutánea puede mostrar afectación de los órganos internos básicamente durante las reacciones agudas y graves, existiendo una fase prodrómica de unas horas hasta 1-2 días, presentando anorexia, malestar, cefaleas y fiebre. Los órganos internos más habitualmente afectados en la urticaria aguda son las vías respiratorias altas y el tracto digestivo; el edema de la lengua, paladar

blando, faringe o laringe pueden causar dificultad respiratoria acompañada de sibilancias debido al broncoespasmo, especialmente en atópicos; la afectación del tracto digestivo provoca dolor abdominal, vómitos y diarrea tras la ingesta; la afectación articular forma parte del síndrome de la urticaria vasculitis y de la enfermedad del suero. La urticaria aguda se define como la urticaria que dura menos de 6 semanas. La urticaria crónica es definida como la urticaria que dura 6 o más semanas. La urticaria recidivante consiste en episodios repetidos de brotes de urticaria aguda con intervalos asintomáticos prolongados entre ellos. La mayoría de las urticarias crónicas son idiopáticas. A veces una persona continúa teniendo urticaria durante muchos años. La urticaria y el angioedema pueden presentarse: a) como única manifestación de una reacción alérgica; b) formando parte de una reacción generalizada como puede ser una reacción anafiláctica con *shock* y manifestaciones respiratorias; c) como una manifestación más dentro de un proceso sistémico.

Las urticarias también se pueden clasificar clínicamente de acuerdo con las diferentes etiologías (Fig. 4.9.2) que condicionan las manifestaciones clínicas: urticarias inmunológicas (mediadas por IgE y mediadas por el complemento); urticaria física (dermatografismo, urticaria por el frío, colinérgica, por presión y urticaria vibratoria); urticaria debida a liberación de mediadores mastocitarios (mastocitosis, urticaria pigmentosa); urticaria asociada a enfermedad autoinmune del tejido conectivo/vascular; angioedema hereditario; síndrome angioedema-urticaria-eosinofilia y vasculitis urticarial.

Urticaria inmunológica. La urticaria y el angioedema pueden presentarse como única manifestación de una reacción alérgica, pero también formar parte de una anafilaxia. Los antígenos más frecuentes son los alimentos y diferentes fármacos que pueden ocasionar, no sólo el síndrome anafiláctico con síntomas gastrointestinales importantes, sino también una urticaria crónica. Los alimentos más comunes en los niños son huevo, leche de vaca, pescado, frutos secos, legumbres y frutas frescas. La urticaria crónica en la edad pediátrica en pocas ocasiones se asocia con alimentos y, sin poderse siempre demostrar, se ha atribuido a aditivos alimentarios. La urticaria mediada por el complemento se produce cuando los inmunocomplejos activan el complemento y liberan anafilatoxinas C3a y C5a que actúan sobre los receptores mastocitarios e inducen su activación.

Urticaria física. El factor desencadenante es un estímulo físico como la irritación mecánica, frío, calor, aumento de la temperatura corporal, ejercicio físico, aislado o junto con ingestión de alimentos, irradiación solar, vibraciones y contacto con el agua. Comprende:

- El dermatografismo, que significa “escritura en la piel”, es la urticaria física más frecuente. Es una respuesta habonosa transitoria que brota a los 5-10 minutos después del estímulo por roce o presión sobre la piel, dando lugar a la aparición de una línea roja en el sitio de la aplicación del estímulo que seguidamente es sustituida por un habón lineal y la aparición alrededor de un área eritematosa (*triple respuesta de Lewis*).
- La urticaria por frío puede ser adquirida o hereditaria y se presenta localmente en el lugar de la exposición (cubo de hielo) o en las zonas del cuerpo expuestas (temperatura ambiente) pero, si tiene lugar una inmersión en agua fría (natación), puede desarrollarse un colapso vascular.
- La urticaria solar aparece minutos después de la exposición al sol. Se ha descrito en ocasiones debida a protoporfirina eritropoyética y por exposición a luz fluorescente.
- La urticaria colinérgica es poco frecuente en niños. Suele desencadenarse por fiebre, un baño o ducha caliente, o el ejercicio, y posiblemente se relaciona con un incremento de temperatura corporal central. Se caracteriza por habones de 1-2 mm de diámetro muy pruriginosos.
- La urticaria por presión suele acompañar al dermatografismo o a la urticaria idiopática crónica y se manifiesta como respuesta a un estímulo sostenido, como un cinturón colocado en el hombro, la carrera (pies) o los trabajos manuales (manos).
- El angioedema vibratorio puede producirse después de varios años de exposición profesional o de manera idiopática y, en ocasiones, se acompaña de urticaria colinérgica.

Urticaria debida a factores de liberación mastocitarios. Esta urticaria, cuya causa se desconoce, aparece cuando existe acúmulo de mastocitos cutáneos que liberan histamina como ocurre en la mastocitosis cutánea también conocida como urticaria pigmentosa, que se presenta antes de los 2 años y normalmente desaparece en la pubertad. La mastocitosis cutánea presenta múltiples máculas de color marrón-rojizo que a veces se vuelven vesiculares.

Angioedema hereditario. El angioedema sin urticaria se produce en el déficit del inhibidor C1 del complemento (C1-inh) y puede tener un carácter hereditario de tipo AD o una naturaleza adquirida (véase cap. 4.4).

Síndrome angioedema-urticaria-eosinofilia. Se caracteriza por un angioedema grave que afecta a la cara, al cuello, extremidades y tronco acompañado de fiebre y retención hídrica, que causa un aumento de peso.

Vasculitis urticarial. Consiste en lesiones cutáneas en forma de habones, discretamente petequiales, que duran 2-3 días. Puede demostrarse la disminución de fracciones del complemento (urticaria vasculitis hipocomplementémica) asociándose a LES y afectación pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico no comporta grandes problemas por la típica morfología de las lesiones. El valor diagnóstico consiste en conocer la etiología basándose en la historia clínica y en exámenes complementarios.

1. La historia clínica es el método diagnóstico más valioso y aporta en la anamnesis datos de los diferentes tipos de urticaria: duración, tamaño de las lesiones, localización, aparición temporal (retardada o rápida), factores desencadenantes, antecedentes personales y familiares. El paciente o su familia referirán el tamaño, color, forma, localización, sensación y duración de los habones.
2. La exploración clínica debe ser meticulosa, valorando el aspecto general y confirmando las lesiones de urticaria o angioedema. La erupción, que se inicia generalmente de modo rápido, es pruriginosa y se caracteriza por los habones diseminados por el cuerpo. El edema puede apreciarse estirando la piel ligeramente para demostrar los centros blanquecinos. El angioedema se presenta como tumefacción de los tejidos, con límites imprecisos en la cara, sobre todo alrededor de los párpados y labios, tronco, genitales, manos y pies.

Diagnóstico diferencial. Se plantea en pocas ocasiones pues la morfología y la cronología de la urticaria y el angioedema son muy típicas, pero hay que diferenciarla de la urticaria papular, eritema multiforme, penfigoide buloso, vasculitis, lupus eritematoso sistémico y exantema morbiliforme por fármacos. Asimismo, distinguir el angioedema de otras patologías como el síndrome de Melkersson-Rosenthal, erisipela y celulitis, dermatitis de contacto y fotodermatitis, enfermedad del suero y edema escrotal idiopático de los niños.

Exámenes complementarios. Se realizarán para confirmar la etiología y comprenden: a) unos de carácter general, como hemograma, VSG, proteína C reactiva, análisis de orina, estudios de imagen (radiografía de tórax y senos paranasales) y b) otros específicos determinando la IgE total (test radioinmuno absorbente, RIST) y la valoración de la IgE específica del alérgeno (RAST), pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral o específicas según el tipo de urticaria o angioedema. Las pruebas necesarias ante la sospecha de un tipo específico de urticaria se indican en el Cuadro 4.9.5.

Tratamiento

El tratamiento de la urticaria aguda debe abarcar dos aspectos: 1) la eliminación del agente causal (alimentos, fármacos) y 2) el tratamiento farmacológico (Fig. 4.9.3).

El *tratamiento farmacológico* inmediato consiste en administrar antihistamínicos H1 de acción rápida como hidroxizina o clemastina por vía oral, o dexclorfeniramina por VO o IM, y si las lesiones urticariales son muy intensas se administra por VI hasta alcanzar la mejoría, pasando luego a la VO. Los corticosteroides EV se asociarán en los casos graves (hidrocortisona, metil-prednisolona). La adrenalina 1:1.000 (0,01 mL/kg), repetible cada 15-20 minutos por vía IM, se administra rápidamente en los casos más graves y en los casos de gravedad extrema (choque anafiláctico, edema de glotis, etc.) se hará el ingreso hospitalario. En la urticaria por frío los antihistamínicos H1 pueden ser efectivos en la forma familiar y en la adquirida. En la urticaria acuagénica, urticaria por el calor y en la urticaria colinérgica, se usa preferentemente la hidroxizina. En la urticaria facticia la asociación de antihistamínicos H1 con ciproheptadina mejora la sintomatología. En la urticaria actínica es recomendable una dosis de un antihistamínico H1 una hora antes de la exposición solar, así como usar filtros solares potentes. El *tratamiento del angioedema sin urticaria* se realiza con ácido ϵ -amino caproico o ácido tranexámico y C1-inhibidor.

Cuadro 4.9.5. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de urticaria

Diagnóstico de sospecha	Prueba de laboratorio
Urticaria crónica asociada a infección subyacente	
Alergia a alimentos	IgE sérica total, pruebas cutáneas, RAST (test de radio-alergo-absorción), ELISA, diario de alimentación, eliminación de prueba, prueba de provocación
Alergia inhalantes	Pruebas cutáneas, RAST, ELISA y sus variantes, prueba de provocación
Alergia a penicilina (fuentes ocultas)	RAST, pruebas cutáneas, provocación controlada (riesgos), UniCAP Tryptase
Enfermedad tiroidea	T3, T4, TSH, anticuerpo antitiroideo microsomal, anticuerpo antitiroglobulina
Infecciones bacterianas	Rayos X: pulmón, senos, dientes; análisis de orina, cultivo y antibiograma
Infecciones virales	Ag hepatitis B, IgM anti-HBc, linfocitos atípicos de VEB, anticuerpos específicos frente al VEB
Infecciones por hongos	Muestra de heces y vagina para <i>Candidas</i> y <i>Trichomonas</i> , cultivos de muestras biológicas, PCR
Infecciones parasitarias	Huevos y parásitos en heces; eosinofilia, IgE total, rayos X
Lupus eritematoso sistémico	ANA, hemograma, VSG, biopsia
Urticaria vasculitis	VSG, CH50, C1q, C4, C3, inmunocomplejos circulantes, histología de las lesiones, inmunofluorescencia de la biopsia, proteína C-reactiva, ANA
Angioedema hereditario	Niveles de C1 inhibidor, CH50, C4, C1q, actividad funcional de C1 inhibidor
Urticaria por frío	VDRL, crioglobulinas, crioaglutininas, crio fibrinógeno, hemolisinas frío, electroforesis sérica, serología mononucleosis, ANA, recuento de leucocitos
Urticaria por presión	VSG, hemograma, recuento de leucocitos
Urticaria solar	Pruebas serológicas para descartar porfiria, fototest, ANA, anti-ADN (descartar LES)
Mastocitosis	Biopsia de la piel, biopsia de médula ósea, determinación urinaria de metabolitos de la histamina y de la PGD2

Modificado de Sagan S, Vilata JJ, Miquel FJ et al, 2003.

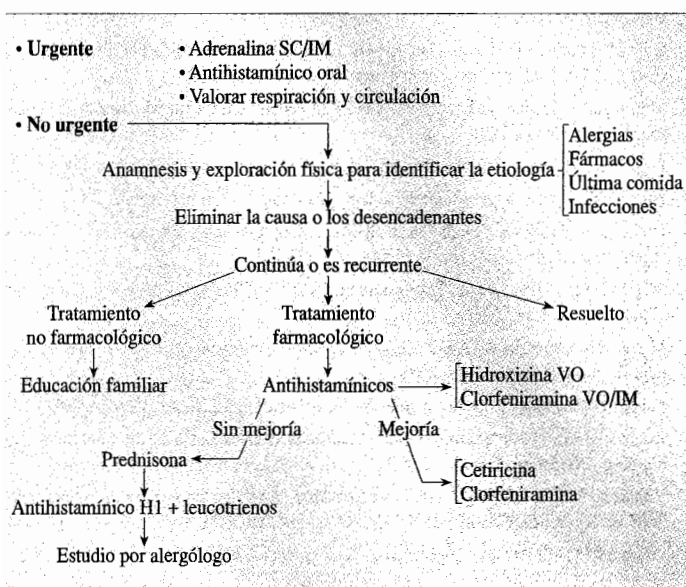


Figura 4.9.3. Tratamiento de la urticaria y angioedema.

ENFERMEDAD DEL SUERO

Es una enfermedad inflamatoria mediada por inmunocomplejos caracterizada por la aparición de fiebre, exantema, artritis/artralgias y otros síntomas sistémicos. En 1905, Pirquet y Schick describieron la enfermedad del suero en pacientes que habían recibido inyecciones de sueros heterólogos hiperinmunes para el tratamiento de la difteria y la escarlatina. Apoyado en estas observaciones Pirquet, en 1906, introdujo el término *alergia* como una distinta forma de reaccionar inmunológicamente. En la actualidad el síndrome es relacionado más corrientemente con el uso de diversos medicamentos. La incidencia real de este síndrome ha disminuido.

Etiología

Las causas más frecuentes son *proteínas de suero heterólogo*: antitoxinas incluyendo el suero antivenenoso, globulinas antitímocitos humanos (ATG) y anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento de diver-

sos trastornos médicos; *antibióticos*: sobre todo la penicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino, amoxicilina, griseofulvina, sulfamidas, tetracinas, metronidazol y otros. *Otros medicamentos*: alopurinol, barbitúricos, captopril, indometacina, fenilbutazona, procainamida, quinidina, tiouracilo y estreptoquinasa.

Fisiopatología

Poco después de la inyección de una proteína extraña se forman inmunocomplejos libres en la circulación, cuando el antígeno se encuentra aún en ella, en el momento en que se inician la síntesis y el paso a la sangre del anticuerpo formado en respuesta a la estimulación antigénica. El huésped produce esa respuesta de anticuerpo específica para eliminar la sustancia extraña. Las lesiones se producen por el depósito de los *inmunocomplejos* formados en la circulación entre el antígeno todavía presente y el anticuerpo, que comienza a hacer su aparición en la sangre. Los primeros inmunocomplejos formados en presencia de un gran exceso de antígeno son de pequeño tamaño y muy solubles e incapaces de depositarse en los tejidos y activar el sistema de complemento. A medida que disminuye el nivel de antígeno y aumenta la cantidad del anticuerpo formado, la composición de los inmunocomplejos va cambiando hacia una relación de equivalencia y, finalmente, hacia un exceso de anticuerpos. Los inmunocomplejos con un exceso de anticuerpos grandes y casi insolubles son rápidamente fagocitados y eliminados de la circulación antes de que puedan depositarse en ningún tejido. Cuando el antígeno soluble y el anticuerpo están presentes aproximadamente a igual nivel (exceso ligero de antígeno), los inmunocomplejos se depositan con mayor facilidad y activan el sistema del complemento que se halla implicado como mecanismo efector importante en la génesis de las lesiones. Los complejos de inmunoglobulinas IgG e IgM activan el complemento y provocan cambios inflamatorios en el glomérulo renal (albuminuria) y en la piel (vasculitis). Estos inmunocomplejos son depositados en los diferentes tejidos, tal como la capa íntima de arterias y en regiones perivasculares. Los complejos antígeno-anticuerpo con exceso de antígeno depositados en las paredes de los vasos aumentan la permeabilidad por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradisinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o los mastocitos como consecuencia de mecanismos desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos provoca activación de los factores del complemento, primordialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico grande para los neutrófilos. A continuación, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan los complejos inmunitarios y liberan enzimas

intracitoplásmicas, que lesionan la pared vascular. Cuando este proceso se vuelve subagudo o crónico las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos. El denominador común del cuadro resultante es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos.

Clinica

La *enfermedad del suero* y reacciones afines se manifiestan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y adenopatías 7 a 12 días después de una primera exposición, y desde unas pocas horas hasta 4 días después del segundo contacto con una proteína heteróloga (enfermedad del suero clásica) o con un fármaco que no es una proteína, como la penicilina o una sulfamida (*reacción afín a la enfermedad del suero o pseudoenfermedad sérica*). La mayoría de las manifestaciones no se deben a una vasculitis, pero algunos enfermos presentan una vasculitis generalizada. Ordinariamente existe fiebre de 37,5-40 °C, malestar general, cefalea, hipotensión, mialgias, raquialgia y eritema leve en palmas, plantas y dedos, apareciendo luego erupción cutánea. La erupción del cuerpo es habitualmente simétrica y puede tomar la forma de urticaria acompañada de un prurito intenso, o bien de exantema escarlatiniforme, morbiliforme o exantema polimorfo. También aparece edema en la cara y cuello, eritema facial, mialgias, poliadenopatías regional y generalizada, artralgias o artritis afectando a múltiples articulaciones (30%), sobre todo tobillos, rodillas, muñecas, dedos de manos y pies. En la zona de inyección del fármaco aparece, 1-3 días antes de los síntomas sistémicos, la piel edematosa y roja con adenopatía regional. No es frecuente hallar una carditis, glomerulonefritis o dificultad respiratoria por broncoespasmo, pero se presentan síntomas digestivos en forma de dolor abdominal, diarrea o náuseas.

La enfermedad tiene una evolución autolimitada y el paciente se restablece en 7-10 días. Las *complicaciones* más graves son el síndrome de Guillain-Barré, neuritis periféricas afectando especialmente al plexo braquial (C5-C6), y raquialgia con meningismo. Para el *diagnóstico* deben estar presentes al menos dos de las siguientes manifestaciones clínicas:

1. Erupción cutánea, siendo la más común la urticaria o angioedema, pero también puede manifestarse como exantema o eritema multiforme.
2. Artralgias, siendo preferente la afectación de grandes articulaciones.
3. Linfadenopatía, que puede ir acompañada de esplenomegalia.

Diagnóstico diferencial

Los procesos a tener en cuenta son la enfermedad de Kawasaki, enfermedades linfoproliferativas, fiebre reumática y LES. Otros trastornos a considerar son la artritis reumatoide juvenil, mononucleosis infecciosa, sinovitis postviral, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis urticarial, apendicitis, trastornos digestivos y la urticaria crónica idiopática.

Exámenes de laboratorio

Los hallazgos analíticos que apoyan el diagnóstico son: hemograma (leucopenia seguida más tarde de leucocitosis, trombocitopenia, eosinofilia), VSG (ligeramente elevada), análisis de orina (albuminuria, hematuria microscópica y cilindros hialinos), concentración plasmática de urea (BUN) y creatinina, que pueden estar transitoriamente elevadas. Las técnicas más frecuentemente utilizadas para la detección de inmunocomplejos circulantes son: la precipitación con polietilenglicol (macrogol), la unión de los inmunocomplejos a células Raji, C1q y concentraciones del complemento CH50, C3 y C4, que están globalmente bajos. La biopsia de piel no está prácticamente indicada en la enfermedad del suero, pero puede ser considerada si la etiología de la vasculitis no está clara.

Tratamiento

La interrupción del agente causal es la principal medida en el tratamiento por lo que su identificación es de suma importancia. Mientras que conocer el empleo de una proteína heteróloga no ofrece generalmente dificultad, la identificación de un fármaco puede plantear problemas (véase cap. 4.11). El tratamiento farmacológico incluye la administración de antihistamínicos para tratar la urticaria, AINE para la artritis/artralgia y corticosteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco Quirós A, Muñoz López F, Martín Mateos MA. Tratamiento de las Enfermedades Inmunitarias, Alérgicas y Reumáticas en Niños y Adolescentes. Colección Terapéutica Pediátrica, Director M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Brasó Aznar JV. Anafilaxia. En: Manual de Alergia Clínica. Brasó JV y Martínez GJ. Barcelona: Masson, 2003.
- Cruz Hernández M, Martín-Mateos MA. Alergia y Autoinmunidad en Pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Barcelona. Espaxs, 1994. p. 389.
- Muñoz López F, Martín Mateos MA. Alergia en Pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 325.
- Fogg MI, Pawlowski NA. Anaphylaxis. *Pediatric Case Reviews* (Filadelfia) 2003; 3: 2.
- Huang SW. Urticaria. www.emedicine.com/ped/topic2373.htm. Octubre, 2004.
- Johnson RF, Stokes R. Anaphylactic Shock: Pathophysiology, Recognition and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 695-703.
- McGrath KC. Anaphylaxis. En: Patterson's Allergic Diseases. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Muller BA. Urticaria and Angioedema: A Practical Approach. American Family Physician Web, www.aafp.org/afp, 2004.
- Palmer GW. Anaphylaxis. www.emedicine.com/med/topic128.htm. Octubre 2004.
- Rubio C, Lasa E, Arroabarren E et al. Anafilaxia. *Anales Sistema Sanitario de Navarra* 2003; 26 (Suppl. 2).
- Vilalta JJ, Miquel FJ, Puig L et al. Actualización en Urticarias. Programa Anual 2000-2001 de Formación Continuada. *El Médico Interactivo* 2003; 1: 892.
- Usatine RP. Urticaria and Angioedema. En: Practical Allergy. Filadelfia: Mosby, 2004.

4.10 Alergia alimentaria y digestiva

A.M. Plaza-Martín, F. Muñoz-López,
A.E. Cedrato

La reacción adversa a un alimento es una respuesta clínica anormal que se atribuye a la ingesta, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de un aditivo alimentario contenido en el mismo y puede ser o no ser de tipo inmunológico.

Clasificación de las reacciones adversas a alimentos

Según su mecanismo pueden ser:

1. No tóxicas: a) inmunológicas, que pueden ser mediadas por IgE y no mediadas por IgE; b) no inmunológicas: enzimáticas, farmacológicas, metabólicas, desconocidas, psicosomáticas.
2. Tóxicas: por intoxicaciones de origen natural (vegetal, animal, microbiano). Por contaminación (química, diversa). Por toxi-infecciones (enterotoxigénicas, infecciones invasoras por protozoos, bacterias, rickettsias o virus).

Este capítulo se centra en las reacciones inmunológicas frente a los alimentos.

ALERGIA A LOS ALIMENTOS

La alergia o hipersensibilidad alimentaria es una reacción inmunológica como resultado de la ingesta de un alimento con una respuesta

Cuadro 4.10.1. Hipersensibilidad a los alimentos. Clasificación

1. *IgE mediada*
 - a. Inmediata
 - i. Urticaria, angioedema
 - ii. Gastrointestinal
 - iii. Rinitis, asma
 - iv. Anafilaxia
 - b. Inmediata y tardía
 - i. Ecema
 - ii. Gastroenteritis eosinofílica
2. *Complejos inmunes/hipersensibilidad mediada por células*
 - a. Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)
 - b. Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

de anticuerpos de tipo IgE; esta reacción se da sólo en algunas personas, se puede producir después de la ingesta de cantidades muy pequeñas de alimento y no tiene relación con ningún efecto fisiológico del mismo. Es una respuesta inmunológica de tipo inmediato y requiere que haya una primera exposición al alérgeno, aunque esta primera exposición puede haber sido asintomática.

La alergia inmediata tipo IgE afecta a un 4-8% de la población infantil. Cuando se utiliza un método de provocación controlada con alimentos, no más de un tercio de los niños supuestamente alérgicos responden positivamente al mismo. En esta respuesta tipo IgE se deben tener en cuenta tres factores: el alérgeno, la barrera gastrointestinal y la capacidad del niño para desarrollar IgE.

Alérgeno. La mayoría de estudios efectuados en niños implican un limitado número de alimentos en la patogénesis de estas reacciones alérgicas; estos alimentos incluyen: huevo, leche, soja, cacahuete, frutos secos y pescados. Las costumbres alimentarias de la zona influyen en el desarrollo de la alergia; así, la alergia al cacahuete es mucho más frecuente en Estados Unidos que en España y, por otra parte, la hipersensibilidad al arroz es más frecuente en Japón. Cada alimento contiene gran número de sustancias con capacidad antigénica, si bien suele haber uno o dos alérgenos mayores y varios menores, denominándose así según sean alérgenos a los cuales respondan la mayoría de individuos sensibilizados. Los alérgenos alimentarios más frecuentes son proteínas de peso molecular comprendido entre 8 y 80 kD, sobre todo entre 15 y 60 kD.

Barrera gastrointestinal. El jugo gástrico, las pepsinas y enzimas pancreáticas, actúan inicialmente sobre el alimento ingerido rompiendo muchas de las proteínas en péptidos pequeños y aminoácidos que se absorben por las células endoteliales de la mucosa. Los liposomas de las células endoteliales degradan posteriormente esos péptidos en otros menores y aminoácidos. Las proteínas antigénicas y grandes péptidos que atraviesan la barrera intestinal provocan una respuesta inmune que da lugar a una secreción activa de anticuerpos en el intestino. La IgA secretora es la inmunoglobulina predominante que forma complejos con los respectivos antígenos y previene su absorción. Anomalías en cualquiera de estos sistemas (p. ej., aclorhidria, fibrosis quística, deficiencia selectiva de IgA o inmadurez) pueden incrementar la penetración antigénica por la barrera intestinal.

Capacidad del niño para sintetizar IgE. La carga genética influye en la predisposición a desarrollar respuestas de tipo IgE frente a cualquier antígeno. Algunos niños pueden heredar un desequilibrio entre linfocitos Th2 y Th1, que da lugar a aumento de niveles de IgE, aumento de receptores FcE en muchos tipos celulares, y producción de citocinas que favorecen la atracción de células inflamatorias. Así, factores como infecciones víricas y otras exposiciones a alérgenos pueden influir en la capacidad personal para promover o inhibir una respuesta IgE (Cuadro 4.10.1).

Manifestaciones clínicas

Anafilaxia. Es una reacción aguda, potencialmente fatal, que aparece en la primera hora después de la ingesta del alimento y que afecta a varios órganos; sus síntomas pueden incluir prurito lingual, palatino, náuseas, dolor abdominal cólico, vómitos, diarrea, sibilancias y disnea,

Cuadro 4.10.2. Alimentos que provocan con más frecuencia una reacción alérgica mediada por IgE

Leche de vaca
Huevo
Pescado
Trigo
Leguminosas
Crustáceos
Frutos secos

cianosis, dolor torácico, urticaria, angioedema, hipotensión y choque anafiláctico. Se desconoce el número de anafilaxias anuales debidas a alimentos, pero se sabe que ocurre con una frecuencia doble que las debidas a venenos de himenópteros. Para más datos véase el capítulo 4.9.

Existe una *reacción anafiláctica inducida por alimento y ejercicio*, más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y más frecuente en el sexo femenino; la reacción ocurre típicamente cuando el paciente efectúa un ejercicio físico de 2 a 4 horas después de la ingesta de determinados alimentos, pero puede efectuar ejercicio sin la ingesta previa de dichos alimentos y puede comer los alimentos sin ir seguidos de un ejercicio físico sin reacción aparente; estos pacientes pueden tener pruebas cutáneas positivas al alimento que provoca los síntomas.

Síntomas cutáneos. La urticaria y el angioedema que aparecen típicamente en la primera hora posterior a la ingesta del alimento son, posiblemente, los cuadros clínicos más fáciles de identificar, ya que provocan una reacción cutánea habonosa, pruriginosa, que puede ir acompañada o no de angioedema que afecta a partes blandas (párpados, pabellones auriculares, labios) y también a articulaciones semejando una enfermedad del suero sin afectación sistémica. En pacientes afectados de dermatitis atópica la ingesta de un alimento implicado en la patogenia de la dermatitis puede dar lugar a una reacción morbiliforme o de urticaria aguda que puede ir seguida, o no de un brote agudo de ecema.

Síntomas respiratorios. En un intervalo de tiempo de minutos a dos horas tras la ingesta del alimento puede ocurrir una reacción de rinoconjuntivitis, aunque los síntomas de vías respiratorias altas raramente ocurren de forma aislada. Un discreto grado de edema laríngeo ocurre tras casi todas las reacciones por alergia a alimentos pero habitualmente es leve; los síntomas pueden consistir en sensación de nudo en la garganta, picor de garganta, tos seca, disfonía o sensación de prurito en conductos auditivos. También pueden manifestarse como sibilancias y disnea aunque son menos frecuentes. Los síntomas respiratorios aislados son difíciles de identificar en los lactantes y niños pequeños; es más fácil observarlos en una prueba de provocación.

Síntomas gastrointestinales. Los vómitos constituyen la manifestación clínica de alergia inmediata más frecuente y ocurren típicamente en la primera hora post ingesta del alimento. El *síndrome de alergia oral* es una forma de urticaria de contacto que afecta a los labios y orofaringe con prurito y que, por definición, no afecta a otros órganos; en el lactante se manifiesta como un rechazo intenso a la toma del alimento.

Los alimentos que provocan con más frecuencia reacciones de hipersensibilidad se exponen en el Cuadro 4.10.2.

Reacciones adversas no mediadas por IgE

Se presentan habitualmente durante el primer año de vida y suelen resolverse antes de los 3 años. Son muy variables de un niño a otro, en su extensión y gravedad; pueden simular una reacción sistémica o ser manifestaciones aisladas o múltiples de naturaleza digestiva, dermatológica, respiratoria o neurológica.

Enteropatía alimentaria. Suele aparecer entre los dos y ocho meses de edad, provoca cuadros de malabsorción; los alimentos más habitualmente implicados son la leche de vaca, el huevo, la soja, el gluten y el pescado; suele ser transitoria y la respuesta al tratamiento es lenta y progresiva.

Colitis alérgica. Afecta a lactantes pequeños y se manifiesta con clínica de sangrado rectal; puede afectar al colon distal, sigma y recto; provoca una diarrea más o menos mucosa y en la biopsia se observan microabscesos eosinofílicos en las criptas cólicas. Los alimentos más frecuentemente implicados son la leche de vaca y la soja. Suele tener una muy buena respuesta al tratamiento y desaparece antes de los dos años de edad.

Esofagitis, gastritis y enteritis eosinofílica. Se trata de trastornos que afectan primariamente al tracto gastrointestinal con una inflamación rica en eosinófilos en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia. Son trastornos primariamente poligénicos que pueden incluir respuestas principalmente de tipo IgE o respuestas retardadas tipo Th2; recientemente se han implicado en su patogenia a la interleucina 5 (IL-5) y quimiocinas como la eotaxina. Puede aparecer a cualquier edad y se encuentra una constitución atópica en más de la mitad de los casos. La clínica depende del órgano afectado; a veces semeja una esofagitis por reflujo, gastritis o enteropatía. Puede estar producida por cualquier alimento.

Reacciones cruzadas

En algunos casos pueden producirse reacciones cruzadas entre alimentos. Así, los niños alérgicos a leche de vaca pueden presentar con mucha frecuencia alergia a leche de cabra, oveja y leche de otras especies animales; los alérgicos al huevo presentan reactividad cruzada con los huevos de otras especies de aves. Los alérgicos a crustáceos presentan reactividad cruzada entre todos los crustáceos, pero pueden tolerar moluscos y otros pescados. Los alérgicos a frutos secos presentan reactividad cruzada entre diversas especies de frutos secos. También se observa reactividad cruzada entre pólenes y alimentos, así los alérgicos al polen de abedul pueden tener también alergia a frutas de la familia de las rosáceas (melocotón, manzana). Esto es debido a que las proteínas alergénicas (de la familia de las profilinas) están presentes tanto en el alimento como en el polen. Puede existir reactividad cruzada entre ácaros y gambas debida a la tropomiosina (proteína común en ambas especies).

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia a alimentos se basa en la realización de una buena historia clínica que permita sospechar la existencia de un alimento implicado en la reacción adversa y comprobar la existencia de anticuerpos tipo IgE específicos para el alimento implicado en la reacción. La comprobación de la IgE específica se puede efectuar mediante pruebas *in vivo* (actualmente se utiliza el *prick test*), o bien mediante medición en suero de anticuerpos tipo IgE. En la mayoría de los casos es necesaria la realización posterior de una *prueba de provocación controlada* para asegurar que el alimento sospechoso es el responsable de la reacción. Esta prueba está contraindicada en algunos niños, por ejemplo, los que han sufrido una reacción anafiláctica debida al alimento o los que tienen prohibido el tratamiento con adrenalina.

Los síntomas de una reacción alérgica pueden aparecer en un amplio número de enfermedades con las que habrá que efectuar el *diagnóstico diferencial*, entre las que se incluyen deficiencias enzimáticas, enfermedades intestinales, defectos anatómicos, reacciones por aditivos, toxinas y contaminantes, enfermedades autoinmunes o reumáticas, trastornos endocrinos y psicológicos (Cuadro 4.10.3).

Tratamiento

El tratamiento de la alergia a los alimentos se basa en su eliminación en la dieta del niño, una vez efectuado el diagnóstico cierto. La dieta debe ser estricta, ya que pequeños aportes del alimento implicado pueden favorecer la reacción clínica.

Dietas de eliminación

Al realizar una dieta de eliminación pueden surgir trastornos nutricionales sobre todo en los niños con alergia alimentaria múltiple, problemas de cumplimiento, psicosociales y dificultades en la reintroducción de un alimento que se había suprimido.

Cuadro 4.10.3. Diagnóstico diferencial de la hipersensibilidad a los alimentos

Deficiencias enzimáticas

- Malabsorción transitoria de fructosa
- Deficiencia de lactasa
- Deficiencia de sacarasa
- Fenilcetonuria

Trastornos gastrointestinales

- Malabsorción postinfecciosa
 - Vírica, bacteriana, parasitaria
- Hernia hiatal
- Úlcera péptica
- Enfermedades de la vesícula biliar
- Síndrome post-quirúrgico
- Neoplasia
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia pancreática

Aditivos y contaminantes

- Colorantes: tartrazina
- Agentes químicos exógenos
 - Nitratos y nitritos
 - Glutamato monosódico
 - Sulfitos
 - Antibióticos

Agentes químicos exógenos y endógenos

- Cafeína
- Teobromina
- Histamina
- Tiramina
- Fenilamina
- Alcohol

Toxinas

- Toxinas bacterianas
- Toxinas endógenas

Alteraciones psicológicas

- Bulimia
- Anorexia nerviosa

Problemas nutricionales. Ocurren sobre todo en los lactantes y en los niños afectados de alergia alimentaria múltiple. Desde el punto de vista nutricional se deben tener en cuenta las necesidades nutricionales básicas tanto en calorías como en aporte de vitaminas y minerales (véase cap. 11.2). Las dietas de eliminación estrictas pueden ocasionar deficiencias en cualquier edad y más en el niño en crecimiento, por lo que puede ser necesaria la colaboración de un especialista en nutrición para prevenir estas posibles alteraciones.

Cumplimiento. La realización de una dieta de eliminación conlleva la colaboración de la familia, padres y entorno inmediato, y de otros niveles de la sociedad (escuela, restaurantes), por lo que es necesaria una buena educación sanitaria en todos ellos. La información a la familia debe ser exhaustiva y, conforme el niño va creciendo, se le debe informar a él teniendo en cuenta su edad, tipos de alérgenos alimentarios y alimentos con posible reactividad cruzada.

Trastornos psicosociales. El paciente con alergia alimentaria necesita un apoyo continuado para mantener la dieta estricta. Se debe encontrar el equilibrio entre la información suficiente y las situaciones de sobreprotección y alteraciones de la relación familiar. El personal sanitario debe ser consciente de la dificultad de llevar a cabo una dieta de eliminación.

Reintroducción. Frecuentemente resulta difícil para el paciente y su familia aceptar los alimentos suprimidos durante años cuando llega la situación de tolerancia a dichos alimentos.

Evolución

La adquisición de tolerancia a un alimento depende de varios factores: del alimento, del niño y del grado de sensibilización. Hay una gran

variación en la edad de tolerancia a un alimento. Algunos estudios muestran que la edad de tolerancia es menor cuanto menor es el niño en el momento de aparición de la clínica. Determinados alimentos, como la leche y el huevo, se toleran antes mientras que otros, como el pescado o las leguminosas y frutos secos, tienden a persistir durante muchos años o incluso para siempre.

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

La leche de vaca es el primer alimento no homólogo con el que el niño entra en contacto, por lo que constituye el alimento al cual el niño desarrolla alergia con mayor frecuencia durante el primer año de vida. La edad de aparición de la clínica está determinada por los hábitos en la introducción de la lactancia. En España la edad media de inicio de los síntomas de alergia a proteínas de leche de vaca es a los 3 meses y medio de edad. Se deben distinguir dos tipos de reacción: la alergia a proteínas de leche de vaca que incluye todos los cuadros clínicos de mecanismo inmunológico comprobado, tanto reacciones tipo IgE o de hipersensibilidad como las producidas por otro mecanismo inmunológico y la alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE que incluye todas las reacciones adversas en las que no se ha comprobado un mecanismo patogénico inmunológico. Es importante la distinción entre ambos procesos ya que su diferente patogenia es la base de una sintomatología y evolución propias de cada una de ellas y, por lo tanto, de la posibilidad de actuación con medidas terapéuticas y preventivas distintas en cada caso:

- *Alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE.* Son las que presentan una sintomatología fácilmente reconocible y comprobable.
- *Alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE.* Habitualmente cursan con síntomas gastrointestinales que pueden llegar a repercutir en el estado nutricional del niño y que mejoran al retirar las proteínas de leche de vaca de la dieta y reaparecen tras la reexposición.

Tratamiento de la reacción adversa a proteínas de leche de vaca

Se basa en la eliminación de las proteínas de leche de vaca de la dieta del lactante; para ello se dispone de diferentes fórmulas con proteínas de otra fuente proteica (soja), o bien proteínas provenientes de la leche de vaca pero modificadas (altamente hidrolizadas) para que sean bien toleradas por el lactante alérgico a dichas proteínas o bien fórmulas mezcla de aminoácidos (véase cap. 11.7).

Fórmulas de soja. Las fórmulas basadas en proteína de soja entera presentan un alto potencial antigénico, aunque la sensibilización a soja sólo ocurre en un 6% de los niños alérgicos a alimentos y sólo una quinta parte de éstos presentaron provocación positiva con soja. Estas fórmulas no deben utilizarse cuando exista una enteropatía y malabsorción y, aunque para algunos autores son de elección en el tratamiento de la alergia a proteínas de leche de vaca, se cuestiona su utilización en lactantes menores de seis meses.

La soja pertenece a la familia de las leguminosas y sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de leche de vaca. No se dispone de estudios a largo plazo y en estudios a corto plazo se ha comprobado que, desde el punto de vista nutritivo, son adecuadas para niños y adultos, pero no para RN y prematuros en los que necesitan ser suplementados con aminoácidos azufrados (metionina). La proteína aislada de soja contiene un 1,5% de ácido fítico, los fitatos formados pueden unirse al cinc y hacerlo inutilizable, además impiden la absorción de hierro. Las fórmulas de soja para lactantes están enriquecidas con cinc y proporcionan cantidades relativamente importantes de hierro. La demostración de un crecimiento normal sugiere que la utilización de cinc es adecuada y el estado nutricional del hierro es similar en estos lactantes que en los que reciben otras fórmulas a base de leche enriquecida con hierro. Las fórmulas de soja contienen fitoestrógenos. Aunque las fórmulas de soja son seguras, en la actualidad parece no existir indicaciones concluyentes para su uso prioritario durante los primeros meses de vida. Las fórmulas de soja son más baratas y tienen mejor sabor que las fórmulas de proteínas lácteas hidrolizadas.

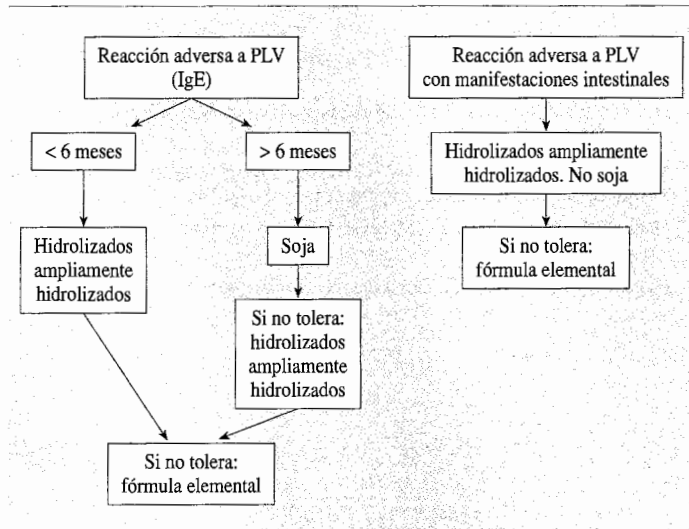


Fig. 4.10.1. Algoritmo terapéutico ante una reacción adversa a proteínas de leche de vaca (PLV).

Fórmulas de proteínas de leche de vaca altamente hidrolizadas. Otra alternativa la constituyen las fórmulas con proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas. Las proteínas extensamente hidrolizadas derivan de la leche de vaca, en la que la mayor parte del nitrógeno está en forma de aminoácidos libres y péptidos < 1.500 kD y prácticamente ninguno > 5.000 kD. Estas fórmulas han sido sometidas a distintos ensayos clínicos donde se comprueba su hipoalergenicidad. Excepcionalmente pueden producir también reacciones alérgicas en lactantes; sin embargo, dado que los lactantes muy sensibilizados pueden presentar reacciones adversas a estos hidrolizados, es preciso evaluarlos previamente. Antes de la administración de una fórmula a base de estos hidrolizados debe efectuarse un *prick* test con una muestra fresca de la fórmula a utilizar y, a continuación, debe probarse su tolerancia mediante prueba de provocación abierta, bajo la supervisión del especialista.

Los hidrolizados de proteínas se obtienen mediante tres tecnologías principales: tratamiento por calor, hidrólisis enzimática y una combinación de ambas. La hidrólisis enzimática a menudo produce péptidos amargos, en función de la enzima utilizada, el sustrato proteico y la extensión de la hidrólisis. Las fórmulas extensamente hidrolizadas de leche de vaca pueden contener seroproteínas, caseína o ambas. No se han descrito diferencias en la evolución de la clínica alérgica con el uso de uno u otro tipo de fórmula extensamente hidrolizada. El precio es mayor que el de las fórmulas a base de proteínas de soja (véase cap. 11.7).

Fórmulas parcialmente hidrolizadas. No deben emplearse para el tratamiento de los lactantes alérgicos a proteínas de leche de vaca, ya que un porcentaje de sus proteínas se encuentra intacto; con todo su poder alérgico, este tipo de fórmulas puede producir reacciones hasta en el 50% de los niños con alergia a proteínas de leche de vaca.

Fórmulas elementales. A base de aminoácidos sintéticos, contienen L-aminoácidos, polímeros de glucosa y aceites vegetales; con estas fórmulas no existe riesgo alguno de reacción adversa, y su principal inconveniente está en el precio, que es más elevado que el de las fórmulas de proteínas hidrolizadas. Su única fuente nitrogenada está constituida por aminoácidos sintéticos, mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil basado en la leche humana, con grasas vegetales, sin lactosa y suplementado con oligoelementos y vitaminas. En la actualidad tienen una indicación incuestionable en los casos de alergia a proteínas de leche de vaca y de intolerancia no mediada por IgE, cuando no se toleran las fórmulas de hidrolizados y de soja. También se utilizan como primera opción en los casos de alergia alimentaria múltiple.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas se propone en la Figura 4.10.1 un algoritmo terapéutico para los lactantes afectados de alergia a proteínas de leche de vaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ewan PW, Clark AT. IgE mediated food allergy: when is food challenge needed? *Arch Dis Child* 2005; 90: 555-6.
- Lack G. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348: 977-85.
- Martín Esteban M, Pascual Marcos CY. Alergia alimentaria. En: Martín Mateos MA. Tratado de alergología pediátrica. Madrid: Ergon, 2002. p. 311.
- Martorell A, Boné J, García-Ara MC et al. Allergy to egg proteins. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29: 72-83.
- Muñoz López F, Cedrato AE. Alergia digestiva y alimentaria. En: Cruz M. Tratado de

- Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1051 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Plaza AM, Tortajada M, Varea V et al. Alimentación del lactante con una reacción adversa a las proteínas de leche de vaca. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61: 254.
- Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. En: Martín Mateos MA. Tratado de alergología pediátrica. Madrid: Ergon, 2002. p. 353.
- Roberts S. Challenging times for food allergy tests. *Arch Dis Child* 2005; 90: 564-6.
- Sampson HA. Food allergy. En: Leung DYM, Sampson HA et al. Pediatric allergy. San Luis: Mosby, 2003. p. 473.
- Taylor SL, Hefle SL. Foods as allergens. En: Food Allergy and Intolerance. Brostoff and Challacombe eds. 2ª ed. 2002.

4.11 Alergia a fármacos en pediatría

M.T. Giner-Muñoz

La constante aparición de nuevos fármacos y los cambios consiguientes de las pautas terapéuticas motivan que aparezcan reacciones adversas imprevisibles, como son las mediadas inmunológicamente o las alérgicas. La incidencia real de las reacciones adversas a medicamentos es tan sólo estimable de forma aproximada, ya que los medios, tanto humanos como técnicos, para la documentación de estas reacciones no existen en la mayoría de hospitales y centros sanitarios (Gruchalla, 2000), lo que pone de manifiesto la dificultad de los estudios epidemiológicos en la alergia a fármacos. Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son responsables de mortalidad, morbilidad y costos extraordinarios, pero parecen infraestimadas. En un meta-análisis realizado sobre 33 publicaciones seleccionadas en 1998 en pacientes hospitalarios adultos se presentan reacciones adversas a fármacos en un 15,1% (son graves el 6,7%) y de estas reacciones adversas no son reacciones previsibles el 23,8%, entre las cuales se encuentran las reacciones mediadas inmunológicamente (al menos un tercio de ellas). En otro meta-análisis sobre estudios prospectivos sobre reacciones adversas a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalarios y ambulatorios (Imppicciatore, 2001), la incidencia de reacciones adversas a fármacos en los niños hospitalizados fue del 9,53%, de las que el 12,29% fueron graves. Para los pacientes ambulatorios la incidencia fue del 1,46%. En una encuesta realizada sobre 2.309 adultos, el 7,8% alegaban padecer una alergia a fármacos, pero sólo en la mitad se había realizado estudio alergológico. No obstante, el 86,8% de los pacientes habían evitado el uso del medicamento a partir de la reacción sospechosa.

En pediatría las enfermedades exantemáticas son muy frecuentes (véanse caps. 6.1 y 6.2), y ello da lugar a que el pediatra deba enfrentarse a menudo a dudas razonables entre atribuir la etiología de un exantema a una reacción alérgica a un fármaco, o considerarlo parte de una enfermedad vírica. La prudencia aconseja evitar la administración del medicamento implicado, pero esto debe ir acompañado de una información adecuada para evitar que se etiquete al paciente, de forma errónea, de alergia al medicamento. Las consecuencias son para el resto de la vida en muchas ocasiones, y esto es especialmente importante en el niño: suponen el uso de fármacos que pueden no ser los de primera elección en el proceso, menos eficaces, más inseguros y además, en el caso de los antibióticos, se facilita la aparición de resistencias a los fármacos alternativos a los de primera elección.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Al recordar los diferentes tipos de reacciones adversas medicamentosas (RAM) destaca que las de tipo alérgico no son las más frecuentes

(Cuadro 4.11.1). Las denominadas *reacciones de tipo A o previsibles*, tienen relación con el mecanismo de acción del medicamento; su aparición es posible en todos los niños tratados; en general son de características leves, dependientes de la dosis y son las más frecuentes. Sin embargo, las *reacciones de tipo B o imprevisibles* dependen de la respuesta del paciente, no están en relación con la dosis, son menos frecuentes y entre ellas se encuentran las reacciones por hipersensibilidad, secundarias a un mecanismo inmunológico (véase cap. 4.7). Aunque existen excepciones, estas reacciones por hipersensibilidad tienen unas características comunes a tener presentes (Cuadro 4.11.2). Si se tienen en cuenta, además de las RAM por mecanismos inmunológicos, las producidas por mecanismos de idiosincrasia e intolerancia según el sumario para el manejo de la hipersensibilidad a fármacos del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología, podrían suponer hasta el 25% del total.

ANTÍGENOS FARMACOLÓGICOS CON CAPACIDAD ALERGÉNICA

Los pacientes se sensibilizan a aquellos fármacos a los que están expuestos y por ello los fármacos implicados en las reacciones adversas van a variar según las pautas terapéuticas en uso. Resulta demostra-

Cuadro 4.11.1. Tipos de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Tipo de reacción	Ejemplo
RAM de tipo A (previsibles)	
Sobredosificación (accidental, deliberada, defectuosa metabolización)	Necrosis hepática por paracetamol
Efectos colaterales	Estreñimiento con codeína
Efectos indirectos	Candidiasis oral con corticoides inhalados
Interacciones medicamentosas	Arritmias cardíacas con la asociación terfenadina/eritromicina
RAM de tipo B (imprevisibles)	
Intolerancia	Acúfenos con aspirina a dosis usuales
Idiosincrasia	Anemia hemolítica por dapsona en el déficit de G6PD
Alérgica	Anafilaxia por penicilina
Pseudoalérgica	Reacciones anafilactoides por medios de contraste

Cuadro 4.11.2. Características de las reacciones adversas a fármacos por hipersensibilidad

- Son distintas de las acciones farmacológicas conocidas
- Existe un contacto previo con el fármaco implicado
- Sus manifestaciones clínicas son compatibles con reacciones alérgicas conocidas
- Son recurrentes ante nuevas exposiciones al alérgeno
- La reacción debe mejorar tras retirar el fármaco
- La reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco
- Es posible la reactividad cruzada con fármacos de estructura química similar

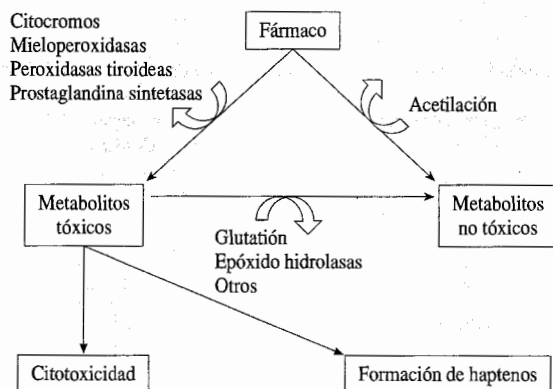


Figura 4.11.1. Alergia y toxicidad por fármacos (Knowles SR, 2000).

tivo comparar dos estudios realizados en nuestro país por el mismo grupo de autores con siete años de diferencia. En 1992 (Añibarro) los medicamentos implicados eran, por orden de frecuencia: sulfamidas, estreptomina y betalactámicos. En 1999 (Martín Muñoz), el 50% eran betalactámicos, un 10%, AAS y sólo en un 9%, sulfamidas.

Teóricamente cualquier fármaco es capaz de dar lugar a una reacción de hipersensibilidad, pero las sustancias de PM inferior a 5.000 daltons tienen escaso valor antigénico, y el sistema inmunológico sólo excepcionalmente responde a sustancias de peso molecular inferior a 1.000 daltons. Los antígenos farmacológicos con capacidad alergénica *per se*, es decir, los que son antígenos completos serían, por ejemplo, las proteínas heterólogas, enzimas y hormonas, capaces de dar lugar a una respuesta mediada por IgE o IgG. La mayoría de fármacos son compuestos de bajo peso molecular, menor de 1.000 daltons. Para poner en marcha una respuesta inmune, suelen ser primero bioactivados durante el proceso de metabolización (Fig. 4.11.1).

Si un fármaco o uno de sus metabolitos no es adecuadamente eliminado, puede causar toxicidad celular directa o dar lugar a una hipersensibilidad mediada inmunológicamente. Estos metabolitos (pro-haptenos) pueden unirse a proteínas o ácidos nucleicos, causando necrosis celular, o produciendo la alteración de un gen, como parte de un efecto directamente tóxico. Pero también pueden actuar uniéndose a macromoléculas como las proteínas séricas, o de las membranas celulares, dando lugar a la formación de grandes moléculas inmunógenas polivalentes, que pueden iniciar una respuesta. Se piensa que muchas de las reacciones de hipersensibilidad frente a antibióticos pueden ocurrir por este mecanismo. Sin embargo, la penicilina actúa como hapteno sin metabolismo previo, por la apertura espontánea del anillo betalactámico y su capacidad de unirse posteriormente a proteínas (Fig. 4.11.2.).

Factores de riesgo dependientes del tratamiento y del paciente

Además de su estructura química y reactividad, influyen otros factores en la capacidad del fármaco para inducir sensibilización y también en el tipo de clínica que presenta el paciente: a) la ruta de administración: la vía parenteral es más inmunógena que la oral, y la aplicación tópica cutánea tiende a favorecer las dermatitis de contacto; b) la dosis e intervalo de administración del medicamento (las dosis moderadas o bajas con intervalos libres, sensibilizan más que las dosis elevadas y sin pausas).

La alergia a fármacos es más frecuente en mujeres (65 al 70% frente al 30 o 35%) que en hombres y también más en adultos que en niños. Pueden influir en el desarrollo de una respuesta alérgica la existencia de enfermedades subyacentes; por ejemplo: las reacciones a trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes de SIDA son de 10 a 50 veces más frecuentes que en otras personas, y podría explicarse por un fenotipo acetilador lento para la N-acetiltransferasa 2 y una deficiencia en glutatión.

Otros polimorfismos enzimáticos podrían participar en la patofisiología de algunas reacciones de hipersensibilidad a fármacos: una sobreexpresión de la enzima clave en la síntesis de los cis-leucotrienos (la ciclooxigenasa) está implicada en el asma inducida por AAS. ¿discute si

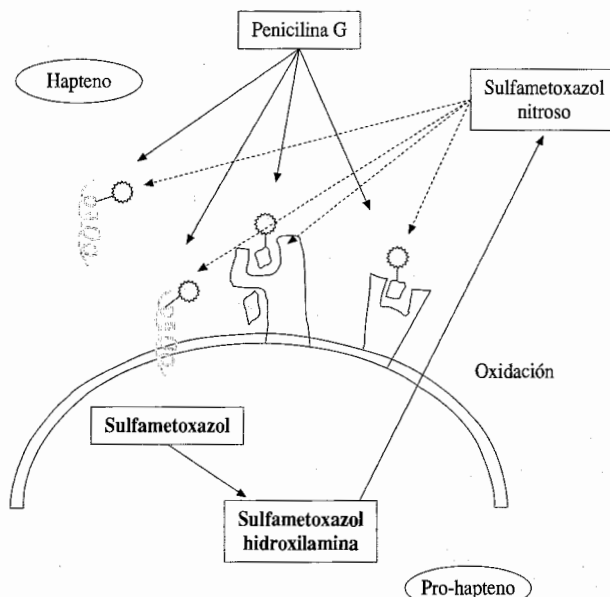


Figura 4.11.2. Mecanismo de hipersensibilidad para penicilina y sulfametoxazol (Pichler WJ, 2004).

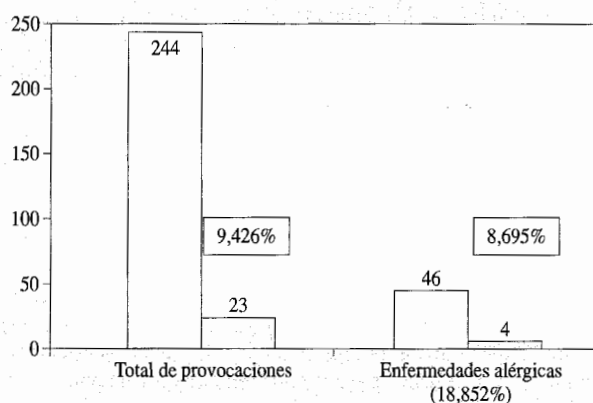


Figura 4.11.3. Resultados de pruebas de provocación a fármacos en un grupo de niños entre 1 mes y 18 años, en relación con la existencia de enfermedades alérgicas bien documentadas.

la constitución atópica favorece la aparición de alergia a medicamentos. En la propia experiencia, los niños que padecen otras enfermedades alérgicas en las pruebas de provocación con el medicamento sospechoso presentan respuestas positivas el 8,70% frente al 9,40% del total de niños (Fig. 4.11.3). Así, la constitución atópica no predispone a las reacciones alérgicas a fármacos, y estos pacientes no presentan reacciones con mayor frecuencia que la población general; pero las reacciones de los atópicos pueden ser más graves una vez se ha desarrollado una respuesta mediada por IgE frente a un fármaco. Quizá la constitución atópica podría predisponer a una mayor cifra de reacciones mediadas por IgE a proteínas, pero no a medicamentos de bajo peso molecular.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

Las reacciones a medicamentos mediadas inmunológicamente presentan un gran polimorfismo clínico, como consecuencia directa de la gran variedad de mecanismos fisiopatológicos implicados en el problema. Esto ha causado también dificultades a la hora de sistematizar estas reac-

Cuadro 4.11.3. Características clínicas de las reacciones idiosincrásicas por fármacos

	<i>Síndrome de hipersensibilidad a fármacos (disfunción multiorgánica)</i>	<i>Lupus inducido por fármacos</i>	<i>Reacción similar a la enfermedad del suero</i>
Tipo de exantema	Exantema morbiliforme Dermatitis exfoliativa Erupciones pustulares Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	No presenta (usualmente)	Exantema Urticaria
Inicio de los síntomas	2-6 semanas	> 2 años	7-14 días
Fiebre	Sí	Inconstante	Sí
Afectación de órganos internos	Sí	Ausente (usualmente)	Ausente
Artralgia	Ausente	Sí	Sí
Linfadenopatías	Sí	Ausentes	Sí

SR Knowles. Lancet 2000; 356 (9241): 1587-91.

ciones por hipersensibilidad, y ha dado lugar a distintas clasificaciones, basadas unas en los mecanismos fisiopatológicos y otras en la cronología de los síntomas. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican cronológicamente según el tiempo pasado desde la administración del medicamento hasta la aparición de los síntomas, lo que es útil para orientar hacia el mecanismo inmune implicado. Según ella las reacciones serían: *inmediatas*: 1-60 minutos desde la administración. *Aceleradas*: 1 a 72 horas desde la administración. *Tardías*: a partir de las 72 horas desde la administración.

La presentación clínica de una reacción de hipersensibilidad dependerá del *tipo de reacción inmunológica* implicada. Si la formación del inmunógeno da lugar a la producción de Ac IgE específicos puede causar una reacción de tipo anafiláctico o urticarial. Por el contrario, si se producen anticuerpos IgG específicos, podrían formarse complejos inmunes, desencadenando un proceso vasculítico, por ejemplo. Los cuatro mecanismos clásicos de reacciones alérgicas de Gell y Coombs pueden aplicarse también a la clasificación de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente frente a fármacos, aunque esta clasificación es más académica que real, ya que muchos de los mecanismos inmunes interaccionan entre sí especialmente entre las reacciones mediadas por células. Todo esto complica la clasificación de las RAM por hipersensibilidad, de forma que muchos autores optan por clasificarlas básicamente en dos grupos: uno incluiría las reacciones inmediatas (mediadas por IgE) y el otro grupo, al resto de reacciones no mediadas por IgE.

Según la clasificación de Gell y Coombs, es posible encuadrar algunos de los tipos de reacción medicamentosa en los distintos mecanismos clásicos de hipersensibilidad, pero aún quedarían como inclasificables una serie de reacciones adversas a fármacos en las que siempre se ha sospechado intervención del sistema inmune. En los últimos años han ido confirmando datos que apoyan el papel de los linfocitos T en algunas reacciones a fármacos que incluyen las erupciones morbiliformes, las erupciones ampollas y el exantema fijo por fármacos. También se han implicado mecanismos inmunes en la inducción de la apoptosis de los queratinocitos que causa la extensa muerte celular de la necrólisis epidérmica tóxica.

Entre esta serie de cuadros clínicos que anteriormente se encuadraban entre los producidos por reacciones de posible mecanismo inmune no bien esclarecido, los conocimientos que se han adquirido acerca de la metabolización de los medicamentos llevaron a S. Knowles, en 2000, a englobar a algunos de ellos en los que denomina "síndromes por metabolitos reactivos", secundarios a una incapacidad (por déficit enzimático, por ejemplo) para eliminar los metabolitos tóxicos en el curso de la metabolización del medicamento. El sistema inmunitario no respondería directamente ante un antígeno "no propio", sino que tan sólo lo haría si esto se asocia a la existencia de una "señal de peligro". Las señales de peligro podrían ser una célula necrótica, o una célula sometida a estrés a causa de la acción de un metabolito reactivo. Estas reacciones, que Knowles denomina idiosincrásicas, comprenden los procesos del Cuadro 4.11.3. No precisan obligadamente de exposición previa al medicamento pero,

cuando se dan en la primera exposición al fármaco, se produce siempre tras un tiempo de administración del medicamento.

La reacción similar a la enfermedad del suero es relativamente frecuente y en la edad pediátrica se ve con mucha frecuencia con el cefaclor (0,024-0,2 casos por tratamiento prescrito) que con otros antibióticos incluidas otras cefalosporinas. En esta reacción, a pesar de su nombre, no se han encontrado inmunocomplejos circulantes ni depósitos de inmunoglobulinas o complemento en el endotelio vascular, y sus características se asemejan más a las reacciones por anticomiciales y sulfamidas, que requieren una bio-transformación previa en niños susceptibles. Se ha descrito también con cefprozil y minociclina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA A FÁRMACOS

Anafilaxia (reacciones tipo I de Gell y Coombs)

La *reacción anafiláctica por fármacos* es la consecuencia de la liberación masiva de mediadores preformados (histamina, tripsina, peroxidasa) en el interior de los mastocitos y basófilos provocada por la unión del fármaco, o por un complejo hapténico formado por él, a la IgE específica, y se mantiene por otros mediadores (leucotrienos, prostaglandinas) que se sintetizan secundariamente a la acción de los primeros. Cuando esta masiva liberación de mediadores no está mediada por IgE, se denomina reacción anafilatoide; clínicamente es indistinguible de una anafilaxia alérgica y puede alcanzar igual gravedad. Clínicamente, la anafilaxia es una reacción que afecta a más de dos órganos o sistemas (urticaria, vómitos y diarreas, o, rinitis, lagrimeo y urticaria, por ejemplo), pero no siempre va a dar lugar a un cuadro de choque anafiláctico (véase cap. 4.9).

El lugar de presentación de una reacción anafiláctica en un niño será, con más facilidad, el domicilio del paciente o la escuela, que un centro sanitario. Cuando una reacción anafiláctica en un niño se produce en un entorno quirúrgico, la causa más frecuente es la alergia al látex. El cuadro clínico suele comenzar con prurito cutáneo seguido de eritema y angioedema con predominio facial y de extremidades, junto a ello se puede presentar dificultad respiratoria por broncoespasmo, o por edema de glotis, en cuyo caso se acompaña de disfonía, hipotensión y pérdida de conocimiento. La urticaria y el angioedema, con ser muy característicos de la reacción anafiláctica, no se presentan al inicio de la reacción más allá de un 10-15% de los casos. Se pueden presentar también síntomas digestivos, como vómitos y diarreas, síntomas cardíacos, como arritmias graves, y neurológicos, como cuadros convulsivos secundarios a hipoxia, o por estimulación directa del sistema nervioso (véase cap. 4.9).

Reacciones citotóxicas (reacciones tipo II de Gell y Coombs)

Una vez la respuesta inmune se ha puesto en marcha y el complemento se ha activado, pueden lesionarse tanto células con antígeno como sin él. Aunque en edades pediátricas son muy poco frecuentes, conviene

Cuadro 4.11.4. Citopenias inmunes inducidas por fármacos

Anemias hemolíticas	Trombocitopenias	Neutropenias
Penicilina	Quinina	Fenotiacinas
Cefalosporinas	Quinidina	Tiouracilos
Quinidina	Paracetamol	Sulfonamidas
Alfa-metildopa	Sulfamidas	Anticonvulsivantes
		Sales de oro
		Propiltiouracilo

saber qué fármacos se han relacionado con los distintos tipos de citopenias, que se resumen en el Cuadro 4.11.4. Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de citopenias y es importante revisar la medicación del paciente y las fechas de inicio del tratamiento con los diferentes fármacos. EL único tratamiento posible es la retirada del medicamento causal.

Reacciones por inmunocomplejos (tipo III de Gell y Coombs)

La *enfermedad del suero* es la más típica de estas reacciones por hipersensibilidad (véase cap. 4.9), destacando más recientemente las globulinas antilinfocíticas, o antitímocito y anticuerpos monoclonales. Los pacientes experimentan un cuadro clínico consistente en fiebre, astenia, linfadenopatías, erupciones cutáneas (preferentemente urticariales, o morbiliformes), artralgias, trastornos gastrointestinales y proteinuria que aparece entre 2 y 21 días de la administración del medicamento (usualmente entre 7 y 10 días). El laboratorio demuestra la existencia de inmunocomplejos circulantes y cifras bajas de las fracciones séricas del complemento C3 y C4. En la *pseudo-enfermedad del suero* por cefaclor y otros fármacos (penicilina, otras cefalosporinas, sulfamidas, hidantoínas, estreptomycin) no se encuentran inmunocomplejos circulantes, los niveles séricos de complemento son normales y no hay afectación renal.

Reacciones mediadas por células (tipo IV de Gell y Coombs)

La *dermatitis alérgica de contacto* representa la más común de las reacciones tardías por hipersensibilidad inducidas por fármacos. Las lesiones cutáneas típicas oscilan desde un leve eritema, a pápulas eritematoedematosas, que acaban siendo vesiculosas y exudativas. La dermatitis de contacto clásica es propia de la edad adulta, sin ser rara en la infancia. La sensibilización inicial tiene lugar típicamente en unos 7-20 días pero, con las exposiciones subsiguientes, las lesiones pueden aparecer tras intervalos de 8-120 horas dependiendo de la sensibilidad del paciente y la intensidad de la exposición. Se han implicado más de 3.000 compuestos distintos en la etiología de las dermatitis de contacto, y entre los fármacos más comunes se encuentran las penicilinas, los anestésicos locales, los antihistamínicos tópicos y la neomicina. Además de los fármacos en sí, los conservantes y excipientes son también capaces de ser causa de alergia de contacto; son sensibilizantes potentes por vía tópica los parabenos, el formaldehído, la etilendiamina, la lanolina y el timerosal.

Exantemas morbiliformes o máculo-papulosis

Se presentan con un amplio abanico de fármacos que incluyen penicilinas, sulfamidas, fenitoína, y antiinflamatorios, entre otros. La patogénesis de estas reacciones no está clara y no siempre recurren con una nueva exposición al fármaco, pero el intervalo entre la exposición al fármaco y la erupción morbiliforme sugiere la implicación de células T. Se han aislado clones de T específicas para penicilinas y para sulfamidas en pacientes con reacciones a esos medicamentos. Clínicamente las lesiones cutáneas son simétricas y consisten en maculopápulas que tienden a confluir; palmas, plantas y cara están preservadas y no hay lesiones urticariales. El exantema recuerda a los de origen vírico. Cuando el paciente se explora en el momento agudo de la reacción es fácil diferenciar las reacciones urticariales y esto es importante porque, en el caso de una reacción urticarial mediada por IgE se debe contraindicar el uso futuro del fármaco, mientras que en una reacción morbiliforme la contraindicación no es absoluta. Aparece entre 4 y 10 días del inicio del tratamiento, pero puede surgir hasta 2 semanas después de interrumpirlo, dura de 1 a 2 semanas y se asocia a prurito y febrícula. Se debe interrumpir el trata-

miento, ya que al inicio no es posible prever si evolucionará a una eritrodermia o una dermatitis exfoliativa.

Eritema multiforme menor

Es una reacción por hipersensibilidad asociada tanto a fármacos como a agentes infecciosos (especialmente virus herpes y *Mycoplasma pneumoniae*). Se calcula que el 50% de los casos pueden ser inducidos por fármacos. El desarrollo de las lesiones se inicia simétricamente por la parte distal de las extremidades, afectando a palmas, plantas, caras dorsales de manos y pies, progresando de forma centrípeta. Las lesiones típicas en diana tienen un centro oscuro y una periferia rosada. El tamaño y la forma son variables. Aparece típicamente 1 ó 2 semanas después de la exposición al fármaco. Se prolonga alrededor de 4 semanas si no hay evolución hacia el eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson).

Eritema multiforme mayor. Síndrome de Stevens-Johnson.

Necrólisis epidérmica tóxica

Se discute si estas tres entidades son variantes de distinta gravedad del eritema multiforme. El primero se caracteriza por lesiones en diana con vesículas y ampollas que afectan a las extremidades y a mucosas. Los fármacos como causa de estas entidades están implicados alrededor del 65% de los casos. En el síndrome de Stevens-Johnson aparecen máculas purpúricas en cara y tronco con una grave afectación de mucosas, acompañándose además de afectación general y fiebre alta. En la necrólisis epidérmica tóxica se asocia también con despegamiento cutáneo. Estas dos entidades se diferencian por la extensión de la descamación cutánea: menos del 10% para el Stevens-Johnson y más del 30% para la necrólisis epidérmica tóxica. Las extensiones entre el 10 y el 30% se consideran síndromes de solapamiento entre ambas entidades (véase cap. 26.2).

Hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y afectación sistémica (DRESS)

Se caracteriza por un exantema morbiliforme confluyente que puede desarrollar una dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatías y distintos grados de afectación visceral. La linfomonocitosis y una eosinofilia franca son datos hematológicos frecuentes. La afectación visceral puede ser hepática, renal, pulmonar, intestinal y también de MO. Los síntomas aparecen usualmente antes de las 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Los fármacos más implicados son los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina) y las sulfamidas.

DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A MEDICAMENTOS

En alergia a fármacos el diagnóstico, sobre todo si es negativo, debe ser siempre de certeza. Es decir, que no se puede decir a unos padres: "seguramente su hijo no es alérgico a la penicilina". Como mínimo se informará que en aquel momento no es alérgico a dicho fármaco, o bien que debe prescindir de él en el futuro. El primer motivo para no practicar una *prueba de provocación* es que se trate de un fármaco del que el niño pueda prescindir de por vida con la total seguridad de que ello no lo va a colocar en una situación de riesgo (por ejemplo, un mucolítico). Cuando un medicamento sea imprescindible, insustituible, o bien exista un gran número de posibilidades de que el niño vaya a necesitarlo a lo largo de su vida, debe hacerse un correcto diagnóstico alergológico, que se basa en cuatro pilares: la historia clínica, pruebas *in vitro*, pruebas *in vivo* y pruebas de provocación. La *historia clínica* servirá para reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas. Debe tener los datos necesarios para: confirmar que la reacción adversa a estudiar es compatible con una reacción por hipersensibilidad; orientar hacia qué tipo de reacción de hipersensibilidad corresponde; descartar otras causas no atribuibles al o a los fármacos sospechosos y para evaluar la indicación del estudio de alergia a medicamentos.

Es necesaria una correcta toma de datos, que dé información acerca de la sintomatología clínica y la relación cronológica de la administración del fármaco, o de los fármacos sospechosos con los síntomas (Cua-

Cuadro 4.11.5. Datos que debe contener la historia clínica de alergia a medicamentos

Nombre comercial y presentación del fármaco implicado
Fármacos que el paciente toma sin prescripción médica
Cuadro clínico que motivó su uso
Sintomatología de la reacción
Intervalos:
– Desde el inicio del tratamiento al comienzo de los síntomas
– Desde la administración de la última dosis a la aparición de los síntomas
Periodicidad de los síntomas
Historia de reacciones previas a otros fármacos

dro 4.11.5), aunque el ingreso pase desapercibido, por ejemplo, en adolescentes a través del beso (Licardi, 2002).

La mayoría de *exámenes complementarios y pruebas diagnósticas* en el estudio de la alergia a fármacos están enfocados a la investigación de reacciones mediadas por IgE. Tanto en las pruebas analíticas como en las pruebas cutáneas para medicamentos, un resultado positivo es muy informativo, pero un resultado negativo se ha de valorar muy cautamente, ya que la información que proporciona se debe interpretar como que no se pueden detectar anticuerpos de tipo IgE frente al medicamento testado, pero no afirmar su inexistencia. Si la historia clínica es sugestiva de una reacción por hipersensibilidad, el paciente (o sus padres) está advertido de las características del estudio y, en su caso, de los posibles riesgos y han firmado su consentimiento, se puede proceder a la realización del estudio diagnóstico. Cuando la familia no está dispuesta a realizar el *estudio completo*, éste no se debería iniciar, ya que la información podría ser errónea.

Pruebas *in vitro* para alergia a medicamentos

Sólo se dispone de técnicas *in vitro* útiles para el diagnóstico de la hipersensibilidad a unos pocos fármacos, y para reacciones mediadas por IgE básicamente. En el resto de las reacciones por hipersensibilidad las técnicas de laboratorio son complejas y no están suficientemente desarrolladas para su uso clínico rutinario. Existen una serie de características de las reacciones alérgicas a medicamentos que crean grandes *dificultades para su diagnóstico en el laboratorio*: mecanismo inmunológico variable para un mismo fármaco; una misma reacción (por ejemplo, una urticaria) puede estar mediada por distintos mecanismos de hipersensibilidad; determinantes antigénicos desconocidos; pueden aparecer determinantes antigénicos nuevos durante el metabolismo del fármaco; dificultades para separar mecanismos inmunológicos y no inmunológicos; falta de información sobre el sistema hapteno-carrier.

En el Cuadro 4.11.6 se resumen los métodos diagnósticos de que se dispone, y en qué tipo de reacciones de hipersensibilidad se usan. Entre los métodos que tratan de demostrar la liberación de mediadores en la reacción tipo I tras ponerlos en contacto con el antígeno, se ha propuesto la prueba de *degranulación de basófilos* (véase cap. 4.7). Una variante es la prueba de *liberación de histamina* y que mide la histamina liberada tras la degranulación de los basófilos, mediante un anticuerpo monoclonal frente a ella, si bien en el diagnóstico de alergia a los fármacos es de poca sensibilidad, especificidad y poco valor predictivo positivo, pero tendría un aceptable interés predictivo negativo. Otro método que demuestra la activación de los basófilos tras el contacto con el alérgeno es el FAST (*flowcytometric basofil activation test*), una prueba de citometría de flujo mediante anticuerpos monoclonales frente a CD45 y CD63 (antígenos de diferenciación que identifican a los basófilos y a éstos una vez activados). Es posible también determinar la producción de sulfido-leucotrienos por los basófilos activados tras estimulación con el fármaco (CAST). Estos métodos combinados con la determinación de IgE específica se han demostrado de utilidad para facilitar el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a penicilina o AINE y pruebas cutáneas negativas.

La prueba más usada es la *determinación de IgE circulante* mediante RAST (*radio-allergo-sorbent-test*) o su variante (CAP-RAST), con una buena correlación clínica, pero disponible con fiabilidad frente a muy pocas sustancias de las implicadas en la alergia a medicamentos:

Cuadro 4.11.6. Pruebas *in vitro* para estudio de la alergia a medicamentos

Reacciones inmediatas (reacciones anafilácticas o anafilactoides)

Demostración de la degranulación de basófilos o mastocitos:

- Test de liberación de histamina
- Test de degranulación de basófilos
- Citometría de flujo (FAST)
- CAST

Demostración de IgE específica:

- RAST, CAP, ELISA

Determinación de mediadores durante la reacción aguda (triptasa)

Mediadas por IgG e IgM

Pruebas de hemaglutinación

Demostración de inmunocomplejos (IC) inducidos por el fármaco

Hipocomplementemia aguda (en el caso de formación de IC)

Mediadas por células

TTL

1) Determinantes antigénicos mayores de la penicilina G y V (el RAST no detecta Ac frente a las cadenas laterales y, por tanto, frente a determinantes antigénicos menores). 2) Amoxicilina. 3) Ampicilina. 4) Cefaclor. 5) Látex. 6) Insulina. 7) Protamina. 8) Quimopapaína. 9) Toxide tetánico. 10) ACTH. 11) Gelatina.

La determinación de *IgE específica* frente a penicilina disminuye a niveles indetectables al año de producida la reacción sospechosa, si no existen otros estímulos antigénicos. Por tanto, hay que ser prudentes al evaluar el resultado de una determinación de IgE sérica que, además, no va a medir la IgE unida a los receptores de mastocitos y basófilos, que es la que pondría en marcha una reacción anafiláctica.

De la *determinación de mediadores* durante una reacción aguda (histamina, triptasa) interesa la *triptasa sérica*, ya que la histamina tiene una vida muy corta y otros mediadores liberados no son exclusivos de los mastocitos como lo es la triptasa (proteasa neutra incluida en los gránulos del mastocito), cuya determinación en una reacción aguda compatible con una reacción anafiláctica o anafilactoides demuestra la degranulación mastocitaria habida, ya que expresa activación mastocitaria reciente. La extracción para la determinación de la triptasa sérica debe realizarse entre 1 y 3 horas después de la reacción, ya que en ese momento es cuando alcanza su pico sérico. Eso restringe su uso al ámbito hospitalario y su mayor utilidad es en el diagnóstico de cuadros sospechosos en el entorno quirúrgico.

Las pruebas para intentar el diagnóstico de laboratorio de las *reacciones mediadas por otras inmunoglobulinas* (IgG, IgM) o por células, son en general complejas, requieren personal muy experimentado en técnicas inmunológicas y no siempre tienen la suficiente reproductibilidad para su uso clínico. Las técnicas de hemaglutinación (test de Coombs) son útiles en el diagnóstico de anemias hemolíticas inducidas por fármacos. El TTL (*test de transformación linfoblástica*) se ha usado para el diagnóstico de reacciones mediadas por células T, aunque en la clínica tiene inconvenientes prácticos. Tendría utilidad para el estudio de reacciones retardadas. En el caso de los betalactámicos se le atribuye una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%. No se encuentra a disposición de todos los laboratorios.

Pruebas cutáneas

Se realizan mediante tres tipos de técnicas: *prick test*, intradermoreacción, test del parche (véase cap. 4.7).

Las reacciones tipo I se estudian mediante *prick test* e intradermoreacción, y son seguras si se realizan en forma apropiada y en circunstancias controladas. Se describieron reacciones graves, incluso letales, con penicilina cuando se utilizó la técnica por primera vez mediante intradermoreacción, pero con *prick test* son muy raras. A pesar de ello, algunos aconsejan realizar las pruebas cutáneas en las mismas condiciones que una prueba de provocación ya que, ante una sensibilización intensa, podrían aparecer reacciones graves. Se discute si es obligado determinar, mediante RAST, la IgE específica frente a un fármaco, previamente a la prueba cutánea, que tiene un *valor predictivo negativo* respecto a la posibilidad de una reacción anafiláctica, importante en algunos fármacos (por ejemplo, respecto a la penicilina). Siempre será útil disponer de

Cuadro 4.11.7. Reacciones alérgicas a fármacos no inmediatas que pueden estudiarse mediante pruebas cutáneas, pruebas de parche o TTL

- Pustulosis aguda generalizada exantemática
- Dermatitis de contacto
- DRESS/HSS (exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome grave de hipersensibilidad con afectación cutánea)
- Eritema multiforme* §
- Erupciones exantemáticas maculopapulares
- Exantema fijo pigmentario#
- Síndrome de Stevens-Johnson* §
- Necrólisis epidérmica tóxica* §
- Urticaria/angioedema de aparición tardía§

*Las pruebas de parche o el TTL se deben usar en primera línea de investigación.

§Las pruebas alérgológicas son a menudo negativas.

#La prueba de parche se debe realizar en la zona previamente afectada.

esta prueba si se recuerdan las implicaciones legales que podría suponer su ausencia ante una posible reacción grave.

Tanto el *prick* test como la intradermorreacción están bien estandarizados respecto a β -lactámicos. Igualmente están establecidas las pautas para anestésicos locales y relajantes musculares, insulina, quimopapaína, estreptocinasa, antisueros heterólogos, toxoide tetánico y látex, pero la negatividad de dichas pruebas no excluye la posibilidad remota de una alergia al fármaco probado, sobre todo si la reacción problema tuvo lugar mucho tiempo antes. Se utilizarán siempre control positivo (histamina 1/100) y negativo (suero fisiológico). En general las pruebas cutáneas son más útiles frente a sustancias de alto peso molecular.

Se deben realizar tras haber llevado a cabo las valoraciones suficientes con controles sanos para asegurar que la concentración usada del fármaco a estudiar no es irritante y pudiera dar un falso positivo. La lectura inmediata estudia reacciones IgE mediadas, pero la lectura tardía de la intradermorreacción puede ser útil para el estudio de reacciones retardadas (exantemas maculopapulares, eritrodermias o eritema multiforme) (Cuadro 4.11.7). Las pruebas mediante parches se han demostrado útiles en las alergias por contacto que pueden verse en edad pediátrica, aunque son más propias del adulto. En general estudian reacciones de tipos III y IV y en la clínica diaria se utilizan para el diagnóstico de las dermatitis por contacto, y las reacciones fotoalérgicas. La respuesta tardía a las pruebas cutáneas frente a betalactámicos no parece verse afectada por el paso del tiempo, como ocurre en el caso de la respuesta inmediata.

Pruebas de provocación

La negatividad de las pruebas cutáneas no descarta totalmente la posibilidad de una alergia medicamentosa. Lo frecuente es la necesidad de una prueba de provocación. Si la reacción que ocasionó la sospecha de alergia a fármacos puso en peligro la vida del paciente, o podría dejar secuelas, no estaría indicado el realizar pruebas de provocación, pero sí de tolerancia a los fármacos alternativos. La prueba de provocación tiene unos *requerimientos mínimos*: espacio físico adyacente a una UCI o unidad de reanimación; presencia de un médico o una enfermera entrenada, durante la prueba; acceso inmediato a un médico experto en reanimación y material necesario para la misma; disponer de una hoja de consentimiento informado, firmada por el paciente, sus padres o tutores, antes de iniciar las pruebas.

Indicaciones de la prueba de provocación. A) Cuando el uso del fármaco problema, o de uno con posible reacción cruzada, sea imprescindible. B) Si prescindir de un grupo de fármacos de "primera línea", sin base clínica, condiciona que el enfermo los pierda para el tratamiento de enfermedades que seguramente va a sufrir a lo largo de su vida. C) Cuando se deba confirmar la tolerancia de una medicación sustitutiva. D) En paciente catalogado de alérgico por pruebas inadecuadas, síntomas vagos o psicofuncionales, siendo la única forma de convencer al paciente de la seguridad de un fármaco necesario. E) Como fase previa a un tratamiento de desensibilización o inducción de tolerancia.

Contraindicaciones del test de provocación. A) El fármaco es imprescindible, sin riesgo para el paciente. B) La reacción alérgica causada por el fármaco pone en peligro la vida del paciente o puede causar secuelas

irreversibles. Así, está contraindicado realizar una prueba de provocación ante una anafilaxia grave, un síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

La primera medida a tomar va a ser la retirada del fármaco o fármacos sospechosos. En cuanto al tratamiento de la reacción se debe realizar según el tipo de reacción (véase cap. 4.8).

Tratamiento en reacciones mediadas por IgE

En el caso de una urticaria aguda (véase cap. 4.9), se recurre a los antihistamínicos. Entre ellos será preferible uno de primera generación por su mayor efecto sedante y, por tanto, mayor eficacia en el tratamiento del prurito. Si la urticaria se acompaña de sintomatología que sugiera la posibilidad de una anafilaxia, la actitud terapéutica debe estar en consonancia con el riesgo potencial de una reacción de este tipo. El punto crucial en el correcto tratamiento de una reacción anafiláctica es el uso precoz de la adrenalina. En el capítulo 4.11 se expuso la pauta terapéutica frente a la anafilaxia. En caso preciso, se utiliza hidrocortisona a 5-10 mg por kg y dosis, ya que este preparado no requiere el paso de metabolización hepática que precisa una prednisona, por ejemplo, y su inicio de acción es más rápido.

En cuanto al uso futuro del fármaco si éste es imprescindible para el paciente, existe la posibilidad de realizar una *pauta de desensibilización*. Se trata de someter al paciente a un proceso por el cual se trata de inducir una tolerancia inmunológica frente a un antígeno para el cual existen anticuerpos IgE (véase cap. 4.8). En el caso de desensibilización rápida frente a fármacos, se administran dosis crecientes, de forma progresiva durante varias horas hasta conseguir una administración segura del fármaco. Se ha demostrado también de utilidad en el tratamiento de algunas reacciones no mediadas por IgE, como las reacciones por AAS o frente a sulfamidas (en pacientes afectados de SIDA con reacciones maculopapulares tardías). Se debe realizar con recursos adecuados para responder ante una reacción grave y por personal entrenado. Está contraindicada en reacciones cutáneas graves exfoliativas (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) en las que una nueva administración del fármaco pondría en peligro la vida del paciente.

Tratamiento en reacciones no mediadas por IgE

En las reacciones de tipo citotóxico el único tratamiento válido es la retirada del fármaco causal, y también en las enfermedades por inmunocomplejos. En este caso los AINE y los corticoides sistémicos pueden ser útiles para el control de los síntomas. En las dermatitis de contacto, además de evitar el agente causal y los productos químicamente relacionados o que tengan reactividad cruzada, los corticoides tópicos de potencia media o incluso alta serán de utilidad en el tratamiento de las lesiones agudas, aunque se debe recordar que, en el caso de existencia de flictenas, no van a penetrar y será preciso recurrir a la vía sistémica. En los exantemas morbiliformes, los antihistamínicos no serán de utilidad dada la ausencia de implicación del mastocito, pero pueden aliviar el prurito. El uso de corticoides en el síndrome de Stevens-Johnson está controvertido, ya que en algunos casos se ha asociado a una recuperación más lenta; de cualquier modo, el tratamiento debe ajustarse a los síntomas más relevantes: los antihistamínicos serán útiles para controlar el prurito, las pápulas y placas deben tratarse con esteroides tópicos que, sin embargo, no se deben aplicar en las zonas descamadas. Las lesiones oculares requerirán el concurso del oftalmólogo. En la necrólisis epidérmica tóxica se ha recomendado el uso de corticoides y, más recientemente, con resultados contradictorios, inmunosupresores como la ciclosporina y la ciclofosfamida, y también gammaglobulina EV a dosis altas (2 g por kilo de peso) con resultados más esperanzadores, que parece actuar inhibiendo la apoptosis, que puede ser iniciada por la interacción de receptores de muerte en la superficie celular conocidos por Fas (CD95) y sus ligandos FasL (CD95L). La asistencia a estos enfermos debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos, o de grandes quemados, y será multidisciplinaria.

Tratamientos alternativos y reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre fármacos puede estar o no mediada por mecanismos inmunológicos. En el caso de que así sea, ello se explica por la existencia de determinantes antigénicos comunes entre los medicamentos con reacción cruzada. En el caso de que los compuestos causen reacciones por hipersensibilidad no alérgica se explica porque tienen características farmacológicas comunes, como ocurre con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 por los antiinflamatorios no esteroideos, o la capacidad de los relajantes musculares de liberar histamina por un mecanismo no inmunológico. En la edad pediátrica reviste un especial interés la reactividad cruzada entre antibióticos betalactámicos, que son los medicamentos causantes de reacciones alérgicas con mayor frecuencia. El 95% de la penicilina administrada se conjuga con proteínas a través del anillo β -lactámico, formando el grupo bencil-peniciloil, que se conoce como el determinante antigénico mayor de la penicilina. Otros derivados de la penicilina se forman en pequeña cantidad y pueden ser reconocidos por pacientes alérgicos a la penicilina; son los determinantes menores y constituyen aproximadamente el 5%.

El grado de reactividad cruzada entre la penicilina y las penicilinas semisintéticas es lo suficientemente importante como para evitar su administración en los pacientes que presentan pruebas cutáneas positivas a penicilina. Dado el desuso en que han caído las formas clásicas de administración parenteral de la penicilina, el problema de la reactividad cruzada se centra entre las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) y las cefalosporinas y los otros grupos de β -lactámicos (monolactamos, carbapenémicos, clavámicos). Como norma general se acepta que la reactividad cruzada es alta entre las penicilinas y los carbapenémicos (imipenem), menor entre las penicilinas y las cefalosporinas y menor aún entre las penicilinas y los monolactamos (aztreonam). La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas se estima en un 10% con las de primera generación, y entre un 1-3% con las de tercera generación. Esta reactividad cruzada se ve influenciada por varios factores, especialmente por la estructura química de las cadenas laterales; por ejemplo, estas cadenas son idénticas entre la amoxicilina y el cefadroxilo. La existencia de pruebas cutáneas negativas frente a cefalosporinas en pacientes con alergia IgE mediada a penicilinas es un indicador de tolerancia.

Otros grupos farmacológicos tienen también reactividad cruzada, como algunas cefalosporinas entre sí, por ejemplo. Baste recordar que, en otro grupo de fármacos importante para el pediatra como son los anti-comiciales, existe reactividad cruzada entre fenitofina, fenobarbital y carbamazepina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanca M, Torres MJ. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. *Allergol et Immunopathol* 2003; 31: 103.
- De Juan Martín F et al. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con gammaglobulina endovenosa. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 370-1.
- Demoly P. Classification and Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 345-56.
- Gamboa PM. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 278.
- Giner MT, Sierra JJ. Alergia a fármacos. En: Martín Mateos MA. Tratado de alergia pediátrica. Madrid: Ergon, 2002.
- Gruchalla RS. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (6 pt 2): s637.
- Impicciatore P et al. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77.
- Knowles SR. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356 (9241): 1587.
- Lee Joyce M, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762-6.
- Licardi G, Gilder JA, D'Amato M et al. Drug allergy transmitted by passionate kissing. *Lancet* 2002; 359: 1700.
- Martín Muñoz F. Evaluation of drug related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Immunol* 1999; 9: 172-7.
- McKenna JK. Dermatologic drugs reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 399-424.
- Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 373-97.
- Pumprey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144.
- Sanz ML. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 58.
- Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000; 320: 1441.
- Wolcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 357-71.

4.12 Enfermedades autoinmunes y reumáticas

M.A. Martín-Mateos, M. Cruz-Hernández

La mayor atención actual a esta patología se justifica por el aumento de los trastornos por hipersensibilidad inmune y de sus mejores posibilidades diagnósticas dentro de su amplio polimorfismo clínico, que va desde exantemas diversos hasta fiebre prolongada, pasando por poliartitis y lesiones viscerales muy variadas, sin faltar formas genuinas de la edad pediátrica, como el lupus eritematoso neonatal. El término de "colagenosis" es utilizado a veces, todavía, por su concisión, si bien no define todos los procesos que acontecen en este grupo, que se designan mejor como: *enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo*, enfermedades

no congénitas del tejido conectivo, conectivitis, conectivopatías o, simplemente, *enfermedades reumáticas*. El concepto comprende un grupo de enfermedades inflamatorias y adquiridas del tejido conectivo, de evolución crónica o recidivante, sintomatología polimorfa, patogenia autoinmune y etiología desconocida.

Autoinmunidad. De manera elemental se refiere a la producción de autoanticuerpos frente a los propios antígenos de diversos tejidos, unas veces de forma difusa y otras, más selectivas en un determinado órgano, como la glándula del tiroides o la sinovial de las articulaciones. Los anticuerpos se dirigen en especial frente al ADN celular y, de forma paralela, existe una activación policlonal de los linfocitos B, productores de anticuerpos, cuya expresión más elemental es la hipergammaglobulinemia. Se pierde la tolerancia a los propios antígenos y se produce una respuesta anormal frente a los extraños, sean virus, bacterias o nutrientes. La deficiente apoptosis facilita el proceso y diversos escalones de la red inmunológica, desde los macrófagos a los linfocitos.

La artritis idiopática juvenil (AIJ), el lupus eritematoso diseminado (LES) y las otras enfermedades revisadas en los siguientes capítulos, presentan como sustrato patológico principal un trastorno inflamatorio, similar al conocido en algunas afecciones infecciosas.

PATOGENIA GENERAL DE LA AUTOINMUNIDAD

En las afecciones más genuinas de este grupo el hallazgo de un agente infeccioso no ha sido concluyente, pero sí la *patogenia inmune* de los trastornos, con participación de varios tipos de reacción inmunológica: las reacciones tipo II (citotóxica) justifican, por ejemplo, la frecuente anemia hemolítica; las de tipo III (inmunocomplejos) intervienen en el LES y diversas vasculitis; las de tipo IV (hipersensibilidad tardía mediada por células T) provocan polimiositis y vasculitis granulomatosa. La inflamación afectará de forma diferente a los distintos órganos, lo que permite todavía diferenciar enfermedades tan diversas clínicamente como la AIJ o el LES. Será común a todas ellas la liberación de sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, anafilotoxina, bradicinina, calicreína, prostaglandinas, leucotrienos), que producen aumento de la permeabilidad vascular. Las células que intervienen en la inflamación (neutrófilos, macrófagos) liberan, a su vez, una serie de enzimas degradativas que producen una mayor lesión de los tejidos afectados. Se trata de colagenasas, proteasas, elastasa o la catépsina B, que degradan los proteoglicanos. Las integrinas (véase cap. 4.1) se unen con los receptores endoteliales y moléculas de adhesión de mucosas y vasculares. Pueden ser inhibidas farmacológicamente. Las diversas enzimas justifican, por una parte, los trastornos destructivos tisulares propios de estas enfermedades. Al mismo tiempo, *cierran el círculo vicioso de la inflamación*, en cuanto provocan la producción de nuevos factores inflamatorios, como algunos componentes del complemento y los cinógenos plasmáticos.

En cada cuadro patológico serán citados más aspectos inmunológicos, pero también todos tienen una *predisposición genética*, que favorece la disregulación inmunológica traducida por la producción de autoanticuerpos y un marcado exceso de las citocinas que favorecen el especial trastorno inmunológico y, al final, la inflamación (interferones, IL-2, IL-6). En el caso de las vasculitis, el órgano diana es el endotelio de los vasos, de distinto tamaño según la enfermedad. En las enfermedades musculares serán los miocitos.

En obligada síntesis, ocurre una *pérdida de la inmunoregulación*. Esta disregulación de la trama inmunitaria implica a varios factores, algunos sólo hipotéticos y, en parte, complementarios. Destacan, lógicamente, como principales los *factores inmunológicos*. Se pueden puntualizar algunos hechos: a) *falta de selección* o eliminación de los linfocitos inmaduros que, en vez de realizar la misión primordial defensiva de los linfocitos maduros (procedentes del timo, médula ósea y bazo), reaccionan contra los elementos propios del organismo; b) *anomalía de la inactivación*: el linfocito en vías de desarrollo quedaría en anergia permanente pero, al no ser destruido, puede ponerse en acción al unir sus receptores con un contrarreceptor del mismo organismo; c) *fallo de las células supresoras*: en condiciones normales, los linfocitos supresores mantienen un control de las otras células T y B. Una deficiencia les dejaría libres para ser autorreactivas, lo que puede suceder a nivel de sus linfocinas, como es la falta de interleucina-2 en el LES; d) *desequilibrio de la red inmunológica*: de modo que el proceso autoinmune existiría siempre, incluso en el niño o adulto normal, sufriendo un desbalance por factores externos conocidos o idiopáticos. Así se justifican algunos problemas clínicos paradójicos, como la inmunodeficiencia con candidiasis mucocutánea crónica y endocrinopatía múltiple autoinmune, pero sin evidencia de anticuerpos ni déficit de las pruebas cutáneas; e) *antígenos secuestrados*: esta atractiva teoría no se acepta hoy al no haber podido encontrar argumentos evidentes; al contrario, parece demostrado que el sistema inmune puede neutralizar todos los antígenos que caen en su red.

Factores externos

Muchas enfermedades autoinmunes comienzan a partir de una infección o bien el proceso infeccioso parece desencadenar los brotes sucesivos. Actualmente se conoce que esto sucedería a través de varios mecanismos:

a) *Mimetismo molecular*. Ciertos virus (enterovirus, adenovirus) y gérmenes (*Mycoplasma* y otros) experimentan una adaptación evolutiva gracias a la cual presentan una composición parecida o igual a la propia de los antígenos del ser humano. De esta manera confunden a su sistema inmune, que estaba diseñado para neutralizar a los citados

agentes patológicos externos y ahora lo hará frente a sus propias estructuras. Por ejemplo, la lesión endocárdica en la fiebre reumática se puede deber a una reacción cruzada entre un componente de la proteína M de la pared celular del estreptococo hemolítico y la miosina del corazón. O bien, algunos adenovirus tienen una secuencia de aminoácidos similar a la proteína básica de la mielina, que es alterada en la esclerosis múltiple.

- b) *Superantígenos*. Son componentes antigénicos capaces de activar las células T para que actúen en sitios distintos de los que corresponden a los antígenos habituales. La enterotoxina B del estafilococo, como ejemplo de superantígeno, tiene una acción mucho más intensa y difusa de la habitual. Las células T autoinmunitarias activadas por estos superantígenos pueden, por ejemplo, atacar las articulaciones y proliferar en la sinovial.
- c) *Transferencia genómica*. El genoma del virus pasa al núcleo de la célula inmune, haciéndole cambiar en sus funciones normales (Oldstone).
- d) *Estrés*. Hace mucho tiempo que los clínicos asociaron las situaciones de estrés, la ansiedad y otros diversos estados emocionales, con la aparición de los procesos autoinmunes y sus recaídas, lo mismo que en la hipersensibilidad alérgica. Como se sabe, el estrés y las emociones actúan a lo largo de un complejo eje, que va desde el córtex a los órganos diana, pasando por el hipotálamo, la glándula pineal y la hipófisis. La liberación de ACTH estimula las cápsulas suprarrenales, con una acción que puede ser contrapuesta: el aumento de glucocorticoides frena la inflamación, pero también puede estimular la actividad fagocitaria y de otras funciones inmunes en el órgano que sufre la agresión. Interesan los estudios sobre la *melatonina*, como hormona pineal antiestrés y su relación con las endorfinas.
- e) *Fármacos y tóxicos*. Su papel no puede olvidarse. El lupus producido por hidantoínas y otros fármacos y las hipótesis sobre la enfermedad de Kawasaki recuerdan el interés de considerar estos factores exógenos, con el dato reciente y, tal vez exagerado, de la patología autoinmune por los implantes de silicona en la mama, trastorno que para algunos podría pasar, a través de la secreción láctea, a los hijos.

Factores endógenos

Genética e inmunidad están íntimamente unidas, tanto en la fisiología como en la patología. En la justificación patogénica de la autoinmunidad destaca esta estrecha interrelación, pero se suma un tercer factor endógeno peculiar: la intervención de las hormonas y, en especial, de los estrógenos.

Papel de los estrógenos. Si el 5% de la población adulta padece enfermedades autoinmunes, las dos terceras partes ocurren en el sexo femenino. Los *estrógenos* son los responsables en cuanto estimulan una secuencia de ADN que, a su vez, actúa sobre unos genes próximos, aumentando la síntesis de *interferón gamma*, de reconocida importancia en estos trastornos.

Inmunodeficiencia previa. Es admitida como otro factor predisponente, en especial el déficit de IgA, pero también la deficiencia de IL-2 (lupus) del complemento y otras inmunodeficiencias.

Genética. Supera en importancia a los anteriores elementos patogénicos y, concretamente, todo lo referente al sistema HLA. Por ejemplo, la AIJ es más frecuente en niños y adolescentes con el sistema HLA DR4 (forma seropositiva, tipo adulto), mientras los que tienen HLA B27 presentan el cuadro pauciarticular tardío, lo mismo que la espondiloartritis anquilopoyética. En cambio, la AIJ pauciarticular precoz con uveítis y ANA positivos predomina en los DR 5, 6 y 8.

En condiciones normales, las moléculas HLA, situadas en la superficie de las células y regidas por genes del cromosoma 6, se unen al agente patógeno para ofrecerlo a las células T y seguir el proceso inmunológico. Sin embargo, debido al mecanismo de mimetismo en los pacientes con enfermedades autoinmunes, se pone así en marcha una cascada inmune anómala. En ocasiones, ha podido ser determinada con exactitud la composición de la molécula HLA que interviene en la autoinmunidad.

Predisposición genética + factores ambientales

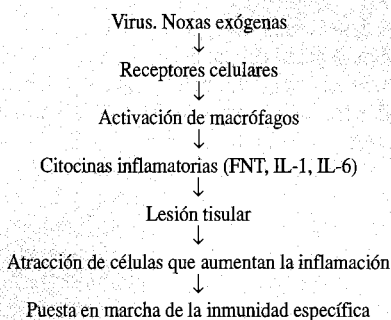


Figura 4.12.1. Primeras fases de la patología autoinmune.

Proceso inflamatorio inicial en terreno genéticamente predispuesto

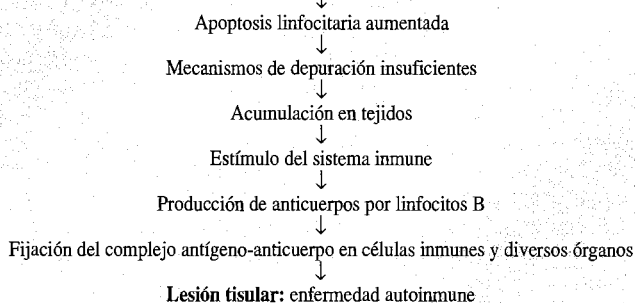


Figura 4.12.2. Esquema fisiopatológico avanzado en la reacción autoinmune.

FISIOPATOLOGÍA DE LA AUTOINMUNIDAD

Los linfocitos T son los elementos principales como en todo proceso inmune. Sucesivamente deben ir cumpliendo los siguientes cometidos: a) atravesar los vasos sanguíneos; b) pasar desde los órganos inmunes (médula, bazo, timo) a los sistemas que sufrieron el trastorno autoinmune, circulando unidos a las inmunoglobulinas. Éstas tienen unos contrarreceptores que se adhieren a los linfocitos T como una pieza de velcro, una vez que han quedado disponibles gracias al INF gamma y otras citocinas, que son producidas precisamente por el estrés y las infecciones virales. Por ello, la administración de interferón gamma agrava la AIJ, mientras el beta la mejora. Dado el papel del estrés, es lógica la involuación del hipotálamo e hipófisis, de tanta importancia en los procesos inmunes, sean de hipersensibilidad como de inmunodeficiencia. Una vez unidos el receptor y el contrarreceptor, los linfocitos T producen *proteasas*. Gracias a ellas, como a sus cambios morfológicos, pueden atravesar las distintas barreras biológicas, como la sinovial, produciendo finalmente la *lesión orgánica* propia del proceso autoinmune. De nuevo intervienen el INFγ, el FNT y la linfotóxina, aparte de otros factores, para lesionar el tejido afectado en la enfermedad, en brotes sucesivos y progresivos.

El resultado es una *inflamación crónica* en que los macrófagos tienen, además, el papel de aceleradores de la agresión, pero los protagonistas son los linfocitos T. En cambio los anticuerpos son más bien testigos del proceso patológico. En algunos casos se tratará de un *complejo inmune*: unión del autoantígeno con el anticuerpo y el complemento. Estos inmunocomplejos tienen especial apetencia por los vasos. A pesar de lo dicho los anticuerpos, si bien no afectan los tejidos, sí pueden lesionar los elementos celulares, dando lugar a la citada anemia hemolítica, pero también la trombocitopenia o neutropenia autoinmune.

En condiciones normales las citocinas mencionadas previamente llegan hasta el *sistema neuroendocrino*: otro punto a considerar. La respuesta es la producción de cortisol. Una misión de esta hormona vital es apagar o modular la actividad inmunológica humoral y celular. Todos los

Cuadro 4.12.1. Conectivopatías autoinmunes adquiridas en pediatría (colagenosis)

Formas clásicas	Otros procesos
Fiebre reumática	"Reumatoides" secundarios o artritis reactivas (<i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i>)
Artritis idiopática juvenil (75-80%) Forma de aparición sistémica (Still) Poliartritis seronegativa	Formas frustradas Subsepsis hiperérgica (Wissler-Franconi), no aceptada hoy Nódulos subcutáneos reumáticos aislados Formas con elevación de ASTO Reumatismo palindrómico
Lupus eritematoso (5-10%) Forma sistémica visceral grave Forma diseminada subaguda típica Formas leves localizadas	Lupus eritematoso secundario a fármacos Recién nacidos de madres afectadas de lupus
Dermatomiositis (5%) Polimiositis Dermatomiositis Poiquilodermatomiositis	Dermatomiositis asociada a neoplasias Calcinosis cutáneo-muscular Dermatomiositis ganglionar Polimiositis asociada a síndrome de Sjögren
Esclerodermia (3%) Esclerosis sistémica progresiva (síndrome CREST) Acroesclerosis Esclerodermia localizada Fascitis eosinofílica	Esclerodermatomiositis Esclerodermia cutánea lineal Morfea (esclerodermia localizada en placas y gutata) Esclerodermia cutánea con hemiatrofia Fascitis difusa con eosinofilia
Vasculitis (2%) Poliarteritis o periarteritis nudosa Poliarteritis infantil Poliarteritis nudosa cutánea Enfermedad de Kawasaki	Vasculitis por hipersensibilidad: Enfermedad del suero Púrpura de Schönlein-Henoch Asociadas a conectivopatías Granulomatosis de Wegener y Churg-Strauss Arteritis de células gigantes: Arteritis temporal Arteritis de Takayasu Vasculitis del sistema nervioso central Tromboangiitis obliterante Enfermedad de Behçet Vasculitis hipocomplementémica Púrpura trombocitopénica trombótica Síndrome de Goodpasture
Espondiloartropatías (3%) Espondilitis anquilopoyética (anquilosante)	Artritis reactivas Enfermedad de Reiter Poliartritis crónica psoriásica Poliartritis en las enteropatías inflamatorias crónicas (Crohn)
Otras colagenosis Conectivopatía mixta	Síndrome de Hughes-Harris (antifosfolípido) Síndrome de Sjögren Paniculitis recidivante no supurativa (Weber-Christian) Eritema nudoso idiopático Policondritis recidivante Fiebre mediterránea familiar Sarcoidosis Fibromialgia

En la frecuencia media no han sido incluidas la fiebre reumática, la enfermedad de Kawasaki y los procesos atípicos.

factores que perturben este eje neuroendocrino (véase cap. 23.27 sobre patología del hipotálamo) facilitarán igualmente la patología autoinmune. En los esquemas de las Figuras 4.12.1 y 4.12.2 se resumen los principales factores que justifican la fisiopatología de la autoinmunidad de acuerdo con los conceptos más admitidos.

El resultado de esta cascada patogénica, no siempre será la aparición de una enfermedad autoinmune organoespecífica (tiroiditis, por ejem-



Figura 4.12.3. Aspectos clínicos de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. A) Enfermedad de Kawasaki (descamación distal en dedos de la mano). B) Queilitis y glositis en la enfermedad de Kawasaki. C) Hiperemia conjuntival en el mismo síndrome. D) Afectación facial, cutánea y articular en la dermatomiositis. E) Lesiones perioculares típicas en la dermatomiositis. F) Afectación general en la dermatomiositis avanzada. G) Eritema nudoso idiopático (25-30% de los casos). H) Afectación articular periférica en el LES. I) Aftas bucales extensas en el síndrome de Behçet.

plo), o bien generalizada, como el LES y otras expuestas en esta obra (cirrosis, hepatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, insulinodependiente). También puede tratarse de trastornos autoinmunes transitorios: positividad de ANA sin enfermedad autoinmune; a veces, como *testigo* de otras afecciones e, incluso, como una manifestación *fisiológica*, es decir, una de las actividades normales de la compleja red inmunitaria: sólo el desequilibrio mencionado antes le daría el rango patológico. En resumen, se admite una predisposición genética (HLA) y una especial respuesta, sea ante diversas infecciones que actúan como superantígenos, sea por similitud entre la molécula extraña y las propias moléculas de los órganos del paciente, lo que provoca la reacción inmune, sobre todo de las células T.

CLASIFICACIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD

El Cuadro 4.12.1 ofrece una *sistemática personal actualizada*. Distingue en primer lugar la enfermedad reumática de causa mejor conocida, la fiebre reumática. En todas las demás entidades están colocadas en la columna de la izquierda las formas más clásicas y, en la derecha, los procesos afines o más recientes. Estudiada aparte, la fiebre reumática y en los capítulos siguientes la artritis crónica juvenil, el lupus eritematoso, la dermatomiositis y las vasculitis, como el síndrome de Schönlein-Henoch, son revisadas a continuación las pocas restantes de etiología desconocida, así como los aspectos generales, prestando atención a los conceptos de mayor interés en la edad pediátrica. Esta *visión de conjunto* puede ayudar a la mejor comprensión del problema.

En cuanto a frecuencia relativa está, en primer lugar, la artritis crónica infanto-juvenil (75-80%), seguida por el lupus eritematoso (5-10%),

dermatomiositis (5%), esclerodermia (3%), espondiloartropatías (3%) y vasculitis (2%), dejando aparte la enfermedad de Kawasaki (véase cap. 4.14).

SEMIOLOGÍA

No sorprende, por los fundamentos etiopatogénicos, que la *sintomatología de las enfermedades autoinmunes o reumáticas* sea polimorfa (Fig. 4.12.3). Sin embargo, una vez evolucionadas suelen ofrecer un síndrome bastante evocador, si bien ningún síntoma por sí sólo es patognomónico, como se señala a continuación: la *artralgia*, tan característica de la AIJ, también aparece con especial relieve en el LES, la dermatomiositis y la esclerodermia, pero el pediatra sabe bien que se observa en infecciones diversas, traumatismos, osteopatías constitucionales e incluso en el hipotiroidismo; el *exantema* de la dermatomiositis o del lupus es de gran relieve clínico pero es frecuente en la AIJ, lo mismo que en numerosas enfermedades exantemáticas (véanse caps. 6.1 y 6.2); la *debilidad muscular* caracteriza a las enfermedades musculares inflamatorias, pero el diagnóstico diferencial incluye las miopatías y otras causas del niño hipotónico (véanse caps. 24.6 y 24.7); el dolor es síntoma casi inseparable de la AIJ y de todas las enfermedades reumáticas con artritis o entesitis, pero su enfoque diagnóstico, limitándose al aparato locomotor, va desde las infecciones osteoarticulares y los traumatismos hasta las osteocondritis, displasias esqueléticas y procesos hemato-oncológicos. Así se podría continuar advirtiendo acerca de la necesidad de valorar con cuidado otras manifestaciones de la autoinmunidad y reumatología pediátrica, sean clínicas (uveítis, glositis, queilitis, aftas bucales, eritema nudoso, bocio, pérdida de peso, diarrea, hiper-

tensión arterial o pulmonar) o analíticas (leucopenia, plaquetopenia, aumento de la eritrosedimentación) o de los métodos diagnósticos de imagen (derrame pericárdico).

Valoración de las pruebas de laboratorio

Son muy numerosas las que se pueden solicitar para la confirmación del diagnóstico, si bien su significado es variable.

Hemograma. Es frecuente la anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Cuando se presentan asociadas obligan a descartar una pancitopenia, por ejemplo, como forma de comienzo de una afección hematológica maligna, en especial la leucemia. La eritrosedimentación es un dato clásico, que todavía tiene valor; su elevación traduce la disgamaglobulinemia y advierte sobre la actividad de proceso autoinmune o reumático, siendo en general mucho más alta que en las infecciones, excluido el kala-azar infantil.

Lacto-deshidrogenasa. El aumento marcado de esta enzima (LDH) es más propio de las neoplasias.

Anticuerpos. El mayor interés está en los antinucleares (ANA). Su estudio es obligado ante la sospecha de un trastorno de este tipo, pero pueden encontrarse en otras enfermedades e incluso en niños aparentemente sanos. Según los antígenos del núcleo celular a los que van dirigidos, apoyan un determinado diagnóstico: ANA, anti Sm en el LES, pero en el inducido por fármacos se trata de ANA-histona; ANA Scl en la esclerodermia, ANA Pm-Scl en la dermatomiositis, ANA-ribonucleoproteína en la enfermedad mixta del tejido conectivo; ANA La/SS B en la enfermedad de Sjögren y ANA Ro-SSA en la misma enfermedad de Sjögren pero, asimismo, en el bloqueo cardíaco congénito, entre otros procesos del grupo. En general es anormal un título de ANA igual o mayor de 1:80.

Además de la cifra de ANA, también se recibe información sobre el aspecto cualitativo, teniendo en cuenta la apariencia de las células en las técnicas de inmunofluorescencia. El patrón en anillo o periférico es el propio del antígeno ADN, tal como se encuentra, por ejemplo, en el LES, si bien en éste se observa igualmente el patrón homogéneo difuso o relacionado con la nucleoproteína histona. El patrón granular o moteado corresponde al antígeno extraíble del núcleo ENA y al antígeno ribonucleoproteico (RNP). Tiene dos subtipos ya mencionados: Sm del LES, RNP de la esclerodermia (en ésta también se puede observar el patrón nucleolar del antígeno ARN), SS-A (Ro) del síndrome de Sjögren, etc. Los anticuerpos ANCA significan anticitoplasma de basófilos y son propios de las vasculitis. Los AAC (anticardiolipina), AAFC (antifosfolípido) y AL o LAC (anticoagulante lúpico) son propios del síndrome antifosfolípido.

Otros métodos de estudio. Por lo apuntado, tanto en la fisiopatología como en la clínica, es lógico tener que recurrir a exámenes diagnósticos complementarios de la más variada naturaleza, como pueden ser pruebas electrofisiológicas (ECG, EEG, EMG) o de imagen (ecocardiografía, radiografías diversas, RM) hasta llegar a la biopsia, por ejemplo, en dermatomiositis, miositis inflamatorias y vasculitis.

También pueden interesar las pruebas funcionales referentes a los órganos afectados, por ejemplo, el tiroides. La tiroiditis autoinmune ha sido descrita en asociación con urticaria crónica. El último escalón puede ser la nueva genética por su importancia en la patogenia y por la interrelación con procesos genéticos, que tanto motivan inmunodeficiencia como autoinmunidad. El síndrome de DiGeorge es uno más.

PANORAMA PREVIO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES O REUMÁTICAS

Aunque en su mayoría van a ser detalladas en otros capítulos, parece de interés ofrecer antes una visión global, para dar idea de la complejidad del tema, pero también para mostrar unas pistas iniciales que ayuden, tanto al estudio como a la orientación de cada paciente. Se trata más bien de unas definiciones.

Artritis idiopática juvenil

Es una de las enfermedades reumáticas más conocidas y causa importante de discapacidad física en la edad pediátrica. Aparece, por definición, antes de los 16 años de edad, mostrando artritis en una o varias articulaciones, con una duración superior a las 6 semanas, pudiendo manifestarse como forma poliarticular, pauciarticular o de tipo sistémico (véase cap. 4.13).

Espondilitis anquilosante. Es la espondiloartropatía más conocida. Se utiliza el término de "artritis asociada a entesitis", o sea, inflamación de los puntos de unión al hueso de los ligamentos, cápsulas, tendones y fascias. Aparte queda la artritis psoriásica. A pesar de su denominación, la afectación propiamente de espondilitis es tardía, comenzando por las articulaciones de las extremidades, antes las piernas que los brazos. En este grupo se incluye también la artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal y las artritis reactivas, consecutivas a infecciones gastrointestinales o de las vías urinarias. En las últimas se sitúa el *síndrome de Reiter*: conjuntivitis, uretitis y artritis.

Lupus eritematoso sistémico o diseminado. Es una enfermedad autoinmune muy característica con autoanticuerpos que producen lesión en la piel, riñón, SN y sistema hematopoyético.

Lupus neonatal. Es propio de RN de madres afectas de LES. Suele presentar una lesión cutánea de tipo lúpico, pero transitoria. Lo más alarmante es la asociación con bloqueo cardíaco congénito.

Dermatomiositis. Interesa en pediatría la llamada dermatomiositis juvenil, que es una miopatía inflamatoria. Se debe a una vasculopatía sistémica, que produce síntomas típicos en la piel y otros propios de miositis. La positividad del antígeno HLA-DQA1*0501 indica la predisposición genética, como en todos estos procesos autoinmunes (véase cap. 4.16).

Enfermedad de Kawasaki. Es una vasculitis aguda febril propia de la infancia, conocida inicialmente como "síndrome mucocutáneo ganglionar". Anatómicamente es similar a la periarteritis nodosa infantil. Afecta preferentemente a los vasos de tamaño medio y, de forma especial, a las arterias coronarias (véase cap. 4.14).

Púrpura de Schönlein-Henoch. Vasculitis de pequeños vasos, con el típico exantema purpúrico ortostático y riesgo de lesión renal. A veces comienza con dolor abdominal. En pediatría es habitual estudiarla entre las púrpuras vasculares (véase cap. 18.11).

Otras vasculitis sistémicas. Incluyen la periarteritis nudosa y la enfermedad de Churg-Strauss (véase cap. 4.17).

Síndromes de Sjögren y Behçet. Véase en texto más adelante.

Enfermedad de Takayasu. Es una vasculitis crónica de los vasos grandes (véase cap. 4.17).

Granulomatosis de Wegener. Es otra vasculitis, en que se afectan los riñones y sobre todo las vías aéreas, produciendo granulomas necrosantes (véase cap. 4.17).

Síndrome de CREST. Asocia esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, telangiectasias y calcinosis (véase más adelante).

Preesclerodermia. Se suele denominar así la asociación de fenómeno de Raynaud con positividad de los anticuerpos ANA y alteraciones capilarescópicas.

Sarcoidosis. Es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida, con afectación pulmonar dominante (véase cap. 4.18).

Amiloidosis. Es un grupo de procesos patológicos caracterizados por el depósito de la llamada sustancia amiloide en diversos órganos y tejidos (véase cap. 4.18).

Fiebre mediterránea. Es una enfermedad hereditaria (AR). El gen tiene su locus en 16q13.3 y codifica la producción de la proteína *pirina* o *marenstrina*, que se expresa en las células mieloides. Se incluye dentro de los síndromes de fiebre periódica (véase cap. 5.1).

Púrpura fulminante idiopática. Un ejemplo más de la ampliación de las fronteras de la patología autoinmune. Este alarmante cuadro ha sido asociado en más del 30% de los casos con la infección por estreptococo o por virus varicela zoster. Este segundo sería el principal y el estreptococo, un cofactor. En el caso del VVZ se produciría una deficiencia, por mecanismo de autoinmunidad, de la proteína S, estando demostrado en niños con infección aguda una producción de anticuerpos antifosfolípido y anticoagulación.

Síndrome antifosfolípido (AFL). Asocia clínicamente las trombosis repetidas, en arterias de pequeño tamaño y en venas; alteraciones hematológicas como trombocitopenia y anemia hemolítica y si lo padece una gestante, abortos. A veces el curso es gravísimo, con aparición brusca de trombosis numerosas (síndrome antifosfolípido catastrófico). Son más frecuentes crisis tromboembólicas en los vasos cerebrales y extremidades inferiores. Estos pacientes deben ser sometidos a terapéutica anticoagulante (véase cap. 17.13 de angiología). El síndrome AFL puede ser secundario a LES, pero otras veces es primario. El diagnóstico se basa en la confirmación del aumento de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina.

Enfermedades autoinmunes no revisadas en otros capítulos

Hay que revisar aquí la esclerodermia, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conectivo, expresión de los trastornos que se solapan (*overlap*) o de su evolución en varias etapas.

ESCLERODERMIA

La afectación autoinmune del tejido conectivo vascular se manifiesta por alteraciones inflamatorias, fibrosas y degenerativas, que conducen a atrofia y afectan, sobre todo, a la piel y tejido sinovial, produciendo en la piel la esclerosis que da nombre a la enfermedad. Es poco frecuente en el niño y se describen diversos cuadros clínicos según la localización, la extensión y la intensidad de las lesiones: formas localizadas de esclerodermia (morfea de distintos tipos, esclerodermia lineal, esclerodermia en *coup de sabre* con o sin hemiatrofia), esclerodermia sistémica (simétrica, síndrome CREST, formas mixtas, como la esclerodermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo), fascitis eosinofílica y afectaciones similares a la esclerodermia por desencadenantes externos.

Esclerodermia sistémica progresiva. Es la forma difusa y grave con manifestaciones generalizadas y cutáneas. Es conocida también como síndrome CREST, acróstico que significa calcificaciones (C), fenómenos de Raynaud (R), disfunción esofágica (E), esclerodactilia (S) y telangiectasias (T). La sintomatología empieza con disminución de la movilidad muscular y alteración de las arterias y arteriolas periféricas, que sufren vasoconstricción brusca por estímulos externos, condicionando la aparición de fenómenos isquémicos y necróticos en la piel; éstos, en último extremo, dan lugar a la atrofia cutánea, con piel lisa, fina, tensa, con ausencia de pliegues, poco elástica, que dificulta la movilidad de las extremidades, mientras la cara adopta un aspecto inexpressivo; sobre esta piel escleroatrófica se presentan telangiectasias. Las manifestaciones sistémicas están presididas por: síntomas esofágicos, como disfagia, vómitos y dolor retroesternal, que conducen a malnutrición; alteraciones musculoesqueléticas propias de estadios más avanzados de la enfermedad en forma de atrofia muscular y calcificaciones de localización periarticular de morfología lineal o puntiforme; trastornos más raros de otros órganos, como pulmón (hipertensión pulmonar), intestino, riñón y corazón.

Esclerodermia localizada. La alteración queda limitada a la piel y tejido subcutáneo y secundariamente, de forma tardía, a músculos. Los síntomas suelen aparecer de forma lenta, poco llamativa, como lesiones cutáneas en forma de placas de distintas formas y tamaños (redondeadas,

lineales, nodulares), induradas, de color violáceo primero, luego nacarado, y pigmentado por último, quedando atrófica la zona de piel afectada. Se ha descrito una variante clínica con hemiatrofia, aún más rara.

Fascitis eosinofílica. Comienza tras un traumatismo o esfuerzo muscular intenso, seguido de malestar general, artralgias, artritis de grandes y pequeñas articulaciones, edema e infiltración cutánea de extremidades, con aspecto arrugado y amarillento de la piel (piel de naranja). Es frecuente la asociación con otras enfermedades autoinmunes: del tiroides (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves), o hematológicas (aplasia medular y púrpura trombocitopénica). La infiltración celular de la piel y fascia profunda muestra un número de eosinófilos aumentado, que se observa también en sangre periférica, lo que da nombre a esta forma clínica.

Pronóstico. Es muy variable dada la gran diversidad clínica de la esclerodermia, dependiendo de la localización y extensión, así como de la afectación estética, funcional y visceral. En la esclerodermia local no es de temer una progresión visceral y muchas lesiones apenas cambian con los años, aunque pocas llegan a desaparecer, dejando asimetrías de crecimiento. Frente a ella, hay cuadros con afectación visceral, rápidamente mortales, y otros crónicos con invalidez progresiva.

Diagnóstico. Frecuentemente los enfermos de esclerodermia son diagnosticados simplemente por la clínica. Los exámenes complementarios suelen mostrar hipergammaglobulinemia; anticuerpos antinucleares (en las 3/4 partes de los enfermos, de patrón moteado o nucleolar, con títulos entre 1/50 y 1/5.000); velocidad de sedimentación acelerada y positividad de reactantes de la fase aguda, que son expresión de los procesos inflamatorios y autoinmunes que ocurren en ésta y otras collagenosis. El diagnóstico de certeza requiere la biopsia de la piel, tejido celular subcutáneo u órganos afectados. Muestran hiperplasia del tejido conjuntivo, seguida de fibrosis, infiltración celular mononuclear y alteraciones de capilares, arteriolas y arterias de pequeño calibre, y no raros depósitos de calcio.

Diagnóstico diferencial. Incluirá afecciones parecidas o “esclerodermia-símiles” provocadas por bleomicina, cloruro de polivinilo, pentazocina; síndrome tóxico por aceite de colza desnaturalizado; cuadros esclerodermiformes en el curso de la fenilcetonuria, amiloidosis progresiva y rechazo de injertos. Se han descrito lesiones de esclerodermia en madres con prótesis mamarias de silicona y más dudosas en los hijos alimentados al pecho.

Tratamiento. Antes de iniciarlo se ha de evaluar al paciente mediante: 1) exploración clínica; 2) datos de laboratorio, y 3) estudio funcional: respiratorio, renal, cardíaco y digestivo. El tratamiento debe ser abordado por un equipo multidisciplinario. Los fármacos a utilizar son básicamente vasodilatadores como nifedipino y diltiazem; con menor frecuencia se usan prostaglandinas y fármacos hipotensores, como el captopril; inmunosupresores: se utilizan, con resultados variables, la D-penicilamina, metotrexato, 5-fluorocitosina y ciclosporina-A. Tratamientos específicos para las alteraciones cutáneas son la hidrocortisona tópica, antihistamínicos orales y rayos PUVA. En las alteraciones gastrointestinales se pueden utilizar antihistamínicos anti H2 y sucralfato, además de la nutrición adecuada oral o parenteral según la situación clínica. Las contracturas, poliartritis y miositis se tratarán con antiinflamatorios y fisioterapia.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Destaca dentro de este grupo, siendo también conocida por “conectivopatía mixta”, *overlap syndrome* o *síndrome de Sharp*. Predomina la asociación de AIJ, polimiositis, lupus eritematoso y esclerodermia. Rara en la infancia y más frecuente en el sexo femenino, la *sintomatología* habitual consiste en artralgias, artritis, engrosamiento e infiltración de los dedos de las manos con lesiones dermatológicas iguales a las de la esclerodermia, y fenómeno de Raynaud; a estos signos habituales se superponen de forma diversa: alteración de la motilidad esofágica, miositis, linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y poliserositis. También suelen presentarse en el niño trombocitopenia, tumefacción parotídea

Cuadro 4.12.2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad mixta del tejido conectivo

Afectación cutánea	Fenómeno de Raynaud Exantema malar Esclerodermia Facies de heliotropo Pápulas de Grotton Ulceraciones cutáneas Exantema lúpico
Poliartritis	
Fiebre	
Afectación orgánica	Pericarditis Glomerulonefritis Alteración esofágica Neumopatía Meningitis aséptica Hepato-esplenomegalia Parotiditis
Miositis	

(síndrome de Sjögren) y afectaciones cardíaca, renal y neurológica. Los exámenes complementarios evidencian anemia y leucopenia discretas y, en algún caso, trombocitopenia; hipergammaglobulinemia habitual; se detectan títulos altos de anticuerpos anti-ENA (antígenos nucleares solubles), anticuerpos antirribonucleoproteína y por inmunofluorescencia presentan un patrón moteado. El factor reumatoide es positivo en el 50% de los casos. No se detectan anticuerpos anti-ADN ni anti-Sm (antígeno ribonucleasa resistente). La evolución y pronóstico de la enfermedad suelen ser buenos, por la escasa participación renal y la excelente respuesta al tratamiento corticoide (Cuadro 4.12.2).

PANICULITIS RECIDIVANTE NO SUPURATIVA

Llamada también *síndrome de Weber-Christian*, presenta nódulos o placas subcutáneas en distintas partes corporales, con tamaño variable, engrosamiento y dolor, que regresan al cabo de días o semanas, dejando una zona residual pigmentada. Pueden existir síntomas generales y datos de laboratorio similares a los de las demás collagenosis.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Es una collagenosis de etiología desconocida, patogenia autoinmune, mediada por inmunocomplejos y complemento que se depositan en los vasos, donde producen un infiltrado de células mononucleares. La asociación con antígenos HLA-B5 y HLA-B51 es frecuente. Los *síntomas clínicos* están presididos por iridociclitis y ulceraciones recidivantes en mucosas oral y genital, parecidas a las producidas por virus herpes; son dolorosas, duran días o semanas y curan sin dejar cicatriz. La afectación mucosa de órganos internos es posible, sobre todo en aparato digestivo. Artritis o artralgias se ven en el 50% de los niños y en el 20%, afectación del SNC. Uveítis anterior y posterior están presentes en el 50% de los

pacientes. El *tratamiento* inicial se efectúa con esteroides y en algunos pacientes resistentes se añaden azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, dapsona y colchicina. Se refieren buenos resultados con talidomida, pero es de uso excepcional y siempre peligroso.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Está caracterizado por una inflamación crónica de las glándulas parótidas y lagrimales, secundaria a fenómenos autoinmunes celulares (linfocitos T y B) y humorales (autoanticuerpos antinucleares ANA y anti ADN), cuyo resultado es la atrofia glandular y la disminución de la secreción lagrimal y salival. Esto produce una anormal sequedad de las mucosas oral y ocular (*síndrome seco*), que condiciona la aparición de queratoconjuntivitis, xerostomía, úlceras orales, afonía, epistaxis, otitis, etc. Otras manifestaciones de la enfermedad son artritis y fenómeno de Raynaud. Es un síndrome muy raro en los niños, y en ellos es frecuente que se inicie como una citopenia autoinmune y, más tarde, desarrollen el cuadro clínico completo. Suele haber anemia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos positivos (ANA y anti ADN) lo que, unido a los síntomas clínicos y las alteraciones histológicas características, facilita el diagnóstico. El *tratamiento* patogénico se realiza con esteroides e inmunosupresores; el tratamiento sintomático precisa mejorar la hidratación y función de las mucosas.

ESPONDILOARTROPATÍAS

Incluyen un grupo de enfermedades inflamatorias, caracterizadas por la inflamación de las entesis, por lo que reciben el nombre de *entesitis*, con dolor, aumento de tamaño, liberación de mediadores de la inflamación en las zonas de inserción en el hueso de tendones, ligamentos y fascias, y que no están incluidas en la clasificación general mencionada en este capítulo.

Aunque siguen llamándose espondiloartropatías, en los niños la espondilitis es poco frecuente a diferencia de en los adultos, y casi sólo las formas pauciaarticulares de AIJ de inicio tardío, asociadas a HLA B27 positivo de predominio en los varones, se acompañan de espondilitis.

Incluye este apartado las artritis relacionadas con entesitis, la artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica juvenil y la artritis reactiva postinfecciosa.

Artritis relacionada con entesitis. Afecta a niños de cualquier edad y se inicia en forma de dolor intenso en las zonas de las entesis, con aspecto de artritis inflamatoria o sólo con dolor e impotencia funcional. Puede afectar a una o varias articulaciones, de forma asimétrica, extremidades inferiores, talones, rodillas, pies. A la palpación de las entesis, presentan intenso dolor, sobre todo en la zona del tendón de Aquiles. Tienen una evolución variable entre 6 meses y más de 10 años.

Entre el 5 y 10% de estos niños, presentan síntomas generales como fiebre alta, astenia, anorexia, pérdida de peso, iritis e insuficiencia de la válvula aórtica.

El *diagnóstico* se realiza por los síntomas y signos clínicos y debe incluir un diagnóstico diferencial con entidades similares como la artritis crónica infantil y la artritis psoriásica (Cuadro 4.12.3).

Cuadro 4.12.3. Diagnóstico diferencial de la artritis idiopática juvenil con la artritis psoriásica y la artritis relacionada con entesitis

	ARE	AIJ	APS
Entesitis	Muy frecuente	Poco frecuente	Rara
Hombres/mujeres	9/1	1/4	1/2,5
Edad inicio años	10	5	6
Uveítis	Sintomática	Variable	Asintomática
HLA-B27 (+)	75%	15%	15%
AAN (+)	< 10%	60%	50%
Antecedentes familiares	Frecuentes asociadas a HLA-B27 (+)	Poco frecuentes	Frecuentes de psoriasis

ARE: artritis relacionada con entesitis; AIJ: artritis idiopática juvenil; APS: artritis psoriásica.

Cuadro 4.12.4. Diagnóstico diferencial clínico de las enfermedades autoinmunes o reumáticas principales (excluidas fiebre reumática y enfermedad de Kawasaki)

	LES	Dermatomiostitis	Esclerodermia	Vasculitis	AII
Adenopatías	++	+	-	+	+
Alopecia	++	+	+	-	-
Artritis	++	+	+	+	+++
Calcinosis	-	++	+	-	-
Cardiopatía	+++	-	++	++	+
Exantema	+++	+++	++	+	+
Fotosensibilidad	++	-	-	-	-
Digestivos (trastornos)	++	++	+++	+++	+
Hepato-esplenomegalia	+	-	-	-	+
Hipertensión arterial	++	-	+	+++	-
Iridociclitis (uveítis)	++	+	-	++	++
Miositis	+	+++	++	+	+
Nefropatía	+++	+	+	+++	+
Neumopatía	++	+	+++	++	+
Nódulos (subcutáneos)	+	-	+	+	++
Pleuritis	+++	+	-	+	++
Raynaud (fenómeno de)	++	+	+++	+	-
Retraso de crecimiento	+	++	-	+	+++
Ulceraciones (cutaneomucosas)	++	+	-	+	-
Sexo (relación mujer/hombre)	8/1	2/1	2/1	1/3	4/1
Síntomas generales (fiebre, etc.)	+++	+++	+	++	+++
Sistema nervioso (afectación)	+++	-	-	+++	-

+++; frecuentes, primera manifestación o intensos; -: ausentes; +: raros o mínimos; ++: moderados.

El *tratamiento* incluye analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno, ibuprofeno o indometacina y, en caso de mala respuesta, corticoides inyectables intraarticulares que disminuyen la inflamación y calma el dolor. Una segunda fase del tratamiento es la administración de inmunosupresores como metotrexato. El tratamiento ortopédico y el fisioterápico son obligados.

Artritis psoriásica. Afecta a niños que padecen psoriasis o tienen antecedentes familiares de psoriasis, aunque el niño no la presente. En ocasiones la artritis precede en años a la psoriasis. Clínicamente se inicia hacia los 6 años, en forma de oligoartritis asimétrica, de pequeñas y grandes articulaciones, con dactilitis; algunos desarrollarán poliartitis similar a la AII. Pueden presentar uveítis asintomática. El 15% de estos niños tienen el antígeno HLA-B27 positivo y manifestarán afectación sacroilíaca. El 50% tienen AAN positivos. El tratamiento es igual al de la AII. Predomina en chicas.

Artritis de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El 15% de los niños con enfermedad inflamatoria intestinal presentan artritis de extremidades, es más frecuente en niñas y se asocia a recaídas de la enfermedad inflamatoria. En los varones afectados, con HLA-B27 positivo, la artropatía no se relaciona con las recaídas inflamatorias intestinales. Presentan síntomas generales de fiebre, malestar, astenia, anorexia y pérdida de peso; otras manifestaciones extraintestinales son eritema nodoso, piodermitis gangrenosa y acropaquia. La artritis se puede manifestar coincidiendo con la enfermedad inflamatoria intestinal y, en otras ocasiones antes de la aparición, precediéndola en meses o años. El tratamiento es el general de la enfermedad de base, pero pueden ser precisos también antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis reactivas. Se trata de artritis agudas, de aspecto infeccioso, acompañadas de síntomas generales, que afectan a grandes articulaciones y que se presentan después de una enfermedad infecciosa, en general intestinal, en un período de entre 1 y 4 semanas después de la infección. Se han implicado infecciones por *Yersinia*, tuberculosis, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, micoplasma, estreptococo, gonococo. La clínica es de inflamación aguda con calor, dolor, edema, rubor e impotencia funcional, de una o varias articulaciones, en las que se des-

Cuadro 4.12.5. Perspectivas en el cuidado de las enfermedades reumáticas y autoinmunes

Perfeccionamiento en el diagnóstico

Valoración correcta de la clínica multiforme
Atención al amplio diagnóstico diferencial
Aportación del laboratorio clínico clásico
Ayuda de los análisis virológicos y bacteriológicos
Estudio de los diversos anticuerpos nucleares
Complemento y otros datos inmunológicos
Nuevas aportaciones de la genética (HLA y otras)
Diagnóstico de imagen, con preferencia progresiva a la RM
Exploración especializada del órgano o sistema más afectado (suprarrenales, tiroides, sinovial, SNC, corazón, riñón)
Biopsias

Preparación médica y educación sanitaria

Formación en etapa de pregrado, en la de especialización y en la enseñanza médica continuada
Colaboración de pediatra general, reumatólogo e inmunólogo
Importancia de la rehabilitación fisioterápica
Intervención del cirujano pediatra y del traumatólogo
Papel de la psicología y psiquiatría
Enfermería. Trabajador social

Conocimiento de la farmacoterapia antiinflamatoria

AAS. Diclofenaco y derivados
Ibuprofeno
Naproxeno. Meloxicam (¿)
Actualización de efectos secundarios
Inhibidores de la COX-2 (rechazados)
Corticoterapia, oral, EV, local (ocular, intraarticular)
Etanercept (inhibidor de FNT) y similares (en estudio)

Inmunoterapia

Gamma globulina EV
Metotrexato. Ciclofosfamida. Ciclosporina
Nuevos preparados recombinantes monoclonales frente a citocinas inflamatorias: infliximab y otros

Otros fármacos

Hidroxicloroquina. Sulfasalazina

carta la artritis séptica, a la que se parece. La duración es corta, entre días y meses, y suele responder bien al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos sin dejar secuelas. Una forma clínica especial de artritis reactiva es la *enfermedad de Reiter*, ya citada.

FIBROMIALGIA

Es una nueva enfermedad que se incluye dentro de los procesos reumáticos, de diagnóstico difícil, por exclusión de otros procesos, que es más frecuente en el adulto y en mujeres, pero que se ha descrito también en niños, con mayor incidencia en niñas de 13 a 15 años. Se caracteriza por dolor fijo y continuo en el aparato locomotor, cansancio, rigidez y alteraciones del sueño, de duración superior a 3 meses. El dolor es agudo, fijo, constante, incapacitante y se localiza en una serie de puntos, identificados por palpación en las estructuras periarticulares como músculos, ligamentos, entesis, tejidos subcutáneos, prominencias óseas. La hiperestesia de cualquier zona es muy característica. La rigidez matutina es muy frecuente pero de corta duración, así como sensación de entumecimiento de las articulaciones de las manos y dedos. Otra característica es el trastorno del sueño, las pacientes duermen mal, con despertares frecuentes por el dolor y una especial intranquilidad que conduce a un agotamiento y cansancio que se manifiestan por la mañana y al atardecer.

El *diagnóstico* es clínico, por la asociación de dolor fijo y continuo, la rigidez, el cansancio y la identificación de puntos dolorosos característicos. Las pruebas complementarias analíticas o de diagnóstico por la imagen son negativas, pero procede realizarlas para establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumáticas.

El *tratamiento* es difícil: requieren antiinflamatorios no esteroideos, analgesia suave, apoyo psicológico y fisioterapia dirigida y personalizada. El pronóstico es mejor que en el adulto.

Otros procesos autoinmunes

En el transcurso de la obra irán apareciendo las numerosas posibilidades de este mecanismo patogénico, empezando por encefalopatías como la esclerosis múltiple, endocrinopatías como la tiroiditis, enfermedad de Graves o la de Addison, metabolopatías como la diabetes mellitus 1, complicación de infecciones como la varicela, hasta afecciones del cabello y la piel, pasando por la enfermedad celíaca o la hepatitis crónica no viral, sin olvidar los síndromes periódicos (véase cap. 5.1) y el síndrome antifosfolípido. El Cuadro 4.12.4 recuerda el diagnóstico diferencial de 5 enfermedades autoinmunes o reumáticas principales y el Cuadro 4.12.5 muestra los progresos y perspectivas en el tratamiento de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Blanco Quirós A, Martín Mateos MA, Muñoz López F. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas. En: Cruz M. Colección Terapéutica Pediátrica. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric Rheumatology. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2005.
- Cruz Hernández M, Peiré García MA. Enfermedad de Kawasaki. Arch Pediatr 1997; 48: 81-4.
- Delgado Rubio A. Grandes síndromes en Pediatría: Colagenosis. Bilbao: Cátedra de Pediatría; 1997.
- Gennery AR, Borge D, O'Sullivan JJ et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child 2002; 86: 422-5.
- Gerard HC, Wang Z, Wang GF et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1689-97.

- González Pascual E. Manual práctico de reumatología pediátrica. Barcelona: MRA. Menarini, 1999.
- Hull KM, Drewe E, Aksentijerich L et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) emerging concept of an antiinflammatory disorder. Medicine 2002; 81: 349-68.
- Itazawa T, Noguchi K, Ichida F et al. Magnetic resonance imaging for early detection of Takayasu arteritis. Pediatr Cardiol 2001; 22: 163-4.
- Josephson C, Nuss R, Jacobson L et al. The varicella-Auto antibody syndrome. Pediatr Res 2001; 50: 345-52.
- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. J Pediatr 2001; 139: 738-40.
- Lee T, von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 415-21.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N et al. Chronic urticaria association with thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 2003; 88: 517-9.
- Martín Mateos MA, Cruz Hernández M. Enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001 (con citas de años anteriores).
- McGhee JL, Burks FN, Sheckels JL et al. Indenting children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as a indicator of rheumatic disease in children. Pediatrics 2002; 110: 354-9.
- Miller ML, Laxer RM. Pediatric Rheumatology. Rheumatic Dis Clin North Am 2002; 28: 3.
- Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. Pediatr Nephrol 2000; 14: 158-66.
- von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. N Engl J Med 2003; 348: 68-72.
- Zorab R. Textbook of pediatric rheumatology. 4ª ed. Filadelfia: Saunders, 2001.
- Zouali M, Sarmany G. B lymphocyte signaling path-way in systemic autoimmunity: implications for pathogenesis and treatment. Arthritis Rheumatism 2004; 50: 2730-41.

4.13 Artritis idiopática juvenil

A. Blanco-Quirós, P. Solís-Sánchez

La *artritis idiopática juvenil* (AIJ) es un proceso inflamatorio que afecta al tejido conjuntivo en niños menores de 16 años y se caracteriza por la existencia de artritis de intensidad variable, localizada en una o más articulaciones y que persiste durante un mínimo de 6 semanas; frecuentemente se acompaña de manifestaciones extra-articulares y se diagnostica tras la exclusión de otras causas de inflamación articular. La ILAR (Liga Internacional contra Reumatismo) en 1994 y posteriormente, en 1997 (Durban) propuso este término de AIJ con 7 categorías bien definidas, intentando unificar las dos nomenclaturas existentes, y sustituyendo al anterior de artritis crónica juvenil.

Los anteriores términos de artritis crónica juvenil (ACJ) y artritis reumatoide juvenil (ARJ) no eran exactamente idénticos. ACJ fue la denominación establecida en 1977 por la EULAR (*European League Against Rheumatism*), posteriormente revisada en 1990. ARJ es un término propuesto por el *American College of Rheumatology*, antes *American Rheumatism Association* (ARA). Sus criterios diagnósticos se diferencian en algunos aspectos: 1) *el tiempo mínimo de duración* de la artritis (3 meses para ACJ y 6 semanas para ARJ). 2) *La forma clínica*, que se determina ya al inicio de la enfermedad en Europa, mientras que la Asociación Americana lo hace a lo largo de los 6 primeros meses; en ambas clasificaciones los tipos son: sistémico, oligo o pauciarticular (menos de 5 articulaciones afectas) y poliarticular (5 o más). Todas las articulaciones se cuentan individualmente excepto raquis, carpo y tarso. La EULAR reserva el término de ARJ para la forma poliarticular con factor reumatoide (FR) positivo. 3) *Las espondiloartropatías* (artritis psoriásica, espondilitis

anquilopoyética, entesitis y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal) se incluyen en la ACJ, pero no en el concepto general de ARJ. Como complemento de la definición, se considera artritis a la presencia de dolor, calor, tumefacción articular e impotencia, no siendo suficiente criterio la manifestación de artralgiás aisladas (Cuadro 4.13.1).

ETIOPATOGENIA

La etiología de la AIJ es desconocida y, seguramente, multifactorial, influyendo factores ambientales sobre una cierta predisposición genética. Se piensa que la herencia pueda proteger o hacer más susceptible a una persona para que determinadas causas produzcan una concreta expresión clínica.

Cuadro 4.13.1. Definiciones previas de la artritis crónica en niños

Características	EULAR	ACR
Denominación	Artritis crónica juvenil (ACJ)	Artritis reumatoide juvenil (ARJ)
Edad de comienzo	< 16 años	< 16 años
Duración mínima de la artritis	3 meses	6 semanas
Subtipos	Sistémica/poliarticular/pauciarticular	Sistémica/poliarticular/pauciarticular
Factor reumatoide	Si es positivo se llama ARJ, no ACJ	No modifica la denominación
Inclusión de espondiloartropatías	Sí	No
Diagnóstico de exclusión	Sí	Sí

EULAR: *European League Against Rheumatism*.
ACR: *American College of Rheumatology*.

Cuadro 4.13.2. Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

	Sistémica	Poliarticular (1)	Oligoarticular (2)
Frecuencia (3)	15%	35%	50%
Nº articulaciones afectas	Variable	≥ 5	≤ 4
Sexo (m/v)	1/1	2-4/1	5/1
Edad inicio	3-12 años	1-3 años adolescencia	1-3 años (mujeres) adolescencia (varones)
Síntomas generales	Importantes	Escasos	Nulos
Iridociclitis	Excepcional	5%	20%
Pronóstico	Reservado	Bueno/reservado	Bueno, excepto ocular
FR (+)	Muy raro	10-50%	Raro
AAN (+)	10%	40%	75-80% (4)

(1) Comprende una forma más habitual seronegativa y otra seropositiva de aparición tardía.

(2) Comprende un subtipo 1 de aparición precoz, en niñas y con afectación ocular y un subtipo 2 más frecuente en varones y con tendencia a espondilitis anquilopoyética.

(3) Son datos aproximativos obtenidos de diferentes fuentes.

(4) Común en niñas y con alto riesgo de uveítis.

Epidemiología

Esta enfermedad, descrita por Cornil (1867), se conoce desde hace más de un siglo gracias a los trabajos de Diamant-Berger (1890) y Still (1897). En aquellas fechas se diferenciaba la forma sistémica o enfermedad de Still, con participación visceral, ganglionar y fiebre, de las artritis propiamente dichas. Quizás debido a la imprecisa definición y dificultad diagnóstica, la *incidencia y prevalencia* son mal conocidas en España, aunque funciona un Registro Nacional para subsanar la deficiencia. En Suecia, la incidencia es del 12/100.000 y la prevalencia, de 56/100.000. Hay cifras más elevadas en EE.UU., con incidencia entre 12-14/100.000 y prevalencia alrededor de 113/100.000. Los porcentajes de cada forma varían ampliamente en las diferentes publicaciones, dependiendo de circunstancias metodológicas y diagnósticas. En la AIJ sistémica no hay diferencias ligadas al sexo, mientras que las restantes formas predominan en las niñas (de 2 a 4 veces más), salvo las formas pauciarticulares tardías y entesitis, más frecuentes en varones. La diferencia más intensa se observa en las AIJ pauciarticulares precoces, en las que la frecuencia en niñas es hasta 5 veces mayor que en varones (Cuadro 4.13.2).

Factores etiológicos ambientales

Desde hace años se relacionó la AIJ con infecciones y en las artritis reactivas se discute el papel de ciertos virus (*Parvovirus B-19*, rubéola, virus E. Barr) y de infecciones bacterianas por estreptococos, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o clamidias. Las infecciones desencadenantes pueden ser faringo-amigdalares, urogenitales o intestinales. Algunos autores piensan que antígenos de los microorganismos permanecerían en la sinovial provocando una respuesta inmune prolongada, que acaba reaccionando contra estructuras propias. En algunos enfermos parece relacionarse el inicio de la enfermedad con un traumatismo, pero siempre es difícil de precisar si fue el desencadenante real o si, al indagar sobre ese antecedente, la respuesta es positiva, máxime con lo frecuentes que son los traumatismos en los niños.

Factores genéticos

La presencia de ciertos genes de histocompatibilidad parece proporcionar más agresividad y peor pronóstico y, aunque no estén claramente relacionados con el inicio de la enfermedad, influyen en la cronicidad y en la gravedad de la misma. El HLA-A2, el DR5 y el DR8 se asocian con las formas de comienzo oligoarticular precoz y el HLA-B27, con el tardío. Por el contrario, los genes DR1 y, especialmente, el DR4 se asocian con la forma poliarticular seropositiva, como sucede con la AR del adulto, y el DR5 con las formas oligoarticulares acompañadas de iridociclitis. También es posible que el DR4 y el DR5 muestren asociación con formas sistémicas. Otros polimorfismos y variantes genéticas, también situados en el cromosoma 6, parecen relevantes: genes regulado-

res de TNF alfa o beta, los genes promotores de IL-1 o IL-6 y sus polimorfismos.

Mecanismos inmunitarios

La influencia etiológica de factores inmunitarios es clara, la AIJ es más frecuente en ciertas inmunodeficiencias, como la deficiencia de IgA o de C2. La deficiencia de algunos factores del complemento retrasa el aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes (ICC), que persisten en la circulación, facilitando su depósito vascular y, posteriormente, la aparición de reacciones autoinmunes. Cuando la artritis se acompaña de síntomas extraarticulares, suele descender el C3 sérico. Es difícil precisar si otras alteraciones inmunológicas, ocasionalmente presentes en la AIJ, son primarias o secundarias a la enfermedad. Entre ellas, se ha insistido en la disminución de los linfocitos T citotóxicos (CD8), especialmente en la fase activa de la enfermedad y en pacientes adultos, o la disminución de la apoptosis en la membrana sinovial, fenómeno que favorece la cronicidad inflamatoria.

Como muchos procesos crónicos localizados en diferentes tejidos, la AIJ se debe a la persistencia incontrolada de una inflamación, en este caso localizada en la sinovial. En principio se atribuiría a la desproporcionada intensidad de los mecanismos pro-inflamatorios o a la deficiencia de los anti-inflamatorios. Así, son llamativos los aumentos de citocinas, IL-1, IL-12, etc., en suero y en líquido sinovial. En base a datos inmunitarios e histológicos se afirmó que el mecanismo lesivo primario es un depósito de ICC en los vasos sinoviales, seguido de activación del complemento. Sin descartar este mecanismo, el concepto de un *mecanismo autoinmune* es cada vez más aceptado (véase cap. 4.12). Las moléculas HLA sirven para presentar los antígenos procesados a los linfocitos efectores. En las enfermedades ligadas a particulares antígenos HLA, se cree que estas moléculas facilitan la presentación de aquellos antígenos, quizás infecciosos, que son lesivos para cada enfermedad. Esta situación pudiera ocurrir en la AIJ. Precisamente las diferencias de HLA, sexo y respuesta inmunitaria halladas en las diferentes formas de AIJ, hacen probable que no tengan un mecanismo idéntico y que sean enfermedades cuya única coincidencia es la de sufrir una inflamación crónica preferentemente localizada en las articulaciones.

FORMAS CLÍNICAS

Valorando el número de articulaciones afectas y los síntomas acompañantes que ocurren al inicio de la enfermedad (o en los 6 primeros meses de ésta) se establecen 7 tipos de AIJ, pues en ocasiones la evolución posterior puede ser diferente de la forma que se presentó al diagnóstico. Además de las formas sistémica, poliarticular y oligoarticular de la clasificación previa, con algunas diferencias, se incluye la artritis psoriásica y una última categoría con 2 subdivisiones para las formas no clasificables.

Forma sistémica

Es la primitiva AIJ descrita por Still y que todavía recibe su nombre. Representa aproximadamente un 15% del total de AIJ, siendo más frecuente en pacientes menores de 5 años de edad y afectando por igual a ambos sexos. En esta forma se incluyen las AIJ, que presentan fiebre de al menos 2 semanas de evolución y la presencia de exantema, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o serositis.

Sintomatología. Las subidas térmicas, preferentemente vespertinas, constituyen el principal síntoma. Ceden mal a los antitérmicos y, cuando ocurre, lo hace incluso hasta con valores anormalmente bajos. La fiebre se mantiene al menos durante 2 semanas, con picos característicos que suelen ir precedidos de escalofríos. Se acompaña de importante afectación del estado general y, con frecuencia, también de un *exantema maculopapuloso*, rosado, evanescente, de corta duración, confluyente, que es más intenso en las zonas de roce y se desencadena al frotar o rascar, lo que se denomina como respuesta isomórfica. En la mayoría de los casos no es pruriginoso y se localiza en tronco, brazos y piernas. La artritis puede faltar al inicio y aparecer bastante tiempo después, en ocasiones tarda años en hacerlo. Sin embargo, suele haber dolor articular y muscular, especialmente intensos durante los momentos de fiebre.



Figura 4.13.1. Artritis idiopática juvenil. A) Poliartritis. B) Artritis en manos. C) Fotofobia por uveítis (iridociclitis).

Otros datos clínicos comunes de la AIJ sistémica son *adenopatías* simétricas e indoloras, visceromegalia y derrames serosos en corazón, pleura o peritoneo. La afectación cardíaca, habitualmente pericárdica, suele tener escasa repercusión clínica; puede haber miocarditis, mientras que las endocarditis acompañadas de insuficiencia cardíaca son muy raras. Los pacientes con visceromegalia, peritonitis o grandes adenopatías mesentéricas, sufren abdominalgias, pero también el propio tratamiento las causa. Las alteraciones neurológicas, irritabilidad y somnolencia, no son frecuentes y lo mismo ocurre con las renales (proteinuria o hematuria transitoria). Como en cualquier enfermedad crónica, el retraso del crecimiento es habitual, además favorecido por la corticoterapia.

Diagnóstico diferencial. Es necesario excluir cualquier cuadro febril, infeccioso o maligno, porque la sintomatología es muy similar. Incluso, una vez que aparece la artritis, todavía es posible la existencia de un foco infeccioso local o lejano y siguen precisándose exploraciones complementarias que los descarten. Obviamente, también debe diferenciarse este cuadro de otras colagenosis cuya evolución será muy diferente y acabará definiendo el diagnóstico. Desgraciadamente no hay pruebas de laboratorio patognomónicas, y el FR tampoco ayuda porque es negativo.

Poliartritis FR negativo

Constituye el 35-40% del total de AIJ y es más frecuente en niñas que en niños. La manifestación predominante es la articular, aunque algunos enfermos pueden tener fiebre al inicio. Por definición, se afectan más de 5 articulaciones, que frecuentemente son simétricas. No son excesivamente dolorosas a pesar de cursar con intensa impotencia funcional, rigidez matutina y ocasionar deformaciones. La *artritis* se hace patente por tumefacción y calor, siendo menos intenso el enrojecimiento. Se localiza a cualquier nivel, principalmente en las grandes articulaciones (caderas, rodillas, tobillos o codos), aunque las pequeñas (carpo, interfalángicas, columna cervical o témporo-mandibular) también se implican en bastantes pacientes. Particularmente debe tenerse en cuenta la afectación mandibular, que limita la apertura de la boca y no rara vez es catalogada de otalgia. Además, llega a ser motivo de retromicrognatia en los niños pequeños tras largos períodos de inflamación permanente.

Poliartritis FR positivo

Supone un 5% del total de AIJ, aparece en edades ligeramente más avanzadas (8-10 años) y acostumbra a presentar un pronóstico sombrío. Es la forma más parecida a la AR del adulto y la que recibe en Europa la denominación ARJ. El factor reumatoide debe ser positivo en al menos dos ocasiones en un intervalo mínimo de 3 meses. La afectación de los tendones de las manos (nódulos) y las lesiones articulares erosivas son especialmente frecuentes en esta forma. Los tumores de carpo y tarso son muy comunes, como lo son también los nódulos subcutáneos (Fig. 4.13.1).

Oligoartritis

En esta forma el número de articulaciones afectadas es inferior a 4, siendo monoarticular en algunos pacientes. Habitualmente sólo se alteran las grandes articulaciones. Supone aproximadamente el 50% de las AIJ. Se divide en persistente, si no se afectan más de 4 articulaciones, o extendida, cuando se afectan más de 5, después de los 6 primeros meses de la enfermedad.

Se manifiesta entre 1-3 años de edad, más frecuentemente en niñas que en varones (5/1). La artritis carece de sintomatología acompañante, con la excepción de una posible *iridociclitis crónica*, a la que es preciso prestarle mucha atención, ya que es posible que aparezca con anterioridad a la artritis, ofreciendo difíciles problemas diagnósticos. Los datos analíticos son prácticamente normales, con FR negativo, y únicamente son comunes los anticuerpos antinúcleo (AAN o ANA) en aquellos enfermos que suman una afectación ocular, por lo que en artritis con AAN positivos se deben repetir los controles oftalmológicos cada 3 meses, aunque sean reiteradamente normales. El *diagnóstico diferencial* más delicado lo plantean las artritis traumáticas e infecciosas, aunque el dolor, no demasiado intenso, unido a una llamativa impotencia funcional, orienten el diagnóstico.

Artritis asociada a entesopatía o entesitis

Este grupo corresponde a la forma oligoarticular tardía de la EULAR. Aparece en varones de más de 8 años y las articulaciones afectas con mayor frecuencia son caderas, rodilla o tobillo. El 75% de los enfermos son portadores del antígeno HLA-B27, siendo común el antecedente familiar de otras enfermedades asociadas a HLA-B27. Se define por la presencia de artritis o entesitis (inflamación de vainas sinoviales), asociada al menos con 2 signos clínicos: artralgia sacroilíaca y dolor inflamatorio localizado en la columna vertebral y/o uveítis anterior. Puede evolucionar hacia espondilitis anquilopoyética, siendo difícil diferenciar ambos procesos en su inicio. Se excluiría de este grupo a los pacientes con un familiar en 1º ó 2º grado afecto de psoriasis (véase cap. 4.12).

Artritis psoriásica

Se utiliza el diagnóstico de AIJ psoriásica cuando coincide artritis crónica y psoriasis en el mismo niño. También se aplica este diagnóstico cuando los padres o algún hermano tienen psoriasis y el niño con artritis muestra alteración de algún dedo (dactilitis) o de las uñas, onicólisis o punteado (*pitting*). La artritis puede aparecer antes o después que la psoriasis y, cuando se cumplen dos de estos criterios, el diagnóstico es firme, incluso antes de que aparezca la sintomatología completa. Las grandes articulaciones son las habitualmente afectadas y puede haber espondiloartropatía, pero también es común y típica la participación de las falanges. La AIJ psoriásica evoluciona hacia formas poliarticulares y algunos casos se complican con una uveítis. La presencia de AAN positivos es posible (50%), pero rara vez está elevada la incidencia del antígeno HLA-B27.

Otras artritis

Aquí se incluyen aquellos pacientes con artritis de causa desconocida que persiste más de 6 semanas y no cumplen los criterios de ninguna de las categorías descritas o, por el contrario, cumplen más de dos (Fig. 4.13.2).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estudios por imagen

Al inicio de la enfermedad la radiografía muestra un aumento de las partes blandas periarticulares que es más llamativo cuando existe una atrofia muscular secundaria a la artritis. El derrame articular y la hipertrofia sinovial son la causa de un aumento del espacio interarticular que es muy constante. La hiperemia local existente es causa de la aparición de bandas de aposición de calcio, periostitis y de un estímulo del cartílago de crecimiento que ocasiona el cierre precoz de las epífisis, resultando un posterior hipocrecimiento y asimetrías esqueléticas. El reposo prolongado y la medicación corticoidea motivan osteoporosis con aumento de la trabeculación. En fases más avanzadas de la enfermedad el espacio articular disminuye, aparecen erosiones, subluxaciones, anquilosis y frac-

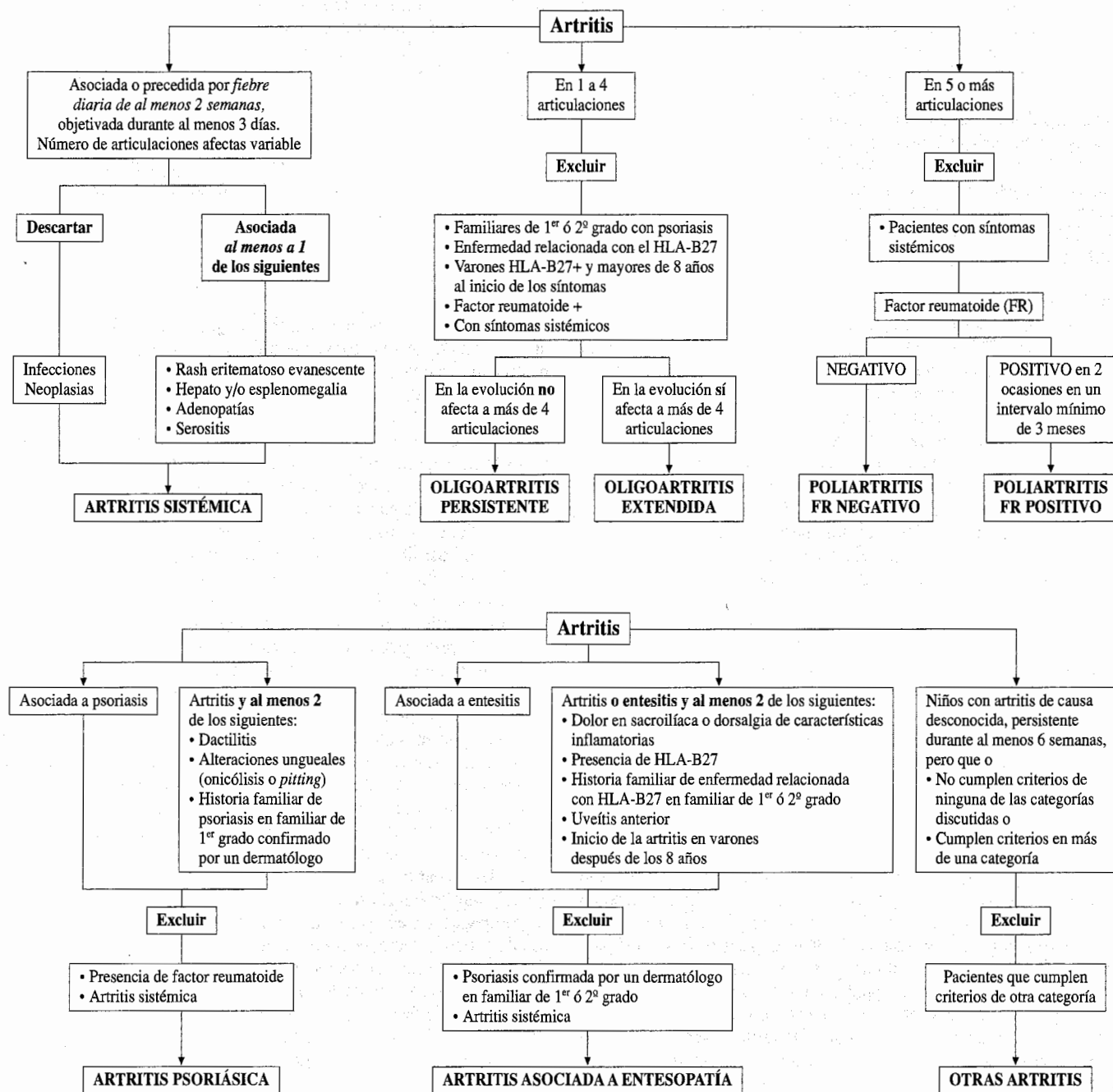


Figura 4.13.2. Criterios de clasificación de la artritis idiopática juvenil (Congreso de la ILAR. Durban, Sudáfrica. 1997).

turas. Los huesos del niño, aún en crecimiento, se remodelan sobre las erosiones y se provocan alteraciones en la alineación. En el carpo es posible encontrar una osificación precoz de los núcleos epifisarios con aumento de la edad ósea. No es raro el hallazgo de pseudoquistes en las caderas e incluso una destrucción del acetábulo y necrosis avascular de la cabeza del fémur en los pacientes con tratamiento corticoideo prolongado. En la columna vertebral, a nivel cervical puede observarse subluxación atlantoaxoidea y a nivel dorsolumbar, fracturas y aplastamiento de los cuerpos vertebrales. Por medio del *estudio ecográfico* es posible investigar la existencia de líquido articular, el grado de inflamación de la sinovial o de los tendones, e incluso la presencia de erosiones del cartílago.

Análisis clínicos

Habitualmente los datos analíticos no tienen mucho valor y especificidad diagnóstica. Suele haber anemia, habitualmente hipocrómica y microcítica, aunque depende del mecanismo que la haya originado. También es común una leucocitosis acompañada de desviación a la izquierda

y trombocitosis. Los reactantes de fase aguda están globalmente elevados, en dependencia del grado de actividad del proceso. El factor reumatoide, FR (Ac anti-IgG), es negativo, salvo por definición en la forma de poliartritis seropositiva. Hay una elevación de los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC), tanto en el plasma, como también en el líquido articular. Los anticuerpos antinucleares son positivos en la forma oligoarticular con riesgo de complicaciones oftalmológicas y se cuestiona si el Ac anti-H3 sería un marcador sérico para los pacientes con uveítis. Los AAN anti SS-C son el RANA o Ag nuclear de la AR. En estudios hechos en adultos con poliartritis se demostraron anticuerpos perinucleares (APF) que parecen tener un alto valor diagnóstico. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se encuentran ocasionalmente positivos en enfermos con AIJ, especialmente en casos graves oligoarticulares que asocian vasculitis e iridociclitis. Parecen estar presentes exclusivamente durante las fases de activación y desaparecer con el tratamiento. En el niño también pueden observarse anticuerpos anti-perinucleares en un 50% de los casos. Se les considera muy específicos de

la artritis crónica (> 90%) y se detectan preferentemente en las formas poliarticulares. No se modifican con el tratamiento esteroideo y no se relacionan ni con la edad ni con el sexo.

El *complemento y las inmunoglobulinas*, salvo en casos con deficiencia previa, están generalmente elevados, por aumento de la síntesis en la fase aguda de la enfermedad, ya que se comportan como reactantes de fase aguda. Se realizaron numerosos estudios de citocinas que no parecen aportar información diagnóstica. Las proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-10, TNF α) aparecen constantemente elevadas en las fases de actividad. Las *poblaciones linfocitarias* pueden mostrar un descenso de los linfocitos CD8, que es más intensa durante la fase aguda, y una respuesta a los mitógenos disminuida en los brotes.

Líquido sinovial

Además del importante aumento de volumen, hay modificaciones cualitativas que reflejan las alteraciones de la membrana sinovial y del cartílago. Es blanquecino con tasas bajas de glucosa. La viscosidad está disminuida y por ello no se forma filamento al dejar caer una gota. Hay aumento de la turbidez por el mayor número de células, principalmente leucocitos. El aumento de permeabilidad vascular propio de cualquier estado inflamatorio explica una elevación local de lípidos y de proteínas. La fibronectina, la beta-2 microglobulina y los factores del complemento están, a su vez, incrementados participando del aumento global de proteína intraarticular. La aparición de anticuerpos en el líquido sinovial puede deberse a producción local, al igual que las citocinas sintetizadas por células de tipo macrófago intra-articularmente, que están incluso más elevadas que en el suero.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La exacta evaluación de los pacientes con AIJ es necesaria para monitorizar la evolución. La *clasificación funcional* de Steinbrocker es una de las más empleadas y se basa en la puntuación de los grados de incapacidad, desde I a IV, y que comienzan con la ausencia de dificultades (grado I), hasta la gran incapacidad en cama o silla de ruedas (grado IV). La capacidad funcional suficiente para actividades normales, pero con molestias o limitaciones de la motilidad, será el grado II y la necesidad de importante ayuda con imposibilidad para correr será el grado III. Hay métodos más exactos para evaluar el grado de afectación, como cuestionarios de salud, siendo el CHAQ (*childhood health assessment questionnaire*) uno de los utilizados. Puntúan el grado de dificultad para la realización de actividades rutinarias, vestirse, levantarse, etc., sobre 30 preguntas, en una escala de 4 puntos (véase cap. 1.3).

Es muy común que los enfermos con AIJ evolucionen en *brotes* permaneciendo asintomáticos en los períodos intercríticos, pero también hay formas graves con un patrón de exacerbaciones agudas sobre un proceso persistente que nunca remite totalmente. Es raro que la forma sistémica presente sólo un brote y en bastantes ocasiones evoluciona hacia una forma poliarticular. Se calcula que un 75% de los pacientes con AIJ acaban entrando en remisión definitiva sin mayor afectación funcional, aunque hay diferencias según el tipo clínico de que se trate.

En general, la *forma sistémica* es la más grave y un 25% de los pacientes evolucionan a formas poliarticulares seronegativas con limitación funcional. Su tasa de mortalidad es la más alta de los diferentes tipos de AIJ. Las *poliarticulares seronegativas* tienen habitualmente mejor pronóstico que las seropositivas. Entre las *pauciarticulares*, las de tipo I también cursan con moderada o leve afectación articular, si bien un 10-20% evolucionan hacia formas poliarticulares que pueden ser graves y un 30% tienen iridociclitis con posibilidad de daño ocular. La evolución de las pauciarticulares de tipo II es reservada por su relación con las espondiloartropatías, aunque no está claro si esta evolución debe considerarse una complicación, y por ello previsible, o si se está desde un inicio ante una auténtica espondiloartropatía. En un próximo futuro los estudios genéticos podrán contestar esta duda.

Pronóstico a largo plazo

El niño tiene mejor pronóstico que el adulto, aunque no tan favorable como se pensaba. Seguimientos prolongados confirman que casi

un 40% de los niños enfermos siguen en actividad a los 10 años del comienzo y un considerable porcentaje no es capaz de realizar por sí mismo las normales actividades diarias. Desgraciadamente, no se dispone de marcadores serológicos o clínicos que pronostiquen exactamente cómo será la evolución de un niño con AIJ. Para calcular la evolución es preciso atender al grado de función articular, a las erosiones y deformidades, al porcentaje de remisiones, complicaciones y retraso del crecimiento. La *mortalidad* se calcula en el 2% de los enfermos, ocurriendo casi siempre en formas sistémicas y complicadas. Sobre amiloidosis, véase el capítulo 4.18.

COMPLICACIONES

El *hipocrecimiento* es la complicación más habitual. Ocurre porque la velocidad de crecimiento se retarda en la fase aguda y sólo se compensa parcialmente en las remisiones. Las causas son múltiples, desde la anorexia propia de cualquier enfermedad hasta los problemas gástricos secundarios a la terapia antiinflamatoria. Cuando es imprescindible añadir corticoterapia la afectación de la talla es aún más intensa. A largo plazo, la participación inflamatoria de los cartílagos de crecimiento motiva que las epífisis se cierren precozmente y en esta situación, además de hipocrecimiento, pueden aparecer asimetrías de las extremidades. Como en el adulto, el niño con AIJ presenta frecuentemente una *osteoporosis* que acabará ocasionando dolores y problemas en edad posterior. En el niño la causa fundamental es el fallo en la formación ósea, más que el exceso de la reabsorción.

Las complicaciones extraarticulares más frecuentes son las oculares, ocurriendo principalmente en las formas oligoarticulares precoces. La *iridociclitis* crónica es la más común y se manifiesta por enrojecimiento, dolor ocular, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Para más datos, véase el capítulo 26.2 de Oftalmología. Las *infecciones* facilitadas por los tratamientos inmunosupresores pueden ser frecuentes y muy serias. En los casos graves, con evolución superior a 10-12 años, hay alto riesgo de que aparezca una *amiloidosis* secundaria con afectaciones renal y hepática. El indicador más sensible de alarma es la proteinuria y, cuando aparece insuficiencia renal, el pronóstico es fatal, y a corto plazo. En las formas sistémicas con afectación del corazón siempre hay riesgo de insuficiencia cardíaca.

Algunos pacientes sufren el *síndrome de activación del macrófago*, quizás desencadenado por la medicación o por una virosis. Cursa con mal estado general, fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías y fallo hepático. Estos enfermos presentan bruscamente datos analíticos que recuerdan los estados de coagulación intravascular diseminada ("CID like") con disminución de factores de coagulación, de leucocitos y plaquetas, con liberación de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1 e IFN- γ) y fenómenos de hemofagocitosis en la médula ósea.

TRATAMIENTO

Aspectos generales

El tratamiento de la AIJ tiene como objetivo disminuir el dolor y la inflamación articular lo antes posible, para evitar la destrucción local del cartílago y los efectos generales propios de cualquier enfermedad crónica. Para lograr un buen cumplimiento, antes de comenzar el tratamiento es importante explicar a la familia en qué consiste la enfermedad y su posible evolución. Algunos aspectos psicológicos y de integración escolar pueden precisar un apoyo profesional. Las *medidas fisioterapéuticas* son necesarias, incluso durante la fase activa, para evitar la aparición de deformidades y de incapacidades funcionales. Se basan en ejercicios pasivos y en la colocación de férulas para correcciones posturales. Se debe evitar la inmovilización prolongada porque facilita contracturas musculares y rigidez articular. Es conveniente no apartar al niño de sus juegos habituales, estimularle con juguetes que ejerciten su habilidad manual y aconsejar al escolar la práctica de deportes, como la natación, en los que se sienta cómodo y semejante a sus compañeros, evitando aquellos en los que quedaría relegado por sus limitaciones motoras.

Cuadro 4.13.3. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la artritis idiopática juvenil

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo aplicación	Dosis máxima
AAS	80-100	6-8 h	5.200 mg
Ibuprofeno	40	8 h	3.200 mg
Indometacina	2-3	8 h	200 mg
Tolmetín	25-30	8 h	1.800 mg
Naproxeno	15-20	12 h	1.000 mg
Sulindaco	3-4	12 h	400 mg
Diclofenaco	2-3	12 h	225 mg
Piroxicam	0,25-0,4	24 h	20 mg
Oxaprozin	10-20	24 h	1.200 mg

AAS: ácido acetilsalicílico.

Tratamiento farmacológico

Desde el punto de vista farmacológico, la actitud conservadora de antaño ha cambiado y se ha vuelto más agresiva, porque el cartílago articular se destruye mayoritariamente durante los dos primeros años de enfermedad. Como en ciertas enfermedades malignas, se intenta tratar el primer brote de forma inmediata y agresiva, con terapia combinada, y luego establecer un tratamiento de mantenimiento que permita la mejor calidad de vida posible. La constante aparición de nuevos fármacos antirreumáticos que actúan contra citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , ya está abriendo nuevas pautas terapéuticas. En estos momentos, generalmente se recomienda la indicación de terapias combinadas, tratando de reducir las dosis farmacológicas y de sumar los efectos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Constituyen la medicación clásica en el tratamiento de la AIJ pero al parecer no modifican el curso natural de la enfermedad. Su mecanismo general consiste en reducir la síntesis de la prostaglandina PG2, proinflamatoria, gracias a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Se sabe que hay dos enzimas (COX1 y COX2) reguladas por diferentes genes y que tienen funciones dispares. Mientras que el gen COX1 se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos, el gen COX2 se activa ante estímulos concretos y sólo en ciertas células inflamatorias. La COX1 está implicada en acciones fisiológicas de las prostaglandinas y su bloqueo produce los conocidos efectos secundarios, p. ej., gastrointestinales, que acompañan a estos fármacos. Por el contrario, la COX2 participa en sus acciones inflamatorias patológicas. Por ello se avanza recientemente en la consecución de fármacos que inhiban específicamente la COX2, sin alterar la COX1. Entre los fármacos actualmente disponibles el naproxeno o diclofenaco son preferentes inhibidores COX2, mientras que el AAS, piroxicam, indometacina, ibuprofeno o paracetamol, tienen una acción más intensa sobre la COX1 (Cuadro 4.13.3).

Se ha mantenido que el niño tolera los AINE mejor que el adulto, pero hay estadísticas que señalan la frecuencia de sus efectos secundarios, aunque quizás sean menos graves. Consisten principalmente en alteraciones gastrointestinales, pero también en la elevación de enzimas hepáticas o una proteinuria tubular transitoria. El AAS fue la base terapéutica en las formas sistémicas y es muy eficaz para bajar la fiebre. Su corta vida media entraña un inconveniente práctico al tener que suspender el sueño para administrarlo cada 6 horas. Además, son necesarias dosis muy elevadas cercanas a la toxicidad. Por ello, se está sustituyendo por otros fármacos como el ibuprofeno, el naproxeno o el tolmetín. Precisamente el naproxeno es uno de los medicamentos más utilizados para tratar las espondiloartropatías.

Corticoides. Pueden administrarse por cualquier vía oral, intravenosa, articular o tópica. Suelen indicarse cuando no es satisfactoria la respuesta a los AINE, pero actualmente se recomienda usarlos de forma sistémica sólo en casos graves. Debido a sus conocidos *efectos secundarios* se aplica la dosis mínima necesaria, generalmente en administración única y matutina, o incluso a días alternos cuando se trata de formas leves o en regresión. A pesar de sus buenos resultados no es raro que sucedan reca-

Cuadro 4.13.4. Antirreumáticos de acción lenta

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Inicio efecto	Dosis máxima	Eficacia/toxicidad
Hidroxiquina	6	12-24 sem	400 mg	*/**
Auranofina	0,1-0,2	8-16 sem	9 mg	*/***
D-penicilamina	10	8-16 sem	750 mg	**/**
Sulfasalazina	25	4-12 sem	2 g	***/**

ídas al suspenderlos. Cuando hay afectación ocular se utilizarán desde el inicio, ya sea en forma tópica o sistémica. Las infiltraciones articulares de corticoides (hexacetónido de triamcinolona) se recomiendan para tratar oligoartritis o artritis muy persistentes, pero se debe evitar su reiteración, porque causan atrofia cutánea y facilitan infecciones.

Otros fármacos antirreumáticos. Hay una serie de medicamentos con los que se ha pretendido modificar el curso de la enfermedad cuando no era favorable. El *metotrexato* es el más recomendado, por su eficacia y buena tolerancia, utilizándose precozmente en algunos tipos de artritis aunque a dosis menores de las que se usan cuando se busca su efecto inmunosupresor. Se administra por vía oral, pero también subcutáneo o intramuscular en los enfermos con intolerancia digestiva, a 10 mg/m²/semana. A esta dosis causa pocos efectos secundarios, pudiendo algunos de ellos (aftas, anemia macrocítica) ser paliados asociando ácido fólico. Deben realizarse análisis de control hematológico y hepático durante su administración, vigilar posible toxicidad pulmonar y evitar asociaciones con otros medicamentos inhibidores del ácido fólico como las sulfamidas. Siempre se tendrá en cuenta el riesgo de su posible efecto teratogénico.

La *sulfasalazina* (25 mg/kg/día) se usa en el tratamiento de las espondiloartropatías. Las *sales de oro* y la *D-penicilamina* son más tóxicos y menos eficaces y su utilidad quedó relegada al de fármacos de reserva para emplear, cuando sea necesaria, la poliquimioterapia. Los fármacos antipalúdicos han caído en desuso. *Hidroxiquina* por vía oral (6 mg/kg/día) es el mejor tolerado y menos tóxico. Se emplea preferentemente en terapias combinadas. Está principalmente aconsejado en las formas poliarticulares y durante un tiempo máximo de dos años (Cuadro 4.13.4).

Terapia inmunitaria

Inmunosupresores. La *inmunosupresión* entraña riesgos importantes y se relega a las formas muy rebeldes, resistentes a las medicaciones citadas. El *clorambucilo* (0,1 mg/kg/día) y la *azatioprina* (2,5 mg/kg/día) causan leucopenia, toxicidades hepática y renal, incluso tumores y, más específicamente, leucemias. De todos ellos, además del metotrexato, la ciclosporina (5 mg/kg/día) parece ser la que presenta mejores perspectivas. Sin embargo, algunos autores defienden su utilización desde el inicio de la enfermedad, aunque para ello se debería disponer de criterios más exactos para saber qué enfermos van a tener un mal pronóstico. Leflunomida se ha utilizado menos, en AIJ sin respuesta a metotrexato, pero su eficacia está comprobada.

Agentes biológicos. Actúan selectivamente contra las moléculas de adhesión, citocinas o linfocitos T, a fin de bloquear la acción de las citocinas proinflamatorias. Los más utilizados son inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF α): etanercept (receptor soluble del TNF alfa p75 unido a IgG humana) se utiliza a dosis de 0,4 mg/kg subcutáneo, dos veces por semana. Infliximab (anticuerpo monoclonal anti TNF α), adalimumab (nueva molécula monoclonal humanizada anti TNF), efalizumab, alefacept y anakinra son los otros agentes utilizados. Tienen mejor respuesta en las formas poliarticulares que en las sistémicas. El mayor problema de estos fármacos es el riesgo de infección por microorganismos intracelulares (tuberculosis) y de sepsis. También son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad y otras.

Gammaglobulina. Como en otras enfermedades autoinmunes, también se ha ensayado la administración de altas dosis de IgG endovenosa en la AIJ, con preferencia en las formas poliarticulares. La escasa dura-

ción del efecto, la administración lenta y molesta para el enfermo requiriendo su hospitalización durante unas horas, las reacciones secundarias, el elevado precio y, preferentemente, sus limitadas ventajas, fueron haciendo su empleo cada vez más ocasional.

Cirugía

Se ha practicado sinovectomía en casos pauciarticulares seleccionados y prótesis articulares, una vez terminado el crecimiento; cirugía maxilofacial para paliar la destrucción de la articulación temporomaxilar y la micrognatia; intervención oftalmológica en casos de catarata o iridociclitis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco A, Solís P. Artritis idiopática juvenil (AIJ). En: M Cruz et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon 2003. p. 172-6.
- Blanco A, Solís P. Artritis idiopática juvenil. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 356.
- Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2005.
- García Consuegra J et al. Espondiloartropatías juveniles: estudio descriptivo de 40 pacientes. *An Pediatr* 1998; 48: 489-94.

- Gamir ML, Cevallos E, Hortal R et al. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 123-38.
- González Pascual E. Artritis idiopática juvenil. Nueva denominación, nueva clasificación y clínica. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 60-6.
- Inocencio Arocena J de. Tratamiento de la artritis crónica juvenil. En: González Pascual E. Manual Práctico de Reumatología Pediátrica. Barcelona: Ed. MRA. Meranini, 1999. p. 185.
- López Saldaña MD. Enfermedades reumáticas en la infancia. ¿Cuándo deben sospecharse? Su valoración inicial. *Pediatr Integ* 2004; VIII (9): 717-25.
- Martín Mateos MA. Tratamiento de la artritis crónica infantil. En: Blanco A, Muñoz López F, Martín Mateos MA. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas. Barcelona: Ed. Espaxs, 1999.
- Merino R, García Consuegra J. Actualización del tratamiento farmacológico de ACJ. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 1-3.
- Petty E et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4.
- Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA et al. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol* 1999; 27: 1283-6.
- Sathananthan R, David J. The adolescent with rheumatic disease. *Arch Dis Child* 1997; 77: 355-8.
- Serra CRB, Rodríguez SH, Sztajnbock FR et al. Antiperinuclear factor and antibodies to the stratum corneum of rat esophagus in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 1999; 134: 507-9.

4.14 Enfermedad de Kawasaki

E. González-Pascual, J.B. Ros-Viladoms

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda febril de causa desconocida, potencialmente peligrosa, que afecta casi exclusivamente a la infancia, principalmente a lactantes y a niños pequeños. Fue descrita, por primera vez, por el pediatra Kawasaki en 1961 publicando, en 1967, 50 casos con el nombre de "síndrome febril óculo-oro-cutáneo acrodescamativo con o sin linfangitis cervical aguda no supurada". Se conoce como síndrome linfomucocutáneo o enfermedad de Kawasaki. Se considera la principal causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica, en países desarrollados, por encima de la fiebre reumática.

EPIDEMIOLOGÍA

El conocimiento de esta enfermedad se fue extendiendo con una cierta rapidez y pronto surgieron comunicaciones en otros países. En España el primer caso se publicó en 1974. Sigue siendo especialmente frecuente en Japón, entre 5.000 y 6.000 casos al año, con una incidencia de 90 a 120 casos por 100.000 niños menores de 5 años, observándose mayor incidencia a finales de invierno y de la primavera, con un proporción hombre/mujer de 1,5:1 y un predominio de casos entre los 6 y 12 meses de vida. Es rara por encima de los 8 años de edad y existen muy raros casos descritos en el período neonatal. En EE.UU., en el año 2000, 4.248 niños de una edad media de 2 años, se hospitalizaron con sospecha de EK, con un índice de mortalidad intrahospitalario del 0,17. La incidencia de la EK es más alta en niños de etnia asiática (32,5), intermedia en afroamericanos no hispanos (16,9), hispanos (11,1) y menor en los caucásicos (en 9,1 por 100.000 niños menores de 5 años, respectivamente). Los niños superan a las niñas (1,5-1,7:1). Aunque los lactantes son los que tienen mayor riesgo para presentar aneurisma coronario, recientemente se ha demostrado que en niños mayores el riesgo también es alto, debido a un diagnóstico de la enfermedad tardío. Los hermanos de niños que han padecido EK tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar la EK después del año del diagnóstico del caso original (población japonesa).

Cuando el caso original es un gemelo, el riesgo para el otro gemelo es del 13%. También tienen más peligro los niños cuyos padres pasaron la enfermedad en la infancia. Estos hechos avalan la teoría de posibles factores genéticos predisponentes.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las características clínicas, las alteraciones analíticas y los estudios epidemiológicos descritos, sugieren una causa infecciosa, pero los cultivos bacterianos y víricos, así como estudios serológicos, no han identificado con seguridad un microorganismo cierto, si bien hay descripciones aisladas. Se han investigado múltiples agentes etiológicos: rickettsias, retrovirus, estreptococos, virus herpes, parvovirus, *Propionibacterium acnes*, toxina estafilocócica, toxinas ambientales, ácaros del polvo, exposición al detergente del lavado de alfombras o la residencia cercana a depósitos de agua, sin poder determinar su implicación cierta. Los esfuerzos en relacionar la EK con la exposición a fármacos o a determinados contaminantes ambientales, pesticidas, agentes químicos y metales pesados, han fallado también, aunque la semejanza clínica entre la EK y la acrodermia (hipersensibilidad al mercurio) son notables, en algunos aspectos. Actualmente se considera que la presencia de uno o varios agentes infecciosos o tóxicos actuarían como un *superantígeno* que provocaría la activación del sistema inmune y el aumento de citocinas circulantes en un niño predispuesto genéticamente.

En la fase aguda se producen importantes *alteraciones inmunológicas*, como linfopenia, aumento de T4, descenso de T8, activación de macrófagos, activación de linfocitos B. Los linfocitos T supresores (CD8+) se encuentran disminuidos en la fase aguda pero, tras la administración de gammaglobulina endovenosa (IGIV), se van normalizando, aunque persisten bajos en la fase subaguda, relacionándose con la aparición posterior de aneurismas coronarios. Parece ser que las células T desempeñan un papel muy importante en la patogenia de la EK. Como consecuencia de los cambios mencionados, se produce durante la fase aguda de la enfermedad una elevación en la sangre periférica, de las citocinas incluyendo la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), interleucina 6 (IL-6), el receptor soluble de la interleucina 2 (s-IL-2) y la interleucina 8 (IL-8). Además parece ser que los niveles de IL-6 y de IL-8 durante esta fase de la EK podrían predecir la formación de aneurismas coronarios, porque ambas se encuentran aumentadas en pacientes de EK con aneurismas coronarios. Otras interleucinas que desempeñan un papel importante en la patogenia son



Figura 4.14.1. Inyección conjuntival bilateral.



Figura 4.14.2. Descamación de los dedos del pie.

la IL-4 y la IL-10, las cuales parecen jugar un *papel regulador de la actividad de las citocinas pro-inflamatorias*. Se ha demostrado que están elevadas en la fase aguda y disminuyen en la fase de convalecencia. La activación de los linfocitos B en la fase aguda de la EK provoca un incremento de la producción de inmunoglobulinas circulantes y anticuerpos citotóxicos frente a las células endoteliales, siendo los responsables del daño vascular. Aunque las arterias coronarias están afectadas siempre en los estudios necrópsicos, la EK es una *vasculitis sistémica* y pueden afectarse los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Podrían existir aneurismas en otras arterias como la celiaca, la mesentérica, las ilíacas, las femorales, las renales o axilares.

CUADRO CLÍNICO

Se divide en tres fases:

1. **Fase aguda febril:** dura 1-2 semanas y se caracteriza por fiebre, hipermia conjuntival, lesiones orofaríngeas, eritema indurado de manos y pies, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad marcada, anorexia, afectación general, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática con aumento de aminotransferasas.
2. **Fase subaguda:** desaparece la fiebre, el exantema y la adenopatía, aunque persisten la inyección conjuntival, la irritabilidad y la anorexia. Se inicia la descamación a nivel de los dedos de las manos y de los pies, así como en la región perianal que, en ocasiones, es muy típica. También se puede evidenciar la afectación articular en forma de artralgiás o bien de verdaderas artritis; puede aparecer la disfunción miocárdica y trombosis. Dura aproximadamente 2-3 semanas.
3. **Fase de convalecencia:** comienza cuando las manifestaciones clínicas desaparecen y los reactantes de fase aguda van disminuyendo hasta alcanzar la normalidad. Se inicia entre la 6ª y 10ª semanas después del comienzo de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Fiebre. Es el síntoma fundamental en la EK. Aparece en el período agudo y siempre en el 100% de los casos, suele ser elevada, a veces de 40 °C. No responde a los antibióticos y sí de forma parcial a los antitérmicos. El período febril puede persistir de 5 a 25 días sin tratamiento.

Inyección conjuntival bilateral. La afectación de la conjuntiva ocurre en el 85% de los casos. Es bilateral, afecta a la conjuntiva bulbar, no es supurativa y cursa con aumento del grosor de los vasos conjuntivales que van desde los ángulos del globo ocular hacia la córnea (Fig. 4.14.1, Fig. 4.12.3 y Lámina de color II). A veces, en esta fase se pueden observar *iridociclitis aguda* moderada y, a veces, *uveítis anterior* con ANA negativos.

Alteraciones bucales. Las alteraciones de la mucosa bucal aparecen en el 90% de los casos, se inician en el período agudo del proceso y duran aproximadamente el mismo tiempo que las alteraciones oculares. Los

labios pueden estar secos, agrietados y engrosados. La lengua tiene el aspecto de *aframbuesada* y a veces existe *enanema*. Entre las lesiones orofaríngeas, que pueden ser dolorosas, destaca el enrojecimiento labial, destacando la ausencia de úlceras bucales o linguales (véase Fig. 4.12.3).

Eritema y edema. Son dos de las manifestaciones clínicas agudas más características y aparecen en las manos y en los pies. Sin ellas debe cuestionarse seriamente el diagnóstico. Se trata de un eritema florido de las palmas de las manos y las plantas de los pies y de un edema sin fovea, duro, que aparece en el dorso de las manos y en los pies. A los 10 ó 20 días del comienzo de la enfermedad, aparece una *descamación* en los dedos de las manos y de los pies, que comienza por la región periungueal (Fig. 4.14.2).

Exantema cutáneo. Es polimorfo: maculopapuloso, escarlatiniforme o multiforme. Comienza frecuentemente en las superficies extensoras de los brazos y de las piernas, para luego extenderse por el tronco. Las máculas o maculopápulas aumentan rápidamente de tamaño y con frecuencia se unen, pero no hay vesículas, costras ni bullas. La erupción suele desaparecer en una o dos semanas, al igual que la fiebre; en ocasiones aparece una *descamación muy típica* en las nalgas, en el pliegue interglúteo y en las ingles (véase Lámina de color II.6 y 12).

Linfadenopatía cervical. Es el criterio mayor menos frecuente, sólo en un 70% de los casos. Ocasionalmente puede haber una linfadenopatía más generalizada. Suele ser unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que ceden los signos febriles. Ante una adenitis cervical que no mejora, se debe reconsiderar el proceso, para descartar EK "incompleta" o de presentación "atípica".

COMPLICACIONES

Cardíacas. La EK es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en EE.UU. Existe una gran variación en el porcentaje de pacientes afectados de complicaciones cardíacas, según las series revisadas y, sobre todo, según los países: van desde alteraciones inespecíficas en el segmento ST y de la onda T clínicamente inaparentes, hasta soplos cardíacos, ritmo de galope, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca y aneurismas coronarios. Posiblemente influyen una serie de factores, como raza, edad, sexo, factores genéticos y otros. La complicación cardíaca más importante son los *aneurismas arteriales coronarios* (AAC), que pueden apreciarse a los 3 días del inicio de la enfermedad, pero lo más frecuente es que se produzcan a partir de los diez primeros días, hasta la 4ª semana de inicio del proceso. El 55% regresan en un período máximo de 5 años, un 4,7% desarrollan cardiopatía isquémica y un 1,9%, infarto de miocardio con una tasa de mortalidad del 0,8%. Una dilatación pequeña del aneurisma (3-4 mm) se normaliza dentro de los 2 primeros años y el 80% de dilatación moderada (5-8 mm) lo hace durante los 5 años

siguientes. En los aneurismas gigantes (> 8 mm) la resolución es muy improbable y muchos evolucionan hacia estenosis y terminan con obstrucción e infarto. Se deben practicar controles seriados de ECG y ecocardiograma en todos los pacientes con sospecha de EK.

Gastrointestinales. La diarrea, el vómito y el dolor abdominal son relativamente frecuentes en la EK, junto con el *hydrops* vesicular, así como un leve aumento de las aminotransferasas. Algunos pacientes pueden presentar una perforación de la vesícula biliar. Se ha descrito un abdomen quirúrgico en un 4,6% de alguna serie, con síntomas clínicos de dolor abdominal, distensión, ictericia y hepatomegalia.

Neurológicas. Se describen entre un 15-30% de los casos, incluyendo irritabilidad muy manifiesta en los primeros días, meningitis aséptica, letargo, hemiplejía transitoria, infarto cerebral, ataxia, convulsiones y encefalopatía focal. La parálisis facial es infrecuente. La meningitis aparece en el 25% con leve pleocitosis, sin glucorraquia ni proteinorraquia alteradas.

Piel. Además de las manifestaciones cutáneas que forman parte de los citados criterios diagnósticos, se han publicado casos de psoriasis como complicación de EK.

Renales. Se han descrito proteinuria, hematuria, piuria estéril y alteraciones del tamaño de los riñones, comprobado por ecografía.

Neuromusculares. Se conocen algunos casos de aumento de enzimas musculares, LDH y creatinina (CK), así como aumento de mioglobina en suero. Se diagnosticó a un paciente de 8 meses de rabdomiólisis, mejorando con la evolución favorable de la EK. Se observan, en ocasiones, artralgias.

Hematológicas. Es posible un raro síndrome hemofagocítico o *síndrome de activación del macrófago* (MAS), con síntomas de fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia y alteraciones neurológicas importantes, hasta el exitus.

Respiratorias. La afectación pulmonar incluye infiltrados pulmonares radiológicos. Son posibles manifestaciones clínicas de afectación de vías aéreas superiores.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los datos del laboratorio son inespecíficos y no existe ningún marcador patognomónico, pero presentan una serie de alteraciones secundarias a la intensa respuesta inflamatoria aguda. Es característica la leucocitosis con polimorfonucleares, que puede ser importante. Es habitual anemia normocítica y normocrómica leve o moderada, sin signos de hemólisis. Las *plaquetas* se incrementan en la segunda y tercera semana pudiendo llegar a cifras de 1 millón por mm³. La VSG, la PCR y otros reactantes de fase aguda están siempre elevados. Las inmunoglobulinas IgM e IgA son normales y la IgG puede estar algo disminuida, la IgE elevada en la fase aguda, así como los linfocitos T4/T8. La *piuria estéril* de origen uretral aparece en el 35% de los casos y puede coincidir con proteinuria leve y microhematuria. Los ANA y el factor reumatoide son negativos, pero puede haber inmunocomplejos circulantes. Todos los cultivos y pruebas serológicas para microorganismos son negativos. En los pacientes con afectación coronaria los niveles de IL-2 se han encontrado elevados. En los Cuadros 4.14.1 y 4.14.2 se presentan los casos y el % de frecuencia, de los pacientes diagnosticados en la Unidad de Reumatología Pediátrica de los autores.

DIAGNÓSTICO

Se basa en criterios clínicos (Cuadro 4.14.3). Conviene recordar que cada vez se da más importancia a controlar las formas incompletas o atípicas que hacen difícil su diagnóstico.

Cuadro 4.14.1. Características clínicas y complicaciones de la enfermedad de Kawasaki en 101 casos

	Casos	%
Fiebre alta > 5 días	101	100
Exantema:		
Maculopapuloso	67	63,3
Urticarioforme	9	8,9
Polimorfo	7	6,9
Escarlatiniforme	5	4,9
Afectación cavidad bucal:		
Enantema	63	62,3
Labios secos o fisurados	75	74,2
Lengua aframbuesada	47	46,5
Afectación extremidades:		
Eritema	38	37,6
Edema	46	45,5
Descamación	84	83,1
Linfadenopatía cervical	60	59,4
Inyección conjuntival bilateral	86	85,1
Complicaciones cardíacas:		
Bloqueo de rama	2	1,9
Aplanamiento onda T	1	0,9
Aneurismas coronarios	4	3,9
Meningitis aséptica	5	4,9
Artralgias	26	25,7
Hepáticas (elevación de aminotransferasas)	24	23,7
Diarrea	19	18,8
Uretritis	10	9,9
Coriorretinitis	3	2,9
Edema de papila	2	1,9
Niños/niñas	66/35	34,6

Cuadro 4.14.2. Características analíticas encontradas en la enfermedad de Kawasaki en 101 casos

	Casos	Frecuencia (%)
VSG (> 50 mm/h)	83	82,1
PCR (> 50 mg/dL)	65	64,3
Leucocitos (> 10.000/mm ³)	80	79,2
Anemia (Hb < 10,5 g/dL)	43	42,5
Trombocitosis (plaquetas/mm ³):		
Entre 400.000 y 1.000.000	68	67,3
> 1.000.000	3	2,9

Cuadro 4.14.3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

<i>Fiebre de más de 5 días y presencia de cuatro de los cinco criterios siguientes</i>
Hiperemia conjuntival bilateral
Cambios en la mucosa bucofaringea:
Hiperemia faríngea
Labios enrojecidos, secos o agrietados
Lengua aframbuesada
Alteraciones en las extremidades:
Edema
Eritema de manos y pies
Descamación desde zonas periungueales
Exantema cutáneo polimorfo
Linfadenopatía cervical

Diagnóstico diferencial. Se debe establecer con enfermedades de parecido clínico o patogénico como escarlatina, sarampión, síndrome estafilocócico de piel escaldada, síndrome de choque tóxico, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Reiter, mononucleosis infecciosa, adenitis cervicales, acroдинia, reacciones medicamentosas y artritis idiopática juvenil.

TRATAMIENTO

El paciente con sospecha de EK se debe ingresar en el hospital para confirmación diagnóstica, vigilancia y observación, seguimiento de la situación cardíaca así como posibles complicaciones y poner el tratamiento adecuado. No es necesario el aislamiento del paciente.

Ácido acetilsalicílico (aspirina). Dosis de 30-50 mg/kg/día repartidas en 4 tomas son suficientes, puesto que el efecto antipirético que se pretendía obtener lo realiza la IGIV, y los últimos datos disponibles demuestran que tampoco dosis mayores previenen la formación de aneurismas. Cuando la fiebre desaparece se reduce la dosis a 3-5 mg/kg/día en una sola toma, para obtener el efecto antitrombótico y se debe continuar hasta que la ecocardiografía demuestre que no existen anomalías coronarias, y que el número de plaquetas se ha normalizado.

Gammaglobulina endovenosa (IGIV). Tiene un efecto antiinflamatorio al modular las alteraciones inmunológicas. Disminuye la prevalencia de trastornos coronarios a largo plazo, reduce la duración e intensidad de la fiebre, así como los reactantes de fase aguda. Se administra a dosis única de 2 g/kg durante 8-12 horas. Los mejores resultados se obtienen cuando se inyecta entre el 5º y 10º días del comienzo de la enfermedad, pero también es útil si se da más tardíamente. Sólo en el 1-2% de casos aparece un rebrote y entonces se aconseja repetir una segunda dosis. Un 2-5% de casos son refractarios a la IGIV y desarrollan aneurismas coronarios, en los que se recomienda metil-prednisolona a 30 mg/kg por vía EV a pasar en 2-3 horas, o durante 3 días administrar prednisolona a 2 mg/kg/día por VO.

Corticoides. No se deben utilizar inicialmente, salvo cuando se presenta una miocarditis grave o bien se mantengan unos signos clínicos muy alterados a pesar del tratamiento expuesto. Los datos disponibles hasta la fecha, indican que la terapia con corticoides reduce la duración de la fiebre, pero no se pueden determinar sus efectos sobre las secuelas coronarias.

Otros tratamientos. Se han utilizado ciclofosfamida, ciclosporina y plasmáferesis con resultados muy inciertos. Las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales pueden interesar en el futuro. Pacientes tratados con abciximab han mostrado una regresión importante en aneurismas coronarios gigantes. Infliximab se está investigando para el tratamiento de niños con fiebre persistente después del tratamiento con IGIV. Se ha utilizado la pentoxifilina, pero su efectividad en la fase inicial es incierta.

Los niños que presentan *aneurismas coronarios* deben ser valorados por un servicio de cardiología para su control y tratamiento más adecuado. El tratamiento sólo con aspirina es suficiente para aneurismas con una dilatación menor de 5 mm. En los pacientes con aneurismas gigantes, según tengan obstrucción o no, las medidas terapéuticas pueden variar, utilizando una combinación de aspirina asociada o no a dipiridamol y, eventualmente, con anticoagulantes por VO (dicumarínicos) o con heparina por vía SC.

Evolución y pronóstico

En general la EK es un proceso autolimitado y tiene buen pronóstico, siempre que las arterias coronarias no se afecten. La mortalidad es debida a isquemia miocárdica. Los aneurismas coronarios pueden resolverse o persistir y, en los casos primeros, la pared del vaso afecto pierde elasticidad y a largo plazo se puede tener un mayor riesgo de aterosclerosis temprana y cardiopatía isquémica en la vida adulta. Los niños con aneurismas gigantes (> 8 mm) están expuestos a un mayor peligro de trombosis, estenosis coronaria e infarto de miocardio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44.
- Chang RKR. Hospitalization for Kawasaki disease among children in the United States 1988-1997. *Pediatrics* 2002; 109: 287.
- Cruz Hernández M, Martín Mateos MA. Colagenosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Cruz Hernández M, Peiré MA. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr* 1997; 48: 81-4.
- Garty B, Mosseri R, Finkelstein Y. Guttate psoriasis following Kawasaki disease. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 507-8.
- Gómez de Diego JJ, Pérez David E, Mahía P et al. Evaluación de la afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki mediante TC multidetector. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 125-7.
- González Pascual E. Enfermedad de Kawasaki. En: Manual práctico de Reumatología Pediátrica. Barcelona: Ed. MRA, 1999.
- González Pascual E, Jiménez R. Enfermedad de Kawasaki: su incidencia en nuestro medio. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 111-9.
- Kurotobi S, Nagai T, Kawasaki N et al. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Internat* 2002; 44: 1-4.
- Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 508-14.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber A et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-33.
- Obando I, Camacho M, León JA. Vasculitis crónicas. Enfermedad de Kawasaki. *Pediatr Integral* 2004; VIII (9): 749-60.
- Terai M, Honda T, Yasukawa K et al. Prognostic Impact of Vascular Leakage in Acute Kawasaki Disease. *Circulation* 2003; 22: 325-30.
- Tizard EJ. Complications of Kawasaki disease. *Curr Pediatr* 2005; 15: 62-8.

4.15 Lupus eritematoso sistémico

J. Antón-López, M.A. Martín-Mateos

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica. Aunque la presentación, los síntomas clínicos e inmunológicos del LES pediátrico son similares a los del adulto, los niños normalmente presentan un cuadro más intenso al inicio, así como mayor afectación de

órganos y un curso más agresivo. Se calcula que entre un 10 y un 17% de los casos de LES son diagnosticados antes de los 16 años. La incidencia varía de 0,22 a 0,9 casos por 100.000 niños, siendo la mayoría de los casos diagnosticados a partir de los 10 años. Aunque en menor grado que en la edad adulta, hay un claro predominio por afectar a las niñas, sobre todo a partir de la pubertad; se calcula que la proporción mujer/hombre es de 8/1 variando, según las series, entre 5/1-18/1, habiéndose descrito una mayor incidencia en la población negra y asiática que en la blanca caucásica.

PATOGÉNESIS

La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del LES es un reflejo de la complejidad de su patogénesis. Se ha descrito la acumula-

ción de casos familiares de LES; asimismo, los hermanos de los pacientes con LES presentan unas 10-20 veces más probabilidades que la población normal de presentar un LES, y la concordancia en gemelos monocigotos llega al 42% frente al 2% de los dicigotos. Algunos haplotipos del HLA (HLA-DR2 y DR3 en población blanca caucásica y HLA-DR2 y DR7 en población negra), componentes del complemento y polimorfismos del receptor Fcγ, se han asociado con un incremento de la susceptibilidad al LES.

El déficit de cualquiera de los componentes de la vía clásica del complemento (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone al desarrollo de LES. De hecho, estas deficiencias son el factor de susceptibilidad más importante para el LES, habiendo además una correlación entre la prevalencia y la gravedad de la enfermedad de acuerdo con el defecto. Así, los pacientes con déficit en las moléculas del complejo C1 o del C4 presentan la prevalencia mayor (> 80%) y el riesgo de enfermedad más intensa, mientras que la gravedad y la prevalencia disminuyen en los pacientes con alteraciones en el C2 (véase cap. 4.4).

Los pacientes con LES presentan una hipergammaglobulinemia y un aumento de los títulos de anticuerpos, con alteraciones en el número de células B, descenso de células B de memoria y aumentos de los precursores de células plasmáticas. Algunos trabajos muestran niveles aumentados de interferón tipo 1 que promueve la diferenciación de las células dendríticas.

Se considera que, tanto los factores genéticos como los ambientales, juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. Desde el punto de vista genético, mutaciones en los receptores inhibidores de las células T pueden contribuir a una hiperactividad de las células T y a un escape de la tolerancia. El déficit en la retirada de células T apoptóticas puede ocasionar células dendríticas con una carga excesiva de antígenos nucleares a presentar a las células T. Estas y otras alteraciones genéticas podrían contribuir a una progresiva pérdida de tolerancia a los antígenos nucleares, lo que clínicamente se ha mostrado que precede al desarrollo de la enfermedad. Algunos de estos anticuerpos pueden formar complejos capaces de activar las células B y las células dendríticas plasmacitoides, las cuales son los principales productores de interferón-alfa. Esta citocina, junto con otras como la interleucina-6, promueve la diferenciación en células B maduras y células plasmáticas las cuáles, a su vez, incrementan la producción de anticuerpos y complejos inmunes, lo que cierra el círculo.

Los factores endocrinos (véase cap. 4.12) son citados como predisponentes con un efecto negativo de los estrógenos. Algunos fármacos son capaces de inducir LES por una vía metabólica anómala, como ocurre con la hidralazina, sulfamidas, cotrimoxazol, procainamida, quinidina, metildopa, clorpromazina, isoniazida y penicilina. En la edad pediátrica predomina el interés de los anticonvulsivantes clásicos como etosuximida, hidantoínas y trimetadiona, que producen un cuadro clínico de LES superponible al idiopático, aunque más leve (la nefropatía es rara y suelen ceder los síntomas al retirar el fármaco). Al parecer algunos de estos medicamentos favorecen la acción de la luz ultravioleta sobre el ADN de la piel. La luz UV actúa sobre los queratinocitos, que liberan IL-1, IL-6 y TNF-alfa provocando, asimismo, un incremento en la síntesis o expresión de los antígenos Sm, Ro/SSA y RNP.

CLÍNICA

Los criterios de clasificación del LES publicados por el *American College of Rheumatology* en 1982, fueron revisados en 1997 (Cuadro 4.15.1). La expresividad clínica es muy variable. Comienza con manifestaciones generales: fiebre, anorexia, astenia y pérdida de peso, adenomegalias regionales de aspecto reactivo y de tamaño mediano y esplenomegalia moderada. Síntomas principales:

Alteraciones cutáneas. Son evidentes en la mayoría de los enfermos; la más frecuente y típica es el exantema facial lúpico en alas de mariposa, de aspecto escamoso-violáceo y de contornos irregulares, en zona malar y dorso de la nariz (véase figura en Lámina de color II.2). Empeora con la exposición al sol, respeta la frente, el mentón y los pliegues nasogenianos. Otras posibles lesiones cutáneas comprenden: mácu-

Cuadro 4.15.1. Criterios revisados para la clasificación del LES del *American College of Rheumatology*

1. Erupción malar: eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar a los surcos nasogenianos
2. Erupción discoide: placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente, y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4. Úlceras bucales: ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico
5. Arteritis: artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6. Serositis: • Pleuritis: claro antecedente de dolor pleurítico, frote o signos de derrame pleural • Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o signos de derrame pericárdico
7. Afectación renal: • Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado • Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica: • Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico • Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
9. Afectación hematológica: • Anemia hemolítica: con reticulocitosis • Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones • Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones • Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
10. Alteración inmunológica: • Anti-ADN: título anormal de anticuerpos contra ADN nativo, o bien • Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm • Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en: – Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM – Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o – Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs)
11. Anticuerpos antinucleares: un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

las eritematosas fijas en la zona distal de extremidades, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso y hemorragias cutáneas secundarias a plaquetopenia. La alopecia por folliculitis es menos frecuente y el lupus discoide es raro en el niño, pero no tanto en el adolescente: se trata de lesiones circulares, hiperqueratósicas, con el centro atrófico y depirmido. En las mucosas no son raras las ulceraciones.

Poliartritis recidivantes. Afectan a las pequeñas y grandes articulaciones y son apreciadas en casi todos los pacientes pediátricos, con evolución variable y pronóstico, generalmente, bueno, siendo raro que produzcan anquilosis (Fig. 4.15.1).

Alteraciones renales. Pueden ser manifestas ya desde el inicio de la enfermedad y revisten gravedad variable. La nefritis evidente clínicamente se presenta hasta en el 75% de los niños con LES. Las lesiones renales son debidas al depósito de inmunocomplejos circulantes en los glomérulos renales, de lo que resulta la aparición de nefropatía glomerular con distintas expresividades clínica y anatomopatológica. La clasificación más utilizada es la de la OMS, que clasifica los resultados de las biopsias en seis tipos (Cuadro 4.15.2). Destacan: la glomerulonefritis proliferativa difusa producida por depósitos glomerulares de IgG, IgA, IgM y complemento, dando lugar a proliferaciones mesangiales y endocapilares que afectan a todos los glomérulos (es la forma más frecuente, grave,

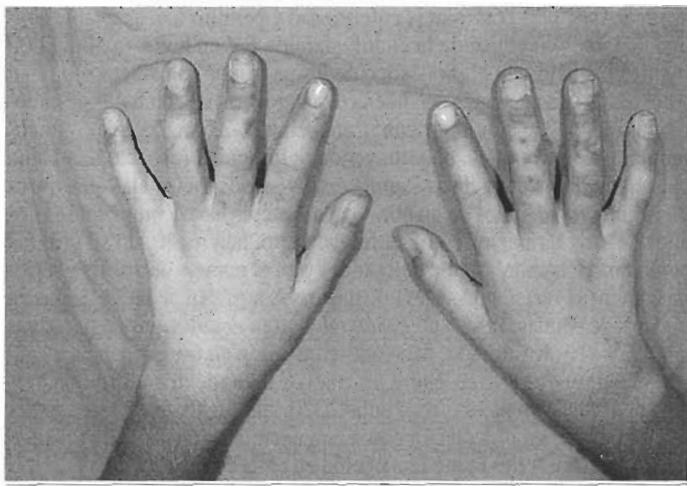


Figura 4.15.1. Afectación articular periférica en el LES.

y se manifiesta por proteinuria y microhematuria, con evolución a insuficiencia renal); la glomerulonefritis proliferativa focal, con depósitos de IgG y de C3 habitualmente, que dan lugar a las proliferaciones mesangiales, con lesión sólo en algunos glomerulos, por lo que el curso clínico y el pronóstico son mejores (cursa con proteinuria y microhematuria moderada); y la glomerulonefritis extramembranosa, mucho menos frecuente, donde los glomerulos muestran depósitos de IgG y C3, que producen un engrosamiento difuso de la membrana basal, de pronóstico benigno, cursando como un síndrome nefrótico con microhematuria.

Trastornos hematológicos. Afectan a las tres líneas celulares y su intensidad puede llegar a comprometer la vida del niño. Su génesis estriba en la producción indiscriminada de autoanticuerpos dirigidos contra las células sanguíneas y los factores de la coagulación. Aparecen en consecuencia: leucopenia con linfopenia y alteración de la función de los granulocitos; anemia secundaria a la hematuria y en las formas más graves, hemolítica; trombocitopenia y presencia de factor anticoagulante circulante, que bloquea la activación de la protrombina a trombina o actúa frente a los factores VIII, IX, XI de la coagulación. Su presencia se correlaciona con la aparición de serología falsamente positiva para sífilis y la presencia de anticuerpos anticardiolipina.

Manifestaciones cardiorrespiratorias. Se muestran como poliserositis con pericarditis y pleuritis; además, puede haber miocarditis, endocarditis verrucosa y neumopatía lúpica de mal pronóstico, que se manifiesta como neumonía intersticial. La afectación cardíaca en el LES se está reconociendo como una significativa causa de morbilidad y mortalidad, así, se ha visto aumento de aterosclerosis y enfermedad isquémica hasta en un 16% de los pacientes.

Cuadros neurológicos. Ocurren entre el 20 y el 40% de los enfermos y tienen especial gravedad, manifestándose fundamentalmente durante el primer año de la enfermedad. Entre las manifestaciones neuropsíquicas se encuentran; cefalea, convulsiones, psicosis, neuropatía periférica, mielopatía, accidentes vasculares cerebrales y trastornos del movimiento, pero también trastornos cognitivos y del comportamiento que pueden pasar desapercibidos frente a las manifestaciones más evidentes de la enfermedad.

Lesiones oculares. Son posibles conjuntivitis, vasculitis retiniana y lesiones corneales.

FORMAS CLÍNICAS

En la práctica caben distinguir varias formas clínicas del LES:

1. *Forma grave*, visceral y multisistémica.
2. *Forma leve* con alteraciones cutáneas y articulares.

Cuadro 4.15.2. Clasificación de la OMS para la nefritis lúpica

Clase I: riñón normal

Clase II: glomerulonefritis mesangial (hipertrofia mesangial y depósitos inmunes mesangiales)

Clase III: glomerulonefritis proliferativa focal segmentaria (proliferación mesangial y endotelial con depósitos inmunes a lo largo de los capilares, pero con menos del 50% de los glomerulos comprometidos)

Clase IV: glomerulonefritis proliferativa difusa (con más del 50% de compromiso glomerular y proliferación celular que resulta en la formación de medias lunas)

Clase V: glomerulonefritis membranosa con depósitos inmunes subepiteliales

Clase VI: glomerulonefritis esclerosante crónica (cambios por esclerosis, medias lunas fibrosas y fibrosis vascular)

3. *Forma subaguda* con manifestaciones viscerales (renales), articulares y cutáneas que responden con facilidad relativa al tratamiento y es la más frecuente.
4. *LES por fármacos* donde los síntomas predominantes son los cutáneos, pericárdicos y pleurales, con fácil regresión.
5. *Lupus neonatal.* Se presenta en RN, cuyas madres tienen autoanticuerpos frente a Ro/SSA o La/SS-B. Las madres pueden tener clínica de LES activo o de otra conectivopatía, estar asintomáticas, en período de remisión de la enfermedad, o al inicio de la misma, con nivel elevado de autoanticuerpos IgG que atraviesan la placenta y producen la enfermedad en el feto y RN. El RN o lactante presenta dos tipos de síntomas: *transitorios*, de duración variable entre 6 y 9 meses, como eritema cutáneo lúpico, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, hepatitis colestásica. *Signos lesionales definitivos cardíacos:* bloqueo cardíaco congénito (presente en la época fetal), fibroelastosis endocárdica y miocarditis. La anemia hemolítica autoinmune con test de Coombs positivo, en ocasiones grave, puede precisar exanguinotransfusión. El *bloqueo auriculoventricular completo* presenta disociación aurículo-ventricular en el ECG, mientras la radiografía de tórax y el ecocardiograma son normales. El mismo proceso inflamatorio que lesiona el tejido de conducción puede condicionar miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva. En un 30% de los lactantes aparecen lesiones cutáneas eritematoescamosas, cuya biopsia muestra lesiones típicas de LES.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la clínica y en las pruebas complementarias de laboratorio. Las biopsias cutánea y renal lo confirmarán cuando sea preciso. La presencia de cuatro o más criterios, presentes en un determinado momento o a lo largo de la evolución, establece el diagnóstico de LES (Cuadro 4.15.1). En resumen, se trata de comprobar diversas alteraciones inflamatorias en uno o varios órganos y sistemas, junto con la evidencia analítica de autoanticuerpos e inmunocomplejos.

Laboratorio

Proporciona importantes datos en la mayoría de los enfermos: el hemograma muestra leucopenia y anemia típicamente hemolítica, con trombocitopenia de origen inmune; la velocidad de sedimentación está acelerada, en ocasiones por encima de 100 mm; los reticulocitos están aumentados; la prueba de Coombs es positiva. Aparte de la posible alteración de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina activada, destaca la presencia de anticoagulante lúpico circulante, que puede producir, en vez de hemorragias, fenómenos trombóticos, mostrando paralelismo con la positividad inespecífica de las pruebas serológicas luéticas y los anticuerpos anticardiolipina. También están elevados los reactantes de la fase aguda (alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina, proteína C reactiva), que no son específicos, pero tienen gran valor, junto con la velocidad de sedimentación, en el control evolutivo de la enfermedad. Es alta la concentración de haptoglobina en suero. Las inmunoglobulinas suelen estar elevadas, sobre todo la IgG y la IgM, como resultado de la activación de linfocitos B productores de autoanticuerpos que perte-

necen a esta clase de inmunoglobulinas. Los niveles de complemento en suero aparecen descendidos en la fase activa de la enfermedad, sobre todo cuando existe nefropatía. Es demostrativo el descenso de C3, C4 y CH50, con normalización en los períodos de remisión, siendo una valiosa guía evolutiva del proceso.

Anticuerpos antinucleares. Los autoanticuerpos circulantes frente a estructuras nucleares (ANA) están elevados (1/160) en el 95% de enfermos; se determinan por inmunofluorescencia, también se encuentran anticuerpos anti-ADN. La presencia de anticuerpos ADN bicatenarios o anti-Sm (anti-ribonucleoproteínas) son específicos de LES: los primeros se presentan en el 90% de los niños con LES y los segundos, en el 30%. La determinación de los anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-La/SS-B (antígeno nuclear) son de utilidad ante el diagnóstico de lupus eritematoso neonatal. Las células LE (neutrófilos con núcleos fagocitados en su citoplasma) se detectan en el 75-80% de los pacientes; son menos específicas que los datos anteriores, pueden desaparecer durante el tratamiento y al final de la enfermedad. y en la actualidad han dejado de ser un dato clasificatorio.

Dada la importancia actual de los ANA, interesa recordar que otras enfermedades pueden producirlos: infecciones (tuberculosis, *Salmonella*, *Klebsiella*, VEB, CMV, VIH, VHB), parasitosis, neoplasias (leucemia, linfomas, etc.), procesos hematológicos (Werlhof, anemia hemolítica adquirida), hepatopatías (hepatitis crónica activa), fármacos diversos, otras enfermedades reumáticas (artritis idiopática juvenil, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, polimiositis) e incluso, a título bajo, en un 5-10% de población sana.

Trastornos complejos de la inmunidad. Son detectados en las formas completas de la enfermedad. Como se ha ido viendo, hay anticuerpos anticélulas (hematíes, leucocitos, linfocitos, plaquetas), antiórganos (tiroides), frente a componentes celulares (ribosomas, mitocondrias y, sobre todo, núcleo: anti-ADN, anti-Ro/La, anti-Sm, antihistonas), frente a factores de coagulación, antiglobulina gamma (factor reumatoide), anticardiolipina, antivirales, etc. Disminución de la actividad de linfocitos T (sobre todo de los T8 o supresores) y aumento del número y función de las células plasmáticas. Como consecuencia, se positivizan de manera inespecífica algunos tests que traducen en parte este hecho, tales como la prueba de Coombs, serología de lúes o la detección de anticuerpos antitiroideos.

Orina. Es frecuente el hallazgo de hematuria macroscópica o microscópica, proteinuria y leucocituria.

Biopsia. La renal con estudio de microscopía óptica e inmunofluorescencia, permite distinguir la variedad de glomerulonefritis, según se expresó antes. La biopsia cutánea muestra alteraciones típicas, tanto en la piel afecta como en la sana. Está indicada en pacientes con analítica ANA-negativa, permitiendo demostrar el depósito de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica, patognomónico del LES.

TRATAMIENTO

Dependerá de la forma clínica. AINE se han utilizado para el control de los síntomas músculo-esqueléticos. Los *antipalúdicos*, como la hidroxiquina, han mostrado su eficacia como tratamiento adyuvante a los corticoides. Los resultados en adultos muestran que reduce el número e intensidad de los brotes. Asimismo, parece jugar un papel en el control de los cambios inducidos por los corticoides en el perfil lipídico y de las manifestaciones cutáneas. Se recomienda una dosis de 6 mg/kg/día al inicio del tratamiento con corticoides y mantenerlo durante un mínimo de 2 años, recomendándose controles oftalmológicos para descartar la toxicidad retiniana.

Los *corticoides* orales (prednisona o prednisolona) constituyen un tratamiento fundamental para muchos pacientes. A dosis inferiores a 0,5 mg/kg/día se utilizan en las formas más leves, mientras que a dosis de hasta 1-2 mg/kg/día, en las más graves. Los bolus endovenosos de metilprednisolona se recomiendan en casos con una afectación grave aguda, como una anemia hemolítica, afectación del SNC, afectación renal o pulmonar grave. Estos pacientes requieren con frecuencia *fármacos inmu-*

nosupresores para controlar la enfermedad y permitir una aceptable calidad de vida. Así el uso de la ciclofosfamida EV en bolus (a 500-1.000 mg/m²) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con afectación renal o del SNC. Los pacientes con buena evolución inicial con bolus de ciclofosfamida, puede continuar con azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o micofenolato mofetil orales, disminuyendo la toxicidad respecto a la pauta clásica de bolus de ciclofosfamida endovenosos mensuales (los 6 primeros meses, seguidos de un bolus cada 3 meses hasta completar los dos años). Otros fármacos, como el metotrexato, han mostrado su utilidad como fármaco ahorrador de corticoides y en el manejo de artritis y lesiones cutáneas resistentes. La ciclosporina A también se ha utilizado en algunas ocasiones. El uso de *gammaglobulina endovenosa* en pacientes con LES es muy limitado, habiéndose utilizado en trombopenias o anemias hemolíticas graves. Entre los nuevos tratamientos utilizados destaca el *anticuerpo monoclonal* anti-CD20, rituximab, que parece poder jugar un papel en especial en casos con anemia refractaria. La *plasmaféresis* se ha descrito como una opción en caso de trombopenias agudas intensas. Finalmente, en algunos pacientes se ha propuesto el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Es muy importante *evitar la exposición al sol* debido al riesgo de fotosensibilidad. Debe insistirse en la utilización de cremas con filtros solares de alta protección. En el caso de lesiones cutáneas los corticoides tópicos han mostrado su eficacia.

Dentro de la *amplia yatrogenia medicamentosa* en el tratamiento del LES interesa añadir, como un aspecto menos conocido en pediatría, los trastornos neurológicos, que se pueden confundir con los propios de la enfermedad: los corticosteroides pueden producir insomnio, psicosis y cambios de humor; los AINE, depresión, confusión, inestabilidad, cefaleas y meningitis aséptica (por ibuprofeno, aunque también ha sido producida por azatioprina); la cloroquina y derivados, neuromiopatía, ataxia y cambios emocionales, entre otros.

Como *cuidados generales*, estos niños precisan el soporte psicológico propio de las enfermedades crónicas, control riguroso de las constantes hematológicas, la función renal, el crecimiento y la maduración en todos sus aspectos: físico, psíquico y sexual. No existen criterios clínicos ni biológicos para suprimir el tratamiento, por lo que se sumarán la evolución clínica, la funcional y la analítica.

Tratamiento del lupus neonatal. Los síntomas clínicos transitorios requieren sólo tratamiento sintomático, ya que son autolimitados y de buen pronóstico y en general, no dejan secuelas. En caso de anemia o trombocitopenia, se hará reposición de hematíes o plaquetas. En las leucopenias o neutropenias, profilaxis de posibles infecciones. Las lesiones cutáneas mejoran con tratamiento tópico corticoide pero, dado el buen pronóstico, no siempre hay que usarlo. En la miocarditis se realiza tratamiento sintomático sólo. En las lesiones definitivas de lupus neonatal, se hará tratamiento en el período neonatal inmediato, mediante la colocación de un marcapasos. En algunos casos, ante la detección de un bloqueo congénito, se ha utilizado la administración de corticoides a la madre durante la gestación.

Otras medidas terapéuticas. En caso de insuficiencia renal grave o irreversible puede requerirse diálisis o trasplante renal. Se han descrito casos de recidiva de la nefritis en el riñón trasplantado, por actividad de la enfermedad después del trasplante. Es imprescindible el control riguroso de la función renal. Es una enfermedad crónica con recaídas y remisiones. Cualquier signo de recaída o empeoramiento debe ser detectado pronto y tratado de forma urgente y enérgica.

PRONÓSTICO

Ha mejorado en las últimas dos décadas debido fundamentalmente a los tratamientos efectivos para la nefritis lúpica. Se han publicado cifras de supervivencia del 94% a los 11 años en pacientes con nefritis lúpica tratados con ciclofosfamida o azatioprina. La mortalidad se asocia fundamentalmente a las infecciones (por bacterias gramnegativas, micosis e infecciones oportunistas). La morbilidad asociada a la enfermedad está en función de los órganos y sistemas afectados: se han distinguido las for-

mas cutáneo-articulares de evolución más benigna de las formas viscerales más graves con afectación renal o del SNC, pero también hay que considerar otros cuadros como la afectación neurocognitiva subclínica, que puede llevar a déficit de aprendizaje o a la afectación psicológica por la enfermedad. Finalmente, no hay que olvidar la morbilidad asociada a los tratamientos recibidos, fundamentalmente la corticoterapia (obesidad, osteoporosis, retraso estatural, cataratas, inmunodepresión).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bader-Meunier B, Haddad E, Níaudet P et al. Groupe d'étude du lupus erythemateux systemique a debut pediatrique. Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant: recommandations concernant les examens à effectuer lors de l'évaluation initiale et du suivi. *Arch Pediatr* 2004; 11: 941-4.
- Bizzaro N, Wilk A. Appropriateness in antinuclear antibody testing: from clinical request to strategic laboratory practice. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 349-55.
- Blanco Quirós A, Martín Mateos MA, Muñoz López F. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas. En: Cruz M. Colección de terapéutica pediátrica. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Hagelberg S, Lee Y, Bargman J et al. Longterm follow up of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2635-42.
- Lee T, von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 415-21.
- Levy Y, Sherer Y, George J et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Rheum* 2000; 5: 321-7.
- Martín Mateos MA, Cruz Hernández M. Enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 343 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Martín Mateos MA, Cruz Hernández M. Enfermedades autoinmunes. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 164.
- Moak JP, Barron KS, Hougén TJ et al. Congenital heart block: Development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Amer Coll Cardiol* 2001; 37: 238-42.
- Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005; 14: 83-8.
- Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2003; 15: 49: 501-7.
- Rodich GS, Moudgil A, Jordan SC. Immune-Mediated Renal Diseases. Ch. 38. En: Immunologic Disorders in infants and children's. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2854-64.
- Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 534-40.
- Schanberg LE, Sandborg C. Dyslipoproteinemia and premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 425-33.
- Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 577-87.
- Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr* 2005; 63: 321-9.
- Subang R, Levine JS, Janoff AS et al. Phospholipid -bound beta-2 glycoprotein I induces the production of antiphospholipid antibodies. *J Autoimmun* 2000; 15: 21-32.
- Tucker LB. Controversies and advances in the management of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 471-80.

4.16 Enfermedades inflamatorias musculares idiopáticas. Dermatomiositis

J. Colomer-Oferil

Con este término se incluye un conjunto de procesos de carácter inflamatorio que afectan predominantemente al músculo y cuya etiología es desconocida. La inclusión de procesos dentro de este grupo ha variado en relación a los conocimientos recientes. Bohan y Peter establecen unos grupos de entidades, que con pequeñas modificaciones continúan hoy siendo aceptadas: 1) Polimiositis del adulto. 2) Dermatomiositis del adulto. 3) Dermatomiositis juvenil. 4) Dermatomiositis asociada a enfermedades del tejido conectivo (*overlap* grupo). 5) Polimiositis asociada a enfermedades del tejido conectivo (*overlap* grupo). 6) Dermatomiositis asociada a neoplasia. 7) Polimiositis asociada a neoplasia.

La *miositis por cuerpos de inclusión* ha sido también añadida a este grupo de entidades. Se expone de modo más amplio la *dermatomiositis juvenil* por ser la entidad que adquiere más relevancia en la infancia (para otras, véase cap. 4.12).

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

La dermatomiositis (DM) juvenil es una enfermedad sistémica pleomórfica que afecta sobre todo al músculo, piel y articulaciones caracterizada por la presencia de necrosis e infiltrados inflamatorios. Tanto la intensidad de la afectación como la distribución de las lesiones tienden a relacionarse con los mecanismos inmunológicos que la producen.

Fisiopatología

En la DM, independientemente de si existe o no afectación dermatológica, el punto de ataque u órgano diana lo constituye la *célula endotelial* del capilar del músculo, produciendo una vasculitis mediada por la inmunidad humoral. En las polimiositis (PM) el órgano diana es la *célula muscular* y la inflamación es mediada por linfocitos sensibilizados frente a antígenos presentes en la superficie de la célula muscular, produciéndose así un problema de citotoxicidad. Asimismo, existe un aumento de expresión de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMHI), desencadenando una inflamación mediada por la inmunidad celular.

Factores genéticos

Las distintas series de pacientes reportados y la relación con una mayor frecuencia de familiares afectados de enfermedades autoinmunes (enfermedades tiroideas, diabetes juvenil) evidencian la existencia de una *base genética e inmunológica*. Existen datos que relacionan los antígenos leucocitarios humanos (HLA) con el estado de determinados procesos tanto en la PM como en la DM. Dentro de ellos el antígeno anti Jo-1 suele estar presente en un alto porcentaje de pacientes afectados de estas entidades. Existe además una asociación entre anticuerpos anti Jo-1 y antígenos HLA-DR3 independientemente del origen étnico. Pacientes con DM juvenil suelen asociarse con el antígeno HLA-DqA1 alelo DqA1 0501, aunque no siempre se puede confirmar. Todos los pacientes con anticuerpos anti Jo-1 presentan títulos elevados de anticuerpos frente a antígenos HLA. DR3 o HLA-DR w6 o de ambos. Existen, en suma, datos que confirman una mayor susceptibilidad entre el tipo de HLA para la aparición de PM y DM.

CUADRO CLÍNICO

El inicio insidioso sin la identificación de desencadenantes suele ser la forma clínica más frecuente. Su evolución incluye 4 períodos más o menos diferenciados:

A) *Fase de pródromos*, en la que durante semanas o meses sólo existen signos inespecíficos, como fiebre, dolor muscular y apatía.

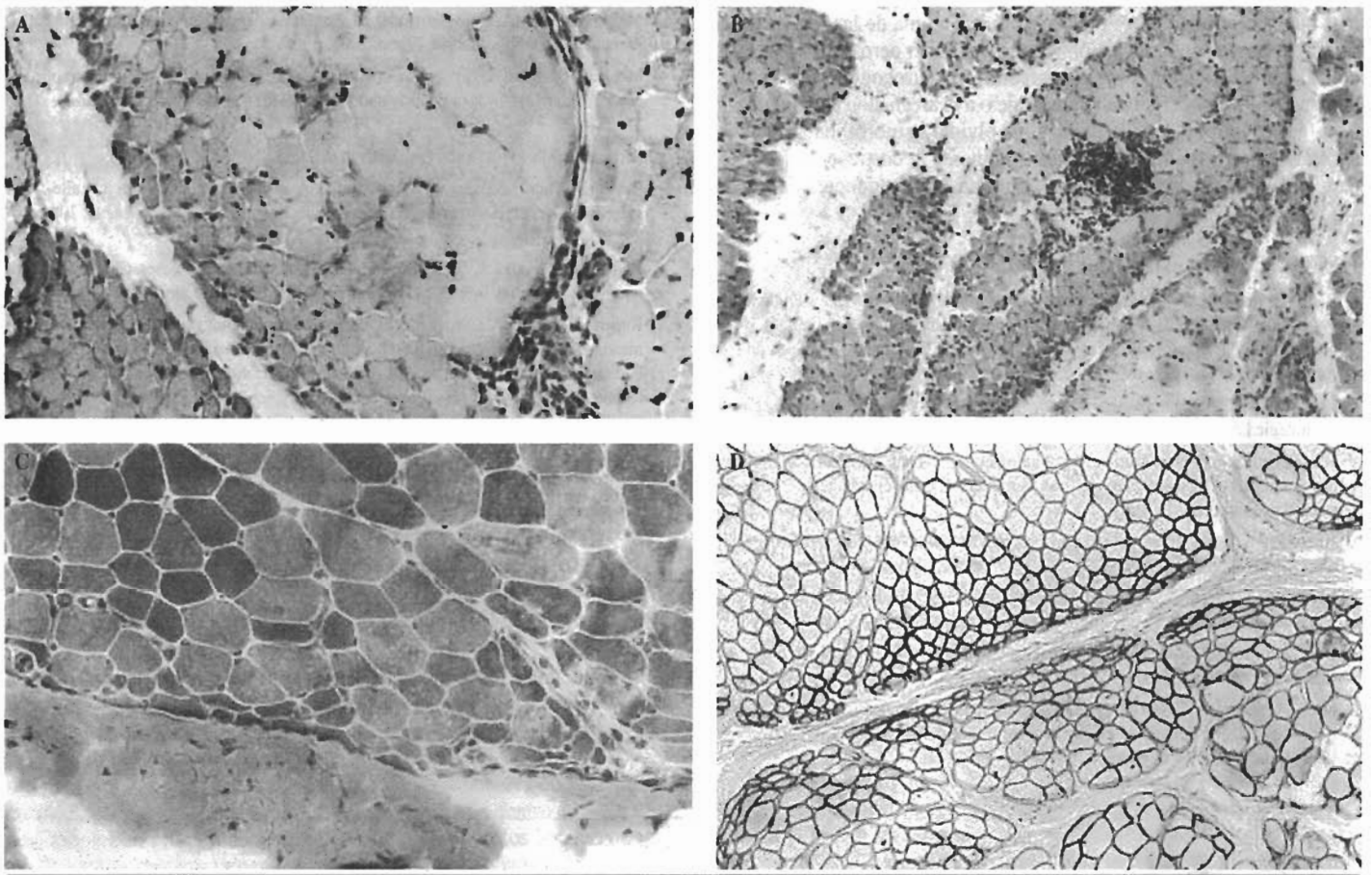


Figura 4.16.1. A y B) La tinción hematoxilina-eosina a distinto aumento objetiva el grado lesional, la presencia de células basófilas y otras regenerativas junto a la atrofia perifascicular. C) Tinción de tricrómico modificado. Obsérvese la variación del tamaño celular, alteraciones del sarcoplasma y la atrofia perifascicular, mucho más evidente en D) con la tinción para la proteína de membrana β -espectrina.

- B) *Período de debilidad muscular y exantema característico.* La debilidad muscular constituye uno de los signos cardinales en la DM. Su instauración suele ser en general rápida, simétrica, afectando predominantemente las cinturas escapular y pelviana, acompañada de dolor muscular, hinchazón y sensación de tensión provocados por el edema de la reacción inflamatoria, fenómeno más común en la musculatura de los brazos. En esta fase el paciente suele presentar un mal estado general con sensación de enfermedad, permaneciendo postrado en cama. La necrosis muscular o rhabdomiólisis se traduce por la existencia de una gran aumento de la creatinina sérica (CK) y, en ocasiones, una insuficiencia renal transitoria producida por la gran liberación de K^+ intracelular. La vigilancia renal es fundamental en esta fase. Con el progreso de la debilidad puede aparecer disfagia, debilidad de la musculatura flexora del cuello y también afectación de la respiración. La debilidad muscular coexiste con las manifestaciones cutáneas (véase Fig. 4.12.3) que en la fase aguda adoptan el aspecto de un eritema heliotropo en las regiones de los párpados, extendiéndose en forma de alas de mariposa en la región perioral y malar, parte anterior del cuello, pecho y región extensora de las extremidades superiores, codos, rodillas y articulaciones metacarpo-falángeas con descamación posterior.
- C) *Período de debilidad muscular y exantema de duración variable, entre uno o más años.*
- D) *Fase de regeneración y de secuelas.* Las lesiones cutáneas crónicas adquieren carácter de despigmentación y ulceraciones cutáneas. En el 50% de los pacientes son evidentes las calcinosis, afectando al tejido muscular y subcutáneo así como contracturas articulares que constituyen, en general, un índice de curación aunque, en ocasiones, son las responsables de las limitaciones articulares. La fiebre es frecuente al comienzo de la enfermedad y es variable en cuanto a su intensidad y duración. La afectación articular consiste en artritis o artralgias generalizadas. Otros síntomas posibles son vas-

culitis mesentéricas con necrosis y perforación intestinal y trastornos neurológicos con cambio de carácter y convulsiones. En ocasiones la debilidad se instaura de manera insidiosa juntamente con unas lesiones cutáneas sutiles que pueden pasar casi desapercibidas. En estas formas clínicas los valores de las CK suelen ser más discretos. Es constante la aparición precoz de retracciones articulares. En este sentido, la fisioterapia precoz es recomendada. En muchos casos, no obstante, y en particular en las formas de evolución crónica, las limitaciones articulares constituyen una de las principales secuelas de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Es sobre todo clínico, pero los datos de laboratorio lo confirman: en la fase aguda aparece anemia moderada, leucocitosis, eosinofilia, aumento de las globulinas alfa 2, beta, gamma y proteína C reactiva positiva. Las *enzimas musculares* (creatincinasa, aldolasa, lactodeshidrogenasa, transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica) se encuentran elevadas proporcionalmente a la gravedad de la enfermedad, con normalidad en la fase de remisión. Los *estudios inmunológicos* detectan alteraciones en la fase aguda en un 30% de los niños: descenso del complemento, presencia de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos, antinucleares positivos y células LE con menor frecuencia. Los anticuerpos encontrados con alguna frecuencia en adultos en las polimiositis faltan en la dermatomiositis juvenil.

El *electromiograma* detecta anomalías en el 93-96% de los enfermos, que se manifiestan por fibrilación espontánea, potenciales de unidad motora polifásicos de baja amplitud, corta duración y descargas pseudomiotónicas a la estimulación muscular. La radiografía de partes blandas a nivel de las extremidades evidencia edema de las masas musculares y, a menudo, calcificaciones, mejor apreciadas mediante TC. La *biop-*

sia muscular es patológica en el 79% de los enfermos; en la fase aguda se aprecia degeneración de las fibras musculares, basofilia y posición central del núcleo, infiltración celular inflamatoria en el espacio intersticial y perivascular, con vasculitis y oclusión de la luz vascular. La lesión vasculítica conduce a la atrofia perifascicular, hallazgo característico de estos procesos (Fig. 4.16.1). En la fase crónica existe aumento de tejido conectivo y fibrosis muscular.

Diagnóstico diferencial. Debe tenerse en cuenta que cuadros parecidos a la dermatomiositis pueden estar desencadenados por el toxoplasma u otros agentes. Se tendrán en cuenta, además de las collagenosis, la distrofia muscular progresiva y las miositis virales (influenza A y B, echovirus, hepatitis B, coxsackivirus A y B) de evolución aguda, pero, a veces, también crónica; la hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X, donde se describen síndromes similares o parecidos a la dermatomiositis, esclerodermia y artritis crónica (véase caps. 24.6 y 24.7 de hipotonías); el cuadro clínico de polimialgia con dolor, sensibilidad de los músculos, espasmos y trismus después de infecciones estreptocócicas (polimialgia estreptocócica); la rabdomiólisis consecutiva a traumatismos e infecciones o procesos metabólicos y mitocondriales, que cursan con debilidad muscular, oliguria y posible insuficiencia renal; la rara miositis que complica al acné juvenil pustuloso y la triquinosis.

Evolución y pronóstico

Queda siempre ensombrecido por las recidivas y complicaciones digestivas. Las formas de inicio precoz tienen peor pronóstico, evolucionando, en ocasiones, a una insuficiencia respiratoria y hemorragias digestivas que conducen al *exitus*. Las formas crónicas originan con frecuencia deformidades y anquilosis. De todos modos, el pronóstico siempre es mejor que en el adulto. Con el empleo de corticoterapia la mortalidad ha descendido del 33 al 7%. La evolución incluye cuatro períodos característicos: a) *fase prodrómica* en la que, durante semanas o meses, sólo existen síntomas inespecíficos comentados al principio; b) *período de debilidad muscular* manifiesta y exantema característico, con instauración rápida, en días o semanas; c) *síndrome de miositis evidente*, con debilidad muscular variable y exantema, que puede durar durante unos dos años; d) *fase de regeneración*, en la que, en ocasiones, es evidente la calcinosis y, con mayor frecuencia, la atrofia muscular y las contracturas. Algunos niños sumarán *síntomas de otras collagenosis* (esclerodermia, vasculitis). Afortunadamente, al cabo de unos dos años de evolución, hasta un 80% de los casos curan o permanecen con mínimas secuelas, aunque en algunos casos existen recidivas.

TRATAMIENTO

Debe asociar farmacoterapia y fisioterapia. Requiere la administración de *prednisona*, en los casos graves a dosis de 2 mg/kg/día y en los moderados, de 0,5 mg/kg/día. Si la respuesta clínica es favorable, en relación con los síntomas musculares, a las 2 semanas se aprecia mejoría clínica y las enzimas musculares se normalizan a los dos meses, se inicia entonces pauta de descenso de corticoides. En los pacientes con mala evolución, que a las 6 semanas de tratamiento corticoideo con dosis de

2 mg/kg/día no presentan mejoría clínica, se aconseja el uso de *inmunosupresores*: metotrexato (7,5 mg/semana/oral) o azatioprina (3 mg/kg/día), junto a dosis bajas de prednisona, con adecuados controles clínicos y bioquímicos. En casos refractarios, se ha usado ciclosporina A, ciclofosfamida y clorambucil. También se utiliza gammaglobulina endovenosa con la misma pauta que en el síndrome de Guillain-Barré. Diltiazem puede mejorar la calcinosis.

POLIMIOSITIS

Existen cuadros clínicos en que la polimiositis constituye el único fenómeno del proceso patológico y otros en que se asocian a diversas enfermedades del tejido conjuntivo (síndrome *overlap*) o a neoplasias malignas (véase cap. 4.12). La polimiositis se da especialmente en adultos y su fisiopatología es citotóxica, siendo la célula muscular el órgano diana afecto. Los mecanismos patogénicos radican en la inmunidad celular.

Polimiositis por cuerpos de inclusión (*Inclusion Body Myositis* -IBM-)

Constituye hoy una entidad dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Su término, acuñado en 1971 por Junis y Samara, es asociado probablemente a una patología autoinmune. El cuadro clínico afecta sobre todo a varones y se caracteriza por la existencia de una debilidad muscular progresiva de carácter proximal y, en general, simétrica y sin afectar a la musculatura respiratoria. La enfermedad ha sido asociada a diferentes entidades (enfermedad celíaca, hipertensión, diabetes) y a otras autoinmunes como el lupus eritematoso y, en especial, al síndrome de Sjögren. Se han descrito casos familiares. La anatomía patológica se caracteriza por la presencia de vacuolas que contienen material citoplásmico de degradación y estructuras fibrilares nucleares. No responde al tratamiento corticoideo ni al inmunosupresor. El proceso suele tener una evolución lenta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdallah-Loft M, Grasland A, Vinceneux P et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 102-6.
- Alexanderson H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 115-24.
- Benveniste O, Squier W, Boyer O et al. Pathogenesis of primary inflammatory myopathies. *Presse Med* 2004; 33: 1444-94.
- Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience base on controlled clinical trials. *Neurol Sci* 2003; 24 (Suppl 4): S256-65.
- Dalakas MC. Autoimmune muscular pathologies. *Neurol Sci* 2005; 26 (Suppl 1): S7-8.
- Mikol J, Engel AG. Inclusion body polymyositis. En: Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology*. 3ª ed, Nueva York: McGraw-Hill, 2004.
- Sontheimer RD. The management of dermatomyositis: Current treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 5: 1083-99.
- Stock S, Ignatiev K, Lee P et al. Pathological calcification in juvenile dermatomyositis (JDM): microCT and synchrotron x-ray diffraction reveal hydroxyapatite with varied microstructures. *Connect Tissue Res* 2004; 45: 248-56.

4.17 Vasculitis

J. Antón-López

El término *vasculitis* denomina un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas caracterizadas por la presencia de inflamación en la pared de los vasos. Hay que diferenciarlo del término *perivasculitis* en que hay una inflamación alrededor de la pared del vaso pero sin afectación de la pared en sí misma, y *vasculopatía*, un concepto más amplio que se utiliza para describir la anomalía de un vaso sanguíneo que puede ser inflamatoria, pero que también puede ser degenerativa o el resultado de la proliferación de la íntima.

Clasificación. Es difícil la sistemática de las vasculitis. La aproximación más válida se basa en el tamaño del vaso afectado. No obstante, a pesar de existir unos cuadros claramente definidos, en muchas ocasiones se producen solapamientos; hay que saber que la diferenciación entre las vasculitis de vaso pequeño y de vaso mediano es mucho menos precisa de lo que algunos esquemas clasificatorios implican. En 1994 se publicó la clasificación de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (Cuadro 4.17.1), aunque cabe decir que no realizaba ninguna referencia a las peculiaridades de las vasculitis en el niño. Por este motivo se han publicado algunas clasificaciones que han intentado adaptarse a la población pediátrica (Cuadro 4.17.2). Dejando aparte las vasculitis de vasos grandes, pueden ser subclasificadas en función de la presencia o ausencia de ciertos hallazgos patofisiológicos como son: evidencia de la participación de inmunocomplejos, y la asociación con anticuerpos característicos como son los ANCA (anticitoplasma de los neutrófilos). Además, algunas formas de vasculitis pueden ser distinguidas por su tropismo hacia algunos órganos.

Incidencia y prevalencia. Por lo que respecta al grupo de vasculitis en la infancia, éstas son poco conocidas, en parte porque las dos vasculitis más frecuentes en la infancia, la enfermedad de Kawasaki y la purpura de Schönlein-Henoch, son tratadas en la mayoría de hospitales por pediatras generalistas. *Estas entidades se analizan con más detalle en otros capítulos de esta obra (véanse caps. 4.14 y 18.10).*

POLIARTERITIS NODOSA

Es una enfermedad sistémica, de etiología desconocida. En adultos se ha asociado a las infecciones por los virus de la hepatitis B y los C. La histología muestra una inflamación necrotizante, segmentaria y focal, de las arterias de tamaños pequeño y mediano. Pueden formarse aneuris-

Cuadro 4.17.1. Clasificación de las vasculitis según la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill

Vasculitis de gran vaso

Arteritis (temporal) de células gigantes
Arteritis de Takayasu

Vasculitis de mediano vaso

Poliarteritis nodosa (PAN) (poliarteritis nodosa clásica)
Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de pequeño vaso

Poliangéitis microscópica (o PAN microscópica)
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Purpura de Schönlein-Henoch
Vasculitis crioglobulinémica esencial
Angéitis cutánea leucocitoclástica

Modificado de Jennette JC et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.

mas, nódulos y trombosis. Es característica la existencia de lesiones en diferente estadio de evolución. Es rara en la infancia, afectando por igual a niños y niñas, con un pico sobre los 9-10 años de edad.

Sintomatología. La presentación clínica es variable, hay síntomas constitucionales (fiebre, anorexia, astenia) en casi el 100% de los afectados, junto con lesiones en función del órgano. Así, las manifestaciones cutáneas incluyen exantemas, lesiones maculopapulosas purpúricas, nódulos dolorosos, livedo reticular, úlceras cutáneas y, más raramente, infartos digitales o gangrena. Las artralgias, artritis y mialgias, también son frecuentes. La afectación renal puede hallarse hasta en el 60% de los pacientes. La afectación gastrointestinal (hemorragia, úlceras), neurológica (mononeuritis múltiple, neuropatía periférica, hemiparesia, encefalopatía, accidente vascular cerebral), aunque menos frecuentes, también pueden presentarse.

Una reciente revisión en niños propone cuatro subtipos: *PAN sistémica*: afectación de vasos de tamaño medio o pequeño, síntomas constitucionales y aumento de los reactantes de fase aguda. *PAN clásica* asociada al virus de la hepatitis B: normalmente afectación de arterias de tamaño medio (con frecuencia la renal), y caracterizada por la presencia de aneurismas. *Poliarteritis microscópica* (o poliangeítis microscópica): caracterizada por la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO)-ANCA. Los pacientes en este grupo tienen enfermedad renal y/o vasculitis pulmonar. *PAN cutánea*: pacientes con afectación limitada a la piel, aunque algunos autores también aceptan la existencia en este grupo de neuropatía periférica, sin afectación de otros órganos o sistemas. Se acompaña de artralgias y mialgias intensas así como de nódulos cutáneos y dolorosos y fiebre elevada. Algunos casos están relacionados con una infección estreptocócica previa.

Diagnóstico. Se hará ante las manifestaciones clínicas, la arteriografía, mostrando aneurismas y la biopsia con los cambios de vasculitis. El aumento de los reactantes de fase aguda y la presencia de ANCA pueden ayudar al diagnóstico de algunas formas.

Tratamiento. Se basa en el uso de los corticoides (habitualmente orales y, en casos graves, endovenosos en pulsos) y de inmunosupresores como la ciclofosfamida (en bolus durante 6 meses) para después, en casos

Cuadro 4.17.2. Clasificación de las vasculitis primarias sistémicas en la infancia

Poliarteritis

Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Kawasaki
Poliangéitis microscópica
Poliarteritis cutánea
Síndrome de Cogan

Vasculitis leucocitoclástica

Purpura de Schönlein-Henoch
Angéitis por hipersensibilidad
Vasculitis urticariana hipocomplementémica
Crioglobulinemia mixta

Vasculitis granulomatosa

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis alérgica)
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis linfomatoide
Angéitis primaria del sistema nervioso central

Arteritis de células gigantes

Arteritis de Takayasu
Arteritis de la temporal

Otras vasculitis

Síndrome de Behçet
Enfermedad de Mucha-Haberman
Síndrome de Köhlmeier-Degos

Petty RE, Cassidy JT. Vasculitis and Its Classification. En: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2005.

de buena evolución, pasar a tratamiento oral con azatioprina, que tiene menor toxicidad. En los casos asociados a infección por el estreptococo se ha recomendado la profilaxis con penicilina intramuscular mensual.

ARTERITIS DE TAKAYASU

También conocida como la "enfermedad sin pulsos". Se trata de una arteritis de células gigantes que causa una estenosis y dilatación aneurismática de las grandes arterias, aorta y sus ramas principales, lo que explica los pulsos débiles o ausentes. Es una enfermedad rara en Europa y Norteamérica, siendo más frecuente en la población asiática. A nivel mundial es la tercera vasculitis más frecuente en la infancia, tras la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki. Su etiología es desconocida. Es más frecuente en mujeres jóvenes.

Clínica. Los síntomas pueden debutar en la segunda década de la vida; un tercio comienzan antes de los 20 años y tienen un pico hacia los 26 años de edad. La progresión de las enfermedades que afectan a los grandes vasos, como la arteritis de Takayasu, es típicamente lenta, aunque el estrechamiento de las arterias lleva a síntomas de hipoperfusión como claudicación e hipertensión. Las series pediátricas muestran hallazgos similares a los adultos, con hipertensión como síntoma más común, cefalea, vasculitis de la arteria renal en un 75% y de la aorta abdominal en un 71%. También se observan hallazgos de vasculitis sistémica como fiebre, síntomas generales, poliartralgias y mialgias. A nivel analítico destaca el aumento de los parámetros de inflamación como la VSG. Los procedimientos diagnósticos incluyen ecografía Doppler, RM y angiografía.

Tratamiento. Corticoterapia a dosis altas e inmunosupresores, como la ciclofosfamida y el metotrexato, y un correcto tratamiento de la hipertensión arterial.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta predominantemente a vasos de tamaño pequeño y que se caracteriza por la triada afectación del tracto respiratorio superior e inferior, nefropatía y glomerulonefritis. Se han descrito también formas más leves sin afectación renal. En la edad pediátrica se observa en la segunda década de la vida, con un pico sobre los 15 años y una mayor proporción en mujeres.

Clínica. Suele iniciarse por afectación de vías respiratorias altas y afectación del estado general (astenia, anorexia, pérdida de peso). La progresión de la afección nasal (costras, úlceras, destrucción del cartílago septal), lleva a la clásica deformidad de la raíz nasal en silla de montar. La afectación pulmonar suele caracterizarse por tos, hemoptisis dolor torácico, presentando en la radiografía infiltrados bilaterales múltiples, muchas veces nodulares, con tendencia a la cavitación. La afectación renal, que no suele estar al inicio, se caracteriza por una glomerulonefritis necrotizante segmentaria o rápidamente progresiva. También pueden presentarse lesiones cutáneas, oculares y articulares.

Diagnóstico. A nivel de laboratorio, junto con los marcadores de afectación renal, las cifras de leucocitos discretamente elevadas, la anemia, trombocitosis y el aumento de la VSG o PCR, típicas de los procesos inflamatorios, pueden observarse los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Pueden ser de patrón citoplasmático (c-ANCA) o perinuclear (p-ANCA). Los pacientes presentan, hasta en un 90%, c-ANCA, estando estos anticuerpos dirigidos en su mayoría contra la proteína 3 del citoplasma de los neutrófilos (PR3-ANCA). La biopsia de zonas afectadas muestra la afectación granulomatosa.

Tratamiento. En las formas limitadas a la vía aérea superior incluye corticoides y metotrexato. Algunos autores añaden trimetoprim-sulfametoxazol o mupirocina tópica por la asociación descrita con la infección nasal por *Staphylococcus aureus*. En casos progresivos o con afectación generalizada se recomienda ciclofosfamida, habiéndose observado mejores resultados con la ciclofosfamida oral en vez de en bolus.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

También conocida como granulomatosis alérgica. Es una entidad rara en la infancia. Se trata de un cuadro caracterizado por asma grave, acompañado de fiebre, eosinofilia y vasculitis, que puede afectar a diversos órganos. Las biopsias muestran una vasculitis de pequeñas arterias y venas, asociada a granulomas extravasculares necrotizantes e infiltrados eosinofílicos.

VASCULITIS PRIMARIA DEL SNC

Es una forma de vasculitis idiopática limitada al cerebro, la médula espinal y los tejidos circundantes. Su diagnóstico requiere confirmación histológica o exclusión de aquellos trastornos que puedan producir cuadros similares, en especial vasculitis sistémicas, junto con una angiografía compatible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 106-14.
- Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 754-61.
- Falcini F. Vascular and connective tissue diseases in the paediatric world. *Lupus* 2004; 13: 77-84.
- Frosch M, Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 425-34.
- Itazawa T, Noguchi K, Ichida F et al. Magnetic resonance imaging for early detection of Takayasu arteritis. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 163-4.
- Louthrenco W, Norasetthada A, Khunamonrpong S et al. Childhood Churg-Strauss syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 1387-93.
- Merkel PA. Drug induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
- Misago N, Mochizuki Y, Sekiyama-Kodera H et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: therapy and clinical course in four cases. *J Dermatol* 2001; 28: 719-27.
- Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 411-25.
- Ozen S, Anton J, Arisoy N et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004; 145: 517-22.
- Rostoker G. Schönlein-Henoch purpura in children and adults. *Bio Drugs* 2001; 15: 99-138.
- Sebnem Kilic S, Bostan O, Cil E. Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 92-3.
- Solans R, Bosch JA, Salva A et al. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57: 183-5.
- Ting TV, Hashkes PJ. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 560-5.
- Tso E, Flamm SD, White RD et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1634-42.
- Wadsworth DT, Siegel MJ, Day DL. Wegener's granulomatosis in children. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 901-4.
- Weller PF, Plant M, Taggart V et al. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 175-83.
- Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 422-7.

4.18 Amiloidosis. Sarcoidosis

J. Fleta

Por razones de programación y por compartir un curso, tanto crónico como polimorfo, se asocian en este capítulo dos entidades muy diferentes: la amiloidosis y la sarcoidosis.

AMILOIDOSIS

Esta rara afección en la infancia engloba un grupo de enfermedades de etiología no aclarada caracterizadas por la existencia de una sustancia proteica en la matriz extracelular o en la pared vascular de uno o más órganos. La denominación del proceso se deriva de la coloración azul que toman los órganos infiltrados al tratarlos con yodo, como ocurre con el almidón (*amylos*, almidón).

Clasificación y etiopatogenia

Pueden existir formas clínicas *sistémicas*, o bien *localizadas*. Las primeras constituyen un grupo de entidades que pueden tener un origen neoplásico, inflamatorio, genético o yatrogénico, mientras que las segundas, limitadas a un órgano, se observan en el envejecimiento y en la diabetes. También cabe distinguir distintas amiloidosis en función de la naturaleza bioquímica de la proteína que forma las fibrillas. La amiloidosis sistémica puede ser *primaria*, caracterizada porque las fibrillas están constituidas, fundamentalmente, por fragmentos móviles de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (amiloidosis AL), y *secundaria*, cuando el constituyente principal está formado por fibrillas de proteína amiloide A, constituida por 76 aminoácidos (amiloidosis AA).

La forma AL es la más frecuente en la práctica clínica y está asociada al mieloma múltiple, a gammopatías monoclonales, a enfermedad por depósito de cadenas ligeras o a agammaglobulinemia. Aproximadamente, el 15-20% de los pacientes con mieloma sufren una amiloidosis. En esta forma de amiloidosis predominan las cadenas lambda sobre las kappa en una proporción de 2:1, mientras que en situaciones de síntesis normal de inmunoglobulinas ocurre lo contrario. La forma AA, *secundaria*, *reactiva* o *adquirida*, se observa con mayor frecuencia como complicación de una enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica, como la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante. El tratamiento eficaz del proceso inflamatorio ha disminuido su incidencia en los países desarrollados. En otros países las enfermedades desencadenantes más frecuentes

son la tuberculosis, osteomielitis y lepra. En algunos grupos de pacientes con fiebre mediterránea familiar y afectos del síndrome de Muckle-Wells, también se han observado depósitos de proteína A.

Las formas hereditarias se deben a herencia AD, exceptuando la amiloidosis de la fiebre mediterránea familiar, que es AR. La forma más frecuente es la polineuropatía amiloidótica familiar, que afecta a grupos de pacientes de diversos países (Portugal, Grecia, Italia, Suecia). La proteína responsable principal es la transtirretina, proteína transportadora de la tiroxina y el retinol, y el defecto genético es una mutación puntual localizada en uno de los dos genes de la transtirretina, que se encuentran en el cromosoma 18 y que consiste en la sustitución de una adenina por una guanina en el codón que determina la metionina 30. Esta proteína se comporta como un reactante de fase aguda negativo, es decir, que desciende con el incremento de la inflamación. Existen otras formas de amiloidosis familiar, la mayoría secundarias a variantes de la descrita anteriormente, denominadas como formas I a IV, miocardiopatías y nefropatías. En 1993 la OMS aprobó una clasificación realizada según la variación de la composición peptídica de las fibrillas en las diferentes enfermedades. En el Cuadro 4.18.1 se muestran los distintos tipos de proteínas amiloides y los síndromes clínicos correspondientes.

Se desconoce el *mecanismo íntimo* que interviene en el origen y progresión de los depósitos de sustancia amiloide, aunque se acepta que las proteínas fibrilares amiloides tienen un precursor plasmático específico. Se piensa que el fenómeno de la *amiloidogénesis* se produce mediante dos factores: la presencia de alteraciones en la concentración o estructura primaria del precursor plasmático de las fibrillas amiloides y la existencia de un metabolismo alterado del precursor de la proteína fibrilar. En las amiloidosis AL o AA existe una síntesis aumentada del precursor plasmático y un proceso posterior de proteólisis a proteína fibrilar amiloide. En las amiloidosis de tipo familiar, las proteínas fibrilares tienen la misma estructura molecular que sus precursores, por lo que no es preciso un proceso previo de proteólisis o degradación. La síntesis de la proteína sérica A de la amiloide está inducida por diferentes citocinas, especialmente interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral. La proteína sérica A incrementa la afinidad por las lipoproteínas de alta densidad en lugares donde existe acumulación de macrófagos y es en dichas regiones donde se acumula la sustancia amiloide A, como en los sinusoides hepáticos y mesangio glomerular.

El denominado factor favorecedor de la amiloidosis es una glucoproteína que está presente en los depósitos de amiloide. También se han encontrado proteínoglicanos y glucosaminoglicanos en todas las variedades de amiloidosis, por lo que es probable que la patogenia pueda ser una acción conjunta de todos estos factores.

La forma sistémica de la artritis idiopática juvenil es la que se asocia con más frecuencia a la amiloidosis secundaria. El porcentaje de pacientes con artritis idiopática juvenil de forma sistémica que desarrolla amiloidosis podía llegar al 10-22%. Desde el inicio del trata-

Cuadro 4.18.1. Clasificación de la amiloidosis

Proteína amiloide	Proteína precursora	Síndrome clínico
AA	SAA	Amiloidosis secundaria a procesos inflamatorios crónicos, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells
AL	Cadenas kappa y lambda	Amiloidosis primaria, asociada a mieloma o macroglobulinemia
ATTR	Transtirretina	Amiloidosis senil, polineuropatía amiloide familiar: portuguesa, cardiopatía amiloide familiar: danesa
AApo A1	Apolipoproteína A1	Polineuropatía amiloide familiar: Iowa, amiloidosis hereditaria Ostertag
AGel	Gelsolina	Amiloidosis familiar: finlandesa
ACys	Cistatina A	Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis: islandesa
AFib	Fibrinógeno A	Amiloidosis renal hereditaria
Abeta	Precursor beta	Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis: holandesa
Abeta 2M	Beta 2 microglobulina	Amiloidosis asociada a hemodiálisis
AScr	Proteína Scrapie	Enfermedad de Creutzfeld-Jacob
ACal	Procalcitonina	Amiloidosis carcinoma medular de tiroides
AANF	Factor natriurético auricular	Amiloidosis auricular aislada
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	Diabetes tipo II, insulinoma

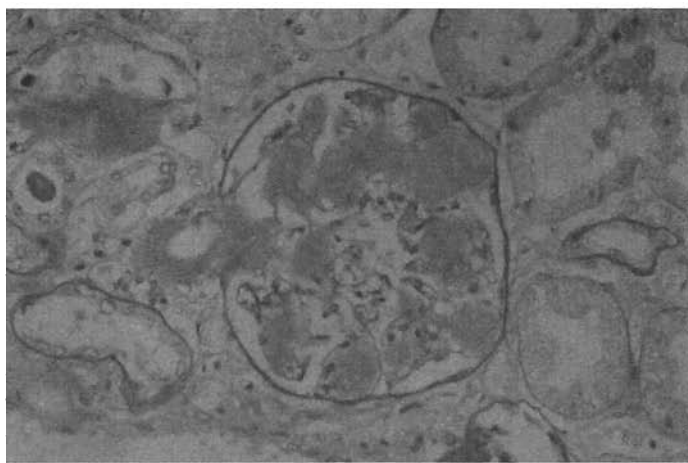


Figura 4.18.1. Riñón: depósitos de amiloide a nivel glomerular en mesangio y arteria aferente. Rojo Congo.

miento precoz con metotrexato y otros inmunosupresores se ha observado un descenso. La prevalencia de amiloidosis reactiva asociada a fiebre mediterránea familiar se ha estimado en 0-2% en armenios americanos, 4-7% en árabes y armenios, 12-42% en judíos sefarditas y 60% en turcos.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Dependen de la naturaleza bioquímica de la proteína fibrilar y de las vísceras afectadas. Debe sospecharse amiloidosis en pacientes que presentan astenia, pérdida de peso, edemas maleolares, disnea, parestesias, cefaleas y cambios en la voz. Frecuentemente la *proteinuria* es el primer síntoma de la amiloidosis sistémica, especialmente de los tipos AL y AA, y las neuropatías periféricas se observan en las formas familiares. Suele aumentar el tamaño de las vísceras afectadas, especialmente el hígado, riñón, bazo y corazón.

El *diagnóstico* se basa en la demostración del *material amiloide en una biopsia*. En las amiloidosis sistémicas se puede realizar una biopsia de riñón, recto o en aspirado de grasa de la pared abdominal. Microscópicamente el material se tiñe de color rosa en la tinción con hematoxilina-eosina y presenta metacromasia con la tinción de violeta de genciana. Mediante la tinción de rojo Congo (Fig. 4.18.1) presenta birrefringencia verde, muy característica, cuando se aplica sobre cortes tisulares y se visualiza mediante microscopia con luz polarizada. Es el procedimiento más útil. Una vez identificado el amiloide con tinción, debe estudiarse químicamente mediante estudios de proteínas e inmunohistoquímica. En el caso de las polineuropatías amiloidóticas familiares, la presencia de transtirretina mutante, gelsolina o apo AI, establece el diagnóstico específico de la enfermedad.

El laboratorio pone de manifiesto, además, las alteraciones propias de la enfermedad de base y de los órganos afectados.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de la amiloidosis se basará en proporcionar un soporte adecuado en cada paciente, de acuerdo con el órgano afectado, e intentar, en lo posible, la disminución de la síntesis del precursor, la inhibición del depósito de fibrillas de amiloide y, finalmente, facilitar su reabsorción tisular. En el ámbito de la pediatría se han logrado resultados positivos en la prevención en pacientes con fiebre mediterránea familiar mediante la *colchicina*. El empleo de este fármaco de manera continuada ejerce una acción profiláctica sobre la amiloidosis asociada a la enfermedad y también un efecto terapéutico. La dosis es de 0,02-0,03 mg/kg/día (0,5 mg/15 kg de peso), hasta un máximo de 2 mg/día, administrada cada 12 ó 24 horas. Se aplicará en dosis ascendentes para evitar los efectos secundarios gastrointestinales; inicialmente se administra la mitad de la dosis y se alcanza la dosis máxima en 2-3 semanas. La administración de colchicina se debe mantener durante toda la vida. En la artritis idiopática juvenil no existe un tratamiento profiláctico de la amiloidosis. Lo más efectivo, en este momento, es el control precoz y efectivo de la respuesta inflamatoria (véase cap. 4.13).

Una vez establecida la amiloidosis la terapéutica depende de la enfermedad de base. En casos de amiloidosis secundaria a fiebre mediterránea familiar, con proteinuria de rango no nefrótico, la terapia recomendada es la *colchicina*. Con este tratamiento se ha conseguido evitar la progresión de la enfermedad e incluso se han documentado casos en los que se evidenció regresión de las lesiones. Si la enfermedad progresa y aparece insuficiencia renal, la única terapia efectiva es la diálisis y el trasplante renal. En la artritis idiopática juvenil se aplica tratamiento con inmunosupresores. En algunas amiloidosis heredofamiliares es importante el *consejo genético* como parte del tratamiento, así como la eliminación del órgano de síntesis de la proteína mutante mediante *trasplante hepático*. Existen otros tratamientos en fase experimental, como los basados en la aplicación de *prednisona-melfalán-colchicina* y la *yododoxorrubicina*, sustancia capaz de unirse al amiloide AL, facilitando su reabsorción. El *trasplante de células progenitoras hematopoyéticas* ofrece resultados prometedores.

SARCOIDOSIS

Es una enfermedad granulomatosa multisistémica crónica de causa desconocida, caracterizada por una acumulación de linfocitos T y fagocitos mononucleares en los órganos afectados, granulomas epitelioides no caseificantes y alteración de la estructura normal del tejido.

Etiopatogenia

La causa es desconocida, aunque se ha considerado la etiología infecciosa. Los datos disponibles apoyan la tesis de que esta enfermedad es consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal. Algunos autores mantienen la hipótesis de que la incapacidad para desarrollar y mantener una hipersensibilidad retardada es un defecto inmunológico constitucional que precede a la enfermedad y constituye un requisito para su desarrollo.

Aunque la mayor parte de los casos de sarcoidosis se encuentran en personas de 20 a 40 años, la enfermedad puede darse en preadolescentes y adolescentes. La presentación antes de los 8 años es excepcional. Se han descrito casos familiares. Cada vez es más evidente que las formas clínicas silentes de esta enfermedad aparecen en niños con más frecuencia de lo que generalmente se cree. En EE.UU. y Europa se estima una prevalencia de 10-40 por 100.000 personas. En España se ha estimado una prevalencia de 1,36 casos por 100.000 habitantes y una relación hombre/mujer de 1/3. La prevalencia estimada en la infancia es de 0,2-0,4 por 100.000 niños menores de 15 años.

Se cree que la sarcoidosis se produce como consecuencia de una *respuesta inmunitaria celular exagerada* a uno o varios antígenos en individuos con una especial susceptibilidad congénita o adquirida. El estímulo antigénico determina la activación de los macrófagos y la liberación de mediadores químicos, principalmente linfocinas, que conducen a una hiperactividad de la inmunidad celular en los órganos afectados, acumulándose en ellos tanto linfocitos T colaboradores (CD4), como macrófagos activados. Esta acumulación de células inflamatorias conduce a un incremento de la relación entre linfocitos T colaboradores y supresores (CD4/CD8). Este hecho provoca, en última instancia, una disminución de la respuesta celular en sangre periférica con una relación CD4/CD8 normal o ligeramente disminuida y, como consecuencia, una anergia cutánea. A su vez, se produce una hiperactividad de la respuesta humoral por activación de los linfocitos B que causará una hipergammaglobulinemia. En los tejidos afectados los linfocitos T y los macrófagos activados se transformarán en células epitelioides y gigantes multinucleadas, dando lugar a la formación de *granulomas*. Estos granulomas constituyen las lesiones típicas, con un núcleo central formado por células epitelioides, macrófagos y células gigantes multinucleadas y están rodeados por una corona de linfocitos, monocitos y fibroblastos.

Manifestaciones clínicas

La afectación multisistémica origina una gran variedad de manifestaciones clínicas, muchas de las cuales son vagas e inespecíficas. En ocasiones la sarcoidosis se descubre en un paciente asintomático, en otras, cuando el paciente muestra una clínica desarrollada a lo largo de una o

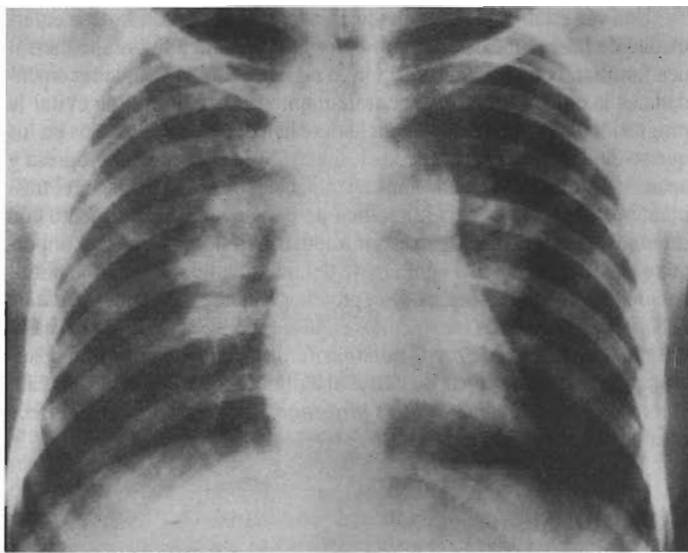


Figura 4.18.2. Radiografía de tórax de un niño con sarcoidosis en la que se observan adenopatías hiliares bilaterales.

dos semanas, o bien puede presentarse de forma insidiosa a lo largo de varios meses. Los órganos más comúnmente afectados son los pulmones y ganglios linfáticos hiliares. Los síntomas y signos que presentan con más frecuencia son tos, disnea, pérdida de peso, fiebre, anorexia y malestar general. La hipertrofia de uno o más ganglios periféricos puede ser un signo de presentación de la enfermedad y la presencia de lesiones cutáneas, inflamación de la parótida, dolor de extremidades y alteraciones de la visión, pueden indicar que el proceso está muy avanzado. En los niños menores de 4 años suelen faltar los hallazgos radiológicos de tórax durante mucho tiempo, pero presentan con frecuencia la *triada de exantema, uveítis y artritis*. Se describen a continuación las lesiones más frecuentes por órganos y sistemas; éstas aparecen con más frecuencia en niños mayores y adolescentes y son excepcionales en niños pequeños.

Sarcoidosis endotorácica. La afectación pulmonar se encuentra presente en más del 90% de los pacientes con sarcoidosis. Lo más frecuente es que las lesiones pulmonares sean asintomáticas y se descubran sólo a través de estudios radiológicos. La *linfadenopatía hilar* se considera un signo patognomónico de la sarcoidosis, excepto en niños muy pequeños, y puede presentarse sola o combinada con un moteado parenquimatoso. Las densidades pulmonares, si existen, pueden consistir en infiltrados en copos, nódulos miliare, estriaciones focales o retículos pulmonares. Las manifestaciones pulmonares más corrientes de la sarcoidosis recuerdan el aspecto radiográfico de la tuberculosis miliar. Si los ganglios hiliares aumentan de tamaño puede aparecer fatiga respiratoria con el ejercicio y la rotura de un granuloma subpleural puede producir un neumotórax. El neumotórax espontáneo puede ser también la forma de presentación de la sarcoidosis en etapas tempranas (Fig. 4.18.2).

Lesiones cutáneas. Pueden encontrarse en el 25-70% de los casos de sarcoidosis infantil. Se trata de *granulomas dérmicos sarcoides* de una morfología muy variable. Las lesiones cutáneas se presentan con más frecuencia en la cara y zonas laterales de los brazos. Morfológicamente aparecen como nódulos o pápulas cerúleas miliare de color amarillento, a veces como conglomerados liquenoides de mayor tamaño, o como pápulas, nódulos o placas de un centímetro o más de diámetro, planas, lisas, de color púrpura o pigmentadas en profundidad. No son infrecuentes las lesiones de *eritema nodoso típico*. Formas menos frecuentes de sarcoidosis cutánea son los denominados *tipos lupoides*, lesiones de color pardo, rojo o púrpura, cuando se localizan en las zonas de asiento de los sabañones en dedos de las manos y pies, o rojas y telangiectásicas cuando asientan en la nariz o alrededor de los ojos. Cuando las lesiones son escamosas y asientan en los lugares propios de la psoriasis, la enfermedad sarcoides puede adoptar un *aspecto psoriasiforme*. Si las lesiones asientan en la cara en forma de "alas de mariposa" puede ser similar al lupus eritematoso.

Manifestaciones oculares. Pueden producir graves alteraciones de la visión. Aparecen en más del 25% de los casos de sarcoidosis infantil. Las formas más frecuentes son la queratitis, iritis, iridociclitis, uveítis, glaucoma y retinitis. La irritación, fotofobia o pérdida de agudeza visual, pueden ser consecuencia de la uveítis aguda. La uveítis fibrótica puede producir ceguera parcial o total, lo que hace que la participación de este órgano sea una de las más temibles complicaciones de la enfermedad. Un síndrome característico de la sarcoidosis es la llamada *fiebre uveoparotídea*, en la cual la inflamación dolorosa de la parótida u otras glándulas salivales se asocia con uveítis y, a veces, con fiebre o parálisis facial periférica. El aumento del tamaño de la parótida, los síntomas oculares y la parálisis del nervio facial constituyen el *síndrome de Heerfordt*. Todos los niños sospechosos de padecer sarcoidosis deben ser examinados con lámpara de hendidura por un oftalmólogo para la detección precoz de una posible uveítis.

Alteraciones en articulaciones, huesos y músculos. Aparecen en el 45-58% de los niños con sarcoidosis. Las artralgias y la artritis afectan, fundamentalmente, a las grandes articulaciones; las lesiones pueden migrar y suelen ser transitorias, aunque también pueden ser crónicas y provocar deformidades. Se asemejan clínicamente a la *artritis idiopática juvenil*. Las lesiones óseas aparecen en un 5% aproximadamente de los pacientes y consisten en quistes de tamaño variable situados en áreas de expansión ósea, lesiones en sacabocados, redondas y bien definidas, o alteraciones de aspecto reticulado. Las localizaciones más frecuentes son los huesos de las manos y los pies. La afectación muscular suele ser asintomática y cursa como pseudohipertrofia muscular, polimiositis y miopatía crónica.

Adenopatías. Se han constatado en el 40-70% de los casos registrados en la infancia. Son duras e indoloras, no fistulizan y pueden regresar espontáneamente. Se localizan en el triángulo posterior del cuello y son menos frecuentes en regiones axilares, epitrocleares, inguinales y femorales y, frecuentemente, son simétricas.

Otros síntomas. La esplenomegalia puede estar presente hasta en el 40% de los pacientes infantiles y suele ser asintomática. La afectación hepática aparece en el 20% de los pacientes, en forma de hepatomegalia con alteración de la función. La *sarcoidosis nefrourológica* afecta al 7-22% de los pacientes, aunque esa incidencia es algo menor en niños pequeños. Se han registrado casos de insuficiencia renal, algunos de ellos asociados a poliartritis. Se ha encontrado proteinuria, piuria, hematuria, hipercalcemia, glucosuria intermitente y cilindros granulados. Puede haber hipercalcemia en ausencia de *hipercalcemia*. Ésta, con o sin nefrocalcinosis o nefrolitiasis, es la principal responsable de las complicaciones renales. La insuficiencia renal se asocia, generalmente, con nefrocalcinosis. Se estima que la *afectación nerviosa* de la sarcoidosis aparece en el 5% aproximadamente de los pacientes. La parálisis del nervio facial se asocia con la fiebre uveoparotídea en el síndrome de Heerfordt. Pueden verse afectados todos los pares craneales y nervios periféricos y aparecer alteraciones de la marcha, ataxia, convulsiones, meningitis crónica, cefaleas, vómitos, papiledema, deterioro mental y disfunción hipofisohipotalámica. La TC puede detectar hidrocefalia focal o difusa, imagen de masa, endodermitis o destrucción de la sustancia blanca periventricular. La *sarcoidosis cardíaca* ha sido documentada en niños, aunque excepcionalmente, afectando al miocardio y al pericardio. La alteración más frecuente, aunque muy rara en niños, es el cor pulmonale secundario a la fibrosis pulmonar. Se han encontrado casos de diabetes insípida y amenorrea debidos a lesiones de la hipófisis. La infiltración sarcoides de los **tiroides** o glándulas adrenales puede conducir a la fibrosis y al fallo de una o ambas glándulas y producir *hipertiroidismo*, *tiroiditis de Hashimoto* o enfermedad de Addison. El estudio por radioinmunoensayo de la hormona paratiroidea sérica ha evidenciado un *hipoparatiroidismo funcional* en la mayoría de los pacientes con sarcoidosis. La *infiltración sarcoides del testículo* debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de una masa escrotal. La *sordera* puede ser un síntoma de presentación, debido a la calcificación del oído externo producido por hipercalcemia sarcoides. La localización de *nódulos sarcoides en las cuerdas vocales* puede producir ronquera.

Diagnóstico

Las alteraciones analíticas más frecuentes son linfopenia, eosinofilia ligera ocasional, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hiperglobulinemia, hipercalcemia y elevación de la enzima conversora de la angiotensina (ECA). Este dato se correlaciona con la actividad de la enfermedad y es útil para valorar la respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Los valores séricos de ECA en niños y adolescentes normales son más elevados y más variables que en adultos. Sin embargo, en los niños con sarcoidosis, las elevaciones de ECA sérica son comparables a las encontradas en los adultos. La radiografía de tórax es casi siempre patológica. Las alteraciones funcionales respiratorias de la sarcoidosis son típicas de la enfermedad pulmonar intersticial. El lavado broncoalveolar muestra una mayor proporción de linfocitos, la mayoría de los cuales son T colaboradores-inductores activados. En suma, el diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos en huesos y pulmones, asociados con algunas anomalías en los datos de laboratorio y la histología de una muestra de biopsia.

El *diagnóstico diferencial* debe plantearse, preferentemente, con la tuberculosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis), enfermedad de Crohn, linfoma y otras afecciones que cursan con adenopatías mediastínicas y trastornos oculares inflamatorios. En niños pequeños se debe considerar la artritis idiopática juvenil, en su forma sistémica. La hipercalcemia se relaciona con la hiperproducción de metabolitos de la vitamina D en los granulomas.

Tratamiento

El pronóstico y la historia natural de la sarcoidosis en la infancia son inciertas. Puede producirse una recuperación espontánea después de

varios meses o años, o bien cronificarse con una afectación pulmonar progresiva. Están indicados los *corticoides*, que parecen aliviar los síntomas y disminuyen la extensión de la afectación orgánica, al menos temporalmente. Se recomiendan si existe enfermedad ocular activa, hipercalcemia persistente, afectación miocárdica o del SNC, lesiones cutáneas deformantes, hiperesplenismo y enfermedad pulmonar progresiva. El tratamiento debe continuar durante 6 meses. El metotrexato puede considerarse en los casos graves que no responden a los corticoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benson MD. Amyloidosis. En: Koopman WJ. Arthritis and allied condition. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997.
- Cimaz R, Ansell BM. Sarcoidosis in the pediatric age. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 231-7.
- González Pascual E. Manual Práctico de Reumatología. Barcelona: MRA, 1999.
- Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 30-6.
- Mimouni A, Magal N, Stoffman N et al. Familial mediterranean fever: effect of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 105: E70.
- Pattishal EN, Kending EL. Sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 195-203.
- Shetty AK, Gedalia A. Sarcoidosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2000; 30: 151-76.
- Woo P. Amyloidosis in children. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 691-7.
- Zemer D, Livneh A, Danon Y et al. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 973-7.

5.1 Síndrome febril

X. Pastor, M. Cruz-Hernández, S. Ferrer-Pi

Como síntoma más frecuente en clínica pediátrica, la fiebre tiene un gran valor semiológico, pero nunca debe valorarse aisladamente, sino en el contexto del cuadro clínico. En realidad, es un mecanismo de adaptación. Su intensidad no siempre guarda paralelismo con la gravedad del proceso patológico que la ocasiona, de manera que grandes elevaciones transitorias de la temperatura corporal son observadas, a veces, en el curso de enfermedades benignas, mientras que una fiebre moderada puede ser el primer síntoma de una enfermedad grave. Aunque las discordanancias se pueden dar en todas las edades, son especialmente patentes en el RN y lactante. Mayor correlación suele existir entre la duración de la fiebre y la gravedad de la enfermedad causal: una fiebre de larga duración debe ser considerada, en principio, como síntoma de un proceso patológico de potencial gravedad. El juicio clínico, fundado en indagar la justificación de la fiebre, con una buena anamnesis y exploración, resolverá la mayoría de los casos. No debe olvidarse que, si bien las infecciones constituyen el grupo mayoritario de enfermedades causantes de fiebre, el espectro etiológico es mucho más amplio.

FISIOPATOLOGÍA DE LA TERMORREGULACIÓN

Permite comprender la significación de la elevación febril y si debe ser considerada siempre como un enemigo y no como un amigo. El ser humano, como todos los mamíferos, es homeotermo y para mantener constante la temperatura corporal dispone de mecanismos termorreguladores (Fig. 5.1.1), regidos por el SNA y coordinados por un *centro termorregulador*, situado en la región hipotalámica, que se compone en realidad de varios centros secundarios; unos, localizados en la porción más alta del hipotálamo, son centros de refrigeración para actuar en caso de excesivo calor corporal, mientras otros, existentes en posición más caudal, son los centros de calentamiento, que intervienen directamente en la producción de fiebre. Los centros termorreguladores reciben, tanto por vía sanguínea como por vía nerviosa refleja, la información obtenida en los termorreceptores externos de la piel y la proporcionada por otros termorreceptores internos. A partir de los datos recibidos, el centro termorregulador dicta órdenes al SNA, que *mantiene la temperatura corporal por varios mecanismos*: vasodilatación/vasoconstricción, sudoración/piloerección, hiperactividad muscular en reposo, activación del metabolismo/enlentecimiento de la actividad metabólica. Además, algunas hormonas intervienen indirectamente en la regulación de la temperatura corporal, propiciando una activación del metabolismo que resulta en aumento de la producción de calor: el papel más importante lo desempeña el tiroides, aunque también intervienen las hormonas sexuales, como prueban las modificaciones de temperatura durante el ciclo menstrual.

La *temperatura corporal normal* experimenta oscilaciones, pero siempre dentro de estrechos límites (entre 35 °C y 37 °C de temperatura axilar). En condiciones consideradas fisiológicas, algunas circunstancias pueden elevar de manera transitoria la temperatura corporal, aunque sobrepasando poco los 37 °C; las principales son: la exageración del ritmo circadiano de la temperatura, que ocasiona la llamada fiebre idiopática o constitucional, el ritmo periódico femenino con aumento de la oscilación térmica diaria que muchas veces lleva a sobrepasar los 37 °C, los estados de tensión psíquica, sobre todo en niños mayores y adolescentes, la

digestión de una comida copiosa y el trabajo muscular excesivo, no sólo lúdico o laboral, sino también el que tiene un origen patológico, como el ejercicio respiratorio en una crisis asmática. En el RN, especialmente en el prematuro, los mecanismos de la termorregulación son inmaduros y fácilmente presentan fiebre (véase cap. 2.4).

Fiebre

Es la elevación de la temperatura corporal por encima de los límites normales citados. Se habla de febrícula o estado subfebril hasta 38 °C, de fiebre moderada entre 38 y 39 °C, fiebre alta entre 39 y 40 °C y de hiperpirexia por encima de 40 °C (axilar o 41 °C rectal). Es debida a que los centros hipotalámicos regulan la temperatura a un nivel más alto del normal, por modificación del termostato del centro termorregulador, en respuesta a diversos estímulos anormales: físicos, químicos, tóxicos o inflamatorios, o bien originados en centros nerviosos superiores, que actúan directamente sobre el centro termorregulador.

Patogenia de la fiebre. Sobre todo en la de causa infecciosa (Fig. 5.1.2), intervienen como *pirógenos endógenos* diversos factores de procedencia leucocitaria y otras células estimuladas por el influjo de los *pirógenos exógenos*: microorganismos infectantes (virus, bacterias, hongos y protozoos) o de sus productos (endo y exotoxinas, peptoglicanos), los macrófagos liberan cantidades elevadas de IL-1, IL-6, IFN alfa y gamma y TNF alfa. La misma acción tienen otros factores pirógenos, como inmunocomplejos, algunos esteroides, otras linfocinas y células tumorales. Al aumentar su nivel en la sangre, entre otras acciones, la IL-1 provoca un aumento de la granulopoyesis por liberación y activación de leucocitos neutrófilos, aumento de la producción de linfocinas y un estímulo a la formación de anticuerpos. De especial importancia en la patogenia de la fiebre es la acción que la IL-1 ejerce sobre el hipotálamo, determinando una elevada síntesis de prostaglandina E₂, como mediador lipídico de la termogénesis, que es directamente responsable de la fiebre al elevar por encima de 37 °C el punto de ajuste de temperatura del centro termorregulador. Por el contrario, tienen efecto antipirético las sustancias que inhiben la síntesis de prostaglandinas como pueden ser el ácido acetilsalicílico o el paracetamol. El *hipotálamo carece de*

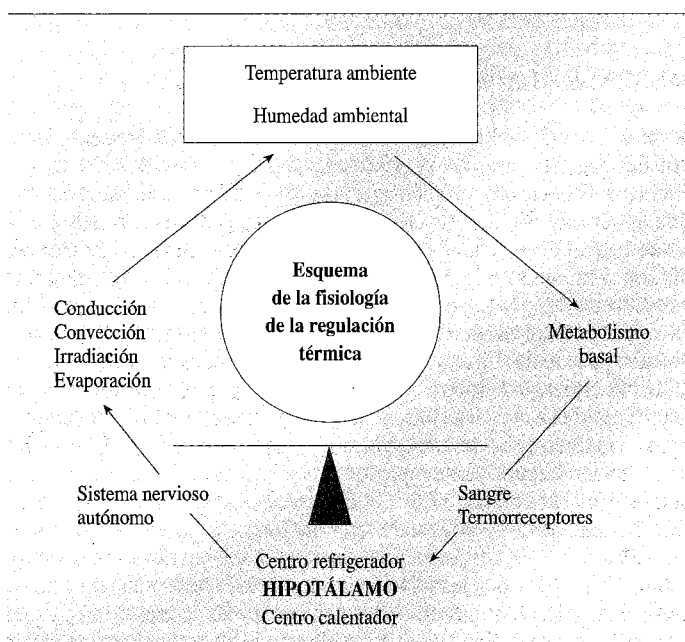


Figura 5.1.1. Esquema de la termorregulación.

Fiebre continua

El paciente no queda apirético en ningún momento, siendo las oscilaciones menores de un grado C (fiebre tifoidea)

Fiebre remitente

Oscilaciones mayores de un grado C, sin llegar a la apirexia (algunas neumonías)

Fiebre intermitente

Alternan momentos de apirexia con otros de elevación: gráfica con varias agujas al día (sepsis) o sólo una aguja diaria (artritis reumatoide). Si los picos febriles muestran escasas diferencias en su altura, se habla de "fiebre en sierra"

Fiebre hética o séptica

Similar a la fiebre en agujas, aunque clásicamente este término se reserva para procesos con gran afectación del estado general (tuberculosis, sepsis)

Fiebre recurrente

Llamada también "cíclica", muestra períodos febriles de corta duración con otros de apirexia (paludismo no falciparo)

Fiebre ondulante

Variedad de fiebre recurrente donde los períodos febriles y de apirexia son más prolongados (Hodgkin, brucelosis)

Fiebre irregular

No sigue una norma fija, con elevaciones caprichosas (kala-azar)

Fiebre vespertina

Predomina por la tarde, lo que es habitual, aunque es descrita como más típica en la mayoría de las formas clínicas de tuberculosis

Fiebre matutina

Tiene la mayor elevación por las mañanas (fiebre metabólica, fiebre de sed, infecciones del tracto urinario, más rara vez en tuberculosis miliar y bronconeumonía del lactante)

Fiebre tolerada

Falta la habitual afectación del estado general (traumatismo craneoencefálico, fiebre medicamentosa, trastornos de la termorregulación)

Fiebre bradicárdica

Falta el normal aumento de latidos o pulsaciones (15 por 1 °C), como ocurre en fiebre tifoidea, otras infecciones intestinales, paludismo falciparum, crisis hemolíticas o infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

*Se refieren sólo al tipo de gráfica. Otra sistemática considera la sintomatología acompañante: con foco, sin foco, etc.

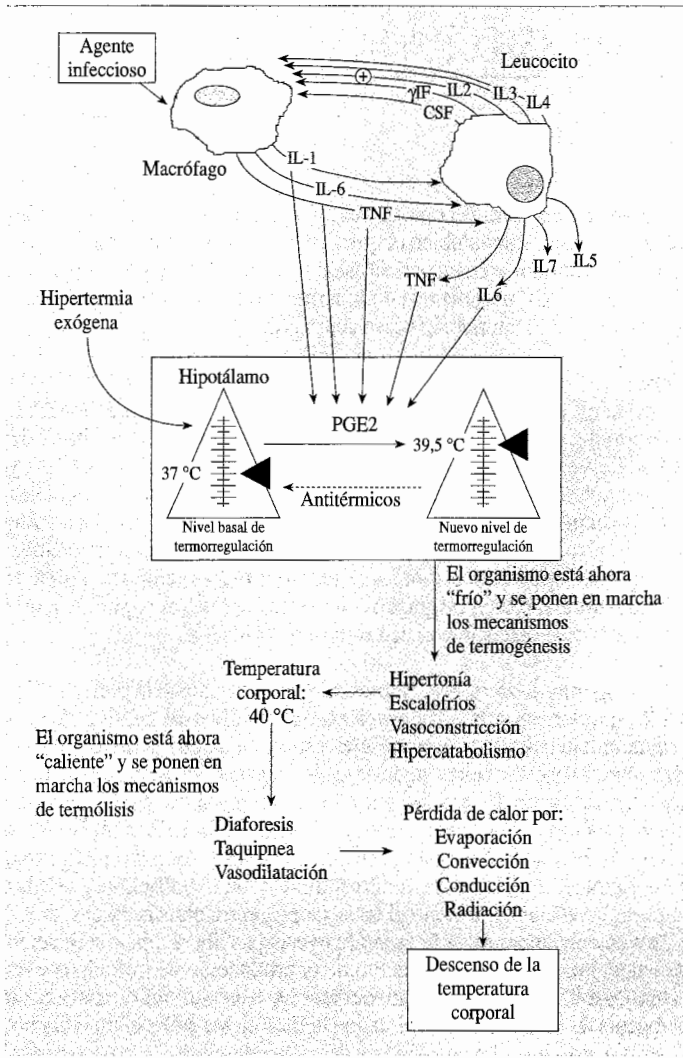


Figura 5.1.2. Factores implicados en la termorregulación.

barrera hematoencefálica, permitiendo el contacto de las neuronas con los pirógenos circulantes citados, que pueden penetrar a través de los capilares fenestrados, a pesar de que los pirógenos endógenos tienen un alto peso molecular.

MEDIDA DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Para uso clínico habitual, el termómetro de mercurio tiene suficiente sensibilidad. Los sistemas simplificados, como las tiras de plástico que contienen ésteres termotrópicos del colesterol, deben desecharse por sus muchos errores. El lugar de elección es la axila, incluso en los RN y lactantes pequeños. Para una medición exacta, el termómetro se mantendrá durante 3 minutos en los niños mayores; se prolongará hasta 5 minutos en los lactantes, por la pequeñez del hueso axilar. En los niños mayores es muy útil la temperatura bucal, donde es, por término medio 0,3 °C más alta que en la axila. La temperatura rectal es exacta, pero menos aconsejable por el riesgo de rotura del termómetro y por sus variaciones según la profundidad a la cual se introduce el termómetro, por lo que se emplearán termómetros adecuados, que sólo permitirán la introducción del depósito de mercurio. La temperatura rectal supera en 0,5 °C a 0,8 °C a la axilar (media normal: 37,6 °C). El posible contagio de SIDA o hepatitis B puede evitarse utilizando termómetros esterilizados e individuales. El termómetro de otoemisiones para la medición de la temperatura central en el niño capta la radiación infrarroja de la membrana timpánica. Las principales ventajas aducidas son la rapidez, comodidad para el paciente y la posibilidad de utilizar elementos desechables para aislar la piel del contacto con el termómetro en sí. Sin embargo, es baja la sen-

sibilidad y la correlación no es satisfactoria con los métodos clásicos. En el RN su exactitud aún es menor.

La termometría cutánea tiene utilidad sobre todo en los RN prematuros, especialmente los extremos. Se efectúa mediante sensor cutáneo de temperatura que puede aplicarse en la axila, con lo cual es equivalente a ésta en la parte alta del muslo o sobre la piel del abdomen. La cifra dada corresponde prácticamente a la toma axilar. Los valores normales oscilan entre 36 y 36,5 °C. Es útil para tener un registro continuo de la temperatura y para utilizar la técnica de servocontrol térmico, que consiste en regular el aporte de calor de la incubadora en función de la temperatura del RN. Hay que tener especial cuidado con la posibilidad de desprendimiento accidental del sensor, lo que originaría un síndrome de hipercalentamiento; por ello son aconsejables controles periódicos con la temperatura axilar. Para evitar el influjo de la temperatura ambiental y el desprendimiento del sensor, estará éste bien fijado. La determinación correcta de la temperatura corporal es siempre importante pero, en los procesos febriles prolongados, se extremarán los cuidados en su toma. La temperatura será anotada en una gráfica, que ofrecerá una serie de modalidades (Cuadro 5.1.1).

Al disponer de la temperatura central y de la periférica es posible el cálculo de la temperatura diferencial, signo de la perfusión tisular y del gasto cardíaco y, con tal fin, su monitorización es utilizada en las unidades de cuidados intensivos. También se ha usado en la práctica clínica cuando se desea detectar un foco inflamatorio que incremente la normal diferencia, establecida en 0,5 a 0,8 °C. Es el caso del absceso en el fondo de saco de Douglas en el curso de una apendicitis aguda, situación clínica en la cual la diferencia entre la temperatura axilar y la rectal llega a alcanzar 1 °C o más, aunque no siempre el resultado es satisfactorio.

CLÍNICA DEL SÍNDROME FEBRIL

Junto con la fiebre aparecen diversas manifestaciones clínicas, que constituyen el síndrome febril. La taquicardia, con aumento de unos 15 latidos/minuto por cada grado de aumento de la temperatura corporal, y la taquipnea son hallazgos casi constantes y precoces. Dependiendo de la instauración del síndrome febril, puede apreciarse una primera fase de palidez y frialdad cutáneas (por vasoconstricción inicial), seguida de una segunda en la que aparece rubicundez y calor con diaforesis, lo que comporta un aumento de las necesidades hídricas y facilita la deshidratación, congestión de conjuntiva ocular y faríngea y cefalea atribuibles todas ellas a la vasodilatación. Anorexia, mialgias, y vómitos por retención de las secreciones digestivas y disminución de la motilidad gastrointestinal son frecuentes. Los escalofríos son raros en el lactante y en el pálido. Un equivalente de ellos pueden ser los vómitos. En los niños predispuestos a ello, entre los 6 meses y los 5 años de edad se producen convulsiones febriles. La fiebre aumenta la producción de dióxido de carbono, el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco, por lo que puede desencadenar una insuficiencia cardíaca en niños afectados de cardiopatía o anemia. Igualmente, al incrementar la función respiratoria, conlleva el riesgo de agravar una bronconeumopatía, una diabetes mellitus o una metabopatía crónica.

Síndrome febril agudo con o sin foco

En general, un proceso febril es calificado como agudo cuando su duración *no sobrepasa una semana*. Existen circunstancias que confieren una cierta especificidad al síndrome febril agudo de la edad pediátrica con diferencias especialmente marcadas en el RN y el lactante: a) frecuencia mucho mayor en los niños, en parte como consecuencia de una cierta labilidad del centro termorregulador pero, sobre todo, debida a los procesos infecciosos reiterados; b) respuesta diferente a la infección, sobre todo en el RN y lactante menor de 3 meses, con ausencia habitual de fiebre y muchas veces con hipotermia en procesos infecciosos graves; c) sintomatología subjetiva escasa, que pasa fácilmente desapercibida en algunas infecciones febriles agudas, como otitis e infección urinaria, sobre todo durante el primer año de vida; d) estado general más afectado a consecuencia de la elevada fiebre, lo que confiere mayor urgencia a la indagación etiológica y al tratamiento; e) complicaciones específicas, especialmente convulsiones febriles, pérdida de peso, deshidratación, cetosis y otras alteraciones metabólicas; f) posibilidad de fiebre sin foco, sobre todo en el menor de 3 años.

Etiología. Es útil recordar cuáles son las causas más frecuentes, sean infecciosas o no infecciosas. Se calcula que las infecciones virales, globalmente consideradas, representan más del 90% de todas las enfermedades agudas febriles de los niños. Dentro de ellas destacan las virosis respiratorias y, sobre todo, las infecciones víricas de vías altas (rinitis, faringoamigdalitis, otitis, sinusitis), que por sí solas ocasionan más de la mitad del total de casos de fiebre aguda en el niño. Siguen en frecuencia las gastroenteritis. En el grupo de las infecciones bacterianas predominan las respiratorias, debidas, sobre todo, a estreptococos, neumococos, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; siguen en frecuencia las infecciones urinarias y las gastroenteritis por *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* y otros gramnegativos. Destacables por su trascendencia son las meningitis bacterianas y las infecciones osteoarticulares. *Todas ellas pueden aparecer inicialmente en el lactante como "fiebre sin foco"*. En algunas infecciones bacterianas, como pueden ser la tuberculosis, fiebre tifoidea o brucelosis, la evidencia etiológica no se produce a veces hasta que el síndrome febril agudo ha evolucionado hacia un cuadro de fiebre prolongada. De las infecciones protozoarias, las principales responsables de fiebre aguda son el kala-azar y, en menor grado, la toxoplasmosis y el paludismo de importación pero, en los países de alta endemia, el paludismo es una de las primeras causas.

Entre las causas *no infecciosas más frecuentes* y de mayor gravedad destacan los procesos oncológicos y, de un modo particular, la leucemia linfoblástica aguda, junto con las enfermedades reumáticas o las colagenosis y, dentro de ellas, la artritis crónica idiopática y la fiebre reumática. Otras son diversas alteraciones metabólicas y, particularmente, la deshidratación, la fiebre postquirúrgica, la que puede acompañar a los

Cuadro 5.1.2. Valoración clínica del síndrome febril agudo en el lactante pequeño*

• Estado de ánimo	
Sonríe o no está irritable	(1)
Irritable pero se calma	(3)
Irritable y no se calma	(5)
• Trabajo respiratorio	
Respiración normal	(1)
Afectación discreta (taquipnea, tiraje)	(3)
Insuficiencia respiratoria o ventilación inefectiva (apnea)	(5)
• Perfusión periférica	
Extremidades sonrosadas y calientes	(1)
Extremidades frías y con zonas de cianosis	(3)
Extremidades frías y pálidas. Choque	(5)

La puntuación consiste en la suma de los valores individuales, que oscila entre 3 y 15.

*En la escala de Rochester se puntúan también el hemograma y los antecedentes.

cuadros de toxoalergia medicamentosa, la fiebre simulada y las reacciones vacunales.

Las *elevaciones febriles máximas (hiperpirexia)* suelen ser debidas a un golpe de calor, intoxicaciones, lesiones del SNC, síndrome de hipertermia maligna e infecciones sobreagudas o fulminantes.

Diagnóstico de síndrome febril agudo. Se basa en la breve duración del proceso y en una determinación correcta de la fiebre, sin los errores que posteriormente serán mencionados en el apartado dedicado a la etiología de la fiebre prolongada. El diagnóstico etiológico nunca debe ser eludido; con independencia de su edad, todo niño que acuda al pediatra por un proceso febril agudo debe ser sometido, al menos, a una anamnesis y un reconocimiento médico detallado. Siempre serán exploradas la cavidad bucal y las vías respiratorias altas con adecuada valoración de las faringitis, que muchas veces representan la única manifestación objetiva de las virosis respiratorias altas; se prodigarán la práctica de la otoscopia, especialmente en los lactantes y párvulos, en quienes la otalgia y otros síntomas de otitis pasan fácilmente desapercibidos. En la exploración torácica se tendrá en cuenta la posible ausencia de signos clásicos respiratorios al comienzo de algunas infecciones virales bajas, así como en el curso de la neumonía y primoinfección tuberculosa. La presencia de un soplo cardíaco obliga a plantear su posible organicidad, recordando que los soplos inocentes son frecuentes en el menor y pueden aparecer como consecuencia de la misma fiebre. Al explorar el abdomen se indagará la presencia de hepato y esplenomegalia. La pauta exploratoria incluirá las extremidades, sobre todo en los lactantes, aun cuando la previa anamnesis no haga suponer la existencia de alteraciones del aparato locomotor. También serán exploradas las regiones ganglionares superficiales y la piel, en la que se investigará especialmente la presencia de exantemas. Finalmente, ante cualquier niño febril será examinada la movilidad de la nuca y en los lactantes se palpará la fontanela anterior para determinar su grado de tensión, como signos de posible meningitis.

Se han desarrollado diversas *escalas* para una valoración clínica del niño con síndrome febril agudo y la posible etiología infecciosa del proceso. Una primera conclusión ha obligado a *diferenciar por edades* de tal forma que los RN y lactantes pequeños hasta tres meses de edad tienen unos criterios (Cuadro 5.1.2) distintos a los niños mayores. El mayor valor de estas puntuaciones reside en su *valor predictivo negativo*, que alcanza el 95-98% para puntuaciones inferiores a 7 en el caso de los niños mayores. No obstante, algunas revisiones recientes señalan que el criterio clínico tiene tanto valor como el cumplimiento de una escala, una guía, un protocolo.

De la anamnesis y examen clínico resultan varias situaciones: 1) se trata de un lactante, que requiere atención especial (ver más adelante); 2) la etiología del proceso que desencadena el cuadro febril es evidente y no se requiere mayor investigación diagnóstica; 3) se ha llegado a una razonable sospecha diagnóstica pero, para su confirmación, es necesario un segundo examen tras un plazo de espera de 24 a 48 horas o la práctica de alguna prueba complementaria dirigida a confirmar la sospecha: análisis de orina, hemograma, cultivos, PPD, radiografía de tórax y,

eventualmente, un análisis del LCR; 4) el diagnóstico es oscuro y se carece de orientación. En este caso, si el curso es breve (1 a 3 días) y no se aprecian manifestaciones de gravedad, es adecuada una espera de 24 a 48 horas, tras la cual muchas veces ha quedado resuelto espontáneamente el proceso o han aparecido nuevas manifestaciones clínicas que establecen el diagnóstico u orientan la investigación diagnóstica. Cuando así no ocurra, será conveniente proceder sin mayor dilación a la práctica de una primera serie de exámenes complementarios que, al menos, comprenderán: hemograma, VSG, proteína C reactiva, análisis de orina, PPD y radiografía de tórax. Como excepción a la norma precedente, en todo RN y lactante menor de 3 meses es recomendable practicar exámenes complementarios siempre que, tras la anamnesis y primera exploración clínica, se carezca de orientación diagnóstica. Conviene proceder a la práctica de un sedimento urinario, hemograma, hemocultivo y urinocultivo en todo lactante afecto de un síndrome febril agudo, si la anamnesis y la exploración no aportan una franca sospecha diagnóstica.

En resumen, la situación actual es conceder especial valor a la fiebre verdadera demostrada en el lactante pequeño. Las condiciones inmunológicas y generales, expuestas en las Secciones 1 y 4, justifican que en este grupo de edad la fiebre infecciosa no vaya acompañada de otros síntomas, incluso después de una anamnesis cuidadosa y de una exploración clínica correcta, es decir, se trata de una *fiebre sin foco*. Sin embargo, puede ocultar procesos patológicos tan importantes como meningitis, neumonía, otitis, osteoartritis, infección de vías urinarias o celulitis, además de sepsis. Hasta el 1% pueden tener meningitis si se trata de un lactante menor de dos meses y hasta un 8% bacteriemia. Los *microorganismos responsables* pueden ser virus (por ejemplo, enterovirus) pero preocupan ante todo los bacterianos. Destacan estreptococo B, *Haemophilus influenzae* b, *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Escherichia coli*.

El consejo práctico es aplicar una escala de puntuación, como la de Rochester o similar, para descartar los que no tienen riesgo, pero contando con el hemograma y posiblemente la proteína C reactiva. En caso de puntuación de riesgo es muy recomendable la práctica de cultivo en sangre y orina. En cambio, no es obligada la radiografía de tórax (incluida en la escala de Boston). Hay pautas que diferencian los menores de 60 días, de los que tienen menos de 3 meses y luego el grupo de los lactantes entre 3 y 36 meses. En la noción etiológica y epidemiológica influyen de manera continua los cambios producidos por las vacunaciones y resistencias, como es la disminución del *Haemophilus influenzae* b y el aumento de *Streptococcus pneumoniae*, por lo que tampoco ha que adoptar pautas muy rígidas.

Las precauciones se basan en el riesgo de bacteriemia en el lactante febril. La bacteriemia y riesgo de infección bacteriana grave, además por razón de edad (RN, lactante menor de 3 meses, lactantes y párvulos hasta los 36 meses de edad), correlaciona con una gran intensidad de la elevación febril (más de 40 °C), la presencia de petequias y la existencia de un estado de inmunodeficiencia (SIDA, agammaglobulinemia, neoplasia, asplenia, deficiencia de properdina y complemento). También se tendrá en cuenta en los niños afectados de cardiopatía congénita y drepanocitosis o los que llevan una vía venosa central (véase cap. 5.6).

Hipertermia maligna. Ha sido comprobada una alteración congénita del músculo esquelético (gen RYR1). Se incluye en el nuevo capítulo de las *canalopatías*, es decir, trastornos patológicos producidos por alteración de los canales iónicos. Los canales son proteínas de membrana, que forman poros. Por éstos se produce el paso selectivo de iones: sodio, potasio y calcio. Su disturbio produce diversas enfermedades, en primer lugar, neurológicas: migraña con hemiplejía, ataxia espino-cerebelosa SCA-6, ataxia miotonía EA-1, ataxia episódica tipo 2, epilepsia generalizada con crisis febriles, epilepsia nocturna prefrontal, convulsiones neonatales familiares benignas o hipereclipsia (neuropatía espástica). También puede tratarse de afectación del músculo cardíaco con síndromes de QT largo (1,2,3,5) o fibrilación ventricular, entre otros. La afectación del músculo esquelético por canalopatía del potasio, además de la hipertermia maligna, condiciona la aparición de cardiopatías diversas, como síndrome miasténico congénito, miopatía del núcleo central, miotonía (tipo Thomsen y tipo Becker, miotonía activada por potasio, paramiotonía congénita), parálisis periódica hipokaliémica e hiperkaliémica. En otros capí-

tulos se verá su interés en otología (sordera) y nefrología (tubulopatía). En cuanto a la hipertermia maligna, se relaciona con numerosas mutaciones del receptor de la rianodina, un canal de calcio del retículo endoplasmático de la célula muscular (locus génico en 19q13.1); se hereda con carácter AD, manifestándose por un cuadro letal sin tratamiento: gran elevación de la temperatura, rigidez muscular, taquicardia, acidosis láctica. Se desencadena por la administración de relajantes musculares y anestesia general, pero puede ser combatido con éxito en el 90% de los casos mediante dantrolona. De esta manera se previene la liberación del ion calcio del retículo endoplasmático.

FIEBRE PROLONGADA DE CAUSA DESCONOCIDA

Este difundido término es impreciso, no existiendo un acuerdo unánime para su definición. Interesa fijar los criterios cronológicos para que una fiebre se considere persistente o prolongada y sobre la existencia o no de unos exámenes complementarios previos, para que un proceso sea considerado como de causa desconocida. En general, se habla de *fiebre persistente* si la duración es de 7 a 10 días, sea cual sea su intensidad, considerando fiebre prolongada la que dura más de 10 días. El concepto de “fiebre prolongada de causa desconocida” (FPCD) es más ambiguo. En los adultos se emplea muchas veces con un criterio restrictivo para designar los procesos febriles de más de dos semanas de duración, en los que no se ha llegado al diagnóstico tras exploración clínica y exámenes complementarios de rutina. Esta definición es demasiado vaga y en pediatría tiene poca utilidad, porque en los niños los problemas diagnósticos de las fiebres de larga duración se presentan a menudo con carácter acuciante antes de las dos semanas de evolución. Además, al establecer contacto con el enfermo para iniciar el estudio de un caso de fiebre prolongada, es frecuente que no se hayan practicado todavía exámenes complementarios o que éstos no hayan sido correctamente orientados. Por estas razones, de acuerdo con un criterio pediátrico bastante difundido, aquí se entiende por FPCD el proceso que cursa con *fiebre comprobada durante más de 10 días*, sin que se haya llegado al diagnóstico, incluyendo, tanto los casos acompañados de unos primeros exámenes complementarios, como aquéllos en que se carece de estos datos. Además, se entiende que la fiebre ha sido diaria o que en 10 días no se ha detectado un período afebril de más de 48 horas de duración. El término FPCD a menudo es sinónimo de *fiebre prolongada sin foco*. La duración a considerar varía según el ambiente, de modo que esta situación en el hospital durante 7 días es suficiente para hablar de FPCD, mientras que en el medio ambulatorio se puede prolongar hasta 3 semanas.

Etiología. Con independencia de la duración, intensidad y características evolutivas de la fiebre, la *etiología infecciosa es la más frecuente*. Las causas no infecciosas se presentan con una frecuencia relativa mayor cuanto más largo sea el proceso febril de etiología desconocida. Aunque algunas causas sean procesos de escasa importancia, la mayoría son enfermedades graves o de potencial gravedad, lo que obliga a intentar un rápido diagnóstico y tratamiento, para lo cual pueden ser necesarios numerosos exámenes complementarios; de ahí la trascendencia de conocer una *metódica para una investigación etiológica* y, ante todo, recordar la existencia de *numerosas causas de fiebre falsa o pseudofiebre*. Las principales son: 1) errores en la exploración, como pueden ser la colocación del termómetro cerca de un foco inflamatorio, por ejemplo, una adenitis axilar o inguinal, proximidad de una estufa u otro foco calorífico o la determinación de la temperatura en un momento inadecuado, tras ejercicio físico intenso o durante la digestión de una comida abundante; 2) errores en la interpretación, por desconocimiento de los niveles normales de la temperatura corporal y, especialmente, de los valores en el recto o en la cavidad bucal; 3) errores por simulación (fiebre ficticia, facticia o autoinducida), en niños mayores o adolescentes simuladores (manipulación del termómetro), pero también en niños pequeños por simulación materna, como en los casos de síndrome de Munchausen, a veces por inyección de material pirogénico (véase cap. 25.11).

Diagnóstico. En primer lugar, conviene adquirir la certeza de que se trata realmente de una FPCD. El interrogatorio permite descartar la fie-

bre por errores de exploración e interpretación, así como las situaciones en que no se trata de una fiebre prolongada, sino de períodos frecuentes de fiebre de corta duración, como ocurre en el llamado “síndrome de la guardería” de los lactantes y párvulos. La detección de la fiebre simulada puede ser difícil y requerir cierta vigilancia médica e incluso internamiento hospitalario, con control riguroso de las tomas de temperatura por el personal de enfermería. Son conocidas las características de la fiebre ficticia, facticia o simulada. La toma de temperatura rectal o de la orina recién emitida puede ayudar a desenmascararlos.

El estudio diagnóstico se iniciará con una anamnesis y una exploración clínica detalladas. La primera anotará los antecedentes, tanto remotos como próximos, la forma de comienzo del proceso, las características de la fiebre y su evolución a lo largo de la enfermedad. Además se investigarán los síntomas acompañantes con sus peculiaridades y evolución, así como los medicamentos administrados. El examen clínico ha de ser completo, en cuanto todos los órganos y sistemas pueden estar implicados en la etiología. Al final de la exploración clínica se hará una primera valoración de los datos obtenidos, que algunas veces serán suficientes para hacer un diagnóstico y casi siempre proporcionarán una pista para proseguir la indagación; en cualquier caso, siempre permiten reducir considerablemente el número de las posibilidades etiológicas.

Anamnesis y primera ojeada clínica orientativas. En este caso es posible un diagnóstico casi definitivo (Cuadro 5.1.3). La fiebre de sed se sospechará en los lactantes alimentados con leche en polvo concentrada por un predominio nocturno y matutino o por la existencia de poliuria y polidipsia en caso de diabetes insípida; también cuando, al iniciar la exploración, se aprecie un estado de deshidratación. Dos terceras partes de los casos de fiebre en el período neonatal no tienen causa infecciosa. La fiebre por quemaduras extensas o por displasia ectodérmica es también evidente, así como la atropínica. En general, la fiebre de origen medicamentoso se detectará si se realiza un interrogatorio minucioso, que abarque la relación de los fármacos administrados; el diagnóstico se confirmará por la respuesta favorable tras la supresión del medicamento sospechoso. La anamnesis puede advertir que se está ante un proceso patológico con tendencia a producir *fiebre recidivante*, como con las enfermedades autoinmunes o reumáticas, la enfermedad de Crohn o el síndrome de Sweet. Igualmente ocurre en determinadas infecciones: tuberculosis, borreliosis (fiebre recurrente, enfermedad de Lyme), infecciones de vías urinarias, brucelosis, paludismo, fiebre tifoidea o infección por virus de Epstein-Barr. Otro caso es el de *fiebres periódicas*, citado a continuación.

Fiebres periódicas

Si en otra época se relacionaban exclusivamente con brotes o recaídas de enfermedades infecciosas, en la actualidad se van agregando numerosos procesos muy diversos, como enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Además del síndrome de Marshall o FPAFA, hipergammaglobulinemia D y fiebre mediterránea familiar, descritas aparte, se pueden citar: neutropenia cíclica, síndrome de Behçet, artritis idiopática juvenil sistémica, edema angioneurótico, síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome familiar autoinflamatorio, síndrome infantil crónico cutáneo articular y neurológico, síndrome de artritis piógena estéril con pioderma gangrenoso y acné (PAPA). La herencia puede ser AD o AR, con genes bien conocidos. La sintomatología básica consiste en brotes febriles, acompañados de artritis (sinovitis), diversas lesiones cutáneas y dolor abdominal.

Fiebre periódica con hipergammaglobulinemia D. Es una enfermedad AD con delección en el gen MVK para la aciduria mevalónica, que le acompaña. Aparece en brotes febriles cada 1 ó 2 meses, durando de 1 a 7 días. Puede aparecer ya en el lactante. En la recaída la fiebre se acompaña de artralgia, artritis, exantema variable, adenopatías y dolor abdominal. Se diferencia de otras fiebres periódicas por la aciduria mevalónica y la elevación de la IgD sérica.

Fiebre periódica con estomatitis, faringitis y adenitis. Se conoce por las siglas FPAFA o síndrome de Marshall (1989), cursando con intensa

Cuadro 5.1.3. Síndrome febril prolongado: sospecha diagnóstica inicial

Fiebre falsa	Errores de interpretación y exploración Fiebre ficticia (simuladores, Munchausen)
Fiebre para fisiológica	Inmadurez (lactante), nerviosismo (tensión, fatiga), ejercicio, postprandial, segunda fase del ciclo menstrual, exageración ritmo circadiano
Fiebre de sed	Exceso de abrigo. Leche en polvo. Diabetes insípida
Fiebre medicamentosa	Antibióticos Atropina
Hipertermia maligna	Inducción anestésica
Semiología	
Llanto	Otitis Infección urinaria Proceso peritoneal
Tos	Procesos respiratorios de vías altas: rinofaringitis, faringoamigdalitis, sinusitis, laringitis, traqueobronquitis, bronconeumonía, neumonía
Vómitos	Gastritis, gastroenteritis Meningitis, absceso cerebral, hipertensión endocraneal Enteritis aguda o crónica Infección urinaria
Diarrea	Cualquier proceso febril inespecífico Sinusitis
Cefaleas	Meningoencefalitis
Enfermedad crónica	
Fiebre reumática	Recidiva. Endocarditis
Cardiopatía congénita	Endocarditis. Absceso cerebral
Nefropatía	Infección urinaria
Trasplante renal	Rechazo del trasplante
Hidrocefalia derivada	Infección valvular. Ventriculitis
Leucemia	Sepsis
Fibrosis quística	Neumonía
Anemia hemolítica	Crisis hemolítica. Osteomielitis. Sepsis por neumococo, <i>Salmonella</i> o <i>Haemophilus</i>

elevación febril, poco sensible a los antitérmicos, pero con buen estado general. La estomatitis es aftosa, acompañada de faringoamigdalitis eritematosa y linfadenitis cervical no mayor de 5 centímetros. Las crisis repiten cada 3-8 semanas, durando de 3 a 6 días. El cuadro comienza antes de los 5 años y cede al cabo de otros 4 ó 5. Es posible un mecanismo autoinflamatorio con intervención de FNT, IL-6, IFN-gamma y otras citocinas. Los análisis clínicos de inmunología, bacteriología e incluso el hemograma son normales, siendo típica la rápida mejoría con prednisona, a veces en un solo día.

Antecedentes de enfermedad crónica. Cuando se detecta en la anamnesis, es obligado establecer una relación entre la enfermedad crónica y el proceso febril actual y será prioritaria la práctica de exámenes complementarios dirigidos a descartar esta posibilidad.

Fiebre prolongada con síntomas orientativos. Como ha sido resumido en el Cuadro 5.1.4, puede ante todo tratarse de: A) *Artritis*. Siempre que en la exploración de un caso de fiebre prolongada se compruebe la presencia de artritis, ésta se constituirá en síntoma guía y el diagnóstico se orientará fundamentalmente hacia enfermedades infecciosas o reumáticas. Si se trata de una monoartritis, en ausencia de otros datos, es más probable la etiología infecciosa. Los exámenes complementarios de mayor utilidad son: hemograma, eritrosedimentación, hemocultivo, prueba tuberculínica, serología brucelósica, estudio radiológico torácico y de la articulación afectada, eventual gammagrafía y punción articular con estudio del líquido sinovial. Se recordará que, con menor frecuencia, las enfermedades autoinmunes y, en especial, la fiebre reumática y la artritis crónica idiopática (reumatoide), pueden presentarse durante largo tiempo en forma de monoartritis. En las poliartitis acompañadas de FPCD son mucho mayores las probabilidades de una colagenosis, aunque no se debe descartar de entrada la posibilidad de una etiología infecciosa, especialmente de una artritis viral. En estos casos, además de los habituales, en

Cuadro 5.1.4. Fiebre prolongada: orientación por el examen clínico

A) Artritis	
Infecciones	Estafilocócica. Enfermedad de Lyme Tuberculosis. Brucelosis. Yersinias Virus. Vacuna triple vírica Síndrome de hiper IgD
Colagenosis	Fiebre reumática. Artritis reumatoide. LES Enfermedad de Kawasaki
B) Adenopatías	
Infecciones	Micobacterias (TB y otras) Mononucleosis. Toxoplasmosis. CMV Infecciones crónicas de vías altas Artritis reumatoide. Kawasaki
Colagenosis	
Neoplasias	Leucemias. Linfomas Neuroblastoma. Histiocitosis
Otras afecciones	Sarcoidosis. Síndrome de hiper IgD
C) Esplenomegalia	
Infecciones	Mononucleosis infecciosa Toxoplasmosis. CMV Tuberculosis miliar Endocarditis bacteriana. Sepsis Paludismo. Kala-azar
Colagenosis	Artritis reumatoide. LES
Neoplasias	Leucemia. Linfoma. Neuroblastoma
Otros procesos	Histiocitosis. Esferocitosis hereditaria
D) Exantema	
Maculopapuloso	Fiebre tifoidea. Mononucleosis infecciosa Artritis reumatoide. Kawasaki
En vespertilio	LES, dermatomiositis
Vesiculopustuloso	Eritema polimorfo
Urticariado	Artritis reumatoide
Eritema nudoso	Tuberculosis. Infección estreptocócica Micosis. Sahnnonelosis Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn
Purpúrico	Citomegalovirus. Endocarditis bacteriana Leucemia. Histiocitosis
Diversas formas	Alergia medicamentosa

los primeros exámenes complementarios se incluirán ECG, serología reumática, IgD e IgA, anticuerpos antinucleares, células LE y complemento. B) *Adenopatías*. La presencia de linfadenitis, únicas o múltiples, es frecuente y constituye un síntoma muy orientador. En las enfermedades autoinmunes, sobre todo en la artritis idiopática juvenil y en la enfermedad de Kawasaki, existen otros síntomas más específicos (artritis, exantemas), generalmente muy orientativos. Cuando las adenopatías presentan caracteres inflamatorios, la etiología infecciosa es muy probable, aunque las infecciones de evolución crónica pueden cursar sin manifestaciones inflamatorias locales. Los primeros exámenes complementarios incluirán pruebas específicas para las afecciones acompañadas de adenopatías de evolución prolongada: tuberculosis, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato, CMV. En caso de duda se recurrirá a la biopsia ganglionar, que será precoz en el caso de una posible etiología neoplásica. Ante la sospecha de leucemia se practicará una punción de médula ósea. C) *Esplenomegalia*. Es síntoma casi constante en las infecciones generales crónicas que cursan con fiebre prolongada y constituyen el primer grupo de enfermedades a descartar. El diagnóstico de presunción se apoya a veces en otros datos clínicos: características de la esplenomegalia en el kala-azar, curva febril típica en el paludismo, antecedentes familiares en la tuberculosis o ingestión de leche de cabra en la brucelosis. En todos los casos el diagnóstico de seguridad se basará en pruebas específicas para cada infección: cultivos, determinación de anticuerpos, pruebas cutáneas. Sin embargo, mientras se carezca de confirmación diagnóstica, se tendrán en cuenta otras posibilidades etiológicas, especialmente algunas enfermedades reumáticas, la leucemia, diversos tumores sólidos y la histiocitosis en sus formas viscerales. D) *Exantema*. Es un dato de gran ayuda diagnóstica en la FPCD. Aunque el tipo de erupción no suele ser específico de una determinada entidad, sus características permitirán reducir las posibilidades diag-

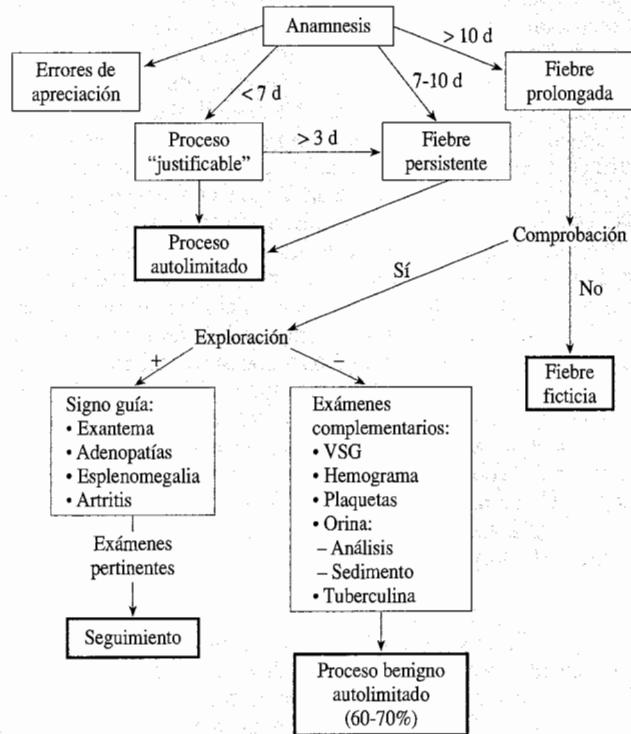


Figura 5.1.3. Algoritmo para la orientación diagnóstica inicial de la fiebre prolongada en la edad pediátrica. Primeros exámenes complementarios.

nósticas a un grupo más reducido de enfermedades, como alergia, autoinmunidad, hemopatías, virosis o tuberculosis.

Cuando la anamnesis y exploración proporcionen una cierta orientación, se apelará a los exámenes complementarios para confirmar la sospecha etiológica. Si se carece de orientación, se practicará una *primera batería de exámenes complementarios* (Fig. 5.1.3) constituida por: sedimento urinario y urinocultivo, hemograma, recuento plaquetario, eritrosedimentación y prueba tuberculínica. Según el resultado de esta primera aproximación analítica, y teniendo en cuenta los cambios clínicos acontecidos durante el lapso de tiempo transcurrido, se pasará a estudios más selectivos, como hemocultivo, serología para salmonelas, brucelas, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus y toxoplasmosis, proteinograma, inmunoglobulinas séricas y radiografía de tórax. Según los datos de la exploración, puede ser conveniente agregar un análisis de LCR, una punción de médula ósea o un examen de gota gruesa para descartar paludismo. Con esta serie de pruebas el diagnóstico se clarifica en numerosas ocasiones; en caso contrario, debe terminarse el estudio con una *segunda serie de exámenes* como muestra la Figura 5.1.4. El Cuadro 5.1.5 resume las principales enfermedades que pueden cursar con FPCD, subrayando aquellas en las que con frecuencia existe poca orientación diagnóstica tras realizar un estudio clínico detenido y haber practicado los primeros exámenes complementarios.

El diagnóstico de fiebre *idiopática constitucional* o de *disregulación* debe hacerse por exclusión: cuando constantemente la fiebre sea moderada, con estado general excelente y negatividad de todos los exámenes complementarios. Inicialmente, se establecerá siempre con reservas. En bastantes ocasiones, el cuadro febril desaparece al administrar sedantes; en caso de sospecha fundada, se concederá valor diagnóstico al resultado positivo de esta prueba.

En las enfermedades reumáticas es relativamente frecuente la falta de orientación diagnóstica; así, en la segunda serie de análisis no se omitirá la práctica de serología reumática, determinación de anticuerpos antinucleares, complemento, células LE y, eventualmente, estudio del líquido sinovial. En la sospecha de infección generalizada se reiterarán los hemocultivos, se ampliará cuanto sea posible la búsqueda de anticuerpos frente a posibles patógenos y, en caso de inmunodeficiencia, se buscarán microorganismos oportunistas o anticuerpos frente a los mismos, incluyendo el

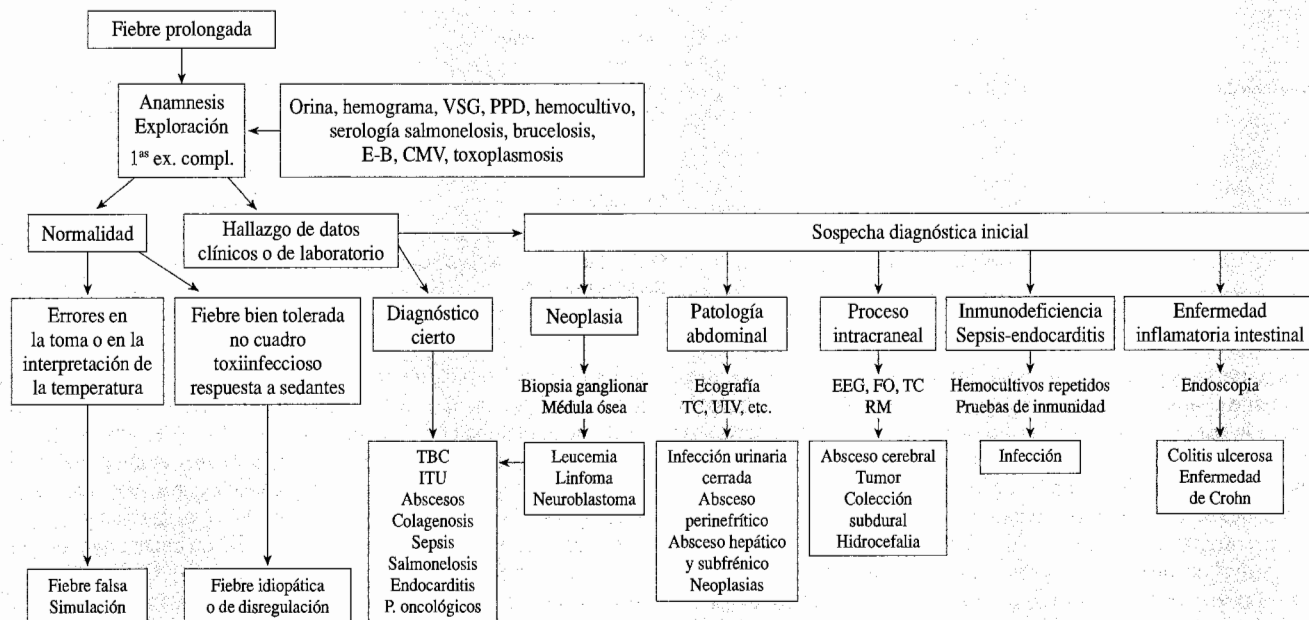


Figura 5.1.4. Algoritmo para la orientación diagnóstica inicial de la fiebre prolongada en la edad pediátrica.

Cuadro 5.1.5. Principales causas de fiebre prolongada en pediatría

Infecciones generalizadas

Infecciones bacterianas insuficientemente tratadas: *Sepsis subaguda*. *Endocarditis bacteriana*. Tuberculosis. Fiebre tifoidea. Brucelosis. Leptospirosis. Fiebre recurrente. Fiebre botanosa. Enfermedad de Lyme

Mononucleosis infecciosa. Citomegalovirus. Enfermedad por arañazo de gato. Hepatitis crónica

Paludismo. Kala-azar. Toxoplasmosis. Larva visceral

Infecciones en inmunodeficiencias: gérmenes oportunistas. Micosis. SIDA

Infecciones localizadas

Infecciones urinarias

Infecciones focales de vías respiratorias altas. Sinusitis. Mastoiditis

Abscesos profundos de difícil diagnóstico: perinefrítico, subfrénico, hepático, cerebral. Osteomielitis. Osteoartritis

Infección de catéteres, sondas y válvulas

Colagenosis

Fiebre reumática. Artritis reumatoide. Lupus eritematoso sistémico. Dermatomiositis. Enfermedad de Kawasaki. Poliarteritis nudosa

Neoplasias

Leucemia

Linfomas. Neuroblastoma. Tumor de Wilms. Sarcomas. Tumores óseos

Tumores cerebrales. Retinoblastoma

Trastornos hidroelectrolíticos

Deshidratación. Quemaduras. Fiebre por leche en polvo. Diabetes insípida (hipofisaria, nefrogénica)

Causas neuropsíquicas

Abscesos y tumores cerebrales. Colección subdural. Hidrocefalia. Hemorragia cerebral

Fiebre psicógena. Fiebre simulada y provocada (ficticia)

Fiebre idiopática, constitucional o de disregulación

Fiebre iatrógena

Antibióticos: penicilina, estreptomicina, sulfamidas, isoniazida

Citostáticos: metotrexato, asparraginas, adriamicina

Sedantes: barbitúricos, hidantoínas

Antidepresivos tricíclicos. Salicilatos. Ioduros. Adrenalina. Atropina y otros derivados opiáceos. Fenotiazinas

Miscelánea

Hipertiroidismo. Hiperostosis cortical infantil

Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn

Displasia ectodérmica congénita anhidrótica

Histiocitosis de Abt-Letterer-Siwe. Sarcoidosis

Neutropenia cíclica. Esferocitosis hereditaria. Otras anemias hemolíticas

Fiebre mediterránea familiar. Síndrome de hiper IgD

En cursiva: causas destacadas en pacientes donde son negativos con frecuencia el estudio clínico inicial y los primeros exámenes complementarios.

Cuadro 5.1.6. Medicación antitérmica

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Contraindicación
Ácido acetilsalicílico	10-15 mg/kg/dosis (dosis máxima: 80 mg/kg/día)	Oral (polvos, comprimidos y masticables) Endovenosa	Hipersensibilidad a los salicilatos Enfermedades hemorrágicas Tratamiento con anticoagulantes orales Gripe y varicela
Ibuprofeno	5-7 mg/kg/dosis	Oral (solución)	Hipersensibilidad a los salicilatos Hepatopatía
Paracetamol	10-15 mg/kg/dosis (dosis máxima: 2,5 g/día)	Oral (solución, comprimidos y masticables) Rectal (supositorio)	Hepatopatía

VIH. Los procesos expansivos intracraneales se tendrán en consideración, especialmente el absceso cerebral, los tumores y la colección subdural; se descartarán por examen de fondo de ojo, TC o RM. Diversos procesos intraabdominales, intrahepáticos y retroperitoneales (coleciones purulentas, tumores) pueden motivar grandes dificultades diagnósticas; será necesaria la práctica de una ecografía abdominal, eventualmente complementada con una urografía intravenosa, TC, tránsito intestinal o enema opaco y gammagrafía hepática (sospecha de tumoración intrahepática). Cuando el cuadro clínico evoque la sospecha de una enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, estará indicada una fibrocolonoscopia. Finalmente, para llegar al diagnóstico puede ser precisa una biopsia hepática, ganglionar, renal o de otros territorios donde, por cualquiera de los anteriores métodos diagnósticos se hayan detectado imágenes patológicas. Como resumen, se recordará que la FPCD a veces no es más que una forma de presentación atípica de un proceso patológico bien conocido. Sin embargo, en algunas estadísticas, hasta una cuarta parte de FPCD acaba sin diagnóstico etiológico, aunque la evolución sea favorable hacia la curación, ya que es un problema siempre más benigno en el niño, comparado con el adulto.

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

Ha sido postulado con carácter general, aunque no plenamente demostrado, que las elevaciones moderadas de la temperatura corporal, no sólo carecen de riesgo para el organismo, sino que pueden estimular algunos factores de la respuesta inmunitaria inespecífica, influyendo así positivamente en la defensa antiinfecciosa. Entre otras modificaciones comentadas, aparecen durante la fiebre: aumento de actividad del IFN, estimulación de la migración celular, mayor capacidad bactericida de los leucocitos y una estimulación de la transformación linfoblástica de los linfocitos. Se ha comprobado igualmente menor viabilidad de algunos microorganismos y aumento de la síntesis de antioxidantes. En cuanto a las grandes elevaciones térmicas, los *peligros inherentes a la hipertermia* en general son sobreestimados, aunque en pediatría existe el riesgo de las convulsiones febriles que, en los niños predispuestos, pueden ser incluso desencadenadas por elevaciones moderadas de la temperatura. A las hiperpirexias por encima de 41 °C han sido atribuidas ocasionalmente graves complicaciones como colapso vascular y secuelas neurológicas irreversibles, pero es difícil dilucidar si son consecuencia de la propia fiebre o bien atribuibles directamente a la enfermedad causante de la hiperpirexia, que comprende lesiones del SNC, incluidas las infecciones. Sin embargo, conviene tener presente que, durante el primer año de vida y, sobre todo, en los lactantes menores de 3 meses, el estado general se altera de manera importante cuando las temperaturas se aproximan a 40 °C; este hecho obliga a aconsejar una terapéutica antitérmica más temprana en estos niños que en los de mayor edad.

Criterios básicos. La elevación térmica conlleva molestias físicas: cefalea, artralgias, mialgias, anorexia, escalofríos, sudoración y los trastornos fisiológicos suscitados. Desde el punto de vista clínico, la fiebre es una ayuda diagnóstica pero, una vez orientado el proceso puede ser modificada médicamente. Referidos a la temperatura axilar, los criterios son: 1) emplear todos los medios necesarios para evitar que el niño alcance temperaturas consideradas nocivas: 41 °C en general y 40 °C en los lactantes menores de 3 meses; 2) tratamiento obligado de toda tempera-

tura superior a 40 °C (39,5 °C en los menores de 3 meses); 3) tratamiento antipirético por encima de 38 °C en todo menor de 7 años que alguna vez haya padecido una convulsión. En estos casos, si es una crisis benigna típica, la mayor prevención es ésta y la administración rectal de diazepam. Otra circunstancia distinta es la planteada por las convulsiones febriles atípicas; 4) está justificado aliviar la cefalea, postración y otras molestias ocasionadas por la fiebre, pero se tendrá en cuenta que, en general, no aparecen o son bien toleradas por debajo de 39 °C; 5) en los procesos infecciosos, es preferible tratar las temperaturas superiores a 38 °C; 6) puede prescindirse del tratamiento antipirético por debajo de 38 °C.

Medidas físicas. Para el niño que tiene fiebre elevada, es beneficioso permanecer en ambiente térmico de unos 20 °C provisto de muy poca ropa o casi desnudo, con objeto de favorecer las pérdidas calóricas por irradiación. La aplicación de paños fríos, bolsas de hielo o fricciones de alcohol en amplias superficies corporales produce, de forma reactiva, vasoconstricción, lo que dificulta la irradiación del calor corporal, si bien en la actualidad el alcohol no es aconsejable por su posible absorción. Los *baños templados* son un recurso excelente para conseguir un descenso rápido de la temperatura; su máxima indicación es la fiebre próxima a 40 °C y su práctica es aconsejable, sobre todo en los niños pequeños al ser más fácil y cómoda su aplicación. Hay que iniciar el baño estando el agua unos 2-5 °C por debajo de la temperatura axilar (entre 29 y 32 °C) y no es necesario añadir agua fría ulteriormente. Duración: unos 30 minutos. Un buen sucedáneo del baño son las frías corporales generalizadas, con esponja mojada en agua tibia. Todas las medidas físicas tienen el inconveniente de algunos peligros, como la aspiración y el carácter transitorio de su eficacia; por esta razón es aconsejable asociarlas a la medicación antitérmica y recomendarlas sólo a familias bien preparadas.

Medicación antitérmica. Tres medicamentos destacan en la práctica: ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno y paracetamol. Todos tienen un alto grado de eficacia, amplio margen terapéutico, buena tolerancia y escasos efectos secundarios; en todos la acción antipirética se ejerce a través de la inhibición que producen en la síntesis de prostaglandinas. La diferencia estriba en que los dos primeros actúan de forma generalizada, mientras que el paracetamol lo hace localmente, en el centro termorregulador del hipotálamo. Esto confiere a los dos primeros un efecto antiinflamatorio que puede aliviar parte de la sintomatología acompañante al síndrome febril, aunque el AAS sólo descende la temperatura cuando está elevada. Las dosis y vías de administración se exponen en el Cuadro 5.1.6.

Son *inconvenientes del AAS*: a) su conocida acción antiagregante plaquetaria que, en niños predispuestos, puede manifestarse tras la administración de una sola dosis; por esta razón está contraindicado cuando es conocida esta idiosincrasia y en casos de trombocitopenia o disfunción plaquetaria; b) se desaconseja su empleo en los niños afectos de asma u otras manifestaciones mayores de atopía; c) estudios epidemiológicos han llegado a la conclusión de que puede incrementar el riesgo de síndrome de Reye cuando se administra a dosis normales en el curso de algunas enfermedades virales, sobre todo varicela y gripe; d) es conocido el riesgo de gastritis y hemorragias digestivas.

El *ibuprofeno* comparte con el AAS el efecto sobre la mucosa gástrica, mientras que no se ha demostrado su relación con los otros. La intoxicación por paracetamol puede ser muy grave; una dosificación exce-

siva provoca citólisis hepática grave que, en casos extremos, llega a la necrosis hepática aguda. Sin embargo, el margen terapéutico es amplio, porque las dosis tóxicas se sitúan por encima de 100 mg/kg/día. Sobre intoxicación por estos antipiréticos, véase el capítulo 25.7.

El *paracetamol* puede ser recomendado como preventivo de la elevación térmica postvacunal, lo mismo que atenúa el dolor y la inquietud pero, como ya se advirtió, la respuesta a este fármaco en especial no debe ser utilizada como índice pronóstico u orientación diagnóstica.

En el caso de la *hipertermia maligna*, el fármaco de elección es el dantroleno a dosis iniciales de 1 mg/kg EV rápido, que se puede repetir incrementando la dosis hasta llegar a una dosis máxima acumulada de 10 mg/kg.

Estudios comparativos coinciden en que el baño en agua templada consigue la acción antitérmica más rápida y que el ibuprofeno parece tener una acción más duradera.

Medidas generales. Con la independencia de su etiología, la fiebre puede aconsejar la *hospitalización* en circunstancias excepcionales: 1) hipertermia superior a 40 °C y, sobre todo, superior a 40,5 °C, cuando no se consigue la remisión de tal fiebre a pesar de una adecuada terapéutica antitérmica (en el niño menor de 3 meses es suficiente que sea de 39 °C y no ceda); 2) convulsiones febriles de duración prolongada, rebeldes a la medicación o que repitan unas horas más tarde; 3) causas sociales (incapacidad de cuidar al niño enfermo, malas condiciones de la vivienda); 4) fiebre que complica a las enfermedades crónicas y la que se acompaña de síntomas de afectación orgánica grave (meningitis, endocarditis, neumonía).

El estado de *hidratación* será vigilado, sobre todo en los lactantes, ya que cualquier elevación térmica va acompañada de un aumento de los requerimientos hídricos, cifrado en el 10 al 12% más de agua por cada grado de elevación de la temperatura corporal. Los líquidos serán administrados, generalmente, por vía oral, y en los niños mayores, según la sed del niño; a los lactantes le serán ofrecidos con frecuencia. Si la fiebre del lactante o pálido se prolonga y, sobre todo, si existen vómitos persistentes o diarrea, se recurrirá a la fluidoterapia parenteral.

La *alimentación* es, con frecuencia, un problema debido a la anorexia que acompaña a los estados febriles y a la presencia de vómitos. La fiebre ocasiona un aumento de las necesidades calóricas, que sólo es compensado parcialmente por la disminución de requerimientos debido al descenso de la actividad corporal. Así, la fiebre por sí misma puede llegar a repercutir sobre el estado nutritivo. Es conveniente que la alimentación sea rica en zumos azucarados y en frutas que, junto con el aporte calórico, favorecen una hidratación correcta. La carne, pescado y otros alimentos ricos en proteínas, se administrarán desde el comienzo o tan pronto como mejore la tolerancia gástrica inicial. En los párvulos y escolares previamente bien nutridos y afectos de un proceso febril agudo, el riesgo de malnutrición es prácticamente nulo. En este caso las proteínas y grasas se ofrecerán en cantidad moderada y no se forzará su administración.

Se evitará la *antibioticoterapia* mientras se carezca de diagnóstico etiológico. No se ha demostrado que la administración de antibióticos en

niños de bajo riesgo pasado el primer mes de vida reduzca de manera significativa las complicaciones bacterianas de las infecciones víricas; por el contrario, los antibióticos pueden abrir las puertas a una sobreinfección por cepas bacterianas resistentes. Sólo está formalmente indicada ante la sospecha de que la fiebre esté desencadenada por una infección bacteriana grave, donde un retraso en el inicio del tratamiento puede significar un riesgo para el enfermo, procurando tomar muestras para el examen bacteriológico antes de iniciar la administración del antibiótico.

Conducta terapéutica en situaciones especiales. Algunos ejemplos son la fiebre en el RN y en el lactante, el golpe de calor, la fiebre simulada, la fiebre por enfermedad reumática o neoplasias y el síndrome de hipertermia maligna, que han sido citadas y pueden ser consultadas en otras partes de la obra.

La fiebre en los niños está muy presente en sitios *web*. Es lógico que, a través de Internet, se intente buscar por parte de los padres una segunda opinión, cuando no la primera, pero no siempre la información ofrecida es correcta, por lo que conviene alertar de este peligro (véase cap. 1.5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEP. Grupo de trabajo sobre el niño febril. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 510.
- Baraf LJ. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 546-9.
- Bunsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 566-72.
- Carabañero I, Jiménez I, López-Cerón M et al. Eficacia de ibuprofeno y paracetamol como antitérmicos. *An Pediatr* 2005; 62: 117-22.
- Craig JV, Lancaster GA, Taylor S et al. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children. *Lancet* 2002; 360: 603-9.
- Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001; 107: 1241-6.
- Cuisset L, Drenth JP, Simon A et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hiper IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260-6.
- Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
- Pantell RH, Newman TB, Berzins J et al. Conducta que debe seguirse en los lactantes con fiebre. *AAP Grand Rounds* (ed. Esp) 2004; 2: 57-70.
- Pastor X, Cruz-Hernández M, Ferrer Pi S. Síndrome febril. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Ramos JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas A et al. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de tres casos. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 59-61.
- Ramos Polo E, Fernández Colomer B, Crespo Hernández M. Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis. A propósito de dos nuevos casos. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 221-4.
- Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-6.
- Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristic of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 77-80.

5.2 Laboratorio en las enfermedades infecciosas

R. González-Montero, T. Revilla-Lorenzo

En las diversas enfermedades infecciosas el lector puede encontrar una selección de los métodos de laboratorio más útiles en cada caso, pero ha parecido conveniente ofrecer una visión global previa, que facilite su aplicación práctica derivada del mejor conocimiento de las posibili-

dades técnicas actuales. El *diagnóstico etiológico* de las enfermedades infecciosas posibilita la selección de un tratamiento adecuado, permitiendo racionalizar el gasto y disminuyendo la potencial toxicidad de antibióticos que bien pueden ser innecesarios o bien que sean inapropiados. Conocer el agente etiológico de una infección bacteriana permite la utilización de un antibiótico de espectro reducido, minimizando así tanto la eliminación de la flora saprófita, como la selección de cepas resistentes. Uno de los retos a los que se enfrenta el *laboratorio de microbiología* es conocer y actualizar de forma permanente la sensibilidad de bacterias, hongos, virus y parásitos a los agentes antimicrobianos. Dada la gran movilidad de las poblaciones humanas en la actualidad, la aparición de un germen resistente en un punto del planeta se reproduce en pocas horas a miles de kilómetros, siendo un ejemplo claro la evolución del patrón de resistencias del neumococo.

Es tarea del clínico *conocer el método más apropiado para el diagnóstico de una enfermedad determinada*, considerando la rentabilidad de

la técnica, agresividad de la misma y el coste que supone, así como las condiciones óptimas de la recogida de las diferentes muestras según el patógeno que se busque. Es fundamental proporcionar al especialista de laboratorio toda la información relevante del *contexto clínico* para que los datos obtenidos puedan interpretarse adecuadamente; por ejemplo, el crecimiento de un estafilococo coagulasa-negativo en el hemocultivo de un niño previamente sano que acude al hospital por un cuadro febril de corta evolución supone, con toda probabilidad, una contaminación accidental de la muestra, mientras que ese mismo crecimiento en un neonato de bajo peso con hospitalización y cateterismo prolongados puede ser indicativo de septicemia por el citado germen. Del mismo modo, es necesario que el microbiólogo informe al clínico del patrón *general de resistencias* de los patógenos presentes en la comunidad y en el contexto hospitalario, con el fin de establecer terapias antimicrobianas empíricas adecuadas en espera de los resultados de susceptibilidad. Las comisiones hospitalarias mixtas de enfermedades infecciosas tienen el objetivo de mantener en estrecho contacto a clínicos, microbiólogos, epidemiólogos y otros especialistas para asegurar este flujo multidireccional de información.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Se revisan las dirigidas al diagnóstico etiológico. *Otros marcadores de infección* se presentan en diversos capítulos.

Visión directa. Se utiliza para bacterias y hongos, tras tinción, tanto en muestras frescas como en colonias obtenidas por cultivo y para parásitos, donde se visualizan trofozoitos y quistes y, en muestras frescas sin tinción, puede valorarse la motilidad.

Cultivo. Es el método principal para el diagnóstico de infecciones por bacterias y hongos; tras la obtención de colonias se valora la morfología y se realizan pruebas bioquímicas. El cultivo de virus se realiza en líneas celulares y es mucho más complejo y caro.

Serología. Busca los anticuerpos formados frente a un determinado agente. Hay que tener en cuenta el período ventana desde la entrada del germen hasta la aparición de anticuerpos en cantidad suficiente para ser detectados, no inferior a 7 días. Los anticuerpos se miden habitualmente por fijación de complemento, enzimo-inmunoanálisis (ELISA), aglutinación o por neutralización. En el diagnóstico clínico interesa: a) inmunoglobulina IgG, que puede indicar infección actual, reciente o pasada según en qué contexto; en los primeros meses de la vida hay que tener en cuenta el libre paso de IgG materna a través de la placenta y la potencial permanencia en el niño hasta los 18 meses de vida, b) IgM detectable en el final de la fase aguda o inicio de la fase convaleciente. El diagnóstico de la infección aguda suele hacerse comparando dos muestras de suero (momento agudo y convalecencia); en determinadas infecciones la presencia de títulos elevados en una sola muestra o la presencia de IgM puede bastar para el diagnóstico. Es especialmente útil en el diagnóstico de infecciones producidas por virus, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* y *Legionella* y tiene cierto papel en el diagnóstico de algunas parasitosis.

Detección antigénica. Se basa en el uso de anticuerpos frente a los antígenos del microorganismo. Hay técnicas de aglutinación con látex, tinciones inmunofluorescentes y ELISA. Suelen ser bastante específicas, siendo su sensibilidad variable. Proporcionan un diagnóstico rápido a un coste aceptable. Se aplican a bacterias, hongos y virus.

Análisis del material genético. Son métodos de reciente desarrollo. Hay diferentes técnicas, que tienen en común buscar el material genético del germen:

Análisis de ácidos nucleicos. Mediante diferentes técnicas, consiste en combinar un segmento corto de una hebra de ADN o de ARN, al que se denomina sonda, que es complementario de un segmento específico del material genético del germen buscado, detectándolo de forma directa

Cuadro 5.2.1. Transporte apropiado según el tipo de muestra

Muestra	Transporte
Sangre	Botella de hemocultivo
Líquido cefalorraquídeo	Tubo estéril herméticamente cerrado
Heces	Contenedor estéril herméticamente cerrado
Orina	Contenedor estéril herméticamente cerrado
Frotis faríngeo o nasal	Sistema cerrado de transporte de escobillón
Frotis conjuntival	Inoculación directa en medio de cultivo
Frotis rectal	Sistema cerrado de transporte de escobillón
Frotis anal/vaginal	Sistema cerrado de transporte de escobillón
Aspirado transtraqueal/pulmonar	Sistema de transporte para anaerobios o contenedor estéril herméticamente cerrado
Lavado broncoalveolar/esputo	Contenedor estéril herméticamente cerrado
Aspirado sinusal/timpanocentesis	Sistema de transporte para anaerobios o contenedor estéril herméticamente cerrado
Líquido pleural/peritoneal	Contenedor estéril herméticamente cerrado o botella de hemocultivo + sistema de transporte para anaerobios
Herida	Contenedor estéril herméticamente cerrado + sistema de transporte para anaerobios
Lavado gástrico/aspirado duodenal	Contenedor estéril herméticamente cerrado
Tejido de biopsia	Contenedor estéril herméticamente cerrado con solución de CNa al 0,85%
Absceso cerebral	Medio de transporte para anaerobios

en la muestra. Tiene una especificidad muy alta, aunque requiere, en general, abundantes microorganismos para tener una buena sensibilidad. Se utilizan fundamentalmente para el diagnóstico de infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (Gen-Probe®) y papilomavirus (Digene®), así como para la identificación de las diferentes micobacterias en crecimiento.

Amplificación de ácidos nucleicos. El método más conocido es la reacción de la polimerasa en cadena o PCR. Se basa en la posibilidad de la polimerasa termoestable de ADN o de ARN de copiar las secuencias génicas deseadas, es decir, las correspondientes al microorganismo “diana”, a partir de un cebador (en inglés *primer*) compuesto por una secuencia de nucleótidos complementaria; el cebador sirve de punto de anclaje para la polimerasa y como promotor del inicio de la reacción de replicación del ADN. Se utiliza un ciclador térmico que puede obtener más de 1.000 millones de copias de ADN a partir de un segmento de ADN o de ARN (PCR por transcriptasa inversa). La sensibilidad de esta técnica es enorme lo que obliga a un cuidado exquisito en el procesamiento de las muestras para evitar su contaminación y falsos positivos.

TOMA, TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS

Una adecuada rentabilidad de una prueba diagnóstica implica ser capaces de aislar un determinado agente o sus antígenos potencialmente causantes de una infección; esto supone que se obtenga cantidad suficiente de muestra, que se evite la contaminación, tanto por parte de la flora del propio enfermo, como del personal implicado en su procesamiento, que se transporte y conserve de forma que se asegure la supervivencia de los microorganismos y que los resultados de identificación sean interpretados por un especialista conocedor del contexto clínico. Como norma general, en caso de imposibilidad de procesar la muestra de manera inmediata, aquella proveniente de un medio estéril, como sangre o LCR, debe conservarse bien a temperatura ambiente o bien en estufa, mientras que la proveniente de un ambiente con flora bacteriana como, por ejemplo, orina o heces, debe conservarse refrigerada. En el Cuadro 5.2.1 se muestran los medios adecuados de transporte según el tipo de muestra.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS

Estas pruebas se utilizan de forma habitual en el tratamiento hospitalario de infecciones bacterianas, conocidas coloquialmente como *antibiogramas*. Cuando se trata de una bacteria de sensibilidad conocida y de una infección que no amenaza la vida o comporta riesgos graves, es muy cuestionable su realización; un ejemplo claro lo constituiría la faringoamigdalitis estreptocócica, pues se conoce la sensibilidad casi universal del *Streptococcus pyogenes* a la penicilina, y la realización de esta prueba incrementa el gasto innecesariamente. En otros contextos, cuando la sensibilidad no es predecible, las pruebas de sensibilidad son de un valor inestimable, pues permiten utilizar el antibiótico de menor espectro posible, minimizando el impacto sobre la flora saprófita y disminuyendo la posibilidad de selección de cepas resistentes. Constituyen prueba obligada también cuando el tratamiento antibiótico no está dando los resultados esperados. La realización de *pruebas de sensibilidad a antifúngicos* está menos extendida, es más compleja y no existe certeza de correlación entre los resultados de laboratorio y la clínica; sólo suelen estar indicadas en caso de fracaso terapéutico. Tanto en uno como en otro caso y mediante diferentes técnicas se expone el microorganismo al antimicrobiano y se comprueba su efecto sobre el crecimiento. En el caso de agentes virales y, en concreto, del VIH, las *pruebas de sensibilidad viral* más ampliamente utilizadas son las conocidas como genotípicas en las que, después de secuenciar genéticamente la cepa viral a estudio, se compara en una base de datos con aquellas cepas en las que se ha descrito fracaso terapéutico, atribuyéndole así susceptibilidad o resistencia; son caras y complejas por lo que sólo están indicadas en caso de fracaso y con intención de diseñar un nuevo tratamiento.

LABORATORIO EN INFECCIONES POR BACTERIAS, HONGOS Y PARÁSITOS

Medios y tinciones

El medio en el que es sembrada la muestra puede ser: *enriquecido*, de forma que permite el crecimiento incluso de las bacterias de crecimiento difícil; *selectivo*, que permite el crecimiento de unos grupos de bacterias y no de otros, y *diferencial* que, dentro del mismo grupo, distingue características diferentes. Por ejemplo, uno de los medios más utilizados es el *MacConkey*, que es selectivo porque no permite el crecimiento de grampositivos y sí de gramnegativos, y diferencial porque dentro de éstos distingue a aquellos que fermentan la lactosa de los que no lo hacen, de modo que el aspecto claro habitual del medio vira a rosado. La mayoría de bacterias con relevancia clínica crecen en *agar-sangre* y en *agar-chocolate*. Para el crecimiento de micobacterias se utiliza habitualmente el *medio de Löwenstein*, aunque existen multitud de medios con diferentes variantes. Una de las herramientas básicas en la identificación con microscopía óptica de bacterias, hongos y parásitos son las diferentes tinciones:

Tinción de Gram. Es la más utilizada y su interpretación debe ser conocida por cualquier médico que trate con patología infecciosa. Esta tinción distingue la presencia de levaduras, células inflamatorias y epiteliales y bacterias; entre éstas informa si son bacilos o cocos; si las bacterias aparecen azules se denominan grampositivas y si se muestran rojas, gramnegativas. El *tipo de células* aporta información adicional, por ejemplo, células epiteliales en una muestra de esputo sugieren contaminación orofaríngea o también el tipo de células inflamatorias en LCR apunta hacia patología bacteriana, si el predominio es de polimorfonucleares o viral si hay predominio masivo de células mononucleares. Esta información puede obtenerse en poco tiempo y, con las reservas necesarias, orientar en el establecimiento de un tratamiento empírico. Puede dar una idea orientativa sobre el *número de bacterias* presente en una muestra, por ejemplo, la identificación de un microorganismo por campo en una muestra de orina no centrifugada puede corresponderse con un cultivo superior a 10^5 colonias por mL, significativo como causante de enfermedad en condiciones normales. Es necesario considerar algunos cambios morfológicos que pueden inducir a error. A veces agentes grampo-

sitivos pueden parecer gramnegativos si el paciente ha sido tratado con antibióticos; algunos microorganismos, como *Bacillus* o *Acinetobacter*, pueden mostrar variabilidad en la tinción de Gram. Cuando se buscan *Haemophilus*, se ha de ser muy cuidadoso, prestando especial atención a las interferencias con el fondo; los *Haemophilus* son cocobacilos muy pequeños y pueden pasar inadvertidos.

Tinciones ácido-alcohol resistentes. Son microorganismos ácido-alcohol resistentes a aquellos agentes que captan bien la auramina (tinciones fluorocromadas) o la carbol-fucsina (Ziehl-Neelsen y Kinyoun) y resisten la decoloración con ácido-alcohol. Habitualmente este tipo de agentes escapan a la tinción de Gram y los más característicos son las micobacterias y la *Nocardia*. Es necesario tener en cuenta que se requieren al menos 10^3 bacilos/mL para ser detectados con esta técnica por lo que los resultados son orientativos y deben completarse con el cultivo de la muestra. No diferencian micobacterias típicas de atípicas.

Visualización en fresco. Valora la motilidad. Una gota de la muestra en un porta se mezcla con una gota de suero salino fisiológico (SSF). Debe ser observada antes de que se seque y evitar bajas temperaturas que afectan a la motilidad. Útil para parásitos intestinales y tricomonas.

Hidróxido potásico al 10-20% (KOH). Disuelve restos celulares y permite la identificación de hongos, utilizado en muestras como pelos, uñas, raspados cutáneos, fluidos y muestras de biopsia. A veces se combina con calcoflúor blanco, que se une a la celulosa y la quitina de la pared fúngica.

Tinciones de Wright y Giemsa. Especialmente útiles para la identificación de parásitos intracelulares como el paludismo; conviene la eliminación de las plaquetas para evitar artefactos. La tinción de Giemsa de tejidos permite detectar *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* e *Histoplasma capsulatum*.

Tinciones de plata. Las más utilizadas son la metenamina de plata de Gomori (usada para *Pneumocystis jiroveci*) la de Warthin-Starry (usada para *Bartonella henselae*). Otras bacterias, como *Treponema pallidum*, *Legionella* y *Rickettsia*, también se tiñen bien con tinciones de plata.

Naranja de acridina. Tiñe con fluorocromo el ADN, de forma que a pH ácido hongos y bacterias se tiñen de naranja y el trasfondo celular queda en verde; aventaja a la tinción de Gram en que es posible visualizar las bacterias a menor aumento detectando mejor los microorganismos en pacientes tratados con antibióticos.

Otras tinciones menos usadas incluyen PAS (ácido periódico de Schiff), ocasionalmente usada para visualizar hongos que han pasado inadvertidos con técnicas más convencionales. Tinta china tiñe la cápsula del *Cryptococcus neoformans*.

MUESTRAS ESPECÍFICAS

Sangre

Hemocultivo. Es una de las herramientas básicas del diagnóstico en infectología; una buena técnica de obtención de la muestra minimiza la posibilidad de contaminación. Se debe limpiar la superficie cutánea con povidona yodada al 10% y dejarla secar; una alternativa es utilizar alcohol etílico al 70%. Hay que limpiar también el tapón de goma de la botella de hemocultivo antes de introducir la muestra. Siempre es deseable proceder antes de la administración de antibióticos, aunque hay disponibles frascos de hemocultivo que contienen resinas que quelan los antibióticos presentes en la sangre del enfermo. La rentabilidad se ve influida por la cantidad de bacterias presentes y por ello por la proporción sangre-caldo de cultivo: debe ser superior a 1:5. Los volúmenes apropiados de muestra varían con la edad, siendo adecuados 1-2 mL para neonatos, 2-3 mL para lactantes, 3-5 mL para escolares y 10-20 mL para adolescentes y adultos. En la mayoría de los pacientes es suficiente con una muestra, aunque en circunstancias especiales que supongan suelta intermitente de bacterias, como endocarditis, varias muestras separadas

(normalmente 3 separadas por 20 minutos) aumentan la rentabilidad. El diagnóstico de infección asociada a catéter intravascular (IAC) tiene especial relevancia (véase cap. 5.6) por dos circunstancias; la primera porque en esta situación tienen especial protagonismo los estafilococos coagulasa-negativos, que forman parte de la flora habitual de la piel y constituyen contaminantes habituales de estas muestras y la segunda porque en numerosas circunstancias la presencia de determinados gérmenes implica la retirada del catéter. Cuando existe sospecha clínica de IAC deben tomarse al menos 2 muestras, una extraída a través del propio catéter, y la segunda por venopunción directa en otra localización; se debe aislar el mismo germen en ambas muestras (la técnica habitual es comprobar la semejanza en la sensibilidad antibiótica de ambos crecimientos). Asimismo, una vez extraído el catéter, existen técnicas para cuantificar el crecimiento bacteriano, realizando el cultivo haciendo rotar la punta del catéter en la placa de agar y considerándose significativa la presencia de más de 15 colonias. El cultivo en anaerobiosis suele hacerse cuando los agentes anaerobios son probables, como infecciones abdominales y del cuello.

Bastan 48 horas para el crecimiento de la mayoría de las bacterias, aunque en bastantes instituciones se prolonga la incubación hasta 5 días. Son ampliamente utilizados los sistemas automatizados de identificación y susceptibilidad antibiótica: la principal ventaja es la rapidez de resultados, algunos como BioMerieux Vitek System® en 2 horas; otra, la posibilidad de compartir información entre laboratorios al ser un sistema estandarizado. Entre sus inconvenientes se encuentra su coste, más elevado, y la aparición de falsos positivos, como en el caso del enterococo, neumococo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y los estafilococos coagulasa negativos. Los hongos crecen habitualmente en los medios habituales, aunque hay medios específicos como el *Saboureaud*. Habitualmente se realiza lisis-centrifugación para mejorar la rentabilidad en la obtención de hongos a partir de la sangre.

Extendido de sangre periférica. Constituye la herramienta básica para el diagnóstico de infecciones producidas por parásitos como *Plasmodium*, *Leishmania*, *Babesia* y otros. La visualización se realiza mediante técnica de gota gruesa, consistente en la fragmentación de los hematíes mediante ácido acético, liberándose los microorganismos, o mediante gota fina, con extensión simple sobre un portaobjetos y, en ambos casos, con posterior tinción con Giemsa o Wright.

LCR

En esta muestra es especialmente importante el rápido procesamiento tras su obtención; a temperatura ambiente el recuento celular cae un 50% a las 2 horas; si no puede sembrarse en ese momento, debe incubarse a temperatura ambiente o, mejor, a 37 °C. La concentración aumenta la rentabilidad por lo que, si se dispone de más de 0,5 mL, se debe centrifugar unos 15 minutos. Se siembra en agar-sangre y agar-chocolate, incubándose a 37 °C durante 72 horas. Las micobacterias requieren mayor volumen de muestra, al menos 3 mL.

Orina

La muestra de orina debe procesarse lo más rápidamente tras su obtención. Se valora el número de colonias/mL obtenidas en función del método de colección de la muestra para dar validez al resultado; debe considerarse que las bacterias gramnegativas tienen una gran rapidez de multiplicación de forma que la permanencia de más de 2 horas a temperatura ambiente puede ocasionar falsos positivos. En chicos algo mayores, tras una buena limpieza puede recogerse orina de mitad del chorro; con este método se considera significativo un crecimiento $\geq 10^5$ colonias/mL; con orina recogida mediante cateterización es significativo un crecimiento $\geq 10^{2-3}$ colonias/mL y cualquier crecimiento es significativo si se obtiene la orina por punción suprapúbica. Suele afirmarse que la visualización de una bacteria por campo de inmersión de aceite en tinción de Gram o con naranja de acridina se corresponde con un crecimiento en cultivo de 10^5 colonias. No es recomendable en ninguna circunstancia la colección de orina para cultivo mediante bolsa adherida al periné, por la elevada probabilidad de contaminación. En caso de imposibilidad de siembra inmediata, se conservará a 4 °C.

Muestras del tracto respiratorio

Exudado faringoamigdalario. Es la muestra respiratoria más frecuentemente enviada para cultivo en patología respiratoria pediátrica y su objetivo es fundamentalmente la detección de *Streptococcus pyogenes*. La técnica de toma de muestra influye en la rentabilidad; se debe frotar con cierta presión sobre la amígdala, después sobre la pared faríngea y, finalmente, sobre la otra amígdala, evitando el contacto con la saliva y la lengua. En la faringe hay abundante flora bacteriana y se ha de ser cauto cuando un laboratorio informa del crecimiento de bacterias no implicadas habitualmente en patología o incluso de potenciales patógenos en situación de portador que pueden no requerir tratamiento. Para realizar cultivo de *Bordetella pertussis* se requiere un especial cuidado en la toma de la muestra, con una rentabilidad diagnóstica para tos ferina superior a otros procedimientos. Se toma la muestra por aspiración o con escobillón de Dacron y se inocular lo antes posible en un medio selectivo como Bordet-Gengou.

Espuito. Es poco rentable, con una correlación muy pobre entre la flora del tracto superior y la infección del tracto respiratorio inferior en los niños; en los mayores puede conseguirse ocasionalmente una buena muestra, aunque cuando hay más de 10 células epiteliales por campo (origen orofaríngeo de la muestra) la contaminación se considera muy probable. La toma de espuito (véase cap. 16.2) es una técnica con buena rentabilidad diagnóstica en los pacientes con fibrosis quística, en los que hay que tener en cuenta los gérmenes habitualmente implicados, concretamente la *Burkholderia cepacia*, que requiere un medio específico.

Aspirados gástrico y respiratorio. Para buscar micobacterias tuberculosas se cultiva espuito ingerido, esto es, se realiza un aspirado gástrico a primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos. Para considerar útil para cultivo las muestras obtenidas por aspirado endotraqueal deben contener abundantes neutrófilos (vistos en la tinción de Gram) y aún así no puede descartarse contaminación de la parte alta del tracto respiratorio. La aspiración transtraqueal es difícil en niños y raramente se realiza. El lavado broncoalveolar realizado por broncoscopia es especialmente útil para el diagnóstico de infecciones por *P. jiroveci* y por hongos; la presencia de bacterias en cantidad $\geq 10^4$ colonias/mL es sugestiva de infección.

Heces

Habitualmente se cultivan para conseguir el diagnóstico etiológico de una diarrea. Los patógenos bacterianos más frecuentemente implicados son *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*; se siembran en medios selectivos para inhibir la abundantísima flora intestinal. Cuando se sospeche otro germen, se debe informar previamente al laboratorio. El diagnóstico de la diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* se realiza mediante la identificación de toxina, bien mediante detección en cultivo celular de toxina B, técnica de máxima rentabilidad pero con el inconveniente de su alto precio, complejidad y necesidad de 1 a 3 días para completarse, o bien mediante detección por ELISA de toxinas A o B en heces (sensibilidad del 71 al 94% y especificidad del 92 al 98%).

Para la visualización de parásitos en heces o de sus huevos se utiliza un contenedor estéril, evitando la contaminación con agua, aceite mineral, bismuto, bario o cualquier otra sustancia ajena. Las muestras líquidas deben ser vistas en la primera media hora, las semilíquidas en una hora y las sólidas en un máximo de 24 horas; si no pueden ser procesadas tras estos tiempos deben conservarse en nevera y utilizar un conservante como alcohol de polivinilo, que mantiene la integridad de quistes y trofozoitos. Es conveniente tener al menos de 3 a 6 muestras obtenidas a lo largo de 7-10 días. La concentración de la muestra facilita la visualización, en especial si no son abundantes los parásitos. Las muestras húmedas son preferibles para la búsqueda de huevos y larvas de helmintos. Los quistes se observan mejor en heces formadas. Para la visualización de *Cryptosporidium* e *Isospora* es necesaria una tinción ácido-alcohol resistente modificada.

Muestras de otros orígenes

Cuando se trata de heridas, abscesos, líquido articular purulento, derrame pleural o peritoneal, deben ser sembradas de forma directa y no

mediante escobillones, procurando además disponer de un gran volumen; la inoculación en medios líquidos tipo Bactec® mejora el rendimiento.

Visualización de parásitos. En general se trabaja con las mismas normas que en las muestras de heces; por ejemplo, para el diagnóstico de vaginitis por *Trichomonas vaginalis* se requiere muestra en fresco y muy prontamente procesada, para valorar la motilidad del microorganismo; en caso de diferir la visualización se necesita una tinción con Giemsa. Algunos patógenos se encuentran en el líquido gastroduodenal, que puede ser fácilmente obtenido mediante aspirado; otra técnica para obtener esta muestra con mayor rentabilidad, aunque más compleja y prolongada, consiste en una sonda con una cápsula de silicona que se traga, se disuelve en el estómago y por peristalsis pasa al duodeno, adheriéndose a la mucosa donde se ubican larvas de *Strongyloides*, *Giardia*, *Isospora* y *Cryptosporidium*.

En muestra gastroduodenal puede también estar presente la bacteria *Helicobacter pylori*, que puede verse con tinción de hematoxilina-eosina y cultivarse en caso de precisar pruebas de susceptibilidad.

Biopsias o aspirados. Se hacen para obtener un contenido tisular abundante, como en infecciones por *Leishmania*, donde la muestra puede ser médula ósea o bazo. La muestra debe obtenerse cuando exista disponibilidad del laboratorio para obtener la máxima rentabilidad de ella.

SEROLOGÍA

El lapso de tiempo entre la entrada de agentes patógenos en el organismo y la producción de anticuerpos en cantidad suficiente para ser detectados es, en general, superior a 7-10 días (véase cap. 382), lo que hace que la serología no sea una herramienta habitual en las infecciones que requieren una terapia antimicrobiana precoz, como es el caso de la mayoría de las infecciones bacterianas; una excepción la constituye la sífilis y esto es precisamente por la naturaleza subclínica en las fases precoces de esta infección. Existen pruebas no treponémicas (RPR, VDRL y otras, usan antígeno lipídico no treponémico), que son inespecíficas y pueden ser positivas en diferentes procesos, como enfermedades del colágeno o infecciones víricas y son útiles para el cribado inicial y para seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento; las pruebas treponémicas (TPA y otras; usan *T. pallidum* o fracciones de éste) se usan como confirmación de las pruebas de cribado (véase cap. 5.7).

En algunas situaciones puede ser útil para el diagnóstico la respuesta inmune frente a determinados hongos como *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* o *Histoplasma*, o bacterias como *Legionella*, *Bartonella* o *Rickettsia*. La serología juega actualmente un importante papel en el diagnóstico de algunas infecciones por toxoplasmosis durante la gestación, equinococosis, leishmaniosis, toxocarosis, u otras parasitosis menos frecuentes.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

Tiene utilidad en diferentes contextos clínicos, bien porque ha habido una utilización previa de antibióticos, dificultando el cultivo, bien porque los gérmenes son de difícil cultivo o bien porque facilita un diagnóstico rápido.

Faringoamigdalitis por estreptococo grupo A. Reduce el tiempo para el diagnóstico de las 48 horas necesarias para el cultivo a 60 minutos; tiene una especificidad del 75 al 95% y una sensibilidad del 40 al 95% (según pruebas). Los resultados falsos negativos se deben fundamentalmente a la escasa cantidad de bacterias en la faringe; en esta situación si la sospecha de infección por esta bacteria es fundada, debe hacerse cultivo (véase cap. 7.1).

Meningitis. Se realiza en LCR; la sensibilidad y especificidad son variables, del 40 al 80% para meningococo, del 70 al 80% para neumococo y del 80 al 90% para *Haemophilus*. Hay una prueba para detectar *C. neoformans* con una sensibilidad similar al cultivo.

Neumonía por neumococo. Útil en los casos con cultivo negativo, que son la mayoría. Se realiza en orina y la sensibilidad es del 57% y la especificidad del 98% (véase cap. 16.14).

Infección por *Legionella*. Detecta en orina el antígeno del serotipo 1 con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%.

Diarrea por protozoos. Hay pruebas disponibles para *Giardia* y *Cryptosporidium* con una sensibilidad similar al examen en fresco, con la ventaja de requerir personal menos especializado (véase cap. 15.32).

ANÁLISIS DE MATERIAL GENÉTICO

La tos ferina puede diagnosticarse en muestra nasofaríngea con análisis genético con mayor sensibilidad que el cultivo. Las micobacterias tienen un crecimiento lento, por lo que las fases diagnóstica y terapéutica iniciales no suelen basarse en pruebas microbiológicas; hay disponible prueba de análisis nucleico con una sensibilidad entre 50 y 90%; utilizadas habitualmente para diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias (véase cap. 5.2).

LABORATORIO EN INFECCIONES POR VIRUS, CHLAMYDIAS Y MICOPLASMAS

Tienen en común la falta de una técnica de cultivo que permita un diagnóstico rápido con el fin de establecer una terapia dirigida. Así, el diagnóstico descansa más en pruebas de detección antigénica, serología y análisis de material genético.

Diagnóstico de infecciones producidas por virus

Se basa en dos pilares: la detección del virus con mayor interés clínico y el análisis de la respuesta del sistema inmune, esto es, el diagnóstico serológico, de especial aplicación en dos contextos: a) infecciones con períodos de incubación largo, que en general corresponden a afecciones subagudas o crónicas; b) estudios epidemiológicos, pues el aumento de los anticuerpos en las virasis con período de incubación corto se produce ya en la fase de recuperación. La presencia de IgM suele ser indicativa de infección reciente, pues aparece en la primera a segunda semana; hay falsos negativos en pacientes inmunológicamente inmaduros o inmunodeficientes. En algunos casos, como en la infección por CMV, la observación microscópica de los cambios ocasionados en los tejidos puede bastar para el diagnóstico.

Diagnóstico serológico. Se utiliza habitualmente en la infección por VIH, virus de Epstein-Barr (VEB), virus de las hepatitis B y C (VHB y VHC) en pacientes mayores de 18 meses (en los menores la presencia de IgG puede ser de origen materno).

Métodos de detección viral. Las muestras deben tomarse en el inicio de la infección, cuando la cantidad de virus es máxima. La visualización directa por microscopía electrónica se utiliza en investigación y es de rara aplicación en el diagnóstico clínico; el cultivo viral en líneas celulares es complejo y caro y está viéndose desplazado por la detección de antígeno viral mediante utilización de anticuerpos (por inmunofluorescencia o por ELISA) y la detección del material genético viral mediante sondas, no obstante sigue siendo de elección en infecciones en las que es posible obtener resultados rápidos con técnicas especiales de centrifugación y tinción (*shell vial*), como la infección por CMV o por herpes simplex (VHS) y varicela zoster (VZ).

Se realiza diagnóstico con detección antigénica mediante inmunofluorescencia (IF) en secreciones respiratorias de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, influenza y parainfluenza, obteniéndose el resultado en 2 horas, y con una sensibilidad tan alta como el 95% para el VRS; hay pruebas de detección antigénica para HbsAg y Ag p24 de VIH en suero, para VHS y VZ en muestras de lesiones y para CMV en sangre y lavado broncoalveolar; en la gastroenteritis de origen viral hay disponible detección de rotavirus A en heces mediante ELISA.

Se utiliza de forma habitual la amplificación de ácidos nucleicos en muestras de sangre para el diagnóstico de infección por VIH y VHC en el niño menor de 18 meses; existen pruebas de uso más restringido para el diagnóstico de infección por VEB, VHS, enterovirus, CMV y VHB.

Infecciones producidas por *Chlamydia* y *Chlamydophila*

C. trachomatis. La muestra a analizar para detección antigénica o cultivo debe contener células epiteliales, no siendo muy útil el material purulento, y debe conservarse lo antes posible a 2-8 °C; en caso de no poder procesarse puede conservarse a -70 °C. En neonatos y lactantes puede utilizarse la serología con detección de IgM para el diagnóstico de neumonitis (la IgG puede ser de origen materno y persistir hasta 10 meses en el lactante). El método de referencia es el cultivo en líneas celulares por su especificidad, aunque la sensibilidad es inferior a las técnicas de detección de ácidos nucleicos. Éstas pueden realizarse por hibridación sin amplificación (menos sensibilidad, pero menor posibilidad de contaminación) o con amplificación (mayor posibilidad de falsos positivos). Existen pruebas de detección antigénica realizadas en secreciones nasofaríngeas y conjuntivales con sensibilidad y especificidad aceptables (véase cap. 9.7).

C. pneumoniae. El diagnóstico es fundamentalmente serológico, aunque hay que tener en cuenta que la seroconversión puede tener lugar a las 4-6 semanas de la infección. Los criterios habitualmente aceptados son: a) un aumento del título en cuatro veces; b) IgM > 1:16; c) IgG > 1:512. Tanto el cultivo como las técnicas de detección de material genético en muestras respiratorias se enfrentan al mismo problema, esto es, la posibilidad de existencia de gérmenes no causantes del proceso agudo en cuestión, pues es posible tanto la infección asintomática por *C. pneumoniae* en el niño, como la persistencia del microorganismo meses después de haber pasado la afección aguda.

Infecciones producidas por *Mycoplasma pneumoniae*

El diagnóstico rápido no es factible, por lo que es la norma iniciar la terapia empírica según el contexto clínico y epidemiológico (véase cap. 16.14). Si bien el cultivo de secreciones respiratorias es muy específico para el diagnóstico, su complejidad y baja sensibilidad antes de 3 sema-

nas lo hacen poco funcional, teniéndose que considerar, además, que puede haber diseminación de gérmenes semanas después de finalizar la enfermedad. Existen pruebas de detección antigénica aún no comercializadas, con aparente buen resultado, aunque se enfrentan al mismo problema de la persistencia de diseminación tras la infección y tienen el problema de no distinguir entre diferentes especies de *Mycoplasma*. Hay disponible una prueba de PCR, que se puede hacer en LCR, con mayor sensibilidad que el cultivo, estando indicada en el diagnóstico de meningococcalitis. El diagnóstico serológico sigue siendo la herramienta básica de diagnóstico y se hace mediante fijación de complemento: un título aislado superior a 1:32 o un aumento en cuatro veces entre la fase aguda y la convaleciente se considera diagnóstico con sensibilidad y especificidad superiores al 90%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Christenson JC, Korgenski EK. Laboratory diagnosis of infection due to bacteria, fungi, parasites and rickettsiae. En: Long SS, Pickering LK, Proer CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2ª ed. 2003. p. 1380-1391.
- Dowell SF, Garman RL, Liu G et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine sample performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 824-5.
- Evangelista AI, Truant AL, Bourbeau PP. Rapid Methods and Instruments for the Identification of Bacteria. En: Truant AL. Manual of Commercial methods in clinical microbiology, Washington DC: American Society for Microbiology, 2002. p. 22-49.
- Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN et al. Time to detection of positive cultures in 28 to 90-days old febrile infants. *Pediatrics* 2000; 106: E74.
- Marcos MA, Martínez E, Almela M. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001; 1499-500.
- Mazzuli T. Laboratory diagnosis of infection due to viruses, Chlamydia and Mycoplasma. En: Long SS, Pickering LK, Proer CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2ª ed. 2003. p. 1392-408.
- Pfaller MA. Molecular epidemiology in the care of patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1007-10.
- Pfaller MA. Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases. Practicality and cost. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 312-8.
- Storch GA. Diagnostic virology. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 739-51.

5.3 Quimioprofilaxis. Inmunoprofilaxis pasiva

F.A. Moraga-Llop, M. Oliveras

El descubrimiento de los antibióticos significó el primer medio eficaz para luchar contra las infecciones, pero ya antes la puesta en marcha de medidas generales de tipo higiénico-sanitario había hecho disminuir su incidencia. Los antimicrobianos son un grupo de fármacos muy importantes para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, pero la prevención de las infecciones se logra mejor con medidas de salud pública, como el lavado de las manos, evitar en lo posible los contagios, conseguir una alimentación racional, entre la que se incluye la lactancia materna y, sobre todo, con la práctica de las vacunaciones. Las acciones más sencillas y las que tienen una mejor relación beneficio-coste para luchar contra las infecciones son las que se obtienen mediante la educación sanitaria de la población, fomentando conductas positivas de salud y cambiando estilos de vida insanos, tarea que debe comenzar en el medio familiar y continuar en la escuela. Las principales acciones en las que se fundamenta la profilaxis antiinfecciosa son: 1) Educación sanitaria de la

población. 2) Saneamiento del medio ambiente: abastecimiento adecuado de agua potable; tratamiento y eliminación de las aguas residuales; lucha antivectorial en las enfermedades transmitidas por insectos u otros animales; lucha contra las zoonosis transmisibles al hombre y normas para evitar la degradación del medio ambiente. 3) Higiene personal y de la vivienda. 4) Desarrollo social para asegurar una vida digna (educación, alimentación, vivienda, atención sanitaria). 5) Quimioprofilaxis. 6) Inmunoprofilaxis activa o vacunación y la inmunoprofilaxis pasiva o administración de anticuerpos en forma de inmunoglobulinas.

MEDIDAS DE PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

Las acciones sanitarias expuestas están orientadas a proteger a la persona como unidad biológica independiente pero, sobre todo, a la salvaguarda de la salud de la comunidad. Estas medidas de tipo general tienen como objetivo contribuir al bienestar, concepto difícil de definir porque lo conforman un conjunto de cualidades muy diversas y no iguales para todos. Si el bienestar ya es de por sí salud, ésta es un componente fundamental del bienestar y, por tanto, de la felicidad. Otros dos pilares en que se sustenta el bienestar son: el nivel socioeconómico y la educación. En determinadas enfermedades infecciosas, como las gastroenteritis, la fiebre tifoidea o el cólera, la higiene, la depuración de las aguas residuales y la educación sanitaria constituyen las mejores medidas preventivas. En otras, como la tuberculosis o la fiebre reumática, la mejora del nivel social representa un factor primordial. Sin embargo, el procedimiento más seguro desde el punto de vista individual para prevenir las

Cuadro 5.3.1. Prevención de las enfermedades infecciosas

Profilaxis de exposición

Aislamiento de los enfermos
Vigilancia de los alimentos
Saneamiento ambiental

Profilaxis de disposición

Quimioprofilaxis

- Específica
- Inespecífica

Bioprofilaxis o inmunoprofilaxis

- Pasiva
- Activa

infecciones en los niños y en los adultos consiste en *reforzar la inmunidad*, mediante dos formas diferentes. En algunos casos, la administración de anticuerpos obtenidos de donantes sanos a los que se les ha inducido una buena respuesta inmunitaria con la administración de la correspondiente vacuna o que ya han padecido la enfermedad; el otro procedimiento, mucho más efectivo, consiste en provocar la respuesta inmune en el propio individuo tras la administración de antígenos bacterianos o víricos, es decir, de vacunas. En el primer caso, la inmunidad que se obtiene se denomina *pasiva*, mientras que la inducida con las vacunas se considera *activa*, porque está producida por el propio individuo. Estas acciones forman parte de la *prevención primaria*, que es aquella dirigida a prevenir la enfermedad antes de que aparezca. La quimioprofilaxis o profilaxis con antiinfecciosos es una medida de *prevención secundaria*, puesto que tiene una finalidad profiláctica realizada antes, durante o poco después de la exposición, lo que impide que se desarrolle la enfermedad. La *prevención terciaria* consiste en evitar o disminuir las consecuencias de la enfermedad una vez establecida, es decir, las complicaciones y las secuelas. Hay que recordar un método clásico de prevención de las enfermedades infecciosas: el *aislamiento de los pacientes* con la finalidad de proteger de la exposición y del contagio a las demás personas y también la adopción de medidas adecuadas para *evitar el contagio indirecto* a través de fómites. La mayoría de las actuaciones hasta aquí referidas se inscriben dentro del marco conocido como profilaxis de exposición y de disposición (Cuadro 5.3.1).

PROFILAXIS DE EXPOSICIÓN

Consiste en la adopción de medidas orientadas a la protección de las personas susceptibles de ser contagiadas por microorganismos patógenos. Una de las más antiguas y efectivas es el *aislamiento del paciente* que tiene por objeto prevenir el contagio y evitar la diseminación de la infección. En la práctica muchas veces fracasa, debido a que, cuando se separa el foco infeccioso, al declararse la enfermedad, el contagio ya se ha producido, en el período de incubación o en las primeras horas del período de estado, cuando el paciente aún no se ha diagnosticado. Por eso, tiene poco sentido en general el cierre de una escuela cuando se ha declarado una enfermedad infectocontagiosa. La *duración del aislamiento* es variable, según el período de contagiosidad de la enfermedad y será, además, más o menos estricto y prolongado según la edad del niño y la de sus posibles contactos. El Cuadro 5.3.2 expone el período de contagio de algunas infecciones pediátricas, aunque se expondrá en cada enfermedad. Acciones como la *vigilancia sanitaria de los alimentos* de consumo público, a fin de evitar las toxiinfecciones alimentarias o la *vacunación de los animales domésticos*, posibles transmisores de enfermedades infecciosas, son otros procedimientos destinados a interferir los focos y las vías de contagio. En general, todas las medidas de saneamiento ambiental constituyen, ya de por sí, una profilaxis de exposición.

PROFILAXIS DE DISPOSICIÓN

Comprende la quimio y la inmunoprofilaxis pasiva, que se analizan a continuación, y la inmunoprofilaxis activa, que incluye las vacunaciones (capítulo siguiente). En la quimioprofilaxis se analizan los aspec-

Cuadro 5.3.2. Período de contagio en infecciones pediátricas

Enfermedad	Contagiosidad
Escarlatina	Desde 2 días antes del inicio del exantema hasta 2 días del comienzo del tratamiento
Fiebre tifoidea	Hasta la negativización del coprocultivo (niños < 5 años) o hasta 24 horas después de la última deposición diarreica (niños ≥ 5 años). La contagiosidad puede prolongarse por la excreción fecal continuada
Hepatitis A	Desde 2 semanas antes hasta 1 semana después del comienzo de la ictericia
Hepatitis B	Variable, probablemente tan largo como la persistencia del HBsAg
Meningococo y <i>Haemophilus influenzae</i> b (enfermedad invasora)	Desde el comienzo de la clínica hasta 24-48 horas de la antibioticoterapia
Parotiditis	Desde 2 días antes hasta 5 días después del inicio de la tumefacción
Rubéola	Desde 7 días antes hasta 5 días después del inicio del exantema. Los lactantes con rubéola congénita pueden eliminar el virus durante meses
Sarampión	Desde 1-2 días antes hasta 5 días después del inicio del exantema
Tos ferina	Desde el comienzo del período catarral hasta 3-4 semanas del inicio de la tos quintosa. El tratamiento con eritromicina lo reduce significativamente: 5 días después del inicio del mismo
Tuberculosis bacilífera	2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Tres baciloscopias negativas en formas multirresistentes
Varicela	Desde 2 días antes del inicio del exantema hasta la aparición de las costras (5 días). Puede prolongarse en inmunodeficientes (varicela progresiva)

tos más generales de la misma; otros, como las profilaxis primaria y secundaria en el niño inmunodeficiente, la quimioprofilaxis en el niño con fibrosis quística, con heridas no quirúrgicas (mordeduras, quemaduras) y la del período neonatal, se exponen con más detalle en las secciones correspondientes del tratado. En la inmunoprofilaxis pasiva se presenta la utilización de las inmunoglobulinas en la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas; otros aspectos, como su uso en las inmunodeficiencias, el SIDA y en procesos no infecciosos, se revisan en las secciones correspondientes del tratado.

QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis o empleo de antimicrobianos para prevenir la infección es eficaz sólo en determinadas circunstancias y nunca debe ser utilizada a expensas de otras medidas para controlar la infección. Su aplicación equivocada es una de las principales causas del abuso y del consumo elevado de antiinfecciosos. Sus indicaciones deben hacerse valorando el beneficio de la prevención y el riesgo de reacciones adversas a los antimicrobianos. El uso sistemático de la antibioticoterapia profiláctica es potencialmente peligroso y sus *riesgos más importantes* son la eliminación de la flora comensal y sustitución por microorganismos con mayor resistencia o patogenicidad; la inducción de resistencias microbianas y el desarrollo de hipersensibilidad y reacciones adversas a los antiinfecciosos.

Existen cuatro situaciones diferentes en la *utilización profiláctica de los fármacos antiinfecciosos*: 1) La prevención de la propia infección como, por ejemplo, evitar una infección estreptocócica en un niño que ha presentado una fiebre reumática. 2) El tratamiento de una infección para evitar que evolucione a enfermedad, como es el caso de la tuberculosis latente. 3) La prevención de recidivas de una infección crónica como la urinaria en un niño afecto de reflujo vesicoureteral. 4) La prevención de una infección, a veces por microorganismos comensales u

oportunistas, en los niños inmunodeficientes o en las heridas quirúrgicas. El uso de un antimicrobiano con fines profilácticos puede hacerse, por tanto, antes, durante o poco después de la exposición a uno o más agentes infecciosos. La quimioprofilaxis puede ir dirigida contra microorganismos patógenos específicos, para proteger determinadas partes del organismo propensas a la infección, o para defender a todo el paciente cuando éste es vulnerable. Debe acompañarse de una cuidadosa observación clínica de los contactos, ya que pueden aparecer casos secundarios a pesar de haberse llevado a cabo una adecuada profilaxis. En algunos casos la vacunación puede ser una medida de profilaxis postexposición complementaria a la quimioprofilaxis.

QUIMIOPROFILAXIS FRENTE A MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS

Neisseria meningitidis

La quimioprofilaxis está indicada en niños y adultos, que hayan estado en contacto íntimo con el enfermo durante los siete días anteriores al inicio de la enfermedad, y si no han transcurrido más de 10 días desde la exposición, en las situaciones siguientes: 1) Los convivientes en el mismo domicilio (contactos domiciliarios). 2) Los contactos de la guardería; no se admitirán nuevos asistentes hasta que haya finalizado la quimioprofilaxis. 3) Los contactos cercanos y frecuentes de la escuela. Se incluyen en este grupo los vecinos más próximos de la clase y del comedor y los compañeros de juegos. Si aparece un segundo caso en la misma aula se realizará a toda la clase pero no a todo el colegio. La profilaxis debe extenderse a toda la escuela, si aparecen tres o más casos que pertenecen al menos a dos clases diferentes y con un intervalo máximo de un mes entre el primero y el último caso. 4) Las personas que hayan estado expuestas o hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del paciente. El personal sanitario que atiende a un paciente con enfermedad meningocócica no tiene un riesgo elevado de contraer la enfermedad a menos que entre en contacto directo con sus secreciones nasofaríngeas, como después de efectuar una aspiración de éstas o de realizar respiración boca a boca, boca-nariz o intubación, únicas situaciones en que la quimioprofilaxis está indicada en el personal sanitario. 5) El enfermo, al ser dado de alta del hospital, sólo cuando se ha tratado con penicilina, terapéutica apenas utilizada en nuestro medio por los cambios aparecidos en la sensibilidad antibiótica del meningococo. La penicilina no erradica el estado de portador en al menos el 3% de los pacientes tratados. Existen datos que avalan la erradicación del meningococo con ceftriaxona; la cefotaxima probablemente se comportará de la misma forma. Por este motivo, no es necesaria la quimioprofilaxis del paciente con enfermedad meningocócica al ser dado de alta si se ha tratado con alguna de estas dos cefalosporinas de tercera generación.

La finalidad de la quimioprofilaxis es la erradicación del meningococo de la nasofaringe de los contactos íntimos del paciente para prevenir la aparición de casos secundarios. El riesgo en los contactos próximos puede reducirse un 89% con la quimioprofilaxis; sin embargo, se han comunicado fallos y en muchas situaciones hay un exceso de prescripción, en relación casi siempre con la alarma social.

La pauta de quimioprofilaxis es la administración de rifampicina por VO durante 2 días, según la dosificación siguiente: niños menores de un mes: 5 mg/kg/12 horas (4 dosis). Niños mayores de un mes: 10 mg/kg/12 horas (4 dosis). Adultos: 600 mg/12 horas (4 dosis). El régimen de rifampicina utilizado para la profilaxis de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, durante 4 días y en una sola dosis diaria, también es eficaz para la profilaxis meningocócica, aunque presenta más efectos secundarios.

Ceftriaxona es el fármaco alternativo cuando la rifampicina no se tolere, su cumplimiento no sea posible o su uso esté contraindicado (por ejemplo, en la embarazada). Se administra por vía IM en dosis única, según la siguiente pauta de dosificación: niños menores de 15 años: 125 mg. Adolescentes mayores de 15 años y adultos: 250 mg.

Ciprofloxacino es el fármaco alternativo a la rifampicina en los contactos mayores de 18 años de edad. La pauta de dosificación por VO y en dosis única es para adolescentes mayores de 18 años y adultos: 500 mg (véase cap. 23.10).

Haemophilus influenzae tipo b

La quimioprofilaxis está indicada en los contactos del enfermo, incluso en los niños vacunados, mientras no esté inmunizada toda la población, durante los siete días anteriores al ingreso en el hospital del caso índice, en las situaciones siguientes: 1) Las personas, niños y adultos que conviven en el mismo domicilio (contactos domiciliarios) en los que por lo menos uno de los contactos es menor de 4 años de edad y no está vacunado o lo está de forma incompleta. La quimioprofilaxis no es necesaria si todos los contactos menores de 4 años están vacunados. 2) Los contactos de guarderías y parvularios, si todos los niños no están correctamente vacunados y en las siguientes circunstancias: en las guarderías que atienden a niños menores de 2 años de edad, la quimioprofilaxis deberá administrarse a todos los contactos, niños y adultos, como en el caso de los contactos domiciliarios. En las guarderías y los parvularios donde todos los contactos son mayores de 2 años de edad, sólo se realizará si se han presentado dos o más casos de enfermedad invasora en los últimos 60 días. 3) El enfermo al ser dado de alta del hospital si no se ha tratado con cefotaxima o ceftriaxona (véase cap. 8.13).

La pauta de quimioprofilaxis es la administración de rifampicina por VO durante 4 días, según la dosificación siguiente: niños menores de un mes: 10 mg/kg/día (4 dosis). Niños mayores de un mes: 20 mg/kg/día (4 dosis). Adultos: 600 mg/día (4 dosis).

Streptococcus pneumoniae

La quimioprofilaxis está indicada en los niños con drepanocitosis y en otros niños con asplenia anatómica o funcional, además de la vacunación antineumocócica. En los niños con drepanocitosis se debe iniciar en el momento del diagnóstico y, preferiblemente, a los 2 meses de edad. La pauta de quimioprofilaxis es la administración diaria de penicilina V oral. Algunos autores continúan la profilaxis hasta los 5 años de edad o durante toda la infancia y otros la prosiguen en la edad adulta en pacientes de riesgo elevado. La pauta de dosificación es la siguiente: niños menores de 5 años: 125 mg/12 horas. Niños mayores de 5 años: 250 mg/12 horas. Un fármaco alternativo es la amoxicilina oral, diaria, a una dosis de 20 mg/kg/día. En el paciente con alergia a la penicilina puede utilizarse eritromicina (véase cap. 16.14).

Mycobacterium tuberculosis

Las indicaciones de la quimioprofilaxis antituberculosa en los contactos de un enfermo tuberculoso se resumen en la Figura 5.3.1. La pauta de quimioprofilaxis es la administración de isoniazida: 5-10 mg/kg/día (dosis máxima: 300 mg/día), en una sola toma, VO. Si el cumplimiento de la profilaxis diaria no es seguro se puede considerar la administración, dos veces por semana, de 20-30 mg/kg/día (dosis máxima: 900 mg/día), preferentemente después de un mes de régimen diario, y con tratamiento directamente observado. En lactantes y niños sin factores de riesgo asociados se recomienda una duración de 6-9 meses pero, en los casos que presenten un riesgo mayor (convertidores recientes, familiares de un enfermo bacilífero, niños con enfermedades o tratamientos inmunosupresores), la duración debe ser de 9-12 meses y en pacientes con infección por el VIH de un año. Fármaco alternativo: rifampicina: 10 mg/kg/día (dosis máxima: 600 mg/día), durante 6 meses, en una sola toma, VO; se utilizará cuando la isoniazida esté contraindicada y en los contactos de enfermos con tuberculosis resistente a isoniazida.

La asociación isoniazida y rifampicina se utilizará en los pacientes en que se sospeche una resistencia a la isoniazida, en particular en grupos sociales en que la resistencia es elevada; se administrará rifampicina, además de la isoniazida, hasta que se determine la susceptibilidad del microorganismo. También se recomienda esta asociación durante las primeras 6-8 semanas de la quimioprofilaxis, en niños menores de 5 años de edad con antecedentes de contagio intrafamiliar y reacción tuberculínica de 12 o más mm de diámetro de induración, o con vesiculación o necrosis. Algunos autores utilizan esta pauta de forma sistemática con la finalidad de acortar su duración a 3 meses y obtienen buenos resultados. En los contactos de pacientes multirresistentes algunos recomiendan sólo una estricta vigilancia y un minucioso seguimiento, para no utilizar fármacos antituberculosos de segunda línea (véanse caps. 8.2 y 8.3).

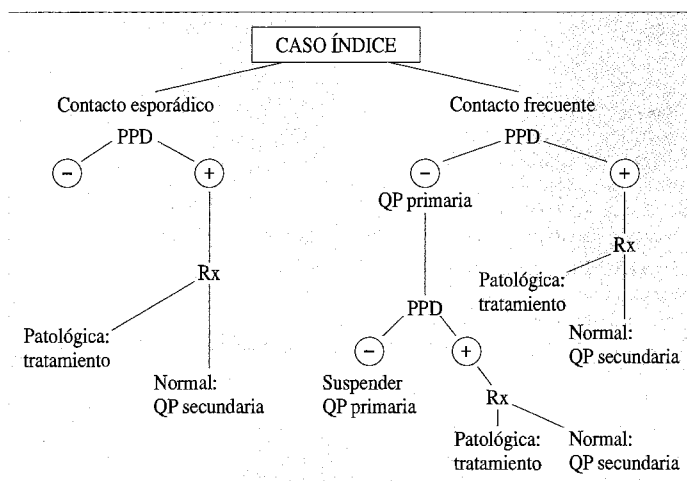


Figura 5.3.1. Algoritmo de actuación en los contactos de casos de tuberculosis bacilífera. QP: quimioprofilaxis. El término QP secundaria equivale en la actualidad al tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Streptococcus pyogenes

La quimioprofilaxis está indicada en los siguientes casos: 1) Pacientes con antecedentes de fiebre reumática y los que presenten cardiopatía reumática. Debe comenzar tan pronto se diagnostica la fiebre reumática o la cardiopatía reumática, y tiene que prolongarse durante toda la infancia, y en pacientes cardiopatas quizás deba hacerse toda la vida. Cuando se presenten infecciones estreptocócicas en familiares de estos pacientes se han de tratar rápidamente. 2) Portadores de estreptococo en familias en las que se producen recurrencias o recaídas de faringitis u otras infecciones estreptocócicas con intervalos cortos de tiempo, a pesar del tratamiento correcto. 3) Portadores de estreptococo en brotes en escuelas y otras instituciones. 4) En brotes en *nurseries* se tratará a todos los RN y al personal. 5) Niños con episodios repetidos de faringitis estreptocócica durante la época del año de mayor riesgo.

Las pautas de quimioprofilaxis son: 1) *Penicilina G benzatina*: 600.000-1.200.000 U, cada 3-4 semanas, vía IM. 2) *Penicilina V*: 125-250 mg/12 horas, VO. 3) Sulfadiazina: 0,5-1 g/día, VO. La dosis menor de los tres fármacos es para niños de peso inferior a 30 kg y la mayor, para los de peso superior a 30 kg. 4) Eritromicina: 250 mg/12 horas, VO, en pacientes alérgicos a la penicilina y las sulfamidas (véase cap. 7.1).

Streptococcus agalactiae

La prevención de la infección perinatal de transmisión vertical por *S. agalactiae* se basa en las siguientes recomendaciones: 1) Practicar un cultivo vaginal y rectal a todas las embarazadas, entre la 35 y 37 semanas de gestación. 2) Realizar quimioprofilaxis intraparto en las portadoras identificadas, y también en las gestantes que hayan padecido una bacteriuria por *S. agalactiae* durante el embarazo o que previamente hayan tenido un RN con enfermedad perinatal por *S. agalactiae*, y cuando no se disponga del resultado de los cultivos y existan factores de riesgo (gestación < 37 semanas, > 18 horas de rotura de membranas o fiebre > 38 °C). No se realizará quimioprofilaxis en el caso de una cesárea programada (véase cap. 2.25). La pauta de quimioprofilaxis es la siguiente: a) En la madre, al iniciarse el trabajo de parto o en el momento de la rotura de membranas: *penicilina G sódica* EV (5.000.000 U la primera dosis y 2.500.000 U/4 horas, hasta el momento del parto). Una alternativa es la *ampicilina* (2 g y continuar con 1 g/4 horas). En caso de alergia a penicilina, *cefazolina* (2 g y continuar con 1 g/8 horas) o cuando no existe el antecedente de anafilaxia se puede utilizar clindamicina (900 mg/8 horas) si en el antibiograma es sensible. b) En el RN cuando no se ha hecho profilaxis intraparto: una dosis de *penicilina G sódica* IM (25.000-50.000 U en neonatos de < 2 kg y > 2 kg, respectivamente).

Bordetella pertussis

La quimioprofilaxis se debe realizar en los contactos del enfermo, domiciliarios y no domiciliarios, niños y adultos, independientemente de su estado de inmunización (véase cap.8.1). La pauta de quimioprofilaxis

Cuadro 5.3.3. Quimioprofilaxis de la infección por el VIH (véase cap. 4.5)

Vía de transmisión	Antirretrovirales
Vertical	Zidovudina*
Sexual	Efavirenz + lamivudina (o emtricitabina) + zidovudina o lopinavir/ritonavir + lamivudina (o emtricitabina) + zidovudina
Percutánea	

*En la actualidad se utiliza en pautas combinadas con otros antirretrovirales (lamivudina, nevirapina).

es la administración de *eritromicina* VO: 40-50 mg/kg/día (dosis máxima: 2 g/día), en 4 dosis, durante 14 días (7 y 10 días en Reino Unido y Canadá, respectivamente). Fármacos alternativos: trimetoprim-sulfametoxazol (8/40 mg/kg/día, en 2 dosis, 14 días) y nuevos macrólidos: claritromicina (15 mg/kg/día, en 2 tomas; dosis máxima: 1 g/día) y azitromicina (10 mg/kg/día, en 1 toma; dosis máxima: 500 mg/día), con una duración de 7 y 5 días, respectivamente. En la actualidad *azitromicina* es el fármaco alternativo a la eritromicina.

Corynebacterium diphtheriae

La quimioprofilaxis se debe realizar, después de practicar un cultivo faríngeo, en los contactos del enfermo, independientemente de su estado de inmunización. Se utiliza *eritromicina* VO: 40-50 mg/kg/día (dosis máxima: 2 g/día), en 4 dosis, durante 7 días, o bien *penicilina G benzatina* IM: 600.000 U (niños de peso inferior a 30 kg) o 1.200.000 U (niños de peso superior a 30 kg y adultos), una dosis (véase cap. 7.7).

Virus de la inmunodeficiencia humana

La quimioprofilaxis se debe realizar en los siguientes casos: 1) RN hijo de madre infectada por el VIH (profilaxis de la transmisión vertical). 2) Niño sometido a maltrato sexual o adolescente con contacto sexual con una persona infectada por el VIH o con una alta sospecha de la misma y cuando se den las circunstancias siguientes: contacto sexual con penetración y sin protección o contacto orogenital con eyaculación. 3) Niño con exposición percutánea (pinchazo, corte, herida con objeto punzante) a la sangre de una persona infectada por el VIH o con una alta sospecha de la misma. Los antirretrovirales posibles se resumen en el Cuadro 5.3.3. Para más datos véase el capítulo 4.5.

Giardia intestinalis

Si en una guardería se presenta un brote de infestación por *Giardia intestinalis* o *G. lamblia* que no se controla y que cursa de forma intermitente, a pesar de haber instaurado las medidas de control preventivas, puede ser recomendable el tratamiento de los portadores asintomáticos (niños, educadores y familiares). También está indicado el tratamiento de los portadores asintomáticos si son enfermos inmunodeficientes o están en contacto con ellos o con embarazadas. La quimioprofilaxis disminuye el riesgo de desarrollar una enfermedad sintomática y de propagar y extender la infestación. El fármaco recomendable para la quimioprofilaxis es el *metronidazol* VO: 15 mg/kg/día (dosis máxima: 750 mg/día), en 3 dosis, durante 10 días o en dos períodos de 5 días con un descanso de 5 días. Fármacos alternativos: timidazol y ornidazol (mejor tolerados que el metronidazol), albendazol, furazolidona, nitazoxanida y paromomicina, este último de elección en la embarazada (véase cap. 15.32).

Pneumocystis jiroveci

La quimioprofilaxis se debe realizar en los pacientes afectados de inmunodeficiencias o en situaciones de inmunopresión. En la infección por el VIH la profilaxis se puede suspender cuando el número de células CD4 es > 500/mm³ (> 15%) en menores de 5 años o cuando es > 200/mm³ (> 15%) a partir de 5 años de edad. El fármaco recomendable para la quimioprofilaxis es el *cotrimoxazol* VO: 150 mg TMT-750 mg SMT/m²/día, en 2 dosis, 3 días consecutivos a la semana. Regímenes alternativos con cotrimoxazol: una dosis diaria 3 días consecutivos a la semana; dos dosis diarias, cada día de la semana o 3 días alternos de la misma. Si el cotrimoxazol está contraindicado y el paciente es > 5 años de edad, se administrará *pentamida* por aerosol, 300 mg/mes. Otros fármacos alternativos: dapsona, dapsona más pirimetamina y leucovorín, y atovacuona oral, diariamente.

QUIMIOPROFILAXIS EN INFECCIONES RECURRENTES LOCALIZADAS

Otitis media aguda recurrente. Aunque la quimioprofilaxis es muy debatida, el antiinfeccioso seleccionado puede ser el mismo que el utilizado para tratar la infección, la *amoxicilina*, pero en forma de una sola dosis nocturna, durante un tiempo entre 3 y 6 meses. La duración de la profilaxis es conveniente que sea individualizada y corta por seleccionar cepas resistentes al antibiótico (véase cap. 16.4).

Infección urinaria recurrente. La indicación más frecuente es en el niño con reflujo vesicoureteral de grado II o superior, y si el paciente presenta infecciones recurrentes del tracto urinario con pielonefritis o una uropatía obstructiva, aunque no exista reflujo (véase cap. 21.4). También está indicada en el RN diagnosticado de hidronefrosis antes del nacimiento, hasta que se completen los estudios de diagnóstico por la imagen, y siempre antes de realizar una cistografía. El antiinfeccioso seleccionado para la profilaxis puede ser el mismo que el utilizado para tratar la infección —*cotrimoxazol*, *nitrofurantoína*—, en forma de una sola dosis nocturna y mientras persista la causa subyacente; en los niños menores de 2 meses se utilizan de forma transitoria *amoxicilina* o *cefadroxilo*.

Infecciones recurrentes por el virus del herpes simple. *Aciclovir* oral ha dado buenos resultados en la profilaxis del herpes labial y genital recurrente en jóvenes y en adultos inmunocompetentes. *Aciclovir* o *famciclovir* y *valaciclovir* como fármaco alternativo se utilizan en la profilaxis de la infección por el virus del herpes simple en pacientes con inmunodeficiencia grave (SIDA, trasplante de médula ósea y órganos sólidos, quimioterapia intensiva) si han padecido episodios frecuentes o graves. *Aciclovir*, *famciclovir* y *valaciclovir* se han mostrado también eficaces para reducir la recurrencia de las lesiones en pacientes con herpes genital recidivante (véase caps. 5.7 y 6.3).

QUIMIOPROFILAXIS DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Está indicada cuando los beneficios de la prevención de la infección para cada tipo de cirugía sean superiores a los riesgos derivados de las reacciones adversas al fármaco y a la aparición de resistencias bacterianas. Los *procedimientos con una relación beneficio-riesgo favorable* son los que conllevan un alto riesgo de infección, como la cirugía contaminada, y las intervenciones en las que, aunque la probabilidad de infección no sea muy grande, sus consecuencias puedan ser graves (neurocirugía, cirugía cardiovascular). El principal determinante de la probabilidad de infección quirúrgica es el número de microorganismos presentes en la herida al finalizar la intervención. Este concepto ha llevado a la *clasificación de los procedimientos quirúrgicos en cuatro categorías*, según la estimación de la contaminación bacteriana y el riesgo de infección (Cuadro 5.3.4). La máxima contaminación bacteriana se produce durante la intervención quirúrgica, por lo que se requieren concentraciones históricas efectivas de antibióticos durante la misma. Actualmente se acepta que la *quimioprofilaxis debe ser administrada en el preoperatorio*, lo que asegura concentraciones séricas e históricas adecuadas durante el acto quirúrgico. Si se considera que la infección puede ya producirse a las 3-4 horas de la intervención, la administración de una única dosis de antibiótico, aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la misma, puede considerarse suficiente. En procedimientos de larga duración es necesario administrar una segunda dosis a las 6-8 horas de la primera e incluso, en ciertos casos, una tercera dosis 16 horas más tarde. La *quimioprofilaxis nunca debe exceder las 24 horas*, ya que una administración más prolongada, además de no aumentar la eficacia, tiene un mayor coste económico e incrementa la aparición de resistencias. La *quimioprofilaxis según el tipo de intervención quirúrgica* se resume en el Cuadro 5.3.5.

QUIMIOPROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA

Desde hace años la profilaxis antibiótica para la prevención de la endocarditis bacteriana se ha convertido en una práctica médica siste-

Cuadro 5.3.4. Clasificación de las intervenciones quirúrgicas según su grado de contaminación bacteriana

Cirugía limpia
Electiva, ausencia de drenajes
Tejidos no traumatizados ni infectados
Ausencia de inflamación
No alteraciones de la técnica estéril
No incluye penetración en aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario
Cirugía limpia-contaminada
No traumatismos
Presencia de drenajes
Penetración en aparato respiratorio, digestivo o genitourinario bajo en condiciones controladas
Alteraciones menores de la técnica estéril
Cirugía contaminada
Traumatismos abiertos y recientes
Presencia de inflamación aguda no purulenta
Penetración en tracto genitourinario o en vías biliares en presencia de orina o bilis infectada
Contaminación a partir del tracto gastrointestinal
Cirugía sucia
Traumatismos con presencia de tejidos desvitalizados o cuerpos extraños, o no recientes
Presencia de contaminación fecal
Vísceras abdominales perforadas
Presencia de inflamación aguda purulenta

Cuadro 5.3.5. Pautas de quimioprofilaxis en cirugía pediátrica

Tipo de cirugía	Antibiótico de elección	Vía	Dosis
Gastroduodenal	Cefazolina	EV	30-40 mg/kg (1 dosis)
Biliar	Cefazolina	EV	30-40 mg/kg (1 dosis)
Colorrectal y apendicular	Cefoxitina	EV	30-40 mg/kg (1-6 dosis)
Cardiovascular y torácica	Cefazolina*	EV	30-40 mg/kg (1-3 dosis)
Neurocirugía	Cotrimoxazol o cefazolina*	EV	4 mg TMT-20 mg SMT/kg (2 dosis) 30-40 mg/kg (1-3 dosis)
Urología	Ampicilina + gentamicina	EV	50 mg/kg (1-3 dosis) 2 mg/kg (1-3 dosis)
Traumatología	Cefazolina*	EV	30-40 mg/kg (1-3 dosis)

*En hospitales con alta prevalencia de MARSA utilizar vancomicina.

mática ante aquellas instrumentaciones o aquellos procedimientos que comportan riesgo de bacteriemia, y que se realizan a un paciente con un trastorno cardíaco que predispone a la endocarditis bacteriana. El riesgo es diferente según la cardiopatía: riesgo elevado, moderado y bajo. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos son de varios tipos: odontológicos, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios. En la mayoría de los casos la amoxicilina por VO (2 dosis) es el antibiótico de elección; en los procedimientos gastrointestinales y genitourinarios se recomienda administrar ampicilina y gentamicina parenteral (2 dosis). Este tema se expone en la sección de Cardiología (véase cap. 17.10).

INMUNOPROFILAXIS PASIVA

Es la administración de anticuerpos para proteger frente a las infecciones. Los anticuerpos pueden proceder de donantes humanos, vehiculizados por el *plasma* y, sobre todo, tras fraccionamiento, por la fracción gamma de las proteínas plasmáticas o *inmunoglobulinas*. También pueden obtenerse de animales, las antitoxinas de los *sueros heterólogos*, que tienen actualmente muy pocas indicaciones. Su obtención es de dos formas: extracción de sangre en la fase de convalecencia de determinadas enfermedades infecciosas, cuando la concentración de anticuerpos

debe ser alta, y también mediante plasmaféresis efectuada a voluntarios y animales a los que previamente se les había inyectado un antígeno, es decir, se habían inmunizado. También se dispone de algunos anticuerpos monoclonales, naturales o recombinantes humanos.

Seroprolifaxis. Consiste en la administración de un suero inmune o de convaleciente como profilaxis, pero ha caído en desuso. La utilidad de los sueros antibacterianos, que se utilizaron en la época preantibiótica, en especial los antineumocócicos y los antimeningocócicos, ha pasado a la historia, al ser superados por los antibióticos. En algunas circunstancias todavía pueden ser útiles algunos sueros heterólogos o *antitoxinas*, obtenidos generalmente del caballo, y conservan importante valor, como el antidiftérico, antibotulínico y el antiponzoñoso (picaduras y mordeduras de determinados animales venenosos). Finalmente, la acción protectora o terapéutica de algunos sueros antivíricos queda limitada al antirrábico.

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas o gammaglobulinas (Ig) son hemoderivados que se preparan a partir del plasma de al menos 1.000 donantes, por fraccionamiento con etanol en varias etapas, siguiendo el método de Cohn. La fracción resultante de Ig es de tipo IgG en su mayor parte y la distribución de las subclases está en relación con la que presenta el plasma de origen. Las Ig reconocen y se unen directamente a los antígenos de determinados agentes infecciosos, por lo cual son eficaces en la profilaxis y, a veces, en el tratamiento de enfermedades infecciosas, además de su reconocido efecto inmunomodulador.

Tipos de inmunoglobulinas. Se clasifican, según su riqueza, en anticuerpos específicos en *Ig polivalente e hiperinmune*: la polivalente, inespecífica o estándar y las hiperinmunes o específicas que, a su vez, se presentan en especialidades farmacéuticas para inyección IM y EV. La primera llamada de forma incorrecta inespecífica, ya que todos los anticuerpos tienen especificidad, se prepara a partir de una mezcla de plasmas humanos procedentes de un grupo amplio de donantes, con el fin de compensar las diferencias que existan entre los distintos anticuerpos de cada uno de ellos. Las inmunoglobulinas hiperinmunes llamadas, de forma equivocada, específicas, se obtienen de plasmas ricos en anticuerpos frente a un determinado antígeno, porque los donantes se encuentran en la fase de convalecencia de la enfermedad o se han vacunado frente a la misma.

Seguridad de las inmunoglobulinas. Las Ig obtenidas del fraccionamiento del plasma sólo pueden administrarse por inyección IM, debido a que los agregados de elevado peso molecular que se forman durante el proceso de fraccionamiento, si se inyectan por vía EV, activan de modo espontáneo el complemento y pueden causar reacciones graves, como *shock anafiláctico*. La obtención de Ig EV debe seguir diferentes etapas de purificación para conseguir productos con buena tolerancia. Como productos derivados del plasma, constituyen un riesgo para la transmisión de virus por vía hemática. Por esto, y según el Real Decreto 478/1993, la fabricación de productos derivados de la sangre o el plasma debe adecuarse a la normativa comunitaria que regula el proceso productivo, incluyendo la selección de donantes hasta el producto acabado.

El *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* de la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* es el organismo encargado de establecer las medidas necesarias para mejorar la seguridad de estos productos, que son las siguientes: 1) selección de los donantes; 2) cribado de las donaciones; 3) utilización de métodos de fabricación reproducibles; 4) inclusión y validación de los procesos de inactivación viral; 5) seguimiento clínico de los receptores; 6) revisión periódica del impacto de estas medidas sobre la seguridad de los productos.

El mayor problema de la seguridad viral de las Ig ha sido la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) y el temor a la transmisión de posibles virus "nuevos" sin cubierta. Se han comunicado casos de transmisión del VHC con Ig EV elaborada sin un método de inactivación/eliminación de virus específico; las Ig IM no se han relacionado con ningún caso.

El fraccionamiento en alcohol y las etapas de purificación contribuyen a reducir la posible carga viral del plasma de origen, pero no son suficientes para garantizar la seguridad, por lo que se requiere la adición de procesos específicos de inactivación/eliminación viral que no alteren la estabilidad y efectividad de la Ig. Con los métodos actuales de control y los procesos de fabricación, las Ig pueden considerarse muy seguras respecto al riesgo de transmisión de los virus con cubierta, como VIH, VHB y VHC. Con esta finalidad se realiza una selección de donantes, desechando las unidades de plasma que presentan concentraciones de alaninaminotransferasa o ALT superiores al doble de los valores normales, y un cribado de las donaciones en relación a la presencia de antígeno de superficie del VHB y de anticuerpos anti-VIH y anti-VHC. Se utilizan técnicas de amplificación del ADN, como PCR para el VHC, en las mezclas de plasma antes del fraccionamiento, y se incluyen procesos de inactivación/eliminación viral, como la pasteurización, el tratamiento solvente/detergente y el tratamiento a pH 4, en la fabricación. Estos métodos de inactivación/eliminación también son efectivos para el virus del Nilo occidental.

Los virus pequeños o sin cubierta, como hepatitis A (VHA) y parvovirus B19, son más difíciles de inactivar o eliminar, dependiendo la efectividad del proceso utilizado. No obstante, su transmisión es poco probable debido a que las Ig contienen anticuerpos específicos neutralizantes, si el título no desciende por debajo de la concentración protectora. Ante la posibilidad de transmisión de virus "nuevos" sin cubierta o de que disminuyan los anticuerpos por debajo de concentraciones protectoras en la mezcla de donantes, se están investigando métodos específicos de inactivación o eliminación de virus y priones como la nanofiltración, así como el cribado con PCR para la detección de parvovirus B19 con la finalidad de disminuir la carga viral en situaciones particulares, como en el caso de la Ig anti-D, que se obtiene de un pequeño número de donantes y que puede ir dirigida a una población de riesgo. A pesar de que la probabilidad de transmisión viral es cada vez menor, no se puede garantizar la seguridad total de las Ig y, por tanto, se recomienda utilizarlas sólo en aquellas situaciones en las que su eficacia esté demostrada, valorando siempre la relación beneficio-riesgo.

INDICACIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Para las inmunoglobulinas polivalentes son los *síndromes de inmunodeficiencia* como terapéutica de sustitución, y la *inmunoprofilaxis pasiva*. Administradas antes o después de la exposición o inmediatamente tras el contagio, en los primeros días del período de incubación de la enfermedad, pueden prevenir algunas infecciones o modificar favorablemente su curso clínico. En general, para que la acción profiláctica de la inmunoglobulina, polivalente o hiperinmune, sea eficaz, han de cumplirse los siguientes requisitos: indicación adecuada, utilización oportuna y dosificación suficiente. En el Cuadro 5.3.6 se resumen las *indicaciones y dosificaciones de las inmunoglobulinas en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas*. Hay que recordar que las inmunoglobulinas también pueden emplearse en la *prevención y el tratamiento de enfermedades no infecciosas*, como la profilaxis de la isoinmunización Rh en mujeres que han tenido un hijo Rh incompatible, o la terapéutica de la púrpura trombocitopénica inmune, colagenosis o enfermedad de Kawasaki, gracias a su acción de inmunomodulación.

Dosificación y reacciones adversas. Las inmunoglobulinas para administración IM se presentan, por lo general, en una solución al 16,5% por lo que cada mililitro contiene 165 mg de inmunoglobulina. Una vez administrada confiere una protección que dura entre 21 y 28 días. La *dosificación* varía según la clase de inmunoglobulina, polivalente o hiperinmune, y se desee obtener la prevención de la enfermedad o bien, en algunos casos, se administre con finalidad terapéutica, como sucede en el tétanos (Cuadro 5.3.6). **Reacciones adversas:** la administración IM produce dolor y si, por error, se inyecta al torrente sanguíneo, origina una reacción sistémica grave, que a veces ocurre igualmente aunque se deposite en el músculo, debido a la presencia de los agregados. La forma EV es la ideal, ya que las nuevas preparaciones altamente depuradas mantienen su valor profiláctico o terapéutico sin presentar actividad anti-complementaria ni de agregación, lo cual permite una administración eficaz y menos molesta y segura. Sin embargo, hay que anotar su relativa

Cuadro 5.3.6. Inmunoglobulinas en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas (Moraga Llop FA, Oliveras M)

Enfermedad	Indicación	Inmunoglobulina polivalente	Inmunoglobulina hiperinmune	Observaciones
Sarampión	Profilaxis postexposición en los 6 días posteriores al contacto: contactos susceptibles (incluso en niños < 6 meses de edad), contactos inmunodeprimidos (incluso si están vacunados), contactos con infección por el VIH (incluso si están vacunados)	0,25 mL/kg (IM) 0,50 mL/kg (IM) (inmunodeprimidos) Dosis máxima: 15 mL	No existe	En los 3 primeros días es preferible la vacunación (excepto en < 6 meses, inmunodeprimidos y embarazadas) A veces sólo modifica la clínica
Rubéola	Profilaxis postexposición en los 3 días posteriores al contacto: embarazadas susceptibles	0,55 mL/kg (IM)	No existe	Previene o modifica la infección, pero no asegura la profilaxis de la rubéola congénita
Hepatitis A	Profilaxis preexposición	0,02 mL/kg (IM) (estancia < 3 meses) 0,06 mL/kg (IM) (estancia > 3 meses y < 5 meses) Repetir cada 5 meses si persiste la exposición	No existe	Mejor la vacuna (a partir de 12 meses de edad)
	Profilaxis postexposición en los 14 días posteriores al contacto: contactos susceptibles	0,02 mL/kg (IM)	No existe	Se puede asociar la vacuna (a partir de 12 meses de edad) A veces sólo modifica la clínica
Hepatitis B	Profilaxis postexposición: neonatos de madre HBsAg+. Contactos susceptibles: convivientes < 12 meses (sólo en caso de hepatitis B aguda), sexuales, exposición percutánea y cutáneo-mucosa		0,06 mL/kg (IM) Dosis mínima: 0,5 mL Dosis máxima: 5 mL	Asociada a la vacuna en las primeras 24-48 horas En el neonato: en las primeras 12 horas
Tétanos	Profilaxis postexposición: heridas tetanígenas en no vacunados o insuficientemente inmunizados		250-500 UI (IM)	Asociada a la vacuna
	Tratamiento	3.000-6.000 UI (EV)	3.000-6.000 UI (IM) 500 UI en el tétanos neonatal 250-1.000 UI por vía intratecal*	
Rabia	Profilaxis postexposición: sin límite de tiempo desde la exposición, pero no después de 7 días de la primera dosis de vacuna: Contactos susceptibles con un animal salvaje o doméstico sospechoso		20 UI/kg (IM)	Asociada a la vacuna sólo modifica la clínica Infiltrar la máxima cantidad posible en la herida y en sus márgenes; el resto por vía IM
Varicela	Profilaxis postexposición en los 4 días posteriores al contacto: contactos susceptibles	Alternativas: - IGIM 0,6-1,2 mL/kg (100-200 mg/kg) Dosis máxima: 20 mL - IGIV 100-200 mg/kg	IGIM: 12,5 U/kg (32 mg/kg) Dosis mínima: 125 U Dosis máxima: 625 U (no disponible en España) IGIV: 1 mL/kg (100 mg/kg)**	En los 3-5 primeros días es preferible la vacunación (excepto en < 12 meses, inmunodeprimidos y embarazadas) A veces sólo modifica la clínica
CMV	Profilaxis en trasplantados	Alternativa: IGIV: 500 mg/kg***	1 mL/kg (EV)**	Preferible la profilaxis o el tratamiento precoz con antivíricos. Repetir cada 2-3 semanas según la inmunodepresión, asociada a antivíricos (excepto trasplante renal) Repetir según la evolución de la enfermedad asociada a antivíricos
	Tratamiento en inmunodeficientes	Alternativa: IGIV: 1 g/kg***	2 mL/kg (EV)**	
VRS		No efectiva	IGIV-VRS** 750 mg/kg/mes (EV)	Durante la estación epidémica del VRS (octubre-febrero, 5 dosis)
	PALIVIZUMAB (anticuerpo monoclonal frente al VRS) 15 mg/kg/mes (IM), durante la estación epidémica del VRS (octubre-febrero, 5 dosis). Profilaxis en: 1) Menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar. 2) Menores de 12 meses de edad que sean niños pretérmino de menos de 28 semanas de gestación. 3) Menores de 6 meses de edad que sean niños pretérmino de 29 a 32 semanas de gestación. 4) Niños menores de 2 años con una cardiopatía hemodinámicamente inestable. 5) Niños pretérmino de 32-35 semanas de gestación con algún factor de riesgo adicional			
Encefalitis centroeuropea (virus TBE)	Profilaxis preexposición		0,05 mL/kg (IM)**	No inyectar entre el 5º y 28º días de la picadura Valorar la vacuna según el riesgo
	Profilaxis postexposición en los 4 días posteriores a la picadura		0,2 mL/kg (IM)**	
Parotiditis		Eficacia no probada	No existe	
Tos ferina		Eficacia no probada	No existe	

IGIM: inmunoglobulina intramuscular. IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

*Con la especialidad Tetglob®, no registrada en España.

**Petición al Ministerio de Sanidad (división de medicamentos extranjeros).

***En lotes con un contenido en anticuerpos anti-CMV > 25 UPE/mL se puede dosificar como una Ig hiperinmune anti-CMV. IM: intramuscular. EV: endovenosa.

escasez y su elevado precio. *Reacciones adversas*: fiebre, mialgias e incluso choque anafiláctico, aunque a menudo sólo se trata de somnolencia y cefalea. Más rara vez aparecen fenómenos de sobrecarga circulatoria, oliguria y meningitis aséptica.

Nota. El paciente trasplantado es muy susceptible a la adquisición y reactivación de infecciones, en especial por bacterias de crecimiento intracelular, virus, hongos y protozoos. La quimioprofilaxis contribuye a disminuir las complicaciones. Para más datos véase el capítulo 27.12 parte general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

- American Academy of Pediatrics. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-6.

- Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Año 2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 160-76.

- Campins Martí M, Moraga Llop FA. Medidas preventivas para evitar la transmisión de infecciones en el Servicio de Urgencias. En: Gómez JA, Álvarez G, Manrique I. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas. 2ª ed. Madrid: Drug Farma, S.L., 2005. p. 329-41.

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-8): 1-52.

- Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Insti-

tutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004; 53 (No. RR-14): 1-92.

- Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004; 53 (No. RR-15): 1-112.

- Centers for Disease Control and Prevention. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-2): 1-19.

- CPMP/BPWG/4080/00. EMEA Workshop on Viral Safety of Plasma-derived Medicinal Products with Particular Focus on Non-enveloped Viruses. Londres, 28 Marzo 2001.

- CPMP/BPWG/859/95 rev. 2. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Londres, 29 Julio 2004.

- De Cueto M, de la Rosa M. Prevención de la infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Un tema consolidado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 171-3.

- Heymann DL, ed. Control of communicable diseases manual. 18ª ed. Washington: American Public Health Association; 2004.

- Moraga FA, Cruz M. Profilaxis antiinfecciosa. Vacunas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 185.

- Moraga Llop FA. Quimioprofilaxis en Pediatría. Barcelona: Prous Science, 1996.

- Moraga Llop FA, Campins Martí M. Tuberculosis pulmonar. Aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. En: Del Pozo J. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Murcia: Libros y Revistas BJ, 2001. p. 500-11.

- Oliveras Arenas M, Moraga Llop FA. Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 71-2.

- Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJM et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004; 328: 1339-42.

- Richardson M, Ellimam D, Maguire H et al. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 380-91.

5.4 Vacunaciones

F.A. Moraga-Llop, M. Cruz-Hernández

Las vacunaciones o *inmunoprofilaxis activa* son el procedimiento médico que más ha contribuido a prevenir enfermedades. La importante disminución de la incidencia de algunas infecciones, muchas de ellas llamadas enfermedades propias de la infancia –como la viruela, la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis, el sarampión, la rubéola y la parotiditis, y en los últimos años también la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* serotipo b (Hib) y *Neisseria meningitidis* serogrupo C (MC)–, es una prueba evidente de la efectividad de las vacunas. En la viruela se ha conseguido la erradicación, lo que demuestra la eficacia de los programas de vacunación masiva. Las vacunaciones, uno de los pilares de la medicina preventiva, han adquirido una gran importancia en el último decenio por el elevado número de vacunas comercializadas (Cuadro 5.4.1) y también por el futuro prometedor en cuanto a la autorización de nuevas vacunas, el descubrimiento de vacunas terapéuticas y su utilización en la prevención y el tratamiento de enfermedades no infecciosas.

La *erradicación de la viruela* es un gran acontecimiento en la historia de la humanidad y el mayor logro de todos los tiempos en materia de salud pública. Es la primera vez que el hombre consigue la eliminación de una enfermedad en todo el mundo por un medio exclusivamente preventivo. Este éxito es la consecuencia de un esfuerzo internacional sin precedentes coordinado por la OMS. Hace cuarenta años, la viruela era una enfermedad endémica en 31 países, y entre 10 y 15 millones de

personas contraían esta infección cada año; cerca de dos millones morían y millones de supervivientes sufrían secuelas durante toda la vida. En 1967 se inició un programa intensivo para conseguir su erradicación. Diez años después, el 26 de octubre de 1977, se registró en Somalia meridional el último caso de viruela endémica en el mundo. Pasados dos años, al concluir 1979, la Comisión Internacional para la Erradicación Mundial de la Viruela certificó su desaparición definitiva. El 8 de mayo de 1980, la XXXIII Asamblea de la OMS declaró oficialmente erradicada la viruela.

Historia de las vacunas: sus orígenes

Tres hechos merecen ser destacados: el descubrimiento de la primera vacuna, la de la viruela, por Jenner; la introducción de la vacuna en España, a través de Puigcerdà, por Piguillem, y la difusión de la vacuna de la viruela por las Américas por la Real Expedición Filantrópica Marítima de la Vacuna dirigida por Balmis.

Cuadro 5.4.1. Vacunas comercializadas en España durante el período 1993-2005

VHA	DTPa-VHB
Hib conjugada	Neumocócica 23-valente
dT	DTPa-VPI-Hib (o pentavalente)
DTPe-VHB	Meningocócica C conjugada
VHA-VHB	Antigripal adyuvadas
Meningocócica AC	DTPa-VPI-VHB-Hib (o hexavalente)
DTPe-Hib	Neumocócica conjugada 7-valente
Varicela	dTpa
DTPa	Anticolerica oral inactivada
DTPa-Hib	Antihepatitis B adyuvada (ASO4)

El 14 de mayo de 1996 se conmemoró el II Centenario del descubrimiento de la primera vacuna profiláctica. Del nombre de la enfermedad inoculada –a partir de la viruela de las vacas o viruela vacuna, el hombre contraía la *vaccina* o vacuna– derivan los términos que se aplican en la actualidad: vacuna a la sustancia inoculada y vacunación a la técnica de su administración. Cuando a finales del siglo XVIII la viruela hacía estragos en toda Europa, Jenner constató un hecho que la experiencia popular conocía aunque no entendía, y que ocurría entre los cuidadores del ganado vacuno que se dedicaban a ordeñar. “Yo no puedo tener la viruela humana porque he padecido la viruela de las vacas.” Era creencia popular que la infección, padecida por granjeros y lecheras por contagio de las vacas, proceso denominado *cow pox* (*variola vaccinae*), enfermedad benigna, era capaz de proporcionar una protección eficaz contra la viruela humana o *small pox*. Las ordeñadoras de las vacas habían contraído una enfermedad “protectora” al contactar con ese animal –de ahí que Jenner la denominara vacuna o *vaccina*–, y eran respetadas por la viruela humana, es decir, quedaban inmunizadas. El 14 de mayo de 1796 Jenner tomó con una lanceta una parte del contenido de linfa de una pústula de viruela vacuna de una ordeñadora y la inoculó en un niño mediante dos pequeñas incisiones. A los siete días de la inoculación comenzó a presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad de las vacas, consistentes en malestar en la axila derecha, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y anorexia, y a los nueve días apareció una pústula en el lugar de las incisiones, que se cubrió de una costra; ésta se despegó al cabo de unas semanas y quedó una cicatriz. Seis semanas más tarde, una vez curado el niño, Jenner recogió linfa de una de las pústulas de un enfermo de viruela humana y la inoculó en el otro brazo del pequeño, haciendo unas escarificaciones para asegurar su entrada en la sangre, y el niño no presentó manifestaciones de viruela. De esta forma se podía vencer ya esta terrible enfermedad y se iniciaba uno de los grandes capítulos de la medicina preventiva.

El descubrimiento de la vacuna de la viruela, publicado por Jenner en 1798, se extendió por Inglaterra y otros lugares, y en 1800 se había introducido en París. A primeros de noviembre Piguillem (en Puigcerdà) pidió linfa vacunal a París y el 3 de diciembre de 1800 vacunó a los primeros niños de nuestro país. Desde Cataluña la vacuna llegó a Aranjuez e inmediatamente a Madrid, y se extendió por toda España.

La introducción de la vacuna de la viruela en América y Asia fue una de las misiones sanitarias más importantes de la historia, el primer ejemplo de una campaña de vacunación masiva, con la llamada “Real Expedición Filantrópica Marítima de la Vacuna”. La Corona y el Gobierno españoles solicitaron entre los médicos del Protomedicato la elaboración de un Reglamento y un Derrotero o itinerario para que una “expedición conduzca y prepare la inoculación de la verdadera vacuna en los cuatro virreinos de América, provincias de Yucatán y Caracas y en las Islas Antillas”. La junta de Cirujanos de la Cámara, encargada de juzgar los diversos proyectos, nombró a Balmis director de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, en reconocimiento a su experiencia en viajes y estancias en América, y por ser el traductor de la obra de Moreau *Tratado histórico y práctico de la vacuna*. La finalidad de esta Expedición fue transportar la vacuna al Continente Americano, conservándose la linfa vacunal durante el viaje mediante el paso directo de persona a persona, concretamente 22 niños que no habían padecido la viruela, 18 de la Casa de Expósitos de A Coruña, y cuatro de la Casa de los Desamparados de Madrid. “Brazo a brazo” estos niños llevaron el fluido que permitió iniciar el camino de la eliminación de la viruela en América. Este viaje científico y humanitario, dirigido por Francisco Xavier de Balmis, zarpó del puerto de A Coruña el 30 de noviembre de 1803, llegando a Santa Cruz de Tenerife el 9 de diciembre, donde se comenzó a vacunar por el sistema brazo a brazo. La Expedición partió rumbo a Puerto Rico el 6 de enero de 1804 y llegó a Puerto Cabello, en Venezuela, en marzo de 1804. Desde este punto se dividió en dos grupos: el primero, dirigido por Balmis, partió para Cuba, México y Guatemala, y posteriormente, en 1805, a Filipinas, llegando la vacuna a China, y el segundo grupo, al mando de Josep Salvany, subdirector de la Expedición, fue a Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil y Argentina. De esta forma concluyó la expedición sanitaria más importante realizada en el mundo, en la que el espíritu científico y el humanitario fueron un verdadero ejemplo para todos los países: unos niños salvaron a millones de personas.

CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas son productos biológicos constituidos por *microorganismos modificados* que conservan su capacidad antigénica, pero que están desprovistos de su poder patógeno, o por *fracciones de microorganismos* (antígenos purificados, toxoides), capaces de inducir una respuesta de anticuerpos suficiente para proporcionar inmunidad al vacunado contra determinadas infecciones. Las dos propiedades principales que deben poseer las vacunas son *seguridad y eficacia*. Junto a la seguridad, la vacuna debe ser eficaz, es decir, producir una inmunidad lo más duradera posible: la persistencia del antígeno vacunal en los macrófagos y las células dendríticas, aumentando la respuesta inmunitaria gracias a los adyuvantes, consigue que los linfocitos B produzcan anticuerpos, mientras las células T aportan la necesaria cooperación y memoria inmunitaria, también relacionada con las células B. Por este mecanismo tiene lugar la “respuesta anamnésica”, que protege frente a reinfecciones, en especial por microorganismos con un período de incubación prolongado. Por esto, hay que repetir dosis –de recuerdo o refuerzo– en muchas vacunas.

Las vacunas se clasifican en cinco grupos (Cuadro 5.4.2). En primer lugar, las vacunas vivas o *atenuadas* y las muertas o *inactivadas*, que se pueden subdividir en bacterianas y víricas. Las primeras están constituidas por microorganismos tratados por lo que han perdido su virulencia y dejan de ser patógenos, pero conservan su poder antigénico. Las segundas, las vacunas inactivadas o muertas, se obtienen anulando la capacidad de replicación de los microorganismos en el huésped, por métodos físicos o químicos, pero conservando su capacidad inmunógena. Además, existen las vacunas con *antígenos purificados*, que pueden estar constituidas por antígenos modificados, como las anatoxinas o los toxoides, o por antígenos capsulares, las vacunas polisacáridicas. En las vacunas *biotecnológicas* se obtienen clones idénticos al antígeno natural, aptos para inducir la respuesta de anticuerpos. La proteína que se extrae del material genético se transfiere a otro microorganismo de multiplicación rápida, habitualmente una levadura, cuyo cultivo permite producir gran cantidad de vacuna. En segundo lugar, existen dos clases de vacunas que han adquirido una gran importancia en los últimos años: *las vacunas conjugadas y las combinadas*. Las primeras se utilizan para la prevención de la enfermedad invasora por Hib, meningococo (MC) y neumococo, y las segundas facilitan la incorporación de vacunas en los calendarios sin aumentar el número de inyecciones. Se ha incluido un quinto grupo con las vacunas del futuro, obtenidas por nuevas tecnologías.

Nuevas vacunas. Uno de los progresos alcanzados por la vacunología en estos últimos años ha sido la comercialización de nuevas vacunas, entre las que destacan, por su número y utilidad, las combinadas. Desde 1993 se han comercializado en España 20 vacunas, 14 combinadas y 6 monovalentes (Cuadro 5.4.1). Las vacunas combinadas se pueden obtener durante el proceso de fabricación –y se presentan como una suspensión inyectable–, o se elaboran antes de su administración –por ejemplo, una especialidad farmacéutica que contiene una vacuna en forma de polvo liofilizado (Hib) se reconstituye con una suspensión inyectable en la que se incluyen otras vacunas (DTPa), o se mezclan diferentes componentes vacunales en una jeringa de doble cámara.

Vacunas atenuadas o vivas. Están constituidas por microorganismos que han perdido la virulencia mediante el pase seriado por diversos medios de cultivo u otros procedimientos; la atenuación elimina la capacidad de inducir la enfermedad. Reproducen la infección natural, si bien de forma inaparente o paucisintomática, y son capaces de estimular la respuesta inmunitaria, tanto la celular como la humoral, que es parecida, aunque algo inferior, a la originada por la infección natural. Los microorganismos administrados se multiplican en el organismo y así determinan un aumento progresivo de la cantidad de antígeno capaz de inducir la respuesta inmunitaria. Proporcionan una elevada inmunogenicidad y protección a largo plazo; en general, es suficiente una dosis, excepto cuando se administran por vía oral. Las dosis de refuerzo se indican para evitar un posible fallo primario. Son vacunas bacterianas atenuadas la BCG y la oral de la fiebre tifoidea, pero tienen una mayor apli-

Cuadro 5.4.2. Clasificación de las vacunas

Vacunas vivas atenuadas

- Bacterianas
- Víricas
- Sistemas utilizados: patógenos en animales pero no en el hombre, cultivo en pases sucesivos, mutantes avirulentos, mutantes adaptados al frío

Vacunas muertas o inactivadas

- Bacterianas: células enteras o componentes celulares
- Víricas: enteras, fraccionadas o de subunidades
- Toxoides o anatoxinas
- Polisacarídicas
- Péptidos

Vacunas conjugadas

- Antígeno polisacárido unido a una proteína transportadora (*carrier*):
 - Mutante no tóxica de la toxina diftérica (CRM₁₉₇)
 - Toxoide tetánico (T)
 - Toxoide diftérico (D)
 - Complejo proteico de la membrana externa de *N. meningitidis* B (OMP)
 - Proteína D de la membrana externa de *H. influenzae* no tipable (PD)

Vacunas combinadas

- Durante la fabricación en forma de suspensión
- Reconstitución de un liofilizado con una suspensión antes de la administración
- Jeringa de doble cámara
- Mezcla de dos especialidades farmacéuticas autorizada en la ficha técnica
- En investigación: microencapsulación poliantigénica de liberación lenta

Vacunas del futuro

- Recombinación genética
- Recombinación por vectores: virus o bacterias atenuados
- Replicones
- ADN “desnudo”
- Genética inversa
- Péptidos sintéticos
- Microensayos de expresión de genes
- Virus resortantes o recombinantes
- Adaptadas al frío
- Idiotípicas
- Glicoconjugadas
- Vacunología inversa
- Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores
- Viroomas
- Plantas transgénicas: vacunas comestibles
- Otras vías de administración: inyectadas sin aguja, por mucosas, transcutáneas

cación en la prevención de enfermedades víricas, como el sarampión, la rubéola y la parotiditis.

El riesgo inherente a la administración de microorganismos vivos, es decir, la posibilidad de reversión del virus al estado salvaje, como en la vacuna oral de la poliomielitis, es más importante a medida que la enfermedad va desapareciendo, aunque la incidencia de poliomielitis asociada a la vacuna es de un caso por 2,4 millones de dosis aplicadas. Por esto, en los calendarios de los países donde ya se ha eliminado la poliomielitis, se ha sustituido por la parenteral inactivada.

Vacunas inactivadas o muertas. Preparadas a partir de virus o bacterias, o de sus fracciones o subunidades, se inactivan por procedimientos físicos o químicos, por lo que no se pueden replicar, ni producir la enfermedad en el huésped. Son menos inmunógenas y proporcionan una protección menos duradera que las atenuadas; la respuesta inmunitaria es, sobre todo, de tipo humoral. Las estrategias vacunales requieren varias dosis en la primovacunación y dosis de refuerzo para mantener una concentración adecuada de anticuerpos séricos y lograr una protección prolongada. La adición de un adyuvante en su composición aumenta de forma inespecífica la respuesta inmunitaria del antígeno vacunal.

Vacunas de anatoxinas o toxoides. Son vacunas inactivadas constituidas por *exotoxinas bacterianas*, detoxificadas por procedimientos físicos o químicos, que les hacen perder su toxicidad conservando su poder de estimular la producción de antitoxina. Se emplean para la inmunización de enfermedades causadas por bacterias productoras de toxinas,

como la difteria y el tétanos. Proporcionan una inmunidad similar a la de las inactivadas, que dura aproximadamente 10 años cuando se ha completado la primovacunación.

Vacunas polisacarídicas no conjugadas y conjugadas. Las *no conjugadas* son vacunas preparadas con antígenos polisacarídicos. Se han conseguido preparados a partir de los polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* (23 serotipos), de *N. meningitidis* (4 serogrupos: ACYW135) y de Hib (un serotipo). El inconveniente de estas vacunas es que dan lugar a una pobre respuesta inmunógena en los niños menores de 18-24 meses, precisamente cuando la incidencia de enfermedad invasora es mayor, y además la protección es poco duradera y no inducen memoria inmunitaria. Estos inconvenientes se han solucionado con las *vacunas conjugadas* en las que se une el polisacárido capsular con una proteína transportadora para aumentar su capacidad inmunógena (Cuadro 5.4.2). Esta conjugación convierte la respuesta timo-independiente del polisacárido en timo-dependiente del polisacárido conjugado, lo que permite inmunizar al lactante a partir de los 2 meses de edad y presentar respuesta anamnésica. Las vacunas conjugadas son, por tanto, eficaces en los niños menores de 2 años, proporcionan inmunidad duradera e inducen memoria inmunitaria. Dos de estas vacunas conjugadas, las que protegen frente a Hib y MC, ya se han incorporado en España. Una tercera, la anti-neumocócica conjugada heptavalente, se recomienda por la AEP.

Vacunas combinadas. Vacuna combinada propiamente dicha es la que contiene antígenos pertenecientes a dos o más microorganismos. La triple vírica es una vacuna combinada que se compone de las del sarampión, la rubéola y la parotiditis. El término combinada también se aplica a la vacuna que contiene antígenos de dos o más serogrupos o serotipos de un único microorganismo. La antimeningocócica AC no conjugada y la antipoliomielítica trivalente incluyen dos y tres vacunas, frente a 2 serogrupos de meningococo y 3 serotipos de poliovirus, respectivamente. Por el contrario, *vacunas simultáneas* son las que se administran al mismo tiempo pero en diferente jeringa y en distinto lugar anatómico.

Las principales *ventajas* de las vacunas combinadas son que previenen un mayor número de enfermedades, favorecen el cumplimiento del calendario, aumentan la cobertura vacunal, tienen una aceptación mayor, disminuyen el número de inyecciones, proporcionan una mayor comodidad de uso (simplificación del manejo, el transporte y el almacenamiento de las vacunas, y menor número de visitas) y facilitan la armonización y la introducción de nuevas vacunas en los calendarios. Los *posibles inconvenientes* son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes que da lugar a una disminución de la respuesta serológica, que no equivale a una menor eficacia; las reacciones adversas son más difíciles de atribuir a cada uno de sus componentes; la variabilidad del contenido de los diversos lotes es más grande debido a su múltiple composición; y el coste directo de la forma combinada es más elevado que el de las vacunas que contiene, aunque el indirecto disminuye al requerir menor número de visitas y personal, y menos gasto de material y almacenamiento.

El creciente aumento del número de vacunas en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas ha hecho progresar la investigación y el desarrollo de vacunas combinadas. Éstas se conocen desde que en 1948 se autorizó la vacuna difteria-tétanos-tos ferina (DTP). A partir de esta vacuna triple bacteriana, en su forma con vacuna de la tos ferina de célula entera o de pared completa (DTPe) o con componente acelular (DTPa), se han desarrollado nuevas combinaciones. En la actualidad se dispone de vacunas combinadas con DTPa, tetravalentes, pentavalentes y una hexavalente (para una segunda vacuna, Hexavac®, se ha suspendido su comercialización por la EMEA con fecha 20 de septiembre de 2005), que han sustituido a las derivadas de la DTPe. Además, existe un tercer grupo de vacunas combinadas en cuya composición no forma parte la vacuna DTP (Cuadro 5.4.3). Cuando se determina qué componentes deben formar parte de una vacuna combinada hay que considerar varios factores, como son la situación epidemiológica y el calendario vacunal del área geográfica de aplicación, la disponibilidad y la compatibilidad de los antígenos para las enfermedades que se quieren prevenir, y la seguridad, inmunogenecidad y eficacia de la vacuna. En el diseño epidemiológico de la vacuna combinada hexavalente se ha considerado que contiene 6 (difteria, tétanos, tos ferina, polio, Hib, hepatitis B) de los 7 antígenos (el

Vacunas combinadas con DTPe

- DTPe*
- DTPe-Hib*
- DTPe-VHB*
- DTPe-VPI
- DTPe-VPI-Hib

Vacunas combinadas con DTPa

- DTPa*
- DTPa-Hib*
- DTPa-VHB
- DTPa-VPI
- DTPa-VPI-Hib*
- DTPa-VPI-VHB
- DTPa-VHB-Hib
- DTPa-VPI-VHB-Hib*

Otras vacunas combinadas

- DT
- dT*
- dTpa*
- Triple vírica*
- VHA-VHB*
- VHB-Hib
- VHA-fiebre tifoidea

Vacunas combinadas próximas de interés pediátrico

- Vacuna tetravírica: triple vírica y varicela
- dTpa-VPI

*Vacunas disponibles en España (2005).

En este cuadro se han incluido únicamente las vacunas combinadas propiamente dichas, pero no las que contienen serotipos o serogrupos de un único microorganismo: polio trivalente, neumocócicas 7 y 23-valentes, antigripal trivalente, meningocócicas AC y ACYW135, y vacunas del futuro, como la antirrotavirus y la del papilomavirus humano.

séptimo es el MC) incluidos en el calendario de la mayoría de países europeos en el primer año de vida.

REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

Manifestaciones locales. La mayoría de vacunas se administran por vía IM y a veces SC, por lo que las reacciones locales se manifiestan en el área de la inyección, y generalmente son leves y transitorias. Es frecuente, que transcurridas unas horas después de la vacunación, aparezcan molestias en el punto de la inoculación, con *induración, edema, calor, dolor y eritema*, que suelen desaparecer espontáneamente a las 24-48 horas. Estas reacciones se pueden prevenir o atenuar mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno, y también con la aplicación de una crema anestésica con lidocaína y prilocaína. Después, si es preciso, se recurre a mantener el analgésico-antitérmico y a aplicar calor seco sobre la zona tumefacta. Una complicación, aunque excepcional, es la infección local debida a falta de asepsia (absceso bacteriano). Los abscesos son, en ocasiones, estériles, especialmente en el caso de las vacunas con anatoxinas. También pueden aparecer: nódulos subcutáneos, adenopatías inflamatorias regionales, queloides y, en la vacunación antivaricela, vesículas y pápulas alrededor del punto de inoculación de la vacuna.

Manifestaciones generales o sistémicas. La *reacción febril* que acompaña a la administración de muchas vacunas es un fenómeno frecuente que, por lo general, no comporta riesgo, aunque a veces en el niño menor de 4-6 años puede dar lugar a convulsiones febriles. El tipo de vacuna y la idiosincrasia del vacunado son importantes en la aparición y la intensidad de esta reacción, que normalmente cede en pocas horas o en 1-2 días con tratamiento sintomático. Las vacunas de la tos ferina de célula entera, la fiebre tifoidea, la fiebre amarilla y el cólera parenteral son las que suelen desencadenar un síndrome febril más frecuente e importante. Puede ocurrir que no se produzca reacción después de la primera



Figura 5.4.1. Exantema maculopapuloso después de una dosis de vacuna DTPe.

dosis y se presente tras otras dosis. La *reacción anafiláctica*, debida a alguno de los componentes de la vacuna (proteína del huevo, antibióticos, gelatina), es excepcional y no hay que confundirla con la lipotimia, el síncope vasovagal y las crisis de ansiedad, que ocurren con más frecuencia. La *reacción alérgica*, en forma de exantema generalizado, urticaria o angioedema, se presenta no rara vez, pero es de naturaleza benigna (Fig. 5.4.1). Un exantema morbiliforme se puede observar a los 8-12 días de la vacunación antisarampión. Manifestaciones inmunológicas, sobre todo tras la antirrubéolica, son las *artralgias* pasajeras. Manifestaciones neurológicas: además de la obnubilación o irritabilidad y de la cefalea, que suelen acompañar al síndrome febril, pueden surgir complicaciones neurológicas graves, como la *encefalitis*: ocurre rara vez con la vacuna de la tos ferina de célula entera, la antirrubélica y la antiamarílica, pero siempre es mucho menos frecuente que la encefalitis consecutiva a la enfermedad. La *panencefalitis esclerosante subaguda*, que aparece tras la vacunación antisarampión, también es más rara que después del sarampión. Otras reacciones adversas sistémicas poco frecuentes son los episodios de hipotonía-hiporreactividad y de grito o llanto persistente por la vacuna de la tos ferina de célula entera, la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla, la depresión transitoria de la inmunidad celular inespecífica por la vacuna del sarampión, y las apneas en prematuros y la trombocitopenia relacionadas con varias vacunas.

Controversias y seguridad vacunal. En los últimos años se han atribuido diversos procesos patológicos a algunas vacunas o a sus componentes, como el tiomersal, administradas durante la infancia, especialmente en los dos primeros años de la vida. Las enfermedades que se han señalado con más frecuencia son las siguientes: autismo, trastornos del desarrollo neuropsíquico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes y autoinmunes, síndrome de la muerte súbita del lactante, encefalopatía permanente, diabetes mellitus tipo 1, atopía, artritis crónica y depresión de la inmunidad. En todos los casos se trata de una coincidencia en el tiempo entre la vacuna y la enfermedad desarrollada, ya que ni en los estudios, ni en los metaanálisis realizados, se ha podido demostrar una causalidad entre ambos hechos. Estos acontecimientos han originado una preocupación pública acerca de los riesgos y la seguridad de las vacunas. En el Reino Unido, por ejemplo, debido a la alarma social generada por la publicación de un artículo en *The Lancet* (Wakefield A et al., 1998), que sugería una posible asociación entre la vacuna triple vírica y el autismo, se observó un descenso marcado de la cobertura para esta vacuna. Después de seis años de debate y recelos, *The Lancet* reconoció a principios de 2004 que se equivocó al publicar aquel estudio, y 10 de sus 13 firmantes se retractaron, declarando que no había ni hay suficiente evidencia para extraer aquella conclusión, y reconocieron el perjuicio de sus afirmaciones para la salud pública. El periódico *The Independent*, en una encuesta llevada a cabo pocos días después de la publicación de la rectificación de *The Lancet*, observó que la confianza en la vacuna triple vírica había aumentado entre los padres: el 80% pensaban que la vacuna era segura, frente al 70% que afirmaban lo mismo en 2002, dos años antes.

CONTRAINDICACIONES DE LAS VACUNAS

Contraindicaciones generales. Las contraindicaciones absolutas son la presencia de una reacción anafiláctica a dosis previas de una vacuna o a alguno de sus componentes, y una enfermedad aguda, moderada o grave, con o sin fiebre. La tuberculosis activa no tratada constituye también una contraindicación general, pero los enfermos tratados de forma adecuada deben ser vacunados. Los procesos respiratorios afebriles no constituyen una contraindicación; los niños que sufren catarros de repetición son los que están más expuestos a adquirir microorganismos y a sufrir una infección frente a la que todavía no han sido protegidos, como el sarampión, la tos ferina o la enfermedad invasora por Hib o MC.

Inmunoglobulinas y vacunas. La administración previa de preparados con gammaglobulina da lugar a una interferencia con la respuesta inmunitaria de las vacunas atenuadas—excepto las de la polio oral, la fiebre tifoidea y la fiebre amarilla—, por lo que la inmunización se ha de retrasar hasta que haya transcurrido *un intervalo de tres a seis meses*, según la vacuna y la dosis de inmunoglobulina recibida, e incluso más tiempo, de 9 a 11 meses, si ésta se ha administrado a dosis altas (2 g/kg), como en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. Durante las dos semanas posteriores a la vacunación con formas atenuadas no se pueden administrar inmunoglobulinas; si no se observa este intervalo se deberá repetir la vacunación, a los tres-seis meses, como se indica en la situación anterior. En algunos casos la administración simultánea de vacuna y de gammaglobulina, generalmente hiperimmune, no ocasiona interferencias sino que está indicada, como en la profilaxis postexposición del tétanos, de las hepatitis A y B y de la rabia. Si la inyección es simultánea se debe hacer con jeringas diferentes y en distintos lugares anatómicos. La inmunización con vacunas de microorganismos inactivados y de toxoides no requiere guardar intervalo con la administración de inmunoglobulinas.

Inmunodeficiencias y vacunaciones. La vacunación con microorganismos atenuados a una persona inmunodeficiente puede producir una multiplicación del agente vacunal, por lo que está contraindicada. Sólo están indicadas las vacunas inactivadas o de toxoides que son inocuas, aunque la respuesta inmunitaria puede ser subóptima. En el paciente que recibe *corticoterapia* las vacunas atenuadas están contraindicadas si las dosis son altas (≥ 2 mg/kg/día o ≥ 20 mg/día en niños de peso superior a 10 kg, de prednisona o su equivalente), hasta que el tratamiento se suspenda o, mejor, hasta dos semanas después. Estas vacunas se pueden administrar si las dosis de corticoides son inferiores o si éstos se aplican en forma tópica (pomadas, colirios). En los enfermos con *asplenia* anatómica o funcional, incluyendo la drepanocitosis, están indicadas las inmunizaciones y, de forma particular, las vacunas conjugadas antineumocócica, anti-Hib y anti-MC (o la nueva vacuna conjugada ACYW135, según las circunstancias epidemiológicas). En el niño que ha recibido un *trasplante de progenitores hematopoyéticos*, es necesario repetir después del mismo las inmunizaciones según unos intervalos de tiempo. El nuevo calendario se puede empezar al mes del trasplante con la vacuna de la hepatitis B y se termina a los dos años del mismo con las vacunas triple vírica y de la varicela, si el enfermo no presenta una enfermedad injerto contra huésped, ni recibe tratamiento inmunosupresor. En los pacientes receptores de un *trasplante de órgano sólido* se procurará siempre la vacunación pretrasplante. Los *niños con infección por el VIH* deben vacunarse contra el sarampión y la varicela a pesar de que su estado de mayor o menor inmunodeficiencia interferirá la respuesta inmunitaria y, por consiguiente, la protección conferida puede ser débil. En situaciones de inmunodepresión grave está contraindicada la vacuna triple vírica (si el porcentaje de linfocitos CD4 es $< 15\%$) y si existe cualquier grado de inmunosupresión no se puede administrar la de la varicela (porcentaje de linfocitos CD4 $< 25\%$).

Trastornos neurológicos y vacunaciones. Las vacunas de la tos ferina, tanto las de células enteras como las acelulares, están contraindicadas cuando el paciente ha presentado una encefalopatía en los siete días posteriores a la administración de una dosis de la misma. En este caso la vacuna DTPe o DTPa se sustituirá por la DT (difícil de disponer en la

actualidad) o la dT. Cuando un niño tiene una enfermedad neurológica evolutiva la vacunación contra la tos ferina también está contraindicada; pero, en los casos de enfermedad neurológica diagnosticada y estable, convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones o de alguna reacción vacunal, se puede administrar la vacuna acelular.

Vacunaciones en el embarazo y la lactancia. Debido al posible riesgo para el embrión y el feto, el embarazo se considera una contraindicación para la inmunización con *vacunas atenuadas* (sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, poliomielitis oral, varicela, BCG, cólera, fiebre tifoidea oral). Las *vacunas inactivadas* pueden administrarse en el embarazo, pero se aconseja no hacerlo durante el primer trimestre. La vacunación antitetánica de la embarazada susceptible está indicada y tiene también una gran efectividad para el RN. La vacuna antigripal está recomendada en la embarazada. En general, se debe valorar siempre el riesgo de la vacunación, de la exposición materna a la infección y el de contraer la enfermedad, tanto para la madre como para el feto. No es necesario tomar ninguna precaución al vacunar con formas atenuadas a los hijos o convivientes de una embarazada. La lactancia no representa contraindicación para las inmunizaciones.

VACUNAS SISTEMÁTICAS

Son las que se aplican a una población y forman parte del calendario vacunal de una comunidad. La evolución y el desarrollo de los calendarios en España en el último siglo ha sido espectacular: un “calendario” con *una sola vacuna, la antivariólica en 1903*, se ha transformado en uno con *12 vacunas en 2005*. Estas 12 vacunas protegen frente a las siguientes enfermedades: difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis, enfermedad invasora por Hib y MC, sarampión, rubéola, parotiditis y varicela y, además, la de la hepatitis A en algunas Comunidades. Además de estas 12 vacunas, *se dispone de dos que no están incluidas*, por el momento, en estos calendarios oficiales: la antineumocócica conjugada heptavalente y la antigripal parenteral, pero que pueden incorporarse a medio plazo. Éstas sólo están indicadas en los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, aunque están disponibles en las farmacias y se pueden prescribir al niño sano; la antineumocócica conjugada es recomendada por la AEP desde el 2003. Estas dos vacunas ya están incluidas en el calendario de Estados Unidos para el niño sano desde el 2001 y 2004, respectivamente.

Vacunas antidiftérica, antitetánica y antitos ferina. Las vacunas *antidiftérica* y *antitetánica* están constituidas por un toxoide, es decir, una toxina modificada por el formol y el calor, *adsorbidos* en hidróxido de aluminio, para incrementar la respuesta inmunitaria. Confiere una inmunidad antitóxica óptima y duradera; una inyección de refuerzo induce la adquisición, nuevamente y en pocos días, de anticuerpos que se sintetizan con rapidez gracias a la memoria inmunitaria. La protección conferida por la vacuna para estas dos infecciones es más duradera que la proporcionada por la misma enfermedad y por eso, después de padecer la difteria o el tétanos, el paciente debe vacunarse. La vacuna de la *tos ferina de células enteras o completas (Pe)* está preparada a partir de microorganismos muertos adsorbidos en hidróxido de aluminio, combinada con las dos anteriores (*vacuna trivalente DTPe o triple bacteriana*). La inmunidad que proporciona la Pe no es tan buena ni duradera como la de la difteria y el tétanos, y además esta vacuna es más reactógena. Desde finales de los noventa se ha sustituido en los países desarrollados por *vacunas acelulares (Pa)* que contienen diversos componentes antigénicos de *B. pertussis* (de uno a cinco o vacunas multicomponentes); las vacunas Pa proporcionan una inmunidad similar a las de células enteras, pero presentan menos reacciones adversas. **Indicaciones:** en la primovacuna y la revacunación, es decir, las dosis de los 18 meses y 3-6 años de edad, pero siempre en niños menores de 7 años. La vacuna acelular también está combinada con la antidiftérica y la antitetánica (*vacuna DTPa*) y la única especialidad disponible en España es tricomponente, ya que contiene toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosas y pertactina, al igual que en las vacunas hexavalente y pentavalente del mismo laboratorio que se utilizan para su administración en la primovacuna y la

primera dosis de recuerdo, respectivamente. En la dosis de los 3-6 años se utiliza la DTPa, ya que la vacuna DTPa-VPI no está disponible en España, y en la de los 13-16 años, la *vacuna dT*, es decir, la antitetánica y la antidiftérica con toxoide diftérico tipo adulto, que contiene una cantidad menor (d), con la finalidad de disminuir la reactividad del toxoide tipo infantil (D), que se presenta a partir de los 7 años de edad.

En el calendario 2005 de la AEP la sexta dosis, a los 13-16 años, se recomienda como *vacuna dTpa*, es decir, la dT combinada con una vacuna acelular de carga antigénica reducida de *B. pertussis* (pa) que, al ser menos reactógena, permite vacunar al adolescente y al adulto, que cada vez tienen más importancia en la epidemiología de la tos ferina. Éstos contraen la enfermedad y son el foco de contagio del lactante que todavía no ha iniciado (edad < 2 meses) o ha completado la primovacuna (< 6 meses). La inmunidad, tanto la natural como la vacunal, disminuye con el tiempo y a los 10-12 años de haber padecido la enfermedad o de haber recibido la última dosis de vacuna, actualmente a los 3-6 años de edad, ha desaparecido y la persona es susceptible. Por eso, es importante vacunar al adolescente y al adulto cada 10 años. Si la vacunación universal del adulto no es posible, hay que inmunizar al menos a los adultos que van a estar en contacto con lactantes menores de 6 meses, como los padres, los abuelos, los cuidadores de guardería y el personal sanitario: “*estrategia del nido*” (Moraga, Campins).

Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. Es ya sistemática en muchos países, desde que se dispone de las vacunas conjugadas, una con la CRM₁₉₇, una mutante no tóxica de la toxina diftérica, y otra con el toxoide tetánico. La vacuna anti-Hib es la última que se ha incorporado, por el momento, al Programa Ampliado de Inmunización (PAI), puesto en marcha por la OMS en 1974, para los países de baja renta. El PAI incluye, además, las vacunas de la tuberculosis, difteria, tétanos y tos ferina (DTP), poliomielitis (VPO) y sarampión monovalente, a las que se añadieron la de la hepatitis B y la fiebre amarilla, ésta en los países donde la enfermedad es endémica. Los cambios epidemiológicos que se han observado en los países en que se vacuna de forma sistemática desde hace años han sido espectaculares, con una desaparición prácticamente total de los casos de enfermedad invasora por Hib. La vacuna no es eficaz en la prevención de la enfermedad invasora producida por otros serotipos capsulados de *H. influenzae*, ni de las enfermedades locales por cepas no capsuladas, como otitis, conjuntivitis y bronquitis.

Está indicada en los niños sanos de edades comprendidas entre 2 y 59 meses, y en los mayores de 5 años pertenecientes a grupos de riesgo. Se administra combinada con las vacunas DTPa, VPI y hepatitis B (en forma de vacuna hexavalente) con la misma pauta que la DTP. Es muy importante mantener la cuarta dosis en el segundo año para que no se incremente el número de casos de enfermedad invasora. Cuando se administran vacunas combinadas que contienen DTPa-Hib se alcanza una menor concentración plasmática de anticuerpos anti-Hib, en comparación con la obtenida tras la administración de ambas vacunas por separado, pero esta interferencia carece de trascendencia clínica.

Vacuna antipoliomielítica. Existen dos vacunas, la inyectable o de virus inactivados (tipo Salk, VPI), y la oral o de virus atenuados (tipo Sabin, VPO), que contienen poliovirus serotipos 1, 2 y 3. Las *diferencias fundamentales* son: 1) la vacuna Salk induce una elevada formación de anticuerpos que impiden que el virus llegue al SNC en la fase de viremia si se produce un contagio ulterior, pero no evita la multiplicación del virus salvaje en el intestino y su difusión a las personas no inmunizadas, al proporcionar una inmunidad mucosal moderada. La vacuna Sabin, en cambio, proporciona una inmunidad local intestinal elevada, a la vez que induce una elevada formación de anticuerpos circulantes tras la replicación del virus en la faringe y el intestino. La vacuna Salk confiere una elevada inmunidad general y una moderada inmunidad local, con lo cual el niño queda protegido contra la enfermedad, pero si se infecta puede convertirse en eliminador del virus salvaje. La vacuna Sabin otorga una elevada inmunidad general y local, y el vacunado deja de ser un peligro potencial para la comunidad porque no tiene capacidad de diseminar la infección, lo cual es importante desde el punto de vista epidemiológico; 2) la inmunogenicidad de las dos vacunas es similar, pero la reactividad es diferente. La de virus atenuados tiene un riesgo, evaluado

en 1 caso por cada 2,4 millones de dosis, de aparición de una poliomyelitis asociada a la vacuna (PAV), principalmente por los serotipos 2-3, que pierden el fenotipo atenuado y adquieren neurovirulencia, debido a mutaciones específicas o a recombinaciones entre los poliovirus vacunales (véase cap. 6.8). La vacuna parenteral, que no tiene el riesgo de producir PAV, se debe utilizar siempre en las personas mayores de 18 años y en los pacientes inmunodeprimidos y en sus contactos.

La vacuna VPI ha sustituido a la VPO en los países donde ya se ha eliminado la enfermedad, con la finalidad de evitar casos de PAV y que dejen de circular poliovirus atenuados, los vacunales, que pueden sufrir mutaciones de neurovirulencia. En España, desde 1989, fecha de declaración de un caso importado, no se han producido más casos de polio salvaje, pero se han presentado cuatro casos de polio vacunal. Desde el año 2004 se utiliza la estrategia de cuatro dosis con vacuna VPI a los 2, 4, 6 y 15-18 meses; en Extremadura se mantiene una quinta dosis a los 3-6 años. En los calendarios de otros países que incluyen sólo cuatro dosis, la última se administra a los 4-6 años.

Vacuna antihepatitis B. La actual contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), obtenido y purificado mediante tecnología de ADN recombinante y adsorbido en hidróxido de aluminio. La infección por el virus de la hepatitis B es universal por lo que la *vacunación sistemática infantil* es muy necesaria. La infección, cuando se adquiere en la infancia, por transmisión vertical en el período neonatal o por transmisión horizontal después, tiene un riesgo elevado de evolucionar a la cronicidad, hasta en el 90% de los infectados, y de presentar complicaciones posteriores como cirrosis y hepatocarcinoma. Existen tres estrategias: 1) vacunación sistemática de todos los RN –en algunos calendarios se inicia la inmunización al mes o a los dos meses de edad–, pero es imprescindible tener un buen cribado de los hijos de madre portadora del virus; 2) vacunación antes de iniciar la adolescencia, momento en que aumenta la exposición a los factores de riesgo de la infección (relaciones sexuales, drogas), y 3) estrategia mixta de vacunación de los RN y preadolescentes hasta que aquéllos cumplan los 12 años. Una opción a considerar es la inmunización con la *vacuna combinada hepatitis A + B*.

Vacuna antimeningocócica C conjugada. Contiene el polisacárido capsular del serogrupo C de *N. meningitidis* conjugado con la CRM₁₉₇, una mutante no tóxica de la toxina diftérica (en dos especialidades), o con toxoide tetánico (en una tercera especialidad), y está incluida en todos los calendarios de España desde septiembre de 2000. A diferencia de la vacuna polisacáridica AC, no conjugada o plana, disponible hasta entonces, es inmunógena y eficaz a partir de los 2 meses de edad y genera memoria inmunitaria al revacunar con vacuna no conjugada. Se ha observado una pérdida de efectividad vacunal con el tiempo en los niños vacunados durante el primer año de vida. Por esto, la AEP ha recomendado en el calendario 2005 administrar una dosis *booster* en el segundo año, además de las dosis del primer año. Recientemente se ha autorizado la pauta de dos dosis en niños menores de 12 meses para las tres especialidades farmacéuticas disponibles.

Vacuna triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis. Estas tres vacunas, que se administran en forma de una vacuna combinada, tienen las características comunes de ser suspensiones de virus atenuados, proporcionar una inmunidad de larga duración y tener la misma edad de vacunación. La respuesta inmune a la vacuna antisarampionosa aparece en la primera semana después de la administración. Por eso, si un niño susceptible contacta con un enfermo, la vacuna, administrada dentro de los tres días siguientes a la exposición, es capaz de impedir la aparición de la enfermedad, a la vez que le inmunizará para el futuro. Eso es debido a que el período de incubación del sarampión es más largo que el de la inmunorrespuesta vacunal, por lo que los anticuerpos inducidos por la vacuna pueden neutralizar el virus salvaje. La utilidad de la vacuna de la rubéola en la profilaxis postexposición es motivo de controversia. La respuesta a la vacuna antiparotídica se inicia pasados 18 días, período que coincide con el de incubación de la enfermedad, por lo que se puede considerar su uso en personas susceptibles, sobre todo en brotes epidémicos. Para conseguir la eliminación de estas enfermedades, en especial el sarampión, se ha adelantado la segunda dosis, desde los 11 años a los 3-6 años

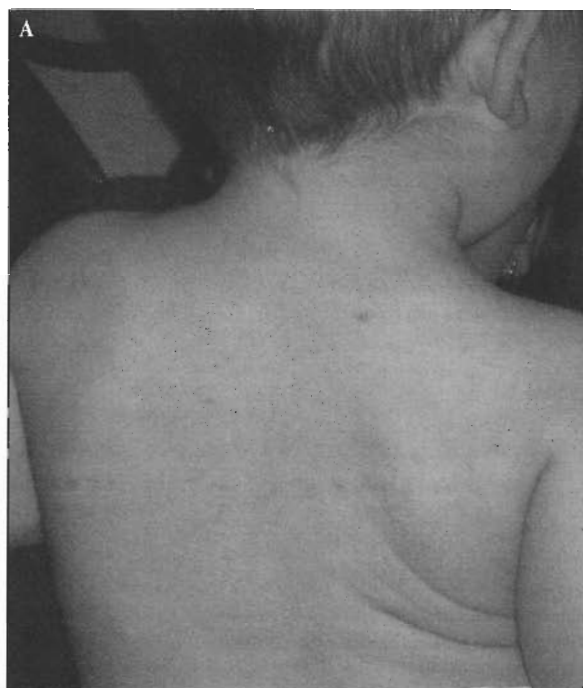


Figura 5.4.2. Varicela modificada y leve en un niño vacunado (A) y varicela en un niño no vacunado (B).

de edad, con el objetivo de disminuir el número de predispuestos en la población; en la actualidad las dos terceras partes de los casos de sarampión afectan a niños menores de 10 años de edad.

Vacuna antivariélica. Las dos especialidades existentes de esta vacuna corresponden a una vacuna de virus atenuados, derivada de la cepa Oka. La eficacia y la efectividad vacunales oscilan entre el 80 y el 95% frente a todas las formas clínicas de la enfermedad, y es superior al 95% para las formas graves. En el resto de casos la vacuna disminuye la expresividad clínica de la varicela, que cursa como una forma leve o atenuada, con pocas lesiones cutáneas (habitualmente menos de 50) y con un predominio de pápulas y un menor número de vesículas, síntomas generales leves y una duración media de la enfermedad menor de cinco días; este cuadro clínico se conoce como varicela modificada o *varicela breakthrough* (Fig. 5.4.2). La vacuna es eficaz en la *profilaxis postexposición* si se administra en el plazo de tres días (hasta cinco días) después del contacto con el virus salvaje, y también reduce el riesgo de herpes zoster, en el paciente inmunocompetente y en el inmunodeprimido. Es una vacuna segura y bien tolerada, y hay que destacar que el 3-5% de los vacunados pueden presentar un exantema papulovesicular posvacunal, de intensidad leve, con una mediana de cinco lesiones, que aparece entre el séptimo y el día 30 después de la vacunación, y que se localiza alrededor del punto de la inyección, aunque con menos frecuencia se puede extender a la extremidad y también generalizarse.

La vacuna está *indicada* a partir de los 12 meses de edad y se administra por vía SC en dosis única pero, a partir de 13 años, la pauta es de dos dosis, separadas por un intervalo de 4-8 semanas. En la actualidad se discute la necesidad de una segunda dosis en los niños menores de 13 años. La comercialización de la vacuna tetra vírica, es decir, la triple vírica combinada con la de la varicela, facilitará su inclusión en los calendarios de vacunaciones sistemáticas y con una pauta de dos dosis, como la triple vírica. La vacuna está recomendada por la AEP desde el calendario 2001-2002, a los 12-18 meses y también a partir de esta edad y en el adulto, en los susceptibles. En el calendario 2005 del SNS se ha incorporado en los preadolescentes y adolescentes susceptibles, de edades comprendidas entre 10 y 14 años.

Vacuna antihepatitis A. Contiene el virus de la hepatitis A inactivado con formaldehído y está adsorbida en hidróxido de aluminio. Forma parte de algunos calendarios como *vacuna combinada antihepatitis A + B* a los 12 años de edad o como vacuna monovalente en el segundo año de vida. Se recomienda en la actualidad a los niños viajeros a zonas endé-

micas de hepatitis A, los pacientes con hepatopatías crónicas, los receptores de hemoderivados, al personal de guarderías y, en general, a los que pertenecen a grupos de riesgo. Puede administrarse junto con la inmunoglobulina polivalente en la profilaxis postexposición. La posología de la forma monovalente es una dosis y otra de recuerdo entre 6 y 12 meses después. Si se utiliza la vacuna combinada antihepatitis A + B hay que administrar tres dosis (0, 1, 6 meses).

Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. La autorización en febrero de 2000 en Estados Unidos de la primera vacuna antineumocócica conjugada, una heptavalente, para su uso en lactantes y niños menores de 5 años, inauguró el grupo de vacunas de segunda generación frente a *S. pneumoniae*, después de la obtención de varias polisacáridicas no conjugadas, que había culminado en 1983 con la autorización de la vacuna 23-valente. Ésta tiene unas indicaciones concretas y una efectividad elevada en los adultos mayores de 65 años y en los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora, a partir de los 2 años de edad. La vacuna conjugada heptavalente se comercializó en España en junio de 2001, y es segura, inmunógena y eficaz, en los mayores de 2 meses de edad y también induce memoria inmunitaria e inmunidad de mucosas, como sus homólogas frente a Hib y MC. La vacuna conjugada heptavalente tiene una *eficacia elevada para la prevención de la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna* (97,4%). El impacto de la vacunación en Estados Unidos, donde se incluyó en el calendario 2001, se ha valorado en varios estudios, que muestran una disminución importante de la incidencia de la enfermedad invasora en los niños menores de 2 años pero también en los niños mayores y los adultos. La disminución en la población adulta es consecuencia de la inmunidad de grupo que induce la vacuna, originada por la reducción del número de portadores nasofaríngeos (efecto indirecto). No obstante, se está observando un aumento de la colonización por serotipos no vacunales, es decir, un *reemplazo* de serotipos, cuando se compara con los niños no vacunados, y también un incremento de los casos de enfermedad invasora por serotipos no vacunales, aunque éstos son menos resistentes a los antibióticos. La AEP recomendó esta vacuna en octubre 2002, y la incluyó en el calendario 2003 para los niños sanos menores de 2 años y, además, para los niños menores de 5 años con factores de riesgo. Por el momento, es necesario continuar con la vigilancia epidemiológica de los serotipos que causan enfermedad invasora y con los estudios de eficiencia vacunal para determinar su posible inclusión en los calendarios de los programas de salud pública. El futuro de la inmunización antineumocócica es la obtención de vacunas que incluyan más serotipos en su composición (actual-

mente hay en investigación vacunas de hasta 13-valentes) y lo ideal sería conseguir vacunas de proteínas comunes de neumococo, que permitirían inmunizar contra la mayoría de los serotipos.

Vacuna antigripal. Vacuna inactivada trivalente que contiene dos serotipos A y uno B del virus *Influenza*, obtenida a partir de cultivos en huevo embrionado. La OMS indica cada año la composición según las cepas circulantes de la temporada. Existen los siguientes tipos de vacunas: de virus enteros o completos, de virus fraccionados, de subunidades o antígenos de superficie, de subunidades adyuvadas y de subunidades virosómicas. *Indicaciones:* niños con enfermedades crónicas que se asocian a un mayor riesgo de complicaciones de la gripe, pacientes en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y contactos de personas de alto riesgo que no puedan ser vacunadas o responder adecuadamente a la vacunación. En los lactantes y los niños hay que utilizar vacunas de virus fraccionados o de subunidades. *Contraindicaciones:* lactantes menores de 6 meses y pacientes con alergia a la proteína del huevo o a alguno de los componentes de la vacuna. *Dosis:* 0,25 mL, en niños de 6 a 35 meses, y 0,5 mL, en pacientes de ≥ 3 años, por vía IM; se administrará una dosis anual, excepto en los niños menores de 9 años que deben recibir 2 dosis, separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas, sólo cuando se vacunan por primera vez.

Los niños presentan las tasas de ataque de gripe más altas en los períodos epidémicos y, además, los menores de 2 años tienen una tasa elevada de hospitalización. Por esto, en Estados Unidos la vacuna antigripal inactivada parenteral se ha incluido en el calendario de vacunaciones sistemáticas en julio de 2004 para *niños sanos de 6 a 23 meses de edad* desde la temporada gripal 2004-2005 y siguen, además, las indicaciones en los niños mayores de 6 meses pertenecientes a grupos de riesgo.

El futuro de la inmunización antigripal es la *vacuna por vía intranasal* comercializada en Estados Unidos desde 2003, pero autorizada solamente, por el momento, para su uso en personas inmunocompetentes y sin enfermedades de base, y de edad comprendida entre 5 y 49 años, de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos presentados para su aprobación. La posibilidad de administrar esta vacuna anual por vía intranasal evitaría un pinchazo y, por tanto, facilitaría su inclusión en el calendario de vacunaciones sistemáticas del niño sano.

VACUNAS NO SISTEMÁTICAS

Son las que no forman parte de los calendarios incluidos en los programas de salud pública, como sucede con las vacunas sistemáticas, pero que se encuentran *disponibles para situaciones especiales*. Algunas están comercializadas en España y otras se obtienen a través de la División de Medicamentos Extranjeros y los Servicios de Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se pueden establecer tres grupos de situaciones especiales o de indicaciones:

Viajes a zonas endémicas o epidémicas: vacunas del niño viajero. Se incluyen en este grupo, además de las inmunizaciones sistemáticas del calendario del niño sano, las siguientes vacunas: cólera, encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas, encefalitis japonesa, enfermedad de Lyme, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A, meningococo conjugada ACYW135 (la C ya forma parte del calendario, pero no existe la AYW135 conjugada), rabia y tuberculosis.

Factores de riesgo individual. En algunas circunstancias, como son la edad y el padecimiento de enfermedades crónicas, hay que considerar, además de las inmunizaciones sistemáticas que no estén contraindicadas por la enfermedad de base, las siguientes vacunas: antigripal, antineumocócica conjugada heptavalente y 23-valente, antihepatitis A y antivaricela.

Riesgo epidémico. Se dispone de las siguientes vacunas: cólera, fiebre tifoidea y meningococo conjugada ACYW135 (la C ya forma parte del calendario, pero no existe la AYW135 conjugada). Para situaciones excepcionales derivadas de ataques de bioterrorismo pueden estar disponibles las vacunas frente al carbunco, la peste y la viruela, y la antitoxina o suero antibotulínico.

Cuadro 5.4.4. Nuevas vacunas

Comercializadas en otros países

- Hepatitis A-fiebre tifoidea
- Antigripal trivalente intranasal
- Antirrotavirus monovalente
- Antimeningocócicas: no conjugada ACW135, conjugada ACYW135
- DTPa-VPI
- dTpa-VPI
- dT-VPI
- dTpa (*B. pertussis* de 5 componentes)
- Polio oral monovalente tipo 1 y tipo 3
- Carbunco
- Peste
- Enfermedad de Lyme
- Encefalitis centroeuropea
- Encefalitis japonesa
- Antirrábica
- Antiamarílica
- Antivaricela
- Tetravírica

En investigación

- Antirrotavirus pentavalente
- Virus del papiloma humano: bivalente y tetravalente
- Hib-Men C conjugadas
- Antineumocócicas conjugadas: 10 y 13-valentes
- Antimeningocócicas: B (“a la carta” y otras), conjugadas A, AC
- Vacuna “de la meningitis”: Hib-meningococo-neumococo conjugadas
- Virus del herpes simple tipos 1 y 2
- Citomegalovirus
- Virus respiratorio sincitial
- Virus parainfluenza
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Antimaláricas (RTS, S/ASO2A y otras)
- Otras: *S. agalactiae*, *S. aureus*, *H. influenzae* no serotipables, *H. pylori*, *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella*, hepatitis C, VIH, BCG y nuevas vacunas para la tuberculosis, dengue, antigripal en cultivos celulares
- Vacunas terapéuticas
- Vacunas para enfermedades no infecciosas

VACUNAS DEL FUTURO

Se investiga en la obtención de inmunógenos capaces de prevenir un mayor número de infecciones. Por un lado, se utilizan nuevas técnicas para obtener sustancias inmunógenas más eficaces y menos reactógenas, y también se dirigen no sólo a la profilaxis, sino a la terapéutica, de enfermedades infecciosas y no infecciosas (Cuadro 5.4.2).

En el apartado de nuevas vacunas hay que considerar un grupo que incluye vacunas que ya están comercializadas en otros países y otro, con vacunas que están en investigación (Cuadro 5.4.4). En el primer grupo hay que destacar la antigripal inhalada, la antirrotavirus monovalente, la antimeningocócica conjugada tetravalente (ACYW135) y la tetra vírica, o combinación de triple vírica y varicela. En el segundo grupo la vacuna frente al virus del papiloma humano, una inmunización para la prevención del cáncer de cérvix, en la preadolescente y en la mujer adulta.

CALENDARIOS DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS

Un programa de vacunaciones sistemáticas tiene por objeto proteger a la población de un país o de una zona geográfica frente a las infecciones prevalentes, si se dispone de una vacuna segura, inmunógena, eficaz, efectiva y eficiente. Los *calendarios de vacunaciones sistemáticas* se deben actualizar según los cambios epidemiológicos que se producen y la disponibilidad de nuevas vacunas. Por ello, un calendario nunca es definitivo, sino que se encuentra en proceso de actualización permanente, en razón del progreso científico en la obtención de nuevas vacunas, del descubrimiento de enfermedades, de la eliminación o del resurgimiento

VACUNAS	EDAD									
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	24 meses	3-6 años	11-12 años	13-16 años
Hepatitis B ¹ (madres HBsAg neg.)	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria, tétanos, tos ferina ⁵		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa ¹²
Polio ⁶		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>H. influenzae</i> tipo b ⁷		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁸		MC	MC	MC ⁸	MC					
Sarampión, rubéola, parotiditis ⁹					TV			TV		
Varicela ¹⁰					Var					
Neumococo ¹¹		Pn7v	Pn7v	Pn7v	Pn7v					

¹Se pueden emplear dos pautas de vacunación: a) con inicio al nacimiento y continuación a los 2 y 6 meses de edad; b) con inicio a los 2 meses y continuación a los 4 y 6 meses. Los hijos de madres HBsAg(+) deben recibir una dosis de vacuna junto con 0,5 mL de gammaglobulina antihepatitis B en sitios anatómicos diferentes y dentro de las primeras 12 h de vida. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera, a los 6 meses. En caso de desconocimiento del HBsAg de la madre deberá administrarse la vacuna al nacimiento e investigarlo para que, si es positivo, pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida. ²Pauta 0-2-6 meses de vacuna frente a hepatitis B. ³Pauta 2-4-6 meses de vacuna frente a hepatitis B. ⁴Vacunación a los niños de 11-12 años pertenecientes a cohortes no vacunadas en el primer año de vida. Se empleará la pauta 0-1-6 meses. ⁵Difteria, tétanos y *pertussis* acelular en todas las dosis; administrar la quinta dosis a los 6 años. ⁶Polio inactivada en todas las dosis; bastan cuatro dosis. ⁷Vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b. ⁸Vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* C. Los últimos datos epidemiológicos aconsejan administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, independientemente de las dosis recibidas en la primovacuna, ésta se puede realizar con dos dosis de Neis Vac-C[®] o con tres dosis de Meningitec[®] o de Menjugate[®]. Se aconseja extender la vacunación a adolescentes y adultos jóvenes. ⁹Sarampión, rubéola y parotiditis: triple vírica (TV). La segunda dosis se administrará al inicio de la escolarización. En aquellos casos en que no se haya recibido la segunda dosis, se completará el esquema en la visita de los 11-12 años. ¹⁰Varicela: el CAV recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-15 meses. A partir de esa edad, vacunación selectiva de niños susceptibles. Se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años, en los que se deberán administrar dos dosis separadas por 4-8 semanas. ¹¹Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. ¹²Vacunación a los 13 años con vacuna difteria, tétanos y *pertussis* de adultos (baja carga antigénica) (dTpa) con el fin de prolongar la inmunidad frente a estos antígenos; administrar una dosis cada 10 años en la edad adulta.

*2 dosis para las 3 especialidades según las últimas fichas técnicas.

de algunas infecciones y de los recursos económicos de la organización sanitaria. La introducción de estos programas ha producido una disminución espectacular de la incidencia de las enfermedades prevenibles por vacunas, y su impacto en la salud pública se basa en conseguir y mantener coberturas vacunales elevadas. En este sentido, España es un país modélico por sus coberturas, dentro de una Europa en la que, en los últimos decenios, por diferentes motivos, los porcentajes de vacunaciones han disminuido en algunos países.

Coberturas vacunales. El cociente entre el número de niños a los que se les administra una vacuna y el de niños que deberían ser vacunados es la cobertura vacunal. Los sistemas de vigilancia de las coberturas pueden ser nominales, numéricos, por encuestas periódicas o por la revisión de historias clínicas. Los indicadores de las coberturas permiten el seguimiento de los programas de vacunaciones y la evaluación periódica de las políticas vacunales. En España se han alcanzado y mantenido coberturas vacunales elevadas en la última década. Su evolución, según los datos del Instituto de Salud Carlos III, ha sido la siguiente:

1. Vacuna DTP, expresada como el porcentaje de niños menores de un año que han recibido 3 dosis: del 87,4% (1993) al 98,2% (2003).
2. Vacuna antipoliomielítica, expresada como el porcentaje de niños menores de un año que han recibido 3 dosis: del 87,9% (1993) al 98,5% (2003).
3. Vacunas DTP y polio, expresadas como el porcentaje de niños de entre 1 y 2 años que han recibido la primera dosis de recuerdo: 95,8% y 96%, respectivamente (2003).
4. Vacunas conjugadas Hib y MC, expresadas como el porcentaje de niños menores de un año que han recibido 3 dosis: 98,1 y 97,6%, respectivamente (2003).
5. Vacuna triple vírica, expresada como el porcentaje de niños mayores de un año y menores de dos años que han recibido la primera dosis: del 90% (1993) al 97,7% (2003). La cobertura para la segunda dosis fue del 91,2% (2003).

6. Vacuna hepatitis B, expresada como el porcentaje de niños que han recibido tres dosis en: a) niños menores de un año: 97,6% (2003), y b) adolescentes: 81,1% (correspondiente al curso escolar 2002-2003).
7. Vacunas comercializadas que no están incluidas en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas: antivárica y antineumocócica conjugada heptavalente. Aunque no se dispone de datos oficiales, su uso se ha incrementado desde su comercialización y las coberturas están, probablemente, alrededor del 40%.

Calendarios vacunales en España. El calendario más difundido entre los pediatras es el que elabora el *Comité Asesor de Vacunas de la AEP*. El calendario 2005 presenta dos cambios en relación al 2004: se añade un *booster* de vacuna MC conjugada en el segundo año de vida y se sustituye la vacuna dT de los 13-16 años por la dTpa (Cuadro 5.4.5). Figuran además las recomendaciones de la vacunación con la antineumocócica conjugada heptavalente (3 dosis el primer año y una de recuerdo en el segundo) y con la antivárica a partir de los 12 meses. Se continúa recomendando la vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses de edad en la primovacuna y la pentavalente, en la dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

El calendario de vacunaciones sistemáticas está sometido a las condiciones cambiantes de cada niño, como ocurre cuando no se han iniciado las inmunizaciones a la edad recomendada, es decir, el niño no vacunado o el niño insuficientemente inmunizado. En estos casos hay que aplicar los llamados *calendarios acelerados*, como los que se indican en el Cuadro 5.4.6, a modo de pautas orientadoras. Siempre hay que tener en cuenta que una dosis vacunal puesta es una dosis válida y que, por tanto, nunca hay que reiniciar pautas, ni repetir dosis. Estos puntos forman parte del "*decálogo vacunal*", que debe presidir siempre la administración de vacunas en la práctica clínica (Cuadro 5.4.7).

El Sistema Nacional de Salud consensúa las recomendaciones anuales. El último calendario fue aprobado el 2 de marzo de 2005 (Cuadro 5.4.8) y presenta los siguientes cambios en relación al 2004: 1) vacunación difteria-tétanos-tos ferina: en las tres primeras dosis se indica DTPc/a,

Cuadro 5.4.6. Calendarios acelerados para niños no vacunados o insuficientemente vacunados**Lactantes menores de 15 meses**

Primera visita	DTPa, VPI, VHB, Hib ¹ , MCC ²
A 1 mes de la primera visita	DTPa, VPI, VHB, Hib, MCC
A 1 mes de la segunda visita	DTPa, VPI
A los 12 meses de la tercera visita	DTPa, VPI, VHB, Hib

Niños entre 15 meses y 4 años

Primera visita	DTPa, VPI, Hib, SRP, MCC
A 1 mes de la primera visita	DTPa, VPI
A 1 mes de la segunda visita	DTPa, VPI
A los 12 meses de la tercera visita	DTPa, VPI
A los 3-4 años de edad	SRP

Niños entre 5 y 6 años

Primera visita	DTPa, VPI, SRP, MCC
A 1 mes de la primera visita	DTPa, VPI, SRP
A 1 mes de la segunda visita	DTPa, VPI
A los 12 meses de la tercera visita	DTPa, VPI

Niños/adolescentes entre 7 y 18 años

Primera visita	dT, VPI, SRP, MCC
A 1 mes de la primera visita	dT, VPI, SRP
A los 6-12 meses de la segunda visita	dT, VPI
A los 10-14 años de edad	Varicela (2 dosis en ≥ 13 años) ³
A los 11 años de edad	VHB ⁴ (VHB-VHA en Cataluña) (3 dosis)
A los 13-16 años y cada 10 años	dT (o dTpa en Ceuta)

¹Vacuna Hib: el número de dosis varía con la edad del inicio de la vacunación, < 7 meses: 4 dosis; 7-11 meses: 3 dosis; 12-14 meses: 2 dosis; ≥ 15 meses: 1 dosis.

²Vacuna MCC: el número de dosis varía con la edad del inicio de la vacunación: < 12 meses: 2 dosis; ≥ 12 meses: 1 dosis. Se discute la necesidad de un *booster* en el segundo año de vida.

³Vacuna de la varicela: cada CC.AA. decidirá la edad de aplicación dentro de esta franja de 10-14 años.

⁴En las CC.AA. que no incluyan la vacuna de la hepatitis B como rescate a los 11 años, se puede administrar en las tres primeras visitas junto con la DTPa o la dT y la VPI. La vacuna de la hepatitis A figura en los calendarios de Ceuta y Melilla, en el segundo año de vida.

es decir, se puede utilizar indistintamente la vacuna de célula completa o la acelular; en la 4ª y 5ª dosis sólo se contempla la DTPa, aunque la última dosis sigue siendo opcional y se puede administrar la DTPa o la dT; y a los 14-16 años se indica la dT; 2) la opcionalidad de la 4ª dosis de la vacuna frente a Hib se ha suprimido y se vuelve a la estrategia de cuatro dosis; y 3) la vacuna de la varicela se incorpora a los 10-14 años, en personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad.

Cuadro 5.4.7. Decálogo vacunal

1. Los calendarios acelerados son pautas orientadoras
2. Una dosis puesta de una vacuna es una dosis válida
3. No hay que reiniciar pautas vacunales, ni repetir dosis
4. La administración simultánea de vacunas es posible en muchas ocasiones
5. Hay que procurar utilizar vacunas combinadas
6. Existe una edad mínima de administración para cada dosis de una vacuna
7. No hay intervalos máximos entre las dosis de las vacunas
8. Existe un intervalo mínimo entre las dosis para cada vacuna
9. El intercambio de vacunas de diferentes fabricantes es posible
10. Sólo se deben considerar las verdaderas contraindicaciones de las vacunas

Nota. España dispone de 19 calendarios en las 17 Comunidades Autónomas (CC.AA.) y las 2 Ciudades Autónomas (Ceuta y Melilla), con algunas diferencias: a) Vacunas del calendario. La vacuna BCG está incluida en una CC.AA. (País Vasco), la DTPa está en todas las CC.AA. menos en Baleares, la vacuna de la hepatitis A está solamente en Ceuta, Melilla y Cataluña, y las vacunas antivaricela y dTpa en el adolescente se han incorporado en Navarra y Ceuta, respectivamente. En el calendario del adulto hay que destacar que la vacuna antineumocócica 23-valente se ha empezado a incluir en alguna CC.AA. b) Número de dosis de las vacunas. Según el calendario del Consejo Interterritorial del SNS la 5ª dosis de DTPa es opcional. Para la VPI se indican 5 dosis en Extremadura frente a 4 en el resto de CC.AA., y en la pauta de la MC conjugada se utilizan 2 ó 3 dosis según la especialidad disponible. c) Estrategia vacunal. Existen pequeñas diferencias en la edad de aplicación de las vacunas siguientes: hepatitis B, hepatitis A, triple vírica y dosis de recuerdo de la DTPa y la dT.

EPÍLOGO

Las vacunas continúan siendo, dos siglos después del descubrimiento por Jenner de la vacuna antivariólica, uno de los pilares de la medicina preventiva; algunos movimientos minoritarios antivacunas no pueden ensombrecer unos logros tan excepcionales para la humanidad, como los conseguidos con las vacunaciones. La pediatría ha sido y es la gran impulsora de las vacunaciones. El futuro de la vacunología es muy prometedora, en cuanto permite contemplar la erradicación de algunas enfermedades infecciosas y sus posibles consecuencias, como el cáncer (infecciones por el virus de la hepatitis B y por papiloma virus).

Cuadro 5.4.8. Calendario vacunal del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (2005)

VACUNAS	EDAD													
	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años
Poliomielitis	VPI1	VPI2	VPI3			VPI4 ^(a)								
Difteria, tétanos, tos ferina	DTPc/a 1	DTPc/a 2	DTPc/a 3			DTPa4			DTPa5 o DT					Td
<i>H. influenzae</i> tipo b	Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión, rubéola, parotiditis					TV1				TV2 ^(b)					
Hepatitis B														
	HB 3 dosis 0; 1-2; 6 meses													
Meningitis meningocócica C	1	2	3 ^{(c)*}											
Varicela														VVZ ^(d)

DTPc: DTP de células completas. DTPa: DTP acelular. ^(a)Se puede contemplar la posibilidad de una quinta dosis que, en caso de que se estime necesario, será administrada entre los 4 y 6 años de edad. ^(b)Niños no vacunados en este rango de edad recibirán la segunda dosis entre los 11 y 13 años. ^(c)Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis (2 y 4 meses). ^(d)Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad, siguiendo indicaciones de la ficha técnica.

*2 dosis para las 3 especialidades según las últimas fichas técnicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ et al. Efficacy of the RTS, S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1411-20.
- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Campins Martí M, Moraga Llop FA. Vacunas 1997. Vacunas 1998. Vacunas 1999. Vacunas 2000. Vacunas 2001. Vacunas 2002. Vacunas 2003. Vacunas 2004. Vacunas 2005. Barcelona: Prous Science, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 y 2005.
- Campins Martí M, Moraga Llop FA. ¿Vacunas? 100 Preguntas más frecuentes. Madrid: Editores Médicos, 2002.
- Campins Martí M, Moraga Llop FA. ¿Vacunas? 100 Preguntas más frecuentes. 2º Libro: 100 nuevas preguntas. Madrid: Editores Médicos, 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 8ª ed. Atlanta: 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51 (No. RR-2): 1-35.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en Pediatría 2005. Madrid: Marco Gráfico Imprenta, 2005.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 158-60.
- Comité Organizador del sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus. Rotavirus y vacunas contra el Rotavirus. Washington: Instituto de Vacunas Albert B. Sabin, 2005.
- De Aristegui Fernández J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004.
- De Juanes JR, Arrazola P. Viajes internacionales. Recomendaciones generales y vacunas. 2ª ed. Madrid: Marco Gráfico Imprenta, 2005.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
- Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 18ª ed. Washington: American Public Health Association, 2004.
- Llorens J, Moraga Llop FA, Cruz Hernández M. Profilaxis antiinfecciosa. Vacunaciones. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 375. (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Moraga Llop FA, Borque Andrés C, Campins Martí M et al. Vaccines Newsletter. Barcelona: Prous Science, 1997-2005.
- Moraga Llop FA. II centenario de la vacuna de la viruela en España: La Real Expedición Filantrópica de la vacuna de Balmis. *Vacunas* 2003; 4: 49-52.
- Moraga Llop FA, Cruz Hernández M. Profilaxis antiinfecciosa. Vacunaciones. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 185.
- Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones. Madrid: Marco Gráfico, 2002.
- Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Salleras L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
- Santos JJ (ed). Prospects for a new rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S147-S182.

5.5 Infecciones nosocomiales

M. Campins, F.A. Moraga-Llop, A. Gallart-Catalá

Las infecciones nosocomiales (IN) son un importante problema de salud pública por su morbilidad y mortalidad elevadas. La palabra "nosocomial" proviene de las palabras griegas *nosos*, que significa enfermedad, y *komein*, cuidar, y dio lugar al vocablo latino *nosocomium* u hospital. Las infecciones nosocomiales u hospitalarias son, por tanto, las que se desarrollan durante la hospitalización del paciente y que no están presentes ni en período de incubación en el momento del ingreso. Una excepción a esta regla son las infecciones existentes al ingreso, pero relacionadas con hospitalizaciones previas. Los avances en terapéutica, como la quimioterapia antineoplásica, los trasplantes y la mayor supervivencia de los grandes prematuros, entre otros aspectos, han hecho que se incremente la proporción de niños ingresados que presentan una situación de inmunodeficiencia (véase cap. 5.6). Además, los procesos infecciosos continúan siendo una de las principales causas de ingreso en los hospitales pediátricos, y la ubicación de los niños en la misma sala de hospitalización, sin la adopción de medidas adecuadas de aislamiento, puede facilitar la transmisión de las infecciones: un aspecto particular de la epidemiología de las IN en pediatría, lo mismo que sus hábitos de comportamiento. Así, es frecuente en los niños pequeños la introducción de las manos u objetos en la boca, la incontinencia fecal y la ausencia de hábitos higiénicos personales, que favorecen la transmisión de infecciones, siendo el contacto estrecho entre ellos inevitable, a menos que se adopten medidas estrictas de aislamiento.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La bibliografía médica de los siglos XVIII y XIX contiene descripciones de infecciones de heridas que alcanzaban a más del 50% de los enfermos. La mortalidad postamputación era del 60% y la fiebre puer-

peral era frecuente. Frank formula ya, magistralmente, el problema: "¿Puede haber mayor contradicción que una enfermedad adquirida en un hospital? ¡Una enfermedad que sólo puede ser contraída en el lugar donde se espera acabar con la que se tiene! Y, sin embargo, esta es la consecuencia de los grandes hospitales, que no pueden hacerse saludables ni con nuestros mayores esfuerzos". La figura más importante es Semmelweis, que estableció la importancia del lavado de manos para el control de la fiebre puerperal, infección de elevada letalidad en el siglo pasado. No debe olvidarse tampoco a la enfermera Nightingale que en 1863 publicó el libro "Notes on Hospitals", donde sugería la relación directa existente entre las condiciones higiénicas de un hospital y las complicaciones postquirúrgicas. En 1867, mientras Simpson documentaba el riesgo de los procedimientos quirúrgicos en los grandes hospitales, Lister los corregía, aportando nuevos avances en microbiología y emitiendo hipótesis de cómo se infectaban las heridas quirúrgicas. Pronto los cirujanos empezaron a adoptar los métodos de Lister, pero sólo en 1910 el uso de instrumental estéril, guantes, mascarillas y batas se implantó en los grandes hospitales. El problema de las infecciones quirúrgicas se redujo notablemente y los datos disponibles de aquella época ya apuntan que en cirugía electiva y limpia la tasa de infección no debía superar al 2-5%. El resto de las infecciones hospitalarias permaneció ignorado hasta este momento. Una única excepción es el estudio de Cuthbert Dukes en 1929 sobre las infecciones urinarias asociadas al catéter.

La introducción de los antibióticos supuso un paso decisivo en el control de las infecciones. La cirugía entró en lo que podía llamarse su edad de oro y se empezaron a utilizar los antiinfecciosos con finalidad profiláctica ante ciertas técnicas quirúrgicas. Hasta aquellos momentos, muchos de los conceptos y expectativas para la prevención de las IN se aplicaban desde una perspectiva individual, pero no existían grupos bien constituidos a nivel del hospital que desarrollaran actividades de control de la infección. A mitad de la década de los 1950 muchos hospitales se vieron implicados en importantes epidemias de infecciones nosocomiales por estafilococos, especialmente en unidades quirúrgicas y pediátricas. Esta pandemia dio lugar al verdadero desarrollo de la epidemiología hospitalaria, creándose *Comités para el Control de la Infección*. A mitad de la década de los 1960, la incidencia de infecciones estafilocócicas empezó a declinar, pero la introducción de nuevas tecnologías y el mayor uso de antibióticos dieron lugar a la aparición de nuevos tipos de infec-

Cuadro 5.5.1. Principales estudios sobre infecciones nosocomiales en pediatría

Autor	País	Año	Infecciones nosocomiales (%)
McKhann CF	EE.UU.	1938	12,6
Roy TE	Canadá	1962	6,5
McNamara MJ	EE.UU.	1967	5,3
Cooper RG	EE.UU.	1970	2,8
Gardner P	EE.UU.	1972	4,6
Hovig B	Noruega	1979	7,0
Valenti WM	EE.UU.	1980	2,3
Meers PD	Inglaterra	1980	4,1
Wenzel RP	EE.UU.	1981	4,7
Moro ML	Italia	1983	6,3
Welliver RC	EE.UU.	1984	4,1
Horan TC	EE.UU.	1984	1,3
Sramová H	Checoslovaquia	1984	6,1
Mayon-White RT	Europa	1983-1985	8,7
Ford-Jones EL	Canadá	1984-1987	6,0
Danchaiwijitr S	Tailandia	1988	15,6
Campins M	España	1990	8,4
Zaidi M	México	1990	17,9
Raymond J	Europa	1996	2,5

ciones producidas por microorganismos oportunistas, tales como bacterias gramnegativas, hongos y parásitos. Uno de los estudios que ha causado más impacto en estos últimos años ha sido el *Proyecto SENIC* (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) puesto en marcha por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 1974 para evaluar la efectividad de los programas de control de la infección. Al principio de los 1980 se produjo la consolidación de las experiencias de la década anterior. Los CDC elaboraron una serie de pautas para los hospitales que incluyen recomendaciones para el control de cada tipo de IN, que son seguidas por la mayoría de hospitales.

FRECUENCIA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Estudios de *prevalencia* realizados en diversos países indican que uno de cada diez pacientes adquieren una infección durante su hospitalización, y que la *incidencia* de infección se sitúa entre el 3 y el 5%. Según datos del *National Nosocomial Infection Surveillance Study* (NNIS), el 1% de todas las IN causan la muerte y el 3% contribuyen a ella. No existe una base de datos sobre IN referida a pacientes pediátricos por lo que, generalmente, se utilizan como punto de comparación estudios llevados a cabo en hospitales concretos o los datos procedentes de los pacientes pediátricos incluidos en el NNIS. Las tasas de infección de estos estudios oscilan entre 1,2 y 10,3 infecciones por cada 100 altas, siendo las cifras superiores si se trata de hospitales pediátricos (tasas entre 2,8 y 10,3) que de hospitales generales que tienen servicios pediátricos (tasas entre 1,2 y 5,5). Datos recientes de IN en hospitales pediátricos indican que las cifras oscilan entre 1 y 15,6 infecciones por cada 100 admisiones. En el Cuadro 5.5.1 se indican los principales estudios publicados que hacen referencia a estas infecciones en pacientes pediátricos. Debe tenerse en cuenta que las tasas pueden variar dependiendo del *tipo* de hospital, de la metodología y de la vigilancia utilizada, así como de los criterios diagnósticos utilizados.

Las tasas de infección se hallan muy correlacionadas con la *edad del paciente*, la *duración de la hospitalización* y el *servicio o área de asistencia*. La relación entre estancia y probabilidad de infección se mantiene en todas las áreas del hospital. Así, el estudio efectuado por Milliken y cols. en una UCI pediátrica demostró las siguientes tasas de infección: 1,2% en pacientes con 1 a 6 días de hospitalización, 3,4% para los de 7 a 13 días, 10,9% para los de 14 a 20 días, 27,3% para los de 21 a 28 días, 48% para los de 29 a 34 días y 52,2% para los de 35 o más días. La edad del paciente y la duración de la hospitalización podrían explicar, en parte,

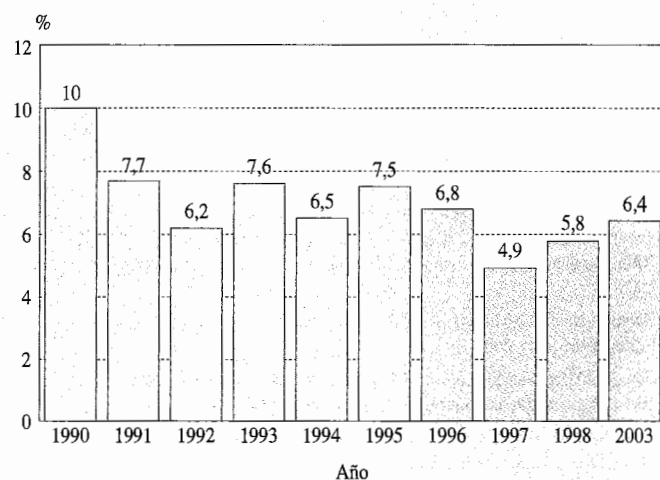


Figura 5.5.1. Prevalencia de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos (EPINE, 1990-2003).

las diferencias en los porcentajes de infección que se observan entre diversos servicios o subespecialidades pediátricas. Las áreas de mayor riesgo son las UCI, tanto las neonatales, como las pediátricas. Esta circunstancia es explicable por el hecho de que en estos servicios se atiende a pacientes graves, con estancias prolongadas y sometidos a múltiples instrumentaciones. Entre los pacientes quirúrgicos, los intervenidos de neurocirugía o de cirugía cardiovascular son los de mayor riesgo, y en los servicios médicos, aquellos en los que se atiende a pacientes inmunodeprimidos u oncohematológicos.

Prevalencia en España. La puesta en marcha en 1990 del *Proyecto EPINE* (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España) ha permitido conocer la importancia y la evolución de las IN en nuestro medio, así como el impacto de los factores de riesgo asociados a las mismas. El Proyecto EPINE consiste en un estudio multicéntrico transversal que se realiza con periodicidad anual en una muestra representativa de entre 125 y 214 hospitales de enfermos agudos, con un protocolo estandarizado común, y en el que se siguen los criterios de los CDC para la definición de cada tipo de infección nosocomial. La media anual de pacientes pediátricos incluidos en los estudios del período 1990-2003 ha sido de 4.000 pacientes. La prevalencia de IN ha presentado una tendencia significativa al descenso a lo largo de los años, desde un 10% (IC95%: 7,6-9,3) en 1990 a un 6,4% (IC95%: 4,8-6,2) en 2003 ($p < 0,0001$) (Fig. 5.5.1). Las áreas de mayor prevalencia son las UCI pediátricas, seguidas de los servicios de quemados y hematología (Cuadro 5.5.2). La relativa baja prevalencia de infecciones en los servicios de neonatología detectada en el EPINE en comparación con otros estudios se debe a que en el primero se incluyen todos los pacientes ingresados en estos servicios (UCI neonatal, cuidados intermedios y mínimos), excepto los de las salas de RN normales.

Las tasas de IN están inversamente correlacionadas con la edad: las más elevadas se observan en los niños menores de 1 año (Cuadro 5.5.3), por su inmadurez inmunológica, las patologías de base, las instrumentaciones a que son sometidos, así como las cardiopatías congénitas y la displasia broncopulmonar, que indirectamente modifican las resistencias del huésped. En conjunto se puede concluir que *en España la prevalencia de infección nosocomial en pediatría está dentro de límites aceptables*, con cifras comparables a las de otros países desarrollados y con una tendencia a disminuir en los últimos años.

PECULIARIDADES DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN EL NIÑO

Las tasas de IN en el niño son inferiores, en general, a las del adulto, y existen diferencias notables en algunos aspectos de su epidemiología. Así, en lactantes y niños pequeños, *las infecciones cutáneas, las bacte-*

Cuadro 5.5.2. Prevalencia de infecciones nosocomiales por servicios de hospitalización pediátricos (EPINE 1990-2003)

Servicio de hospitalización	Prevalencia (%)			
	1990	1994	1998	2003
UCI pediátrica	29,8	25,8	17,5	26,3
Hematología	23,1	39,0	9,6	52,6
Oncología	18,7	5,9	13,9	7,8
Neonatología	16,7	10,6	15,8	9,4
Nefrología/trasplante renal	11,1	10,3	—	8,0
Cirugía cardíaca	6,4	17,1	—	—
Quemados	15,4	12,2	25,0	6,7
Urología	8,1	2,4	3,1	—
Cirugía general	5,8	3,2	4,0	11,1
Lactantes	8,3	4,7	5,3	3,2
Escolares	2,4	2,3	2,3	2,1

Cuadro 5.5.3. Prevalencia de infecciones nosocomiales según la edad (EPINE 1990-1998)

Grupo de edad	Prevalencia (%)		
	1990	1994	1998
< 1 mes	11,8	8,5	9,0
1-6 meses	14,8	13,0	12,4
7-12 meses	8,9	6,5	7,7
1-5 años	5,2	5,1	5,0
6-10 años	3,6	3,9	3,7
11-15 años	6,6	3,9	5,1

riemias y las infecciones del tracto respiratorio inferior, representan más del 50% de las infecciones declaradas. Las infecciones quirúrgicas y las urinarias constituyen cada una de ellas únicamente el 10% del total. En la Figura 5.5.2 se presentan las localizaciones principales de las IN en niños y adultos en España.

Otro aspecto diferencial en la epidemiología de las IN pediátricas es su etiología (Cuadro 5.5.4). El desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia en las bacterias grampositivas ha favorecido la diseminación de cepas multirresistentes, asociadas, en ocasiones, a brotes epidémicos intrahospitalarios, como es el caso de *S. aureus* resistente a meticilina, cuya prevalencia en los hospitales pediátricos de nuestro país fue de sólo el 0,5% en 2003. Los pacientes pediátricos desarrollan infecciones víricas con una frecuencia cinco veces superior a los adultos, alcanzando, en ocasiones, porcentajes superiores al 25%; rotavirus, VRS, parainfluenza y adenovirus son los más frecuentes, al contrario que los adultos en que los principales responsables de infecciones víricas son citomegalovirus, virus herpes simple y virus varicela-zoster. La incidencia de IN víricas sigue estando notablemente infravalorada por diversas razones: las técnicas diagnósticas de laboratorio no se hallan disponibles en muchos hospitales, gran parte de estas infecciones se manifiestan después del alta del paciente y son frecuentes las infecciones asintomáticas.

TIPOS DE INFECCIONES NOSOCOMIALES

La distribución de las IN según su localización anatómica varía ampliamente de unos estudios a otros. En general, las infecciones gastrointestinales son las más frecuentes (20-33%), seguidas de las infecciones respiratorias (15%) y las bacteriemias (10-20%). Las infecciones quirúrgicas representan el 8-10% y las urinarias, cutáneas y oculares, el 5-8% restante. En cuanto a su prevalencia, los datos del EPINE demuestran una gran estabilidad de las cifras a lo largo de los años, con una prevalencia de bacteriemias del 0,8% y de infecciones respiratorias, del 1,9%, en 2003.

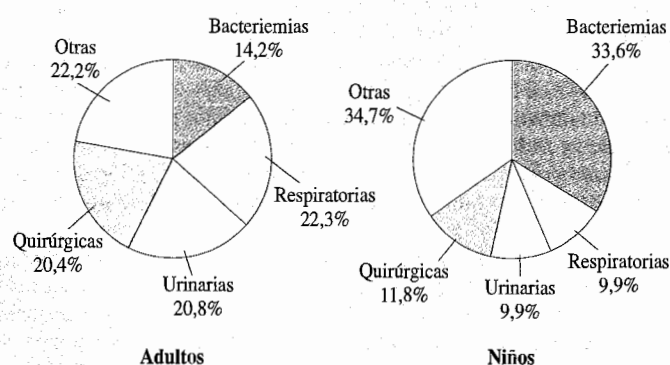


Figura 5.5.2. Principales localizaciones de las infecciones nosocomiales en niños y en adultos (EPINE, 2003).

Cuadro 5.5.4. Microbiología de las infecciones nosocomiales en niños y adultos. Principales agentes etiológicos (EPINE 2003)

Microorganismos	Porcentaje de aislamientos	
	Adultos	Niños
Bacterias		
<i>E. coli</i>	17,0	15,7
<i>P. aeruginosa</i>	10,9	6,9
<i>S. plasmocoagulasa negativo</i>	10,1	23,7
<i>S. aureus</i>	7,1	6,9
<i>E. faecalis</i>	5,3	2,8
<i>E. cloacae</i>	2,6	2,8
Hongos		
<i>C. albicans</i>	4,4	4,2
<i>Candida spp</i>	2,7	1,8

Bacteriemias

Las bacteriemias nosocomiales (BN) representan del 10 al 23% del total de IN. La mortalidad es seis veces superior en el caso de las bacteriemias secundarias que para el resto de IN. Deben distinguirse *bacteriemias primarias y secundarias*. Bacteriemia primaria se produce en un paciente sin evidencia de un foco de infección, como las asociadas a un catéter vascular periférico o un catéter venoso central, aunque haya infección local en el punto de inserción. Las bacteriemias secundarias se presentan en pacientes con pruebas clínicas y microbiológicas de infección en otra localización, que actúa como foco de diseminación hematógena.

El 60% de las BN se desarrollan en pacientes hospitalizados en una UCI, con tasas diez veces más elevadas que en otros servicios. En las UCI neonatales más de un 20% de las IN son bacteriemias, siendo quizás el servicio que presenta las tasas más elevadas. En conjunto, un 83% de casos de BN se asocian al uso de catéteres intravasculares, habiéndose publicado numerosos trabajos que evalúan la relación con el tipo de catéter, su duración y manipulación (véase cap. 5.6). Se han descrito brotes intrahospitalarios de bacteriemias asociadas a la administración de fluidos parenterales contaminados por *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* y *Pseudomonas maltophilia*. Las bacteriemias resultantes de la migración de los microorganismos a través de la piel y del tejido subcutáneo que rodea la cánula de inserción son mucho más frecuentes que las debidas a contaminación de los líquidos de perfusión.

Los cocos grampositivos predominan como agentes etiológicos, observándose una tendencia creciente a aislarse estafilococos plasmocoagulasa negativos. En los últimos años, *S. aureus* resistente a meticilina se ha convertido en otro importante patógeno, especialmente en algunos hospitales, y recientemente *Malassezia furfur* en neonatos que reciben perfusiones de lípidos.

Infecciones respiratorias

La *neumonía nosocomial* (NN) es una complicación frecuente de la hospitalización, siendo su morbilidad y letalidad, elevadas. En conjunto, es la segunda localización en frecuencia, representando aproximada-

mente el 15% del total de infecciones, con una letalidad del 20% al 50%; se considera que hasta un 15% de las muertes que ocurren en pacientes hospitalizados están directamente relacionadas con esta patología. La incidencia de NN varía según el tipo de paciente, el medio ambiente y el estado inmunológico y el nutricional. Los niños ingresados en UCI neonatales y pediátricas son los que presentan tasas más elevadas. El mecanismo principal de la mayoría de NN es la aspiración de secreciones orofaríngeas que han sido colonizadas por la flora microbiana hospitalaria.

Los factores de riesgo que predisponen a su adquisición son la edad (prematuros y RN de bajo peso), la malnutrición, las enfermedades pulmonares crónicas, la duración de la estancia hospitalaria, la anestesia general, la intubación endotraqueal, la traqueostomía, la terapia inhalatoria, el tratamiento con antibióticos y la colonización respiratoria por bacilos gramnegativos. Numerosos estudios han sugerido que el aumento del pH gástrico, secundario a la profilaxis de las úlceras de estrés con antihistamínicos H₂ o antiácidos, facilita el crecimiento bacteriano gástrico con la consiguiente posibilidad de aspiración a vías aéreas y la presentación de una neumonía.

La bacteriología demuestra el importante papel de los bacilos gramnegativos, siendo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* los microorganismos más aislados, seguidos por *S. aureus* y *S. epidermidis*; en el 10-25% de casos la etiología es polimicrobiana. *Streptococcus pneumoniae*, agente etiológico más frecuente de neumonías comunitarias en niños mayores de 6 años, representa menos del 3% de todas las nosocomiales bacterianas. La incidencia de *Legionella* no es bien conocida en niños y probablemente varía según hospitales. Las neumonías fúngicas son un problema de creciente importancia para los niños inmunodeprimidos, especialmente las debidas a *Aspergillus* y *Candida*. Algunos autores consideran que los virus son los agentes etiológicos más frecuentes de NN en pediatría, especialmente el VRS y el virus influenza A. La transmisión nosocomial del VRS constituye un problema importante, especialmente para los niños con inmunodeficiencias primarias, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar u otras enfermedades pulmonares crónicas y pacientes oncológicos.

Infecciones urinarias

En los niños representan entre el 5 y el 17,2% del total de IN. Su letalidad está directamente relacionada con el riesgo de bacteriemia secundaria, aunque en niños es pequeño. El principal factor predisponente es la cateterización uretral, con porcentajes de hasta un 89% de infectados que están o han estado sometidos a sondaje (véase cap. 5.6). En su patogenia desempeña un importante papel la colonización periuretral con patógenos potenciales de las vías urinarias, que generalmente proceden de la flora endógena del paciente, especialmente la gastrointestinal. La utilización de catéteres de circuito cerrado reduce de forma importante la probabilidad de infección; por el contrario, con los sistemas abiertos todos los pacientes presentan bacteriuria a los cuatro días de la cateterización. *E. coli* es el microorganismo más aislado (30,4%), seguido de *P. aeruginosa* (13,4%) y *Klebsiella* (15,5%).

Infecciones quirúrgicas

Constituyen del 0,4 al 30% de las IN en pacientes pediátricos. Se considera que es el tipo de infección que condiciona una mayor prolongación de la estancia y la que representa un coste económico más importante. La mayoría de estas infecciones se adquieren en el momento de la intervención, dependiendo el riesgo del tipo y grado de contaminación del procedimiento quirúrgico, de la calidad de la técnica quirúrgica y del paciente. Según los CDC, las heridas quirúrgicas clasificadas como limpias presentan un riesgo de infección del 1 al 5%; las limpio-contaminadas, del 3 al 11%; las contaminadas, del 10 al 17% y las sucias, superior al 27%. En los niños, las tasas más elevadas se presentan en intervenciones de neurocirugía y cirugía cardiovascular. La profilaxis antibiótica es un aspecto de reciente investigación en cirugía pediátrica. Se recomienda en los siguientes tipos de cirugía: digestiva y de vías biliares, del tracto urinario o instrumentaciones urológicas en niños con bacteriuria o uropatía obstructiva, cardíaca, con implante de material protésico, y en el paciente inmunodeprimido (véase cap. 5.3 de Quimioprofilaxis).

Infecciones gastrointestinales

Se considera que entre el 5 y el 8% de lactantes y niños pequeños hospitalizados desarrollarán una GEA nosocomial después de 72 horas de su admisión: 8,8% durante el primer año de vida, 36% entre los dos y tres años y menos del 1% a partir de esta edad. Uno de los factores de riesgo más importantes es el número de pacientes que comparten habitación, habiendo demostrado varios estudios que la incidencia de diarrea nosocomial se incrementa paralelamente al aumento del número de camas por habitación. La transmisión a partir de familiares y personal sanitario infectado o portadores asintomáticos es menos frecuente. Los brotes intrahospitalarios de GEA pueden seguir dos patrones epidemiológicos: de fuente común o por transmisión de persona a persona. Los primeros suelen asociarse a contaminación de alimentos o agua y afectan a un número importante de pacientes y personal; también se han descrito brotes causados por instrumental o medicación contaminados. Los segundos se deben a la transmisión de microorganismos a través de las manos del personal, generalmente, tras el contacto con un niño con diarrea; este tipo es el más frecuente en los pacientes pediátricos. Rotavirus es el microorganismo más aislado (40% de casos), seguido de calicivirus, adenovirus, *Salmonella*, *Shigella* y picornavirus.

Infecciones cutáneas

Las infecciones de la piel son de las más comunes en el niño, por lo que no es rara su adquisición nosocomial. Varios microorganismos pueden estar implicados, pero *S. aureus* y *S. pyogenes* son los más frecuentes y responsables, en ocasiones, de brotes epidémicos. En este apartado merecen especial mención los neonatos, ya que los brotes epidémicos de estafilodermias ("pénfigo epidémico") en salas de RN normales fueron muy frecuentes en el pasado (véanse caps. 2.24 y 2.25 de Infecciones neonatales).

INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES ESPECIALES

Unidades de neonatología

Son varios los factores de riesgo que hacen al neonato especialmente susceptible a la infección, siendo la inmadurez inmunológica el más importante (véase cap. 2.24). Las fuentes de infección son múltiples. El medio ambiente fetal, teóricamente estéril, se ve alterado por microorganismos procedentes de la nursery, de la madre y del personal sanitario. Los microorganismos colonizadores habituales se convierten en potencialmente invasores, por lo que hay ciertos aspectos del control de la infección que deben tenerse en cuenta.

La colonización del RN a término suele producirse entre el segundo y tercer días de vida; las fosas nasales y el ombligo se colonizan, generalmente, por *S. epidermidis* y estreptococos α -hemolíticos, y el tracto gastrointestinal por *E. coli*, lactobacilos y anaerobios. Por el contrario, los RN ingresados en una UCI neonatal presentan un patrón de colonización totalmente diferente: se retrasa hasta el octavo día y *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* reemplazan a *E. coli* a nivel de la flora intestinal y se encuentra también frecuentemente en fosas nasales, faringe y cordón umbilical. La antibioterapia, que se administra a un elevado porcentaje de estos pacientes, produce una supresión de las bacterias anaerobias e incrementa la probabilidad de colonización con aerobios gramnegativos, especialmente los resistentes a los antibióticos de uso más común en la unidad. La intubación nasotraqueal facilita la colonización de la tráquea y los bronquios con microorganismos presentes en la nasofaringe, y la alimentación enteral por sonda produce una colonización de la parte proximal del intestino delgado con bacilos coliformes.

El peso del RN es un importante determinante del riesgo de infección, con tasas significativamente mayores en niños con peso inferior a 1.500 g. La cateterización de las venas umbilicales puede facilitar la introducción de bacterias a través de la cicatriz umbilical y su diseminación a la circulación o la formación de trombos sépticos. El cateterismo vascular, tanto central como periférico, es frecuente, asociándose a bacteriemia en más de un 8% de casos. La fungemia nosocomial se asocia a la nutrición parenteral y al uso de catéteres de monitorización de presión arterial. El mecanismo de transmisión más común es las manos

del personal, siendo numerosos los brotes epidémicos en salas de RN normales.

Las *tasas de infección* dependen del tipo de población atendida: en las salas de RN normales las cifras oscilan entre el 0,6 y el 1,7%; en las UCI neonatales pueden llegar hasta un 30,4% y son uno de los servicios del hospital con niveles de infección más elevados. Según la *localización anatómica*, las infecciones de la piel y las partes blandas son las más frecuentes, seguidas de las neumonías y bacteriemias; las infecciones de la herida quirúrgica y las urinarias representan sólo una pequeña proporción, pero las del SNC y del tracto respiratorio superior son más frecuentes que en el niño mayor. En la enterocolitis necrotizante se han descrito agrupaciones de casos asociados a microorganismos intestinales, lo que sugiere un papel de la infección en su patogénesis.

Unidades de cuidados intensivos pediátricos

El riesgo de adquisición de una infección en estas unidades es muy alto, debido a la gravedad y la naturaleza inmunosupresora de su patología, a la necesidad de monitorización y de procedimientos diagnósticos y terapéuticos agresivos, y a la proximidad con otros pacientes afectados de enfermedades transmisibles. Las tasas de infección oscilan entre 6,2 y 24,1 infecciones por cada 100 altas. El paciente ingresado en una UCI pediátrica se coloniza rápidamente en la piel, la nasofaringe y el tracto gastrointestinal con flora bacteriana hospitalaria. La colonización cutánea se produce, sobre todo por cepas de estafilococos plasmocagulasa negativos y *S. aureus* con varios grados de resistencia a la meticilina. La colonización nasofaríngea, especialmente en el niño intubado y ventilado que recibe antibioticoterapia, cambia rápidamente de la flora orofaríngea habitual a bacterias gramnegativas, como las enterobacterias y *Candida*. Las principales fuentes de infección de los enfermos de las UCI pediátricas son: catéteres vasculares, monitores de presión arterial, catéteres urinarios, monitores de presión intracraneal y equipos de terapia respiratoria. En general, las infecciones respiratorias son las más frecuentes seguidas de las urinarias y las de herida quirúrgica; las bacteriemias alcanzan también porcentajes elevados. Las infecciones cutáneas representan menos del 15%, a diferencia de lo que ocurre en las UCI neonatales. La conjuntivitis es relativamente frecuente, en especial en niños pequeños sometidos a manipulaciones en la región facial.

Unidades de pacientes inmunodeprimidos

Con los avances en el tratamiento de los niños con cáncer y los trasplantes de órganos aumenta considerablemente la proporción de pacientes inmunodeprimidos en los hospitales, con las consiguientes complicaciones y patologías asociadas. Todas las causas de alteración inmunitaria de los adultos están también presentes en el niño (anemia aplásica, neoplasias, irradiación, fármacos inmunodepresores, malnutrición grave, quemaduras extensas y trasplantes de órganos), además de las inmunodeficiencias congénitas. La infección es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, independientemente de la etiología de la inmunodepresión (véanse caps. 4.3 y 5.6). Entre los factores que condicionan la especial susceptibilidad de estos niños a la infección destacan: la granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos/mm³), las alteraciones relacionadas con el tratamiento y las instrumentaciones (quimioterapia, radioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos, catéteres vasculares) y las alteraciones de la flora bacteriana normal, de gran importancia, ya que tres cuartas partes de las infecciones que se desarrollan en estos pacientes son de tipo endógeno, por lo que los agentes etiológicos son prácticamente los mismos para las infecciones nosocomiales que para las comunitarias. En ambos tipos de infección, microorganismos oportunistas, comensales o los propios de la flora endógena, son los causantes de la mayoría de procesos. La colonización por hongos es también frecuente, constituyendo entre el 20 y el 30% de infecciones letales en niños con leucemias agudas. *C. albicans* se ha aislado en el 80% de pacientes inmunodeprimidos que reciben tratamiento antibiótico. *Aspergillus* es otro importante patógeno para los pacientes sometidos a tratamiento citostático o inmunodepresor; la colonización del tracto respiratorio superior con esporas de *Aspergillus* se asocia al riesgo, tanto de infección local como pulmonar, cuando el paciente desarrolla neutropenia.

Los niños con infección sintomática por VIH (véase cap. 4.5) tienen una incidencia de infecciones piógenas bacterianas (nosocomiales y comunitarias) superior a la de los adultos. Las bacteriemias nosocomiales por bacilos gramnegativos son más frecuentes en estos pacientes tras períodos prolongados de hospitalización, lo mismo que las infecciones víricas.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La mayor parte de IN son evitables si se adoptan las medidas adecuadas. El establecimiento de un programa de vigilancia y control disminuye el riesgo de IN en una tercera parte (proyecto SENIC). El control óptimo depende de que las técnicas de vigilancia sean capaces de identificar el número y características de las infecciones en el momento en que ocurren, de forma que permitan adoptar precozmente las medidas adecuadas para su control (CDC).

Sistema de vigilancia. Es una de las principales actividades para conocer cuáles son los niveles endémicos de IN y poder detectar precozmente brotes epidémicos. Son múltiples los sistemas de vigilancia y las fuentes de información disponibles para la recogida de los datos: visita regular a las salas por el personal de control de la infección; revisión sistemática de los informes del laboratorio de microbiología; estudio retrospectivo de las historias clínicas; revisión periódica de las gráficas de temperatura; control del consumo de antibióticos; notificación de las infecciones por parte de los médicos que atienden a los pacientes. Esta variedad de métodos indica que no hay un sistema óptimo y recomendable, sino que en cada hospital el sistema empleado debe ajustarse a las necesidades y los recursos disponibles.

Medidas generales

El lavado de manos es, sin duda, el método de control más eficaz para disminuir la frecuencia de las IN exógenas. El personal sanitario debe realizar siempre esta práctica antes y después de cualquier manipulación del paciente. El objetivo del lavado es eliminar la suciedad de la piel en la que está adherida la mayor parte de la flora transitoria o contaminante, pero sin destruir la flora normal residente. Debe distinguirse entre el lavado de manos para el cuidado general del enfermo, de corta duración y sin necesidad de usar jabón desinfectante, y el lavado previo a la realización de procedimientos agresivos y de intervenciones quirúrgicas, de mayor duración (entre 3 y 5 minutos), con cepillado de las uñas y usando un jabón desinfectante. Esta medida se debe complementar con un adecuado seguimiento de las normas de prevención de los diferentes tipos de IN (guías de los CDC).

Aislamientos

Según el *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee de los CDC*, existen dos tipos de precauciones de aislamiento de enfermos con infecciones en el hospital: las *precauciones estándar*, es decir, aquellas que hay que tener en cuenta en el cuidado de todos los enfermos, independientemente de su diagnóstico y del tipo de infección, y las *precauciones basadas en el mecanismo de transmisión* de las diferentes enfermedades infecciosas: por contacto, por vía respiratoria o por gotitas y la transmisión aérea.

Precauciones estándar. Tienen por finalidad reducir el riesgo de transmisión de microorganismos a partir de los fluidos orgánicos y se han de aplicar a todos los pacientes atendidos en el hospital. Estas normas se observarán en todos los contactos con sangre, fluidos corporales, excepto el sudor, independientemente de su contenido en sangre, con la piel no intacta y las membranas mucosas. Hacen innecesaria la señalización de las muestras de laboratorio que contengan fluidos biológicos de enfermos considerados infectados. Son las siguientes: a) lavado de manos antes y después del contacto con fluidos corporales, independientemente del uso de guantes. La clase de jabón que se debe utilizar (antiséptico o no), depende del tipo de procedimiento que se realice; b) uso de guantes cuando se contacta con sangre, fluidos corporales o material contaminado, o si se toca una membrana mucosa o piel no intacta; c) masca-

Cuadro 5.5.5. Infecciones y precauciones de aislamiento

Aislamiento de contacto	Aislamiento aéreo	Aislamiento por gotas
Abscesos que drenan	Herpes zoster diseminado	Adenovirus
Conjuntivitis vírica o hemorrágica	Tuberculosis pulmonar, bronquial o laríngea bacilíferas	Difteria faríngea
Difteria cutánea	Sarampión	Gripe
Enterovirus	Varicela	Hib (enfermedad invasora)
<i>E. coli</i> O157:H7		Meningococo (enfermedad invasora)
Escabiosis		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Fiebres hemorrágicas (Ébola, Lassa)		Parotiditis
Hepatitis A		Parvovirus B19
Herpes simple (neonatal, cutáneo)		Peste neumónica
Herpes zoster		Rubéola
Heridas infectadas (úlceras, celulitis)		<i>Streptococcus pyogenes</i> (escarlatina, faringitis)
Impétigo		Tos ferina
Infección por microorganismos multirresistentes (MARSA, VRE)		
Pediculosis		
Rotavirus		
<i>Shigella</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (infección cutánea)		
VRS		
Virus parainfluenza		

MARSA: *S. aureus* resistente a meticilina.
VRE: Enterococo resistente a vancomicina.

rilla o protectores oculares para proteger las membranas mucosas de la nariz, boca y ojos en procedimientos que puedan originar salpicaduras; d) bata durante aquellos procedimientos del cuidado del paciente que puedan contaminar la ropa de trabajo; e) el material que contacta con sangre o líquidos orgánicos del paciente debe ser de un solo uso; en caso contrario, hay que seguir las normas de desinfección o esterilización adecuadas antes de su reutilización. El material punzante o cortante se debe colocar en contenedores especiales después de su utilización.

Precauciones en la transmisión por contacto. Esta forma de transmisión es la más importante y frecuente en las IN y puede ser por contacto directo e indirecto. El directo es un mecanismo de transmisión que implica el contacto físico, de persona a persona, entre la fuente de infección (persona infectada o colonizada) y el receptor (persona susceptible), muchas veces a través de las manos del personal sanitario contaminadas por secreciones (respiratorias, conjuntivales, cutáneas, fecales) de los enfermos. El contacto indirecto es un mecanismo de transmisión que no requiere que el agente infeccioso se disemine mediante el contacto físico directo, sino a través de un objeto inanimado contaminado o fómite, como es el caso del instrumental médico. Las infecciones más importantes de este grupo son la diarrea aguda infecciosa (rotavirus, enterobacterias, *Clostridium difficile*) y virus de la hepatitis A, en niños que llevan pañales o en pacientes incontinentes; infecciones cutáneas (piodermitis estreptocócica y estafilocócica, absceso, herida infectada, herpes simple y zoster, varicela, pediculosis y escabiosis); conjuntivitis e infecciones respiratorias por el VRS, virus parainfluenza y enterovirus.

Medidas preventivas: a) ubicación del paciente en habitación individual o con otros enfermos que padezcan una infección por el mismo microorganismo; b) lavado de manos; c) uso de guantes para cualquier manipulación del paciente; d) bata para entrar en la habitación; e) limitar el transporte del paciente fuera de la habitación a las situaciones estrictamente necesarias.

Precauciones en la transmisión por vía respiratoria o por gotitas. La transmisión por esta vía se hace a través de las gotitas de Pflügge, partículas mayores de 5 μ , expelidas al hablar, toser, estornudar y durante ciertos procedimientos médicos como el aspirado o la broncoscopia. Las gotitas pueden contener microorganismos que proceden de una persona con enfermedad clínica o portadora de un agente infeccioso, y se trasladan a poca distancia (un metro o menos) antes de alcanzar la conjuntiva, la mucosa nasal o la boca, pero no se diseminan lejos a través del aire (transmisión aérea). Un contacto cercano, aunque no físico, relativamente

estrecho, intenso y prolongado, es suficiente para la transmisión de infecciones por esta vía. Debido a esta circunstancia, no se requieren medidas especiales de ventilación o de cuidado del aire para prevenir la transmisión por gotitas. Las principales enfermedades de este grupo son las infecciones respiratorias víricas, especialmente las producidas por adenovirus, virus influenza, parotiditis, rubéola, parvovirus B19, enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, escarlatina, tos ferina, faringitis estreptocócica y neumonía por *Mycoplasma*.

Medidas preventivas: paciente en habitación individual o con otros pacientes que padezcan una infección por el mismo microorganismo. Cuando no se dispone de habitación individual debe mantenerse una separación de por lo menos un metro entre el paciente infectado y otros enfermos; lavado de manos; mascarilla cuando se esté a menos de un metro del paciente; limitar el transporte del paciente fuera de la habitación a las situaciones estrictamente necesarias; si la salida es imprescindible, se le colocará una mascarilla.

Precauciones en la transmisión aérea. Este mecanismo consiste en la diseminación a través del aire de gotitas de pequeño tamaño, menores de 5 μ , que pueden contener microorganismos y que permanecen suspendidas en él durante largos períodos de tiempo, o de partículas de polvo que contienen agentes infecciosos. Estas gotitas pueden ser inhaladas por un huésped susceptible dependiendo de determinados factores ambientales, por lo que se requieren sistemas especiales de ventilación y de circulación del aire para su prevención. Las enfermedades más importantes son la tuberculosis (la mayoría de casos de tuberculosis pulmonar en niños no son bacilíferos, por lo que no es necesario este tipo de aislamiento), el sarampión y la varicela.

Medidas preventivas: paciente en una habitación individual con un sistema de presión negativa, con recambios de aire de 6 a 12 veces por hora y provista de un sistema de filtración del aire de alta eficacia para evitar su recirculación a otras áreas del hospital; lavado de manos; mascarilla para las personas que entren en la habitación, a excepción del personal inmune en el caso del sarampión o de la varicela; limitar el transporte del paciente fuera de la habitación a las situaciones estrictamente necesarias; si la salida es imprescindible, se le colocará una mascarilla.

En el Cuadro 5.5.5 se indican los tipos de aislamiento para infecciones específicas.

En resumen, la prevención de las infecciones nosocomiales es un deber de cada profesional sanitario y del conjunto del sistema asistencial. Su vigilancia y su control son hoy en día tareas bien establecidas, que los hospitales deben asumir y organizar plenamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1992-June 2001. *Am J Infect Control* 2002; 29: 404-21.
- Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 242-6.
- Crump JA, Colligan PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 1-8.
- Gaynes RP, Horan TC. Surveillance of nosocomial infections. En: Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 1017-31.
- Harris JS. Pediatric nosocomial infections: children are not little adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 739-42.
- Herruzo R, Díez J, Baylín A et al. Septicemias asociadas a la cateterización venosa central en un hospital infantil. Estudio multivariante. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 687-91.
- Horwitz JR, Chwals WJ, Doski JJ et al. Pediatric wound infections: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 1998; 227: 553-8.
- Jarvis WR, Robles B. Nosocomial infections in pediatric patients. En: Aronoff SC. Advances in Pediatric Infectious Diseases. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997. p. 243-95.
- Levy J. The pediatric patient. En: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. 3ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 1039-58.
- Mayhall CG. Epidemiology and prevention of nosocomial infections in pediatric patients. En: Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 485-564.
- Navarrete S, Muñoz O, Santos I. Infecciones intrahospitalarias en pediatría. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998.
- Parvez FM, Jarvis WR. Nosocomial infections in the nursery. *Sem Ped Infect Dis* 1999; 10: 119-29.
- Raymond J, Aujard Y, the European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: A European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-3.
- Rodrigo C. El neonato frente a la infección nosocomial. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 535-7.
- Vaqué J y Grupo de trabajo EPINE 2004. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-2003. En: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias. Madrid, 2004.

5.6 Infecciones en el niño con inmunodeficiencia y dispositivos médicos

F.J. Cambra, A. Palomeque

La disfunción o ausencia de uno o más de los mecanismos inmunológicos conocidos (véase cap. 4.1) puede facilitar que los agentes infecciosos superen las defensas del huésped. Los niños con alteraciones inmunes congénitas, afectos de neoplasias malignas, portadores de trasplantes de órganos y de dispositivos médicos o con terapia inmunosupresora, son pacientes de riesgo.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

El abordaje de un niño con infección y depresión de su sistema inmune es diferente al de un paciente con un sistema competente (véase cap. 4.1). La respuesta clínica se caracteriza por una progresión de los síntomas muy rápida, una expresividad en los exámenes complementarios menor o anormal, y los posibles agentes etiológicos son distintos. La mayor parte de las infecciones que pueden poner en peligro la vida de estos pacientes son causadas por gérmenes poco virulentos. Puede tratarse de bacterias, virus, protozoos u hongos que, en niños inmunocompetentes, rara vez producen problemas graves. Lógicamente, aquellos gérmenes capaces de generar infección en el niño normal también pueden dar infecciones igual o más graves en el inmunodeprimido. Los microorganismos de la flora normal en el huésped inmunodeprimido, si superan sus barreras defensivas, se comportarán de manera oportunista, es decir, como agentes patógenos. El aislamiento de este tipo de gérmenes en niños inmunodeprimidos no podrá considerarse como flora normal o contaminante y deberán estudiarse en directa colaboración con el microbiólogo para valorarlos en su justa medida.

Los pacientes con alteración de la inmunidad celular suelen presentar con mayor facilidad infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, listeriosis, toxoplasmosis, virus y criptococos, y aquellos con granulocitopenia o deficiencias de la inmunidad humoral tendrán más riesgo de infec-

ción bacteriana, *Nocardia*, *Candidas* o *Aspergillus*. La mayoría de casos son neoplasias hematológicas y el 70% de las infecciones se deben a flora endógena; los tratamientos antibióticos y quimioterápicos suprimen la flora anaerobia y favorecen la colonización y el sobrecrecimiento de gérmenes oportunistas. Las más frecuentes son producidas por gramnegativos y hongos. Mucho menos frecuentes son los casos de inmunodeficiencias congénitas; de éstas, las combinadas darán infecciones en período neonatal y las de tipo humoral, como norma general, darán infecciones a partir del cuarto mes de vida al disminuir la tasa de inmunoglobulinas maternas (véase cap. 4.3).

Neutropenia

La granulocitopenia (véase cap. 18.8) es el factor de riesgo grave más frecuente como predisponente a la infección en el niño afecto de neoplasias o receptor de trasplante. Cifras entre 500 y 1.000 neutrófilos suponen un riesgo elevado de infección, aunque es por debajo de 500 cuando éste aumenta en gran medida; si el descenso de neutrófilos se presenta con rapidez también implica mayor riesgo aunque esté por encima de esa cifra. Hay que señalar que, en el paciente inmunodeprimido, puede faltar la respuesta inflamatoria y, por tanto, muchos de los signos clásicos de la inflamación pueden estar ausentes, por lo que es importante tener en cuenta esta baja expresividad, ya que tanto la exploración clínica como las exploraciones complementarias realizadas (analíticas, diagnóstico por la imagen), pueden ser poco demostrativas. En un paciente con granulocitopenia la fiebre puede ser el único signo de infección y debe ser suficiente para iniciar un tratamiento antibiótico empírico ya que la supervivencia va a depender de la rapidez en el inicio de éste. Se realizará una cuidadosa exploración clínica del niño teniendo en cuenta la posibilidad de ausencia de signos y se practicará una radiografía de tórax y cultivos, hemocultivo periférico y a través de los diversos catéteres que el niño lleve, de orina y de cualquier medio que se considere sospechoso de infección.

Tras las exploraciones y toma de muestras para cultivo debe comenzarse el tratamiento antibiótico empírico que debe cubrir gérmenes grampositivos, fundamentalmente *S. aureus* y *epidermidis* y gramnegativos, como entéricos y *Pseudomonas*. Será útil la asociación de cefalosporinas con acción sobre *Pseudomonas* como la ceftazidima con vancomicina o teicoplanina para cubrir los *Staphylococcus* incluyendo los *S. epidermidis*. El meropenem en régimen de monoterapia también puede estar indicado. Si persiste la fiebre debe sospecharse infección micótica por lo que se utilizaría amfotericina B que, en su forma liposomal, es mejor tolerada y tiene menos efectos secundarios. Es necesario tener en cuenta que se trata de una pauta empírica y que no puede cubrir todos los patógenos posibles, ya que un paciente inmunodeprimido puede infectarse por gérmenes infrecuentes por lo que se observará estrechamente en busca de signos de infección localizada, ajustándose el tratamiento según nue-

vos datos clínicos y analíticos. A medida que aumenta el período de inmunodepresión y de tratamiento antibiótico, son más frecuentes las infecciones micóticas y por virus.

Para combatir la neutropenia en niños con este trastorno y fiebre puede administrarse factor estimulador de colonias de granulocitos G-CSF (filgastrim) a dosis de 5 µg/día, EV o SC o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos GM-CSF (sargramostim) a dosis de 250 µg/m² día EV o SC. En niños sin fiebre no estaría indicada su administración. Otros tratamientos a tener en cuenta en el niño inmunodeprimido son la administración de gammaglobulina EV en situaciones de déficit de anticuerpos e inmunodeficiencias combinadas a dosis de 300-400 mg/kg y la transfusión de productos sanguíneos irradiados para evitar la reacción injerto contra huésped en deficiencias de células T (véanse caps. 4.3 y 4.6).

INFECCIONES EN EL NIÑO CON DISPOSITIVOS MÉDICOS

En pediatría, cada vez con más frecuencia, se puede optar por la implantación de dispositivos médicos en el organismo, que permitan minimizar o solucionar diversas situaciones en muy distintas patologías. No obstante, estos dispositivos pueden ocasionar diferentes problemas en el huésped y uno de los más frecuentes es su infección. Varios factores inherentes al dispositivo pueden influir a la hora de facilitar el proceso; es más fácil la adherencia de los gérmenes si se trata de un material sintético, una superficie rugosa y un material hidrofóbico; en el caso de prótesis intravasculares se ha señalado que materiales como el dacrón permiten una mayor adherencia y, por tanto, un mayor riesgo de infección que el politetrafluoroetileno o los injertos criopreservados. El patógeno puede llegar al implante por diferentes rutas; inoculado en el momento de la implantación, penetrando al quedar expuesto el dispositivo por un trauma local o tras una bacteriemia; la flora normal, si existe en el lugar donde se ha colocado el dispositivo, puede también provocar su infección.

Las diferentes bacterias implicadas pueden presentar características intrínsecas que faciliten la infección. El *Staphylococcus epidermidis* es capaz de adherirse a la superficie del implante y facilitar la adhesión de otros gérmenes mediante la utilización de un polisacárido capsular. Es además capaz, al igual que otras bacterias, de crear una matriz glicoproteica que forma un entorno mucinoso alrededor del injerto. Este "biofilm" o biopelícula supone un entorno protector donde pueden proliferar las bacterias difícilmente alcanzables por la respuesta inmune e inflamatoria del huésped y sirve como reservorio donde los antimicrobianos no penetran fácilmente, de modo que la esterilización del injerto sea muy difícil de conseguir únicamente con antibióticos. El *Streptococcus pyogenes* presenta un ácido lipoproteico que favorece la adhesión y la *Escherichia coli* y otras bacterias utilizan fimbrias para ligarse a receptores celulares.

Se describen los tipos de dispositivos implantados utilizados más frecuentemente y las características relacionadas con su infección.

Catéteres intravasculares

Una de las situaciones más frecuentes, susceptible de generar infecciones en el niño (Fig. 5.6.1), es la de portador de catéteres intravasculares centrales. Son dispositivos intravenosos que llegan a una vía central percutáneamente, por un acceso periférico (vena basilica, cefálica, yugular externa) o central (vena subclavia, yugular interna, axilar o femoral); habitualmente estos catéteres se colocan para su utilización durante un tiempo relativamente corto, inferior a 30 días. Otros dispositivos con una previsión de duración mayor, catéteres de Hickman, Broviac, Groshong o Quinton, son colocados por un cirujano en quirófano, con una porción tunelizada que sale hacia la piel y un manguito de dacrón alrededor del punto de salida que inhibe la migración de organismos hacia el tracto del catéter estimulando el crecimiento del tejido circundante y el sellado del catéter. Se utilizan en pacientes que requieren quimioterapia prolongada, terapias de infusión domiciliaria o diálisis. Con indicaciones similares también están muy difundidos unos catéteres que constan de un dispositivo totalmente implantado con un *reservorio subcutáneo* con tabique de autosellado y tunelizado bajo la piel, al que se accede

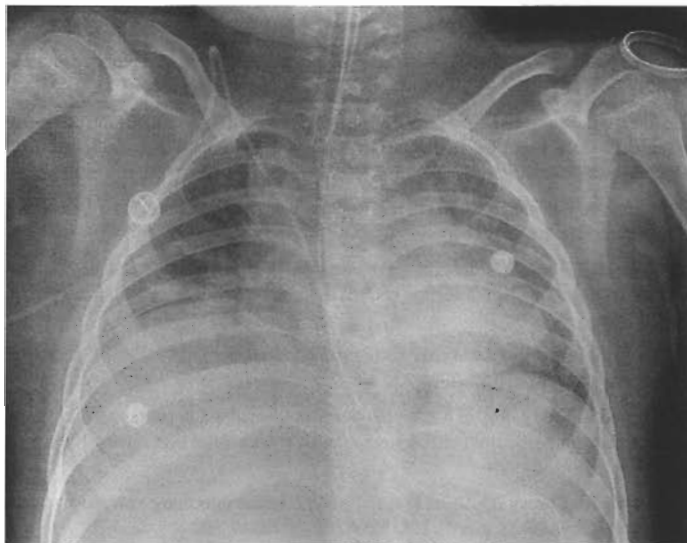


Figura 5.6.1. Neumonía desarrollada en paciente inmunodeprimido y portador de sistema de catéter con reservorio subcutáneo.

mediante una aguja a través de la piel intacta (*Port-a-cath*®). Estos sistemas presentan unas bajas tasas de infección. En las UCI los catéteres de duración estimada corta se utilizan muy frecuentemente ya que, a través de sus 2 ó 3 luces, la administran de manera simultánea diversos líquidos de perfusión y permiten:

Administración de perfusiones, entre éstas nutrición parenteral, en el caso de niños en los que no podrá usarse la vía enteral durante un tiempo relativamente corto, como en el postoperatorio de cirugía abdominal o en cualquier situación en la que se prevea que el paciente no tolerará la alimentación enteral durante unos días. Fármacos que pueden resultar lesivos si se administran en vías periféricas, como los medicamentos vasoactivos. Monitorización cruenta de parámetros hemodinámicos como la presión venosa central, en la arteria pulmonar o la presión enclavada (catéter de Swan-Ganz); también mediciones como la saturación venosa mixta y para hacer la extracción de sangre para análisis; realización de diversas técnicas de depuración como hemodiálisis, plasmaféresis, hemoperfusión o ECMO (oxigenación mediante membrana extracorpórea). La cateterización de una arteria permitirá la medición continua de la presión arterial y de otros parámetros como pH, PO₂, saturación y controles sanguíneos de diversos parámetros.

El *riesgo de infección* vendrá dado fundamentalmente por la situación en el momento de la inserción de las condiciones de asepsia y antisepsia que, en situaciones de urgencia, pueden estar menoscabadas; por el grado de manipulación posterior de estas vías y por el tiempo de implantación del catéter, con mayor riesgo de infección a mayor duración (Fig. 5.6.2). Su infección es un problema frecuente en el ámbito de las UCI, aumentan la estancia en estas unidades, los costes y una mortalidad nada desdeñable, aunque extremadamente variable. La utilización de catéteres impregnados de antibióticos, como la minociclina y la rifampicina, pretende disminuir la tasa de infección. Es necesario investigar sobre las tasas de infección de los diversos tipos de catéteres centrales; para ello es preciso que los estudios sean comparables y se propone utilizar, como medida de frecuencia, las bacteriemias relacionadas con catéter por 1.000 días de pacientes con catéter venoso central.

Es interesante la definición previa de una serie de conceptos que facilitan el análisis del problema de la infección de los catéteres, para ello se exponen las siguientes situaciones:

Flebitis (vena periférica): induración o eritema con calor y dolor en el punto de entrada o en el trayecto del catéter. En el caso de los catéteres centrales de inserción periférica, es relativamente frecuente la aparición de una afectación de la vena en su tramo periférico obedeciendo a factores irritativos generados por el propio catéter y que se traducen por un enrojecimiento y palpación indurada del trayecto venoso.

Infección del punto de entrada: puede distinguirse como clínicamente documentada, con signos locales como enrojecimiento, induración, calor y salida de material purulento, y microbiológicamente documentada.



Figura 5.6.2. Los gérmenes pueden llegar a un dispositivo por contigüidad a través de una úlcera por decúbito. Lactante con lesión en piel y tejido subcutáneo que cubre el reservorio de una derivación de LCR ventrículo-peritoneal.

Colonización del catéter: aislamiento significativo en punta de catéter (cultivo cuantitativo o semicuantitativo) o en la conexión, sin que existan signos clínicos de infección en el punto de entrada del acceso vascular ni de sepsis.

Bacteriemia o fungemia relacionada con el catéter (BRC). Pueden distinguirse cuatro situaciones:

1. Diagnóstico tras la retirada del catéter: aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en el hemocultivo extraí-

do de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter en un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección. En caso de estafilococos coagulasa negativos (ECN) se exigirá el aislamiento del microorganismo, al menos en 2 frascos de hemocultivo periféricos.

2. Diagnóstico sin retirada de la línea venosa: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través del catéter respecto a las obtenidas por venopunción.
3. Probablemente relacionada con el catéter, en ausencia de cultivo de catéter: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con hemocultivo positivo, en el que desaparece la sintomatología a las 48 h de la retirada de la línea venosa.
4. Relacionada con los líquidos de infusión: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo extraído percutáneamente.

Ante la constatación de una infección de los catéteres centrales se utilizará la *pauta antibiótica* descrita en el Cuadro 5.6.1 y con frecuencia será necesario el recambio del catéter, a pesar de que en muchas situaciones en el ámbito pediátrico, debido a la dificultad de obtención de una vía central, se intente ser conservador. El sellado de una vía central con suero fisiológico, heparina y vancomicina a una concentración de 1-5 mg/mL, puede servir para impedir o tratar algunas infecciones del catéter.

Complicaciones graves. Para la BRC son la trombosis séptica, la endocarditis y las metástasis sépticas a distancia.

Trombosis séptica. Generalmente se produce en catéteres que llevan mucho tiempo colocados. Suelen asociar una tasa de bacteriemia o fungemia alta y persistente. La causa más frecuente es la infección por *S. aureus*. Clínicamente, si se afectan venas periféricas, puede aparecer dolor localizado, eritema y edema, y en algunos casos puede formarse un abs-

Cuadro 5.6.1. Tratamiento endovenoso de elección en la bacteriemia relacionada con catéter según el patógeno específico

Patógeno	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo
Cocos Gram +		
<i>S. aureus</i>		
Meticilín-sensible	Penicilina penicilinasa-resistente (cloxacilina)	Cefazolina o cefuroxima
Meticilín-resistente	Vancomicina	Linezolid, quinupristina/dalfopristina o vancomicina ± rifampicina o gentamicina o TMP-SMX solo (si es susceptible)
Resistente a vancomicina	Linezolid o quinupristina/dalfopristina	
Staphylococcus PC-		
Meticilín-sensible	Penicilina penicilinasa-resistente (cloxacilina)	Cefalosporina de primera generación, vancomicina o TMP-SMX (si es susceptible)
Meticilín-resistente	Vancomicina	Linezolid o quinupristina/dalfopristina
E. faecalis/E. faecium		
Sensible a ampicilina	Ampicilina o ampicilina/penicilina + aminoglucósido	Vancomicina
Resistente a ampicilina	Vancomicina ± aminoglucósido	Linezolid
Resistente a vancomicina	Linezolid o quinupristina/dalfopristina	
Bacilos Gram -		
<i>E. coli</i> y <i>Klebsiella</i>	Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona)	Fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o aztreonam
<i>Enterobacter</i> y <i>S. marcescens</i>	Carbapenem	Cefepime o fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino)
<i>Acinetobacter</i>	Ampicilina/sulbactam o carbapenem	
<i>S. maltophilia</i>	TMP-SMX	Ticarcilina/clavulánico
<i>P. aeruginosa</i>	Cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftacidima o cefepime) o carbapenem o β-lactámico antipseudomona (ticarcilina, piperacilina, mezlocilina) + aminoglucósido	
Hongos		
<i>C. albicans</i> o <i>Candida</i>	Amfotericina B o fluconazol (si susceptible)	Preparaciones lipídicas de amfotericina B
Patógenos raros		
<i>Corynebacterium</i>	Vancomicina	Penicilina G + aminoglucósido
<i>B. cepacia</i>	TMP-SMX o carbapenem	
<i>Flavobacterium</i>	Vancomicina	TMP-SMX o imipenem o meropenem
<i>O. anthropi</i>	TMP-SMX o fluoroquinolona	Imipenem o meropenem + aminoglucósido
<i>T. beigeli</i>	Ketoconazol	
<i>M. furfur</i>	Amfotericina B	

ceso, cordón palpable o generarse drenaje purulento. La trombosis séptica debida a un catéter arterial periférico puede formar un pseudoaneurisma o lesiones embólicas distales. Si se comprometen venas centrales puede aparecer edema en las zonas tributarias de drenaje de la vena afectada. La duración del tratamiento antibiótico en la trombosis de una gran vena central es similar a la de la endocarditis (4-6 semanas). La heparina se utiliza en el tratamiento de la trombosis séptica de grandes venas y arterias, pero no está indicada en el caso de afectación de venas periféricas. Puede requerirse tratamiento quirúrgico; así, en el caso de venas periféricas, en ocasiones es necesaria la incisión y drenaje o escisión de la vena infectada y de las tributarias afectas, especialmente si hay supuración, bacteriemia o fungemia persistente o infección metastática.

Endocarditis infecciosa. Los catéteres intravasculares colonizados constituyen la fuente más frecuentemente identificada de endocarditis nosocomial (véase cap. 17.10). Los gérmenes más comunes son los estafilococos. El tratamiento antibiótico con una penicilina penicilinas resistente, con o sin gentamicina, durante dos semanas parece efectiva para la endocarditis no complicada de corazón derecho (válvula tricúspide). La endocarditis por *Candida* generalmente requiere tratamiento quirúrgico.

Infecciones respiratorias en el paciente intubado y portador de traqueotomía

La necesidad de intubación y ventilación mecánica es una situación frecuente en cuidados intensivos; es una medida de soporte vital requerida por niños en situación crítica, ya sea con patología pulmonar o sin ella. Además de la ventilación mecánica de una duración más o menos corta inherente a cuadros agudos, la necesidad de soporte ventilatorio puede extenderse a meses o incluso años; en esta situación los niños son tributarios de la realización de una traqueostomía que permita un manejo más fácil de la vía aérea; debe tenerse en cuenta que muchos de estos pacientes crónicos vivirán en sus domicilios conectados a un ventilador en períodos que pueden ir de horas a todo el día. La neumonía en un niño sometido a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos es la primera causa de infección nosocomial en estas unidades. Se considera que afecta a un 8-10% de los ventilados.

Es importante definir bien las características de una neumonía para considerarla asociada al ventilador y se requiere un ingreso de más de 72 horas y una ventilación mecánica de más de 48 horas. En función del tiempo de intubación, los gérmenes que más habitualmente causan la neumonía pueden variar. Si es menor a cuatro días: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. A partir de 5 días de ventilación: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* y *Staphylococcus aureus*.

Patogenia de la infección. Se basa en la microaspiración, potenciada por la presencia del tubo endotraqueal, que impide el normal aclaramiento mucociliar; además, se crea un reservorio gastrointestinal de gérmenes favorecido por el uso de antiácidos que, al aumentar el pH gástrico, hace que proliferen, y de antibióticos que destruyen la flora habitual favoreciendo el desarrollo de otros gérmenes resistentes (véase cap. 5.5). El problema más importante radica en la diferenciación entre colonización e infección, para ello es necesaria la combinación de criterios clínicos y exploraciones complementarias. Dada la dificultad para obtener un diagnóstico de certeza, interesan criterios como el incremento de la temperatura, hallazgos de laboratorio, imágenes radiológicas e incremento de las necesidades de oxígeno (Cuadro 5.6.2), a los que se añadirá una exploración que permita obtener información acerca de la etiología para adoptar una actitud terapéutica dirigida.

Etiología. Para su definición se debe recurrir a una serie de técnicas de diferente complejidad que permitirán el aislamiento del agente productor de la neumonía. **Hemocultivo:** únicamente es positivo en un 20% de las neumonías nosocomiales. Aumenta su valor si se correlaciona con el germen obtenido de vías respiratorias. **Aspirado bronquial:** puede realizarse un cultivo periódico de las secreciones respiratorias recogidas mediante una sonda de aspiración introducida a través del tubo endotraqueal a partir del 2º-3º día de ventilación para valorar la aparición

Cuadro 5.6.2. Criterios diagnósticos de neumonía en el paciente ventilado. Basados en el score CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)

	0	1	2
Temperatura	36-38°	38-39°	> 39° o < 36°
Leucocitos	4.000-11.000	11.000-17.000	< 4.000, > 17.000
PCR	< 50		> 50
Aspecto secreciones 24 h previas	Escaso	Moderado Profuso No purulento	Moderado Profuso Purulento
Índice de oxigenación PaO ₂ /FiO ₂	> 300 = 0	299-200 = 1	> 200 = 2
Infiltrado Rx			
Score de Weinberg*	0-4 = 0	5-8 = 1	9-12 = 2

Se considera, que una puntuación igual o superior a 8 es sugestiva de neumonía en el paciente ventilado.

*Score Weinberg: Puntuación de 0 a 12. Se obtiene dividiendo los campos pulmonares en 4 zonas (línea divisoria horizontal a nivel del hilio). En cada campo se puntúa de la siguiente forma en función del grado de infiltrado; grado 0: normal; grado 1: infiltrado intersticial; grado 2: infiltrado alveolar tenue; grado 3: infiltrado alveolar denso. Posteriormente se obtiene la puntuación global sumando las puntuaciones de cada cuadrante.

de algún microorganismo; aunque resulta orientativo en relación a las posibles colonizaciones, es poco específico para el diagnóstico. Si es negativo es poco probable la neumonía, a menos que el paciente esté con tratamiento antibiótico.

Fibronoscopia. Permite la obtención de muestras muy fiables al poder dirigir la toma de la muestra; fundamentalmente son el cepillado protegido, que obtiene muestras a partir de recogida selectiva en un punto del árbol bronquial; si la muestra es de la zona afectada es muy específico, el punto de corte en el cultivo es de 10³ UFC/mL y el lavado broncoalveolar (BAL) realizado mediante la instilación de solución salina a través del fibronoscopio y posterior aspiración. Explora mayor territorio que el cepillado y tiene mayor sensibilidad aunque puede haber contaminación con flora de vías respiratorias altas. Resulta muy útil para la detección de infecciones por gérmenes intracelulares. El punto de corte en el cultivo es de 10⁴ UFC/mL gram-orientativo. Como la broncoscopia, requiere personal especializado y tiene riesgo de complicaciones. En la actualidad se tiende, si es posible, a utilizar técnicas menos agresivas, realizándose el lavado broncoalveolar y el cepillado protegido mediante catéteres introducidos sin broncoscopio a través del tubo endotraqueal. Por su facilidad y mínimo riesgo se realiza inicialmente el lavado broncoalveolar, reservando el cepillado para situaciones con mayor dificultad para llegar al diagnóstico (véase cap. 16.2).

Tratamiento antibiótico. Se elegirá en función del patógeno que haya sido aislado y, si es desconocido, de manera empírica, basándose en la flora de la unidad y la posibilidad de crecimiento de los diversos gérmenes según los días que el paciente lleve sometido a ventilación mecánica. En los pacientes portadores de traqueostomía pueden encontrarse, en los cultivos de secreciones respiratorias, diversos gérmenes, incluidos gram-negativos, que pueden estar, simplemente, colonizando la vía aérea y que deben tenerse en cuenta en el caso de desarrollo de neumonía, pero que no deben obligar a intentar su erradicación de manera sistemática.

Infecciones urinarias en el paciente portador de sonda vesical

La colocación de sondas permanentes constituye un factor muy importante de infección, aunque también lo es su colocación repetida de manera intermitente. Están habitualmente implicados los gramnegativos entéricos, enterococo y *Pseudomonas*. Es importante tener en cuenta que una infección urinaria puede generalizarse y ocasionar sepsis, y que esta situación puede darse más fácilmente en el niño en estado crítico, que es más vulnerable a las infecciones (véase cap. 21.4).

Las medidas más importantes encaminadas a controlar estas infecciones consisten fundamentalmente en limitar el empleo del sondaje urinario a los casos estrictamente necesarios y retirarlo en cuanto esta nece-

Grampositivos (*S. aureus* o *epidermidis*)

- Iniciar *vancomicina endovenosa* a dosis de 60 mg/kg/día. Se puede añadir rifampicina vía oral a 20 mg/kg/día en dos dosis previa comprobación de actividad bactericida en LCR
 - Asociar *vancomicina intraventricular* a dosis de:
 - 5 mg/día para lactantes
 - 10 mg/día para niños
 - 20 mg/día para adolescentes-adultos
- Con estas dosis se espera alcanzar unos niveles en LCR de 10-20 µg/mL (suelen ser de 10 a 20 veces la CMI de la mayoría de estafilococos)
- Mantener la terapéutica intraventricular hasta tres días después de la negativización de los cultivos y prolongar por vía endovenosa 6 días más

Gramnegativos

- Por vía *endovenosa* utilizar una cefalosporina de tercera generación o meropenem (dosis de meropenem = 120 mg/kg/día)
- Por vía *intraventricular* se propone una de las siguientes alternativas:
 - *Gentamicina (Garamycin®)*
 - Dosis de 2 mg/día. En meningitis por gramnegativos multirresistentes puede utilizarse 5 mg/dosis cada 8 o 12 horas
 - Los niveles esperados en LCR son de 2,4-10 µg/mL si se administra a dosis de 2 mg/día y de 12,8-40 µg/mL a dosis de 5 mg/día. Es importante ajustar los niveles de gentamicina a > 10 veces la CMI del germen aislado
 - *Polimixina B*
 - Se deberá administrar inicialmente durante 3-4 días y posteriormente a días alternos
 - Dosis de:
 - 2 mg/día para lactantes
 - 3-4 mg/día para niños
 - 5 mg/día para adolescentes-adultos

sidad haya desaparecido; en el momento de inserción de la sonda es preciso tener en cuenta unas estrictas condiciones de asepsia y antisepsia con un lavado cuidadoso de manos, utilización de guantes estériles y limpieza rigurosa de la zona, cobertura con talla fenestrada y utilización de sonda y agente lubricante estéril. Posteriormente se mantiene un sistema de drenaje cerrado que permita el vaciado periódico de la orina sin que sea necesario abrir el circuito al aire.

En pacientes sondados, si aparece sintomatología de infección urinaria o cuando exista sospecha fundada de contaminación de la sonda (obstrucción, desconexión) se practicará cultivo y se tratará la infección según el antibiograma, junto con el cambio de la sonda o la retirada si es posible. La realización de cultivos en forma rutinaria en niños sondados correctamente no presenta ninguna utilidad. Si existe sospecha de bacteriemia se realizará también hemocultivo y si el estado del niño recomienda un tratamiento urgente, se realizará éste por vía EV de manera empírica, cubriendo los tipos de gérmenes mencionados hasta que el aislamiento permita un tratamiento selectivo. En estos niños, fundamentalmente cuando son de larga evolución, pero también en pacientes críticos tratados con antibióticos de amplio espectro, pueden aislarse *Candidas*. Este hecho casi siempre significa la colonización de la sonda y de la vejiga. La retirada de la sonda supone la mayoría de las veces la erradicación de la infección, aunque en ocasiones puede requerirse tratamiento antifúngico. La *candiduria* puede ser secundaria a una candidemia primaria; en tal caso la situación es más grave, puede existir alteración de la función renal y ser necesario un tratamiento antifúngico sistémico.

Paciente portador de derivaciones de LCR

La infección es el principal problema de los niños portadores de una derivación de LCR. La necesidad de la derivación obedece a variadas causas, como alteraciones anatómicas (mielomeningocele y malformación de Arnold Chiari, obstrucciones a la circulación del LCR), prematuros con hemorragias intraventriculares, infecciones del SNC, como CMV, toxoplasmosis, infecciones bacterianas o diversos problemas como tumores o secuelas de traumatismos. El extremo proximal de la derivación se sitúa con mayor frecuencia en el ventrículo lateral y el distal en la cavidad peritoneal. Otros lugares menos frecuentes de ubicación pueden ser el cuarto ventrículo para el proximal y la aurícula derecha o la cavidad pleural para el distal. La mayor parte de las infecciones se producen durante los primeros 6 meses después de la implantación de la derivación. Son más frecuentes en lactantes y no existen diferencias significativas entre las derivaciones ventriculoperitoneales y ventriculoatriales. El germen más frecuente causante de infección es el *Staphylococcus epidermidis*, seguido del *aureus*; otros responsables pueden ser *Streptococcus (viridans, pyogenes, pneumoniae)*. Menos frecuentemente aparecen bacterias gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*).

Clinica de la infección. Puede ser solapada e inespecífica e incluirá síntomas como fiebre moderada, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea. En estas circunstancias y fundamentalmente en niños de corta edad, la importancia del análisis radicarán en distinguir una infección del *shunt* de una infección interrecurrente viral o bacteriana, respiratoria, digestiva o urinaria. Otras veces la clínica resultará más orientativa con signos inflamatorios en el trayecto de la derivación, abombamiento de la fontanela, afectación del nivel de conciencia o de pares craneales. La localización del extremo distal en abdomen puede condicionar una sintomatología florida local con dolor espontáneo y a la palpación, con defensa que traduzca una peritonitis o presentar un cuadro obstructivo. En ocasiones, como consecuencia de una inflamación peritoneal pueden desarrollarse cavidades con colecciones de LCR formando pseudoquistes, que pueden palparse o detectarse mediante ecografía o TC. En los niños portadores de derivaciones de LCR en las que éste drene en el torrente sanguíneo (ventrículo-atriales), la infección por *S. epidermidis* o *Corynebacterium* puede causar, aunque raramente, un cuadro mediado por inmunocomplejos denominado *nefritis por shunt*, con afectación glomerular, artritis y exantema.

Diagnóstico. Es necesario mantener un alto índice de sospecha de infección en los niños portadores de estos dispositivos. El análisis del LCR recogido cuidadosamente mediante punción del reservorio de la válvula permitirá su análisis citológico y cultivo.

Tratamiento. Habitualmente precisa de la extracción de la válvula de derivación, colocación de una derivación ventricular externa (DVE) mientras se consigue la normalización del LCR y tratamiento con antibioterapia parenteral, aunque en ocasiones puede ser necesaria la asociación de antibioterapia intraventricular.

Interesa la pauta antibiótica para *tratamiento de la infección según el germen aislado*. A partir de la persistencia de cultivos positivos del LCR durante tres días se recomienda añadir tratamiento intraventricular (Cuadro 5.6.3). Diariamente se recogerán muestras de LCR para control de niveles de antibiótico, cultivo y bioquímica. El uso intratecal del antibiótico requiere su dilución cuidadosa para evitar aracnoiditis. Debería confirmarse pH y osmolaridad de la dilución para que se asemeje a la del LCR.

Monitorización de la presión intracraneal

La medición de PIC es necesaria para la evaluación y tratamiento de diversas situaciones patológicas del niño permitiendo mejorar su pronóstico, fundamentalmente traumatismo craneoencefálico grave, infecciones víricas o bacterianas, alteraciones metabólicas (síndrome de Reye), accidentes vasculares o diversas lesiones isquémicas o hipóxicas. La

medición se realizará mediante la colocación de un catéter intracraneal, intraparenquimatoso, intraventricular o epidural, que permitirá el análisis continuo de este parámetro. Es una técnica que presenta algunos riesgos: hematomas en la zona de inserción, fístula de LCR e infección. La infección puede incluir ventriculitis, meningitis, absceso, empiema subdural o infección cutánea u ósea. El tipo de monitorización condicionará el tipo de infección; así, la ventriculitis ocurrirá en el caso de la colocación de un catéter intraventricular con un aumento importante del riesgo si existe sangre intraventricular y otras localizaciones subdurales o epidurales determinarán la ubicación de la infección.

Etiología de la infección. Es superponible a la propia de las derivaciones de LCR, siendo más frecuentes los gramnegativos en el caso de la monitorización de la PIC. La clínica resulta poco orientativa, ya que se trata de pacientes que están con el sensorio deprimido ya sea médicamente o como consecuencia del proceso causal; además, frecuentemente están recibiendo tratamientos antibióticos de amplio espectro por procesos concomitantes. El diagnóstico más fiable vendrá dado por el análisis del LCR, que tendrá que realizarse si se sospecha la infección. La neuroimagen permitirá el reconocimiento de colecciones supuradas.

Tratamiento. Implicará la asociación de antibióticos EV según el germen aislado y, si no es posible, cubriendo la posibilidad de grampositivos y gramnegativos y la extracción del dispositivo. Es discutible la utilización de antibióticos profilácticos mientras el niño sea portador del catéter. Es necesario extremar las condiciones de asepsia y antisepsia en el momento de la colocación y ante cualquier manipulación.

Bombas de infusión intratecal

Diversas situaciones requieren la administración continua intratecal de alguna medicación, las más frecuentemente administradas son la de analgesia mediante administración de morfínicos, para tratamiento del dolor refractario o de fármacos como el baclofeno para el tratamiento de graves distonías o espasticidad (véase cap. 23.12). Habitualmente se trata de una bomba colocada subcutáneamente en el abdomen con un catéter hasta el espacio subaracnoideo. Aunque raramente, pueden presentar infección que afecte a la zona circundante a la bomba, al catéter o a todo el dispositivo. Los gérmenes que causan más frecuentemente infección son los de la flora cutánea. Microorganismos gramnegativos también pueden estar implicados. Está indicada una profilaxis antibiótica después de la colocación durante 36-72 h; mayor duración no ha probado la disminución del riesgo de infección. En el caso de infecciones graves del sistema debe retirarse el dispositivo y realizar tratamiento antibiótico.

Pacientes portadores de prótesis ortopédicas

Es relativamente frecuente el implante de prótesis articulares y de otros dispositivos ortopédicos como clavos, placas, tornillos, barras o fijadores externos, que pueden infectarse fundamentalmente de dos maneras: contaminación del implante en el momento de su colocación por contaminación aérea en el quirófano o por inoculación directa en el momento de la implantación, o bien la prótesis queda infectada posteriormente de manera secundaria a una bacteriemia o desde una infección de tejidos circundantes. Existen diversos factores que aumentan el riesgo de infección, como artritis reumatoide, obesidad, diabetes mellitus, desnutrición, tratamiento esteroideo, inmunodepresión, psoriasis, drepanocitosis, hemofilia e insuficiencia renal. La localización también condiciona el riesgo siguiendo un orden decreciente en rodilla, codo, hombro, muñeca y tobillo.

Etiología. Los agentes productores más frecuentes son *S. aureus*, *S. coagulans* negativo, *Streptococcus* beta hemolítico y enterococo. Con menos frecuencia se encuentra *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *S. marcescens* y *P. aeruginosa*.

Manifestaciones clínicas. Dependerán de la ruta de infección, vía hematogena o inoculación directa, de la agresividad del germen y de la naturaleza del tejido donde (hematoma, seroma, lesiones isquémicas o tejidos en pacientes diabéticos, tratados crónicamente con esteroides). El

Cuadro 5.6.4. Antibioterapia en peritonitis durante diálisis peritoneal

	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Fármacos iniciales (un solo antibiótico)		
Cefoxitina	500 mg/L	250 mg/L
Tobramicina	1,35 mg/kg/L	8 mg/L
Según cultivo y antibiograma		
Ampicilina	500 mg/L	50 mg/L
Cloxacilina	1.000 mg/L	100 mg/L
Ticarcilina	1.000 mg/L	100 mg/L
Cotrimoxazol	400/80 mg/L	25/5 mg/L
Clindamicina	300 mg/L	50 mg/L
Amikacina	250 mg/L	50 mg/L
Penicilina	1 millón UI/L	500 millones UI/L
Amfotericina B	1,5 mg/L	1,5 mg/L
Flucitosina	100 mg/L	50 mg/L
Vancomicina	1.000 mg/L	25 mg/L
Imipenem	500 mg/L	200 mg/L
Gentamicina	8 mg/L	4 mg/L
Ceftazidima	500 mg/L	125 mg/L

dolor en la zona del implante es la manifestación clínica más común, y puede acompañarse de eritema, fiebre alta y síntomas sistémicos. Los análisis de laboratorio comúnmente alterados son proteína C reactiva, VSG elevadas y leucocitosis con desviación a la izquierda.

Tratamiento. Habitualmente requiere un amplio desbridamiento del tejido desvitalizado y retirada del implante y si existe, del cemento asociado. Se realizará además un tratamiento antibiótico prolongado por vía parenteral.

Portadores de catéteres de diálisis peritoneal

Estos niños pueden presentar infecciones del catéter, desarrollándose posteriormente una diseminación. Las peritonitis puede ser fundamentalmente bacteriana o fúngica. El síntoma fundamental será el dolor abdominal, que puede acompañarse de fiebre, aunque puede faltar, y de escalofríos. Pueden aparecer náuseas, vómitos y diarrea, el rendimiento obtenido por los pases de diálisis empeora y la introducción de la solución dializante en el abdomen resulta dolorosa. El líquido de diálisis tendrá un aspecto turbio con un recuento de al menos 100 neutrófilos/mm³. Las proteínas estarán elevadas y la tinción de Gram podrá demostrar la presencia de microorganismos.

Etiología. Los gérmenes que más frecuentemente pueden producir la infección son *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas*, *Streptococcus viridans*, gérmenes intestinales y *Candida*.

Tratamiento. La infección suele responder a la antibioterapia intraabdominal en 7-14 días sin necesidad de retirar el catéter. La infección fúngica sí precisa retirada del catéter y administración de amfotericina intraperitoneal (Cuadro 5.6.4). Es importante continuar con los intercambios del líquido de diálisis, reduciendo los volúmenes de lavado para mejorar el bienestar del paciente. Debe añadirse heparina (1.000 UI/L de líquido de diálisis) y continuar de esta forma hasta 3 días después de obtener un líquido estéril.

Expansores tisulares

Se utilizan en cirugía plástica y reconstructiva. Consisten en una prótesis introducida en el tejido subcutáneo que es rellenada periódicamente con suero fisiológico para obtener una adecuada expansión de la piel. En el ámbito pediátrico comúnmente se necesitan expansores en el manejo de problemas cutáneos consecuencia de quemaduras, traumas, hemangiomas y malformaciones congénitas. La complicación más frecuente es la infección del expansor producida por gérmenes introducidos durante su colocación. En algunas series pediátricas la infec-

ción oscila entre el 3 y el 10%. Los microorganismos implicados más frecuentemente son *S. aureus* y *epidermidis* y *Streptococcus* del grupo A. Menos frecuentemente, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*.

Prótesis oculares

En este grupo de dispositivos se incluyen los implantes orbitarios para reconstruir la órbita después de una enucleación o evisceración quirúrgica. La infección en esta situación es excepcional. Puede desarrollarse meses o años después de la colocación del implante y puede mostrarse desde una celulitis hasta un absceso que englobe el dispositivo.

Etiología. Los causantes más habituales son el *S. aureus* y *epidermidis* otros pueden ser el *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* alfa hemolítico y *Pseudomonas*.

Tratamiento. Incluirá la extracción del dispositivo y un tratamiento antibiótico por vía parenteral según el antibiograma del germen aislado. De una manera empírica el tratamiento cubrirá los gérmenes más frecuentes.

Las *lentes intraoculares* se insertan habitualmente en el momento de la extracción de una catarata. La infección es infrecuente (0,10-0,30%). El riesgo mayor es el de una endoftalmitis con una pérdida permanente de visión. En pocos casos puede ser suficiente un tratamiento tópico y sistémico para erradicar la infección, pero en la mayoría de situaciones es necesario el desbridamiento quirúrgico y el antibiótico parenteral. En relación con las *lentes de contacto*, las infecciones más frecuentes son la conjuntivitis y la queratitis. El tratamiento habitualmente sólo requiere un antibiótico tópico y la retirada de la lente de manera temporal. Debe prevenirse cualquier infección mediante el cuidado de las lentes y de su rigurosa limpieza. La infección por protozoos, como la *Acanthamoeba*, puede ser muy difícil de erradicar y causa complicaciones, como queratitis crónica y perforación corneal, requiriendo en ocasiones el trasplante corneal.

Marcapasos permanente y desfibrilador

Los marcapasos permanentes se utilizan en pediatría: bloqueos cardíacos completos congénitos (RN de madre con lupus eritematoso) o secundarios a patologías adquiridas, fundamentalmente secuelas postoperatorias de cirugía cardíaca para resolución de cardiopatías congénitas complejas (véase cap. 17.8). Se emplean fundamentalmente dos tipos de electrodos: intravenosos, que llegan al endocardio, y otros de colocación epicárdica. El generador se coloca en el tejido subcutáneo, en la pared torácica (infraclavicular) en niños mayores o abdominal, en los más pequeños.

Etiología. La infección es la complicación médica más frecuente, y oscila entre un 0,5 y un 12%; se da más habitualmente en niños con enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, o en pacientes sometidos a tratamiento corticoesteroideo, anticoagulante o terapias inmunosupresoras. Otros factores que pueden influir son la cirugía sobre uno de los componentes del marcapasos (cambio de la batería), la presencia de hematoma después de la implantación y la duración de la intervención. La infección del generador y del trayecto subcutáneo de los cables es la más frecuente. El diagnóstico puede ser difícil, ya que la clínica puede ser inespecífica. Pueden presentarse síntomas locales con hinchazón, eritema, dolor en la zona adyacente al generador o desarrollarse bacteriemia con síntomas sistémicos, la fiebre y los escalofríos son los más habituales. La endocarditis relacionada con el marcapasos es infrecuente entre 0,05 y 0,5% y puede ser muy grave con una elevada mortalidad. Otra importante complicación, aunque infrecuente, puede ser el desarrollo de tromboembolismo pulmonar.

Más del 85% de las infecciones se producen por el *S. aureus* y *epidermidis*. El primero se aísla más frecuentemente en infecciones tempranas (primeros dos meses tras la implantación) y el *S. epidermidis* en las tardías (después de los dos meses). Pueden encontrarse otros gérmenes grampositivos, gramnegativos y hongos: *P. aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium acnes*, *Candida*. Infecciones polimicrobianas pueden desarrollarse en torno al generador.

Tratamiento. La mayor efectividad se conseguirá mediante la combinación de tratamiento médico y quirúrgico con extracción del marcapasos o desfibrilador infectado, fundamentalmente si existen bacteriemia o signos sistémicos o si la infección está causada por *S. aureus*. La duración oscilará entre 10 días y algunas semanas. Cuando la infección afecta solamente al generador, la infección puede resolverse con la extracción de éste y colocación de otro en un lugar distinto. En pacientes en los que sus condiciones impidan la extracción del dispositivo puede intentarse una terapia inicial EV y, posteriormente, una prolongada con antibiótico por VO.

Válvulas protésicas cardíacas

La endocarditis (véase cap. 17.10) sobre una válvula cardíaca protésica puede ocurrir de forma temprana o tardía.

Etiología. En la infección temprana son el *S. epidermidis* y el *S. aureus* los que habitualmente están implicados. La contaminación perioperatoria es la ruta usual de infección en estos casos. Las posibles fuentes son la diseminación desde la microflora cutánea del paciente o del personal quirúrgico, contaminación del circuito de circulación extracorpórea y de los numerosos catéteres que los niños deben llevar durante el postoperatorio inmediato. La válvula recién colocada, no endotelizada, es susceptible a la colonización y la infección ocurre de manera temprana. La patogénesis de la endocarditis tardía puede considerarse similar a la de la válvula natural, siendo *S. viridans* el microorganismo predominante.

Clínica. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis pueden incluir fiebre, aparición de soplos nuevos o de cambios en sus características, émbolos sistémicos y esplenomegalia. Con menos frecuencia pueden aparecer hematuria, manchas de Roth y nódulos de Osler. Si se generan émbolos en las arterias coronarias pueden producirse abscesos miocárdicos, que pueden traducirse como una disfunción miocárdica o, más raramente como alteraciones de la conducción.

Prevención de la infección. Se pautará un tratamiento antibiótico para impedir la infección perioperatoria, cubriendo fundamentalmente grampositivos, como el *S. epidermidis* y *S. aureus*. Se plantea en la actualidad la utilización de prótesis impregnadas en antibióticos que puedan disminuir las posibilidades de infección. La probabilidad de infección de una válvula biológica es inferior a la de una mecánica. Una vez superada la fase aguda, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de infección de una prótesis tras la realización de diversas maniobras que puedan generar bacteriemia y colonización e infección posterior de la prótesis por lo que será necesaria la realización de un *tratamiento profiláctico* en una serie de situaciones expuestas en el capítulo 17.10.

Otras prótesis cardíacas. Cada vez con mayor frecuencia diversos pacientes afectos de comunicaciones interauriculares e intraventriculares pueden beneficiarse mediante acceso intravascular de la colocación de dispositivos diseñados para ocluir estas comunicaciones pudiendo evitarse la intervención quirúrgica. Poco tiempo después de su aplicación, quedan cubiertos por endotelio por lo que el riesgo de infección es muy bajo. La *profilaxis* aconsejada para prevenir una bacteriemia originada en la mucosa orofaríngea, esofágica o respiratoria, es con amoxicilina, 50 mg/kg oral una hora antes del procedimiento. Como alternativa, clindamicina, 20 mg/kg oral o azitromicina, 15 mg/kg. Si no se puede utilizar la vía oral, la misma dosis de amoxicilina (o ampicilina) o clindamicina por vía intramuscular o cefazolina intramuscular o endovenosa. Puede utilizarse también teicoplanina o vancomicina. Si la bacteriemia puede originarse en la mucosa genitourinaria o gastrointestinal (excepto la esofágica), se administrará ampicilina, 50 mg/kg IM o EV, y gentamicina, 1,5 mg/kg IM o EV media hora antes del procedimiento seguido de ampicilina EV o IM o amoxicilina VO seis horas después. Si hay alergia a la penicilina teicoplanina, 6-10 mg/kg o vancomicina, 20 mg/kg 1 ó 2 h antes del procedimiento. No es necesaria ninguna dosis posterior. En caso de drenajes o incisiones sobre tejidos infectados se cubrirá la posibilidad etiológica que se juzgue como más probable. En el caso de procedimientos bucales el lavado previo con clorhexidina disminuye el riesgo posterior de bacteriemia.

Tratamiento. La constatación de la infección de una prótesis cardíaca conllevará la administración de un tratamiento antibiótico EV prolongado entre 3 y 4 semanas que deberá cubrir el germen aislado y, si esto no es posible, los que con mayor frecuencia puedan producirla. Casi siempre será necesaria la retirada de la prótesis y desbridamiento de los tejidos circundantes. En el caso de que la infección esté producida por el *S. epidermidis*, puede confiarse en que el tratamiento médico únicamente pueda conseguir solucionar el problema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado F, Herruzo R. Factores de riesgo e infección hospitalaria en UCIP. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 1551-7.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Cap. 7. Intracranial pressure monitoring technology. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: S28-30.
- Ariza J, León C, Rodríguez Noriega A et al. Conferencia de Consenso SEIMC/SEMICYUC sobre infecciones por catéter. Conclusiones. *Med Intensiva* 2003; 27: 615-20.
- Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 1868-78.
- Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-30.
- Fisher MC. Prevention and Management of Pediatric Catheter-Related Infections. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2001; 12: 130-7.
- Grohskopf L, Fisher M, Jarvis W. Infection associated with medical devices. En: Long S, Pickerin L, Prober Ch. *Pediatric Infectious Diseases*. 2ª Ed. Londres: Churchill Livingstone, 2003. p. 605-18.
- O'Grady NP, Alexander M, Patchen Dellinger E et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1281-307.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 14 Ed. Barcelona: Masson, 2004.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
- Muriel Ramos M. Infecciones en inmunodeprimidos. *Pediatr Integral* 2006; X (3): 179-90.
- Ramos JT, Vázquez JL, Calvo C. Infecciones en el niño inmunodeprimido. En: López-Herce J, Calvo C, Lorente M, Baltodano A. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2ª ed. Madrid: Publimed, 2004. p. 318-25.
- Ram Y, Tan T. Infections related to prosthetic or artificial devices. En: Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan SH. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1025-50.
- de Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ. Central Venous catheter use in pediatric patient: Mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 329-39.
- Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: Methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 451-66.

5.7 Infecciones de transmisión sexual

G. Galdó, R. Jiménez

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) comprenden un amplio grupo de enfermedades causadas por múltiples gérmenes (bacterias, virus, hongos, artrópodos y protozoos), que pueden afectar a los niños y adolescentes de forma repetitiva, ya que no confieren inmunidad efectiva y no existen vacunas frente a la mayoría. Habitualmente se transmiten durante las relaciones sexuales, no siendo necesaria la penetración (boca, genitales, ano), por falta de una protección adecuada o por sangre infectada. También interesa la transmisión vertical por la madre gestante al feto, especialmente para la sífilis y VIH. Su frecuencia va en aumento y, siguiendo las últimas publicaciones de la OMS, hasta el 25% de jóvenes sexualmente activos del mundo pueden padecer una ETS.

Factores predisponentes

La aceleración de la maduración sexual lleva aparejado un inicio más precoz de las relaciones sexuales lo que, sumado a las conductas de riesgo, ha condicionado un aumento entre los jóvenes de ambos sexos de las ETS. Otra fuente de infección en la infancia y la adolescencia son los abusos sexuales, a veces asociados a un embarazo, generalmente no deseado, con posible infección del feto o del RN. El pediatra debe conocer esta patología en los adolescentes y en el RN, es decir, las ITS por transmisión horizontal y vertical, enfermedades que pueden condicionar, además, complicaciones en la mujer (enfermedad inflamatoria pélvica, displasias o neoplasias) y en el varón (orquitis, prostatitis y epididimitis) y, en ambos sexos, graves consecuencias o infertilidad. Junto a las ITS clásicas, interesan otras que, aun teniendo generalmente otros mecanismos de transmisión, también pueden ser contagiadas por prácticas sexuales.

Peculiaridades en la infancia y adolescencia

Son diversas y numerosas, pero pueden destacarse: 1) Gran variabilidad etiológica, ya que un mismo cuadro clínico puede ser producido por

microorganismos diferentes y un mismo germen puede producir diferente sintomatología. 2) Frecuente asociación de varias ITS, dificultando su tratamiento. 3) En un alto porcentaje son asintomáticas, lo que hace que no acudan a la consulta y sigan sus relaciones sexuales, ampliando la cadena de transmisión. 4) Incidencia y prevalencia relacionadas con el período de contagio; las enfermedades virales con prolongada infectividad se pueden encontrar en poblaciones de bajo riesgo, con escaso recambio de pareja; las infecciones bacterianas son más frecuentes, por su corto período de contagio, en la población de alto riesgo. Las *Chlamydias* están en una situación intermedia. 5) Polimorfismo clínico, pues unas tienen manifestaciones locales, otras, locales y generales y otras sólo síntomas generales. 6) Dificultades diagnósticas. Además de los condicionantes epidemiológicos, en los que el médico se ve dificultado para intervenir, el adolescente (y a veces un niño en edad prepuberal) tiene un contacto sexual que no comunica por temor o por guardar su independencia e intimidad. Las características de toda la medicina de la adolescencia (véase cap. 13.4) tienen aquí un buen exponente. 7) Es conveniente insistir en los grupos de riesgo: sospecha de abuso sexual, actividad sexual precoz, contactos sexuales habituales, parejas múltiples; no utilización del preservativo (por ignorancia o rebeldía), homosexualidad, sexo oral o anal, prostitución, antecedente de otra ITS, datos de alcoholismo o drogadicción. 8) Por último, en este tipo de infecciones es conveniente explorar siempre a la otra persona con la que se ha tenido o se tienen relaciones sexuales, de lo contrario se puede establecer un contagio tipo "ping-pong", es decir, sucesivamente uno a otro.

SÍFILIS

Actualmente se observa una disminución de su frecuencia, tanto por el mayor nivel sanitario en general, como por la mayor efectividad de los tratamientos, pero sigue siendo una enfermedad de interés clínico y sanitario. Ha sufrido transformaciones en su presentación, siendo menos frecuentes las formas clínicas floridas congénitas, predominando, por el contrario, las monosintomáticas (sobre todo, óseas) y las asintomáticas (serológicas), de más difícil diagnóstico.

SÍFILIS CONGÉNITA

Etiopatogenia. Producida por el *Treponema pallidum* (una espiroqueta), la sífilis materna se transmite pasado el cuarto mes de gesta-

Cuadro 5.7.1. Principales síntomas de sífilis congénita precoz y tardía, según órganos y edad

	<i>Recién nacido y lactante</i>	<i>Escolar</i>	<i>Estigmas</i>
Piel	Pénfigo palmoplantar Sifilides maculopapulosas Infiltración difusa Lesiones periorificiales Alopecia. Piel “café con leche” Paroniquias. Deformidad de uñas Condilomas	Condilomas Sifilides Gomas	Ragadías labiales
Mucosas	Rinitis Condilomas en ano Placas mucosas en boca Lesiones en vestíbulo nasal	Gomas (?)	Nariz en silla de montar Otras anomalías morfológicas nasales
Huesos	Osteocondritis Periostosis Diafisitis Pseudoparálisis Dactilitis	Osteoperiostitis Tibias en sable Hidrartrrosis Artritis Gomas	Hiperostosis frontal Cráneo natiforme Deformidad de la clavícula Dientes de Hutchinson Molares en “mora”
Sistema nervioso	Convulsiones. Llanto Hidrocefalia. Meningitis Retraso psicomotor Neurolaberintitis	Sordera Tabes Paraplejía espática Parálisis general	Sordera Encefalopatía
Ojos	Coriorretinitis (“pimienta y sal”) Iritis	Queratitis intersticial difusa Atrofia óptica Coriorretinitis	Opacidad corneal Atrofia óptica Alteraciones pupilares
Órganos hematopoyéticos	Esplenomegalia. Anemia Hemorragias. Adenitis	Hemoglobinuria paroxística	Esplenomegalia
Hígado	Hepatitis Ictericia	Gomas Cirrosis	Cirrosis
Otros	Malnutrición Neumonía alba Nefritis. Orquitis Aortitis. Arteritis pulmonar	Lesiones viscerales diversas	Lesiones viscerales diversas

ción, previas lesiones placentarias y vasculares, por vía linfática y venosa pasando al feto, donde producen las alteraciones. El riesgo fetal se relaciona con la cronología de la infección materna, siendo mayor cuando la enfermedad es más reciente, es decir, en la sífilis primaria (*ley de Kassowitz*). Se consideran de alto riesgo de lúes aquellas gestaciones no bien controladas, las de drogadicción, con promiscuidad sexual o que ejercen la prostitución, así como los antecedentes de sífilis materna insuficientemente tratada o de abortos y mortinatalidad. Tiene una clínica abigarrada y polimorfa, comprendiendo diferentes manifestaciones, según el período. La sintomatología de los distintos períodos puede, lógicamente, imbricarse. Por ello, interesa, aparte de su distribución cronológica, una sistemática según la localización, como se expone en el Cuadro 5.7.1.

Sífilis fetal grave

La invasión masiva del feto por los sistemas linfático y venoso del cordón umbilical condiciona una lúes eminentemente visceral, afectando al hígado (“hígado de pedernal”), al bazo (“esplenomegalia acompañada de periesplenitis”) y al pulmón (“neumonía alba lúética”). Las lesiones son, en esencia, perivasculares e infiltrativas, afectan a todo el organismo y ocasionan habitualmente la muerte del feto y su expulsión, antes del término del embarazo, con aspecto macerado o edematoso (*hydrops fetalis*).

Sífilis precoz

Aparece en el RN y lactante. La sintomatología puede ser muy típica, aunque no siempre se aprecie completa.

Síntomas cutáneos. El síntoma más típico es el *pénfigo palmoplantar*, con lesiones localizadas en las palmas de las manos y plantas de los pies, de gran valor diagnóstico y pronóstico, ya que indica gravedad (Fig. 5.7.1A). Las *sifilides maculopapulosas* predominan en extremidades y cara (periorificiales), de evolución lenta, dejan pigmentación, que tarda en desaparecer, dando un aspecto moteado y manchado a la piel de

estos niños (“piel café con leche”). Indican menos gravedad que el pénfigo, excepto cuando las sifilides son de tipo pustuloso. Estas pueden transformarse evolutivamente en lesiones ulcerosas, de predominio periorificial. Una *infiltración difusa de la piel* se aprecia a veces en las palmas de las manos y plantas de los pies, adoptando un aspecto brillante, tenso y agrietado, como de pergamino. En el cráneo produce caída del pelo o alopecia, sobre todo en su parte anterior. La infiltración a nivel de las cejas produce su depilación; cuando aparece alrededor de la boca origina una piel tensa, que se fracciona por los movimientos de los orbiculares de los labios, y aparecen grietas, rágades o *ragadías peribucales* de larga duración. Estas ragadías (Fig. 5.7.1B) o *sifilides fisurarias* son visibles también en las márgenes del ano. En la raíz de las uñas se produce la *paroniquia* o *perionixis sifilítica*. El aspecto es el de un panadizo periungueal, que motiva a menudo la caída de la uña. Rara vez se aprecia una ulceración en la cicatriz umbilical. La presencia de hemorragias cutáneas y mucosas es un signo de gravedad y afectación hepática.

Síntomas mucosos. La *rinitis* o *coriza sifilítica* (Fig. 5.7.1B) es el síntoma mucoso más típico. Se acompaña de *obstrucción nasal*. A la larga se producen lesiones indelebiles de la mucosa nasal e incluso de los huesos del tabique, quedando como consecuencia las *deformidades nasales*, como estigmas. Se aprecian en períodos posteriores en forma de chateras: nariz respingada de tipo socrático, simplemente una platirrinia o bien una nariz pequeña, aunque la más conocida es la *nariz en silla de montar*.

Síntomas viscerales. Destaca la *esplenomegalia* como síntoma frecuente y de valor diagnóstico. Una *hepatomegalia* importante indica hepatitis sifilítica. Cursa con *ictericia patológica* siendo siempre síntoma de gravedad. En el aparato circulatorio, se afectan, sobre todo, los vasos en forma de *aortitis sifilítica* que, en general, pasa desapercibida, y enduramiento y dilatación de las venas, particularmente de las epicraneales y temporales. La *glomerulopatía lúética*, en especial la tardía, tiene una



Figura 5.7.1. Lesiones cutaneomucosas en la sífilis congénita precoz. A) Pénfigo palmoplantar. B) Rinitis y ragadías.

base inmunológica y una clínica de síndrome nefrótico. La *neurosífilis* no queda reducida a las formas tardías. También en la sífilis precoz hay manifestaciones de tipo meníngeo agudo y subagudo o licuorales. En cuanto a los *órganos sensoriales*, destaca en esta fase la retinitis plástica.

Síntomas óseos. En algunos casos se van a expresar clínicamente sólo por la existencia de dolor, manifestado por llanto (signo de Sixto o llanto nocturno intenso); en otros casos se aprecia una tumefacción a nivel de las zonas óseas afectadas, así como adenitis satélite (en ocasiones se aprecian linfadenitis generalizadas), y en los más intensos aparece la *pseudoparálisis de Parrot*. El fundamento de estos síntomas lo demuestra la radiografía, en la que aparece a menudo una *ostecondritis*, como lesión luética ósea principal. En ocasiones las lesiones abarcan también la diáfisis y pueden afectarla en forma de osteomielitis sífilítica difusa o bien de periostitis.

Período de recidivas

Se denomina también “período condilomatoso”. Evoluciona en forma de brotes y se parece algo a la sífilis secundaria adquirida; como su nombre indica, las lesiones fundamentales son los condilomas, las placas mucosas y las sífilides maculopapulosa.

Sífilis tardía

Aparece en el niño en edad escolar o mayor de 7 años. En ella la sintomatología suele ser todavía menos evidente y los síntomas que conducen al diagnóstico son los llamados estigmas sífilíticos, las lesiones gomas viscerales, de diferente localización y raros cuadros neurológicos. Los *dientes de Hutchinson*, la *queratitis* y la *sordera* constituyen la llamada “tríada de Hutchinson de la sífilis tardía”. Las alteraciones óseas son relativamente frecuentes en la sífilis tardía y consisten en abultamientos frontales, parietales, de otros huesos del cráneo y de los huesos de las extremidades. A nivel de la tibia, la diáfisis sífilítica crónica origina un engrosamiento que da lugar a la llamada “*tibia en sable*”, o bien formada por diferentes nudosidades (“*tibia en sierra*”). Es posible encontrar una “*deformidad en las clavículas*” por la periostitis persistente, y también en el aparato locomotor las denominadas “*articulaciones de Clutton*”, en forma de derrame sinovial, generalmente simétrico, de preferencia en rodillas. Como síntomas viscerales destacan los hepáticos (cirrosis) y los nerviosos, bien como secuelas de las lesiones primitivas o como expresión de las lesiones histológicas propias de este

período tardío, cuya lesión más típica es el goma, siempre como algo excepcional hoy día.

SÍFILIS ADQUIRIDA

En la actualidad adquiere interés como enfermedad de la pubertad y adolescencia, siendo a veces expresión del abuso sexual en niños. Se distingue una primera fase (sífilis primaria) en la que lo más característico es la aparición del chancro con su linfadenopatía a la 1ª a 4ª semanas después de la exposición. El *chancro* es una lesión única, ulcerosa e indolora, que se localiza en área genital, aunque también puede ser extragenital, persistiendo hasta 3 meses sin tratamiento. La *linfadenopatía* comienza a los 3-4 meses del chancro; es también indolora y su localización más frecuente es inguinal. No hay síntomas generales. De dos a diez semanas después de esta primera fase aparecen los síntomas de la *sífilis secundaria*, que inicialmente va a manifestarse como un proceso banal con *síntomas generales* (febrícula, faringitis, cefaleas), que se acompaña de adenopatías generalizadas y, con frecuencia, de esplenomegalia. Posteriormente, se inicia la erupción cutánea de tipo maculopapuloso de predominio en palmas y plantas de los pies. También puede acompañarse de placas mucosas y *condilomas*, de localización preferente en áreas húmedas, sobre todo en ano y vagina. La tendencia es a la curación, evolucionando hacia el período de sífilis latente precoz, potencialmente infecciosa (abarca los cuatro primeros años) y luego de sífilis latente tardía. Estas fases son asintomáticas pero, serológicamente, positivas. Pasada la fase de latencia se iniciaría la llamada *sífilis terciaria* con los síntomas de *neurosífilis* y los trastornos cardiovasculares, ya descritos a propósito de las lúes congénita.

Diagnóstico de la sífilis connatal

Diagnóstico clínico. El predominio actual de las formas oligosintomáticas y monosintomáticas hace que el diagnóstico clínico sea difícil. Habrá que fundarlo en los datos de anamnesis (evidencia de infección luética, anomalías placentarias, abortos, madres con mayor riesgo, etc.) y en algunos síntomas clínicos ya citados. La Figura 5.7.2 recuerda todos los síntomas posibles.

Diagnóstico radiológico. Las alteraciones radiológicas óseas alcanzan su mayor expresividad pasado el primer mes de edad y tienden a desaparecer espontáneamente a partir del quinto mes. La *ostecondritis* de

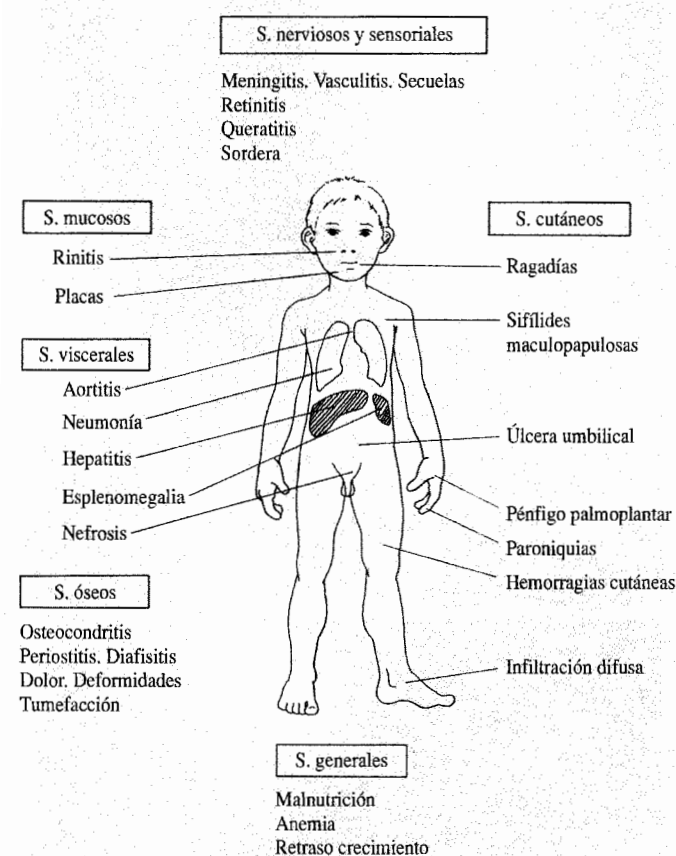


Figura 5.7.2. Síntomas posibles en la sífilis congénita.

primer grado se caracteriza por un refuerzo denso de la parte terminal de los huesos largos. En la *ostecondritis de segundo grado*, junto a esta mayor densidad metafisaria, existe una zona clara (Fig. 5.7.3). Lesiones más intensas, en las que la afectación del cartílago de conjunción motiva imágenes desflecadas y vegetantes, caracterizan a la *ostecondritis de tercer grado*. En esta fase la lesión más avanzada es el desprendimiento epifisario, siendo entonces cuando aparece la *pseudoparálisis de Parrot* y también es frecuente observar a nivel de las tibias las alteraciones destructivas u osteolíticas que constituyen el signo de Wimberger. Junto a las lesiones de osteocondritis pueden coexistir las de *periostitis y diafisitis*.

Diagnóstico de laboratorio. Es posible, aunque difícil, el hallazgo de treponemas en los exudados de piel y mucosas. Las *reacciones serológicas* son fundamentales para el diagnóstico, siendo de dos tipos: la llamada "serología de reagina" y la de "anticuerpos específicos antitreponémicos". En el primer grupo el mayor interés actual lo detectan las reacciones que emplean como antígeno la cardiolipina (componente químico de los treponemas que ha podido aislarse del músculo cardíaco), como las reacciones de Kline, Kolmer, Rein-Bossack y las más difundidas RPR y VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*). Se positivizan a la tercera semana del contagio. Entre las reacciones del segundo grupo hay que señalar, por su interés histórico, el *test de inmovilización de los treponemas (test de Nelson)*: títulos del 50-100% de treponemas inmovilizados son francamente positivos; los del 20-50%, dudosos, y los de menos del 20%, negativos. Esta reacción es positiva al mes de contagio, existiendo la posibilidad de "reacciones positivas inespecíficas en niños" con aumento de globulinas y paraproteínas séricas, o afectos de otras infecciones (espiroquetosis, toxoplasmosis). Existen también reacciones falsas por paso de anticuerpos procedentes de una madre afectada de sífilis antigua ya curada. Hay que destacar el *test de anticuerpos fluorescentes (FTA)*, de positivización más precoz, ya en la primera semana del contagio (la modalidad FTA-ABS excluye las positividades debidas a treponemas saprófitos, por lo que es más específica); el *test de hemaglutina-*

nación pasiva (TPHA), que utiliza antígenos del *Treponema pallidum* adheridos a los hematíes (su reactividad es similar a la de FTA-ABS), y la *detección de anticuerpos IgM específicos* en el RN (test de anticuerpos fluorescentes IgM-FTA-ABS). Interesa conocer la dinámica de las pruebas serológicas: el test VDRL se suele negativizar entre 6 y 9 meses; las pruebas por anticuerpos IgG transmitidos pasivamente desde la madre descienden en el segundo y tercer meses; los anticuerpos treponémicos específicos, bajo adecuado tratamiento, descienden a partir de la cuarta semana, hasta desaparecer a los 6 meses (FTA y FTA-ABS) o 12 meses (Nelson, Reiter).

Diagnóstico precoz de la sífilis adquirida. Interesa la identificación del *T. pallidum* en el exudado del chancro, en el aspirado de un ganglio, la microscopia en campo oscuro y detección directa de anticuerpos fluorescentes. Como serología, las pruebas RPR o VDRL.

Pronóstico

En el niño afecto de sífilis congénita precoz sintomática se calcula que la mortalidad oscila en el 20%. Hay que recordar también la posibilidad de secuelas graves. Se considera que de 100 pacientes sífilíticos 0,5 padecerán amaurosis, 2, lesiones cerebrales y 7, cardiopatías. En la gravedad de la sífilis connatal influyen: el grado de actividad de la sífilis de la madre, dependiente de que el contagio sea más o menos reciente y de que haya sido tratada o no; el estado del RN al nacer (si nace a término y con un buen peso, posiblemente se defenderá mejor que si es prematuro o de bajo peso), y la forma clínica, dando especial gravedad el pénfigo palmoplantar, la ictericia y las alteraciones meníngeas.

Profilaxis y educación sanitaria

La profilaxis de la sífilis congénita se realiza fundamentalmente mediante el tratamiento de la embarazada, a ser posible antes del quinto mes. La dosis media es de 9.000.000 de unidades (600.000 U de penicilina-procaína diarias durante 15 días). En caso de que sea VIH positiva la dosis será doble. Cuando es administrada pasado el quinto mes se aconseja añadir prednisona (20 mg/día, 48 horas). Si la serología sigue aumentando, se practicará una segunda tanda antibiótica.

Tratamiento

Para decidir la aplicación del tratamiento, se puede utilizar, además de todo lo indicado, un sistema de puntuación (Cuadro 5.7.2). Es de temer una reacción de Herxheimer, es decir, una reactivación de las lesiones que, al afectar a órganos nobles, como el hígado o el SNC, pueden provocar la muerte del lactante. Por eso nunca se empezará a tratar la sífilis con signos de afectación visceral con dosis elevadas; en estos casos es conveniente aplicar el primer día una dosis máxima de 1.000 unidades por kilo de peso. Si la tolerancia es buena se aumentará poco a poco (2.000 U/kg/día, más adelante, 20.000 U/kg/día, hasta llegar a la dosis media de 50.000 U/kg/día). La vía de administración es la parenteral, la duración, dos semanas y la dosis total mínima será de 600.000 U por kilo, debiendo ser repetida en caso de persistencia de síntomas o datos de recaída. Debe utilizarse preferentemente penicilina-G-sódica. Es imprescindible un riguroso control clínico, radiológico y serológico cada 6 meses, durante 3 años. No parece demostrada la resistencia del *Treponema pallidum* a la penicilina. En caso de intolerancia a este antibiótico se utilizará eritromicina o ceftriaxona, a las dosis habituales, también por un período de dos semanas. En las formas graves, con intensa afectación hepática, se considera útil la asociación de prednisona (1-2 mg/kg), que también está indicada en los casos con sordera y afectación ocular. En caso de afectación meníngea se continuará el tratamiento hasta la normalización del LCR. Se ha demostrado útil la ceftriaxona como fármaco alternativo, al tener una mayor penetración en LCR.

La *sífilis adquirida* será tratada con una dosis IM de penicilina G benzatina (50.000 U por kg). La dosis máxima a inyectar es de 2.400.000 U. Como antibiótico alternativo en caso de alergia puede ser utilizado un preparado tetraciclínico (dosis del adolescente: 500 mg cuatro veces al día por vía oral, durante dos semanas). Otra alternativa es la eritromicina. Lo antes indicado vale para toda sífilis de menos de un año de evolución. En los pacientes con más tiempo o, ya en fase terciaria, es necesario repetir la dosis citada de penicilina durante 3 semanas sucesivas.

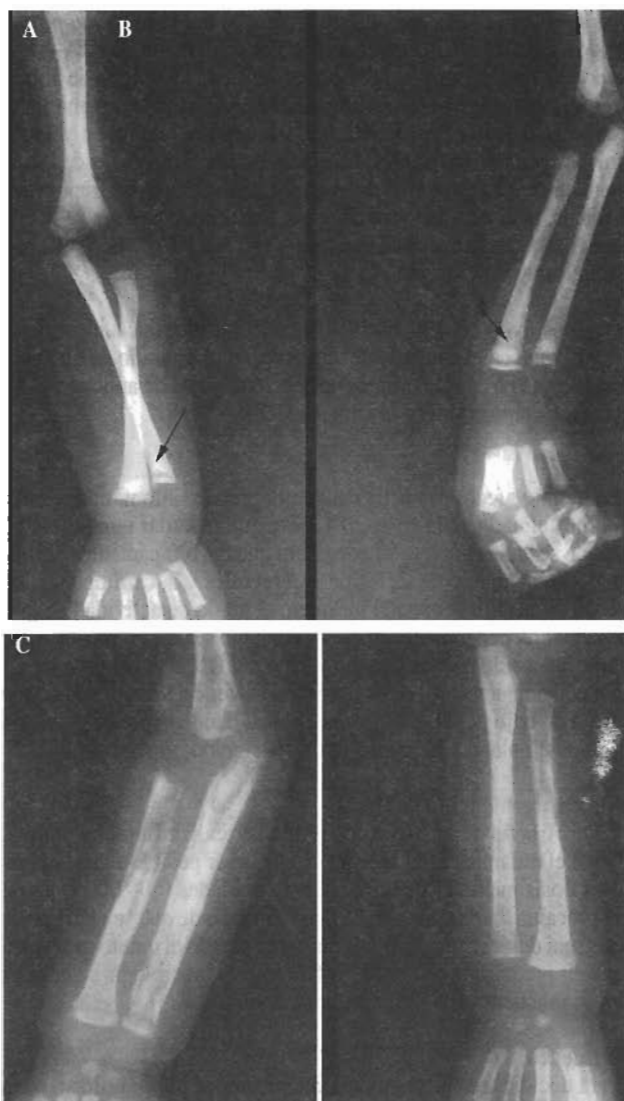
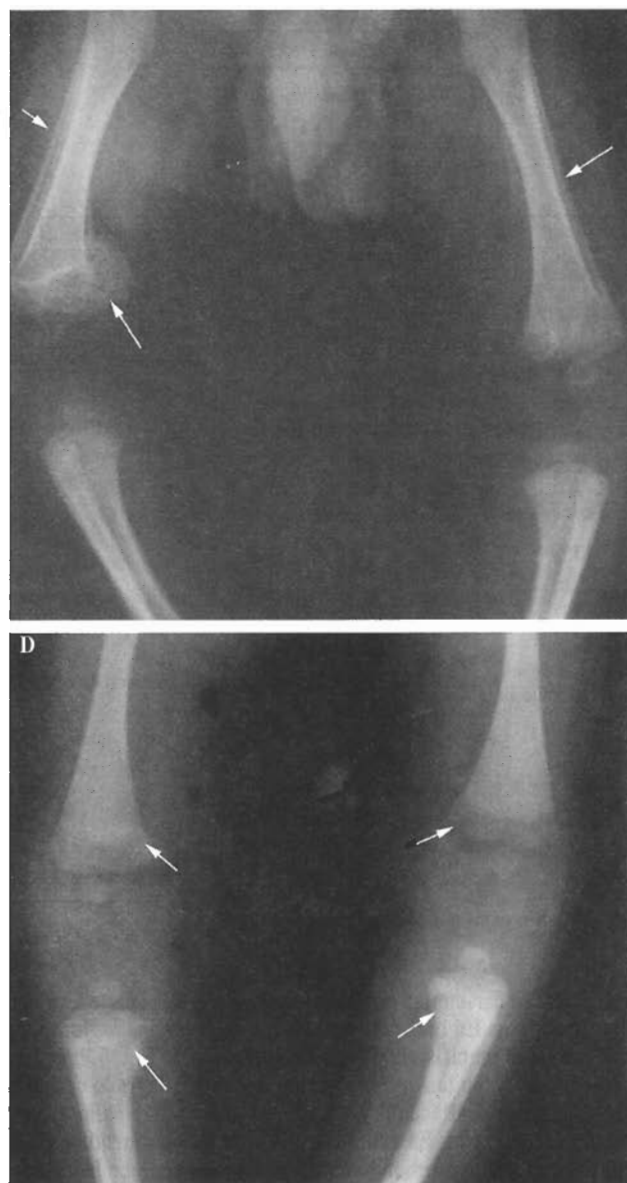


Figura 5.7.3. Lesiones óseas en la sífilis congénita. A) Osteocondritis de segundo grado. B) Periostitis y osteocondritis de tercer grado. C) Diafisitis. D) Imágenes osteolíticas (signo de Wimberger).

Cuadro 5.7.2. Orientación diagnóstico-terapéutica en la sífilis congénita

Antecedentes maternos	Riesgo elevado de sífilis (madre joven, promiscuidad sexual, abuso de drogas, ambiente deficiente, malos antecedentes obstétricos)	+1
	Embarazo poco controlado	+1
	Antigüedad lúes materna:	
	> 2 años	-1
	< 2 años	+1
	Durante la gestación	+2
	Tratamiento correcto:	
Recién nacido	Con control posterior	-2
	Sin control posterior	-1
	Clínica sugestiva	+2
	Radiología sugestiva	+2
	Serología:	
	Negativa	-1
	Positiva	+1
	Positiva a títulos crecientes	+2
	IgM FTA-ABS positivo	+3
	VDRL positivo en LCR	+3
	IgM elevada (> 40 mg/dL en primera semana)	+2

< 5 no tratamiento; 5 dudoso; > 5 debe tratarse. Roca AM et al. 1992.



GONOCOCIA

Neisseria gonorrhoeae, *gonococcus* o gonococo produce diversas formas de infección (mucosa de la vía genitourinaria, del recto, bucofaringea y conjuntiva) con una prevalencia elevada. El desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos habituales aumenta la morbilidad, sobre todo en el adolescente.

Etiología. La infección por *N. gonorrhoeae* se produce sólo en los seres humanos. El microorganismo se elimina en el exudado y las secreciones de superficies mucosas infectadas y se transmite por contacto íntimo, como el contacto sexual o el parto y, rara vez, por contacto con fómites. Las infecciones gonocócicas del RN se contraen durante el parto. Las infecciones gonocócicas de la niñez, una vez pasado el período neonatal, rara vez se contagian por la exposición doméstica a cuidadores infectados. En estas situaciones, se debe considerar la posibilidad de abuso sexual. Los adolescentes representan alrededor del 25% de los casos, y las chicas adolescentes entre los 15 y los 19 años constituyen aproximadamente un 35% de los casos registrados en mujeres.

Patogenia. La invasión de la mucosa por el gonococo produce una respuesta inflamatoria local que origina un exudado purulento que consiste en leucocitos polimorfonucleares, suero y epitelio descamado. El lipooligosacárido gonocócico (endotoxina) muestra citotoxicidad directa, provocando estasis de los cilios y descamación de células epiteliales ciliadas. Una

vez que el gonococo atraviesa la barrera mucosa, el lipooligosacárido se une al anticuerpo IgM bactericida y complemento sérico, lo que causa una respuesta inflamatoria aguda en el espacio subepitelial. Se cree que la citotoxicidad de las infecciones gonocócicas está mediada por FNT y otras citocinas. La secreción purulenta producida por la infección gonocócica urogenital puede bloquear los conductos de las glándulas parauretrales (de Skene) o vaginales (de Bartholino), provocando quistes o abscesos. En el paciente no tratado, el exudado inflamatorio es reemplazado por fibroblastos, y el tejido fibroso puede provocar estenosis uretral. Los gonococos pueden ascender por el tracto urogenital, causando endometritis, salpingitis y peritonitis (denominadas en conjunto *enfermedad inflamatoria pélvica aguda*) en mujeres pospúberes, y uretritis o epididimitis en varones pospúberes. La perihepatitis (*síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*) se produce tras la diseminación a través del peritoneo desde la trompa de Falopio a la cápsula hepática. Los gonococos que invaden los linfáticos y los vasos sanguíneos pueden provocar linfadenopatía inguinal; abscesos perineales, perianales, isquiorrectales y periprostáticos y enfermedad gonocócica diseminada. Cierta número de factores de virulencia del gonococo y de la inmunidad del huésped están implicados en la penetración de la barrera mucosa y en las posteriores manifestaciones de infección local o sistémica.

Factores del huésped. Las niñas prepúberes son susceptibles a la vulvovaginitis y rara vez sufren salpingitis. La cornificación del epitelio vaginal inducida por los estrógenos en la RN y en la mujer madura resiste a la infección, pero hay más susceptibilidad a la salpingitis, especialmente durante la menstruación, cuando la disminución de la actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina a las trompas de Falopio facilita el ascenso de los gonococos a la parte superior del aparato genital. El *estado de portador asintomático* implica que el sistema inmunitario del huésped no reconoce al gonococo como patógeno, que el gonococo es capaz de evitar su destrucción, o ambas cosas. Se ha propuesto que la colonización faríngea es un factor de riesgo. Este fenómeno puede explicarse por la elevada tasa de infección asintomática en la gonococia faríngea. Se cree que la falta de anticuerpo bactericida IgM en el RN es responsable de su mayor predisposición a la *infección gonocócica diseminada* (IGD). Las personas con déficit de fracciones terminales del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de presentar episodios recurrentes de IGD.

Clinica de la gonococia

Gonococia asintomática. Se han aislado gonococos de la bucofaringe de niños pequeños (2 a 9 años de edad) que han sufrido abuso sexual por parte de varones; habitualmente no hay síntomas bucofaríngeos. En varones homosexuales, por lo menos el 20% de las infecciones rectales son asintomáticas y el 78% de las infecciones faríngeas gonocócicas tampoco se acompañan de síntomas. Las personas con gonococia asintomática constituyen un importante reservorio de infección y pueden presentar una enfermedad diseminada.

Gonococia no complicada. La gonococia genital tiene un período de incubación de 2 a 5 días en los varones y de 5 a 10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en el varón en la uretra, en la vulva y la vagina de la mujer prepúber, y en el cérvix de la postpúber.

Uretritis. Suele caracterizarse por una secreción purulenta y por quemazón al orinar. La uretritis no tratada del varón se resuelve espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema de pene, linfangitis o vesiculitis seminal.

Vulvovaginitis. En la niña prepúber hay secreción vaginal purulenta con una vulva tumefacta, eritematosa, dolorosa y excoriada. Puede haber disuria. **Cervicitis gonocócica y uretritis gonocócica.** En la mujer postpúber se caracteriza por secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia.

Gonococia rectal. Puede causar proctitis con síntomas de secreción anal, prurito y hemorragia, dolor, tenesmo y estreñimiento. La gonococia rectal asintomática puede no ser debida a coito anal, sino a una colonización rectal a partir de una infección vaginal.

Conjuntivitis gonocócica. Unilateral o bilateral, aparece en cualquier grupo de edad tras inoculación con secreciones infectadas. La oftalmía neonatal aparece habitualmente 1 a 4 días después del nacimiento (véase cap. 2.24). La infección comienza con una inflamación ligera y secreción serosanguinolenta. En 24 horas, la secreción se vuelve espesa y purulenta, y aparece un edema palpebral a tensión con quemosis llamativa. Si la enfermedad no se trata con rapidez, las consecuencias pueden ser ulceración corneal y ceguera.

Infección gonocócica diseminada (IGD). Se produce diseminación hematogénica en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, más frecuentemente tras infecciones primarias asintomáticas que en los casos sintomáticos. La mayoría de los casos se observan en mujeres, y los síntomas comienzan 7 a 30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación. Las manifestaciones más frecuentes son: artritis, tenosinovitis, dermatitis y, rara vez, carditis, meningitis y osteomielitis. Síntomas iniciales son poliartralgia de comienzo agudo y fiebre. Se ha clasificado la IGD en dos síndromes clínicos que muestran cierto grado de solapamiento: a) *tenosinovitis-dermatitis*, que se caracteriza por fiebre, escalofríos, lesiones cutáneas y poliartralgias que afectan, predominantemente, a las muñecas, las manos y los dedos; b) *síndrome de artritis supurativa*, en el que los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y es más frecuente una monoartritis, que a menudo afecta a la rodilla. **Lesiones cutáneas.** Comienzan como máculas dolorosas discretas, de 1 a 20 mm, de color rosa o rojo, que progresan a lesiones maculopapulosis, vesiculosas, ampollosas, pustulosas o petequiales. Las pústulas necróticas típicas sobre una base eritematosa se distribuyen de forma irregular sobre las extremidades, incluyendo las superficies palmoplantares, respetando habitualmente la cara y el cuero cabelludo (véase cap. 6.2).

Endocarditis aguda. Es una manifestación infrecuente (1-2%), aunque con frecuencia mortal, que habitualmente desemboca en la destrucción rápida de la válvula aórtica. La pericarditis aguda es mucho más rara, lo mismo que la meningitis.

Complicaciones. Se deben a la diseminación de los gonococos a partir de un foco de infección localizada. El intervalo de tiempo que transcurre entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación es, habitualmente, de días o semanas. En mujeres postpúberes puede aparecer endometritis, especialmente durante la menstruación. Ésta puede progresar a salpingitis y peritonitis (*enfermedad inflamatoria pélvica*). El diagnóstico diferencial incluye la patología ginecológica (quiste de ovario, tumor ovárico, embarazo ectópico) e intraabdominal (apendicitis, infección urinaria, enfermedad inflamatoria intestinal). Una vez en el interior del peritoneo, los gonococos pueden sembrar la cápsula hepática, causando una perihepatitis (*síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*), que también puede ser causado por *Chlamydia trachomatis*. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosálpinx, piosálpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, a esterilidad. El riesgo de esterilidad por oclusión bilateral de las trompas se aproxima al 20% tras un episodio de salpingitis y supera el 60% después de tres o más episodios. El riesgo de embarazo ectópico aumenta aproximadamente 7 veces después de uno o más episodios de salpingitis. Las infecciones urogenitales gonocócicas contraídas durante el primer trimestre de embarazo comportan un elevado riesgo de aborto séptico. Tras la 16ª semana, la infección produce corioamnionitis, causa importante de rotura prematura de membranas y parto prematuro.

Diagnóstico de la gonococia

Depende del aislamiento de la *N. gonorrhoeae*. No es posible distinguir, exclusivamente por los signos y síntomas, la uretritis gonocócica de la no gonocócica. Es preciso diferenciar la uretritis y la vulvovaginitis gonocócica de otras infecciones que producen secreción purulenta, incluyendo los estreptococos beta-hemolíticos, *C. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y, más rara vez, la infección por *Herpes virus hominis* tipo 2. El gonococo es un diplococo intracelular inmóvil, aerobio, no esporulado, gramnegativo, aplanado en las superficies adyacentes. El crecimiento óptimo se produce a 35-37 °C, a un pH de 7,2-7,6 y en una atmósfera con 3-5% de CO₂. La muestra debe inocularse inmediatamente a medio fresco de Thayer-

Martin modificado o a un medio de transporte especializado (*Transgrow*) debido a que los gonococos no toleran la desecación. Se puede hacer una identificación de presunción basada en el aspecto de las colonias, la tinción de Gram y la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* en que fermentan la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa ni la lactosa. En el material infectado se observan diplococos gramnegativos, con frecuencia en el interior de los leucocitos polimorfonucleares. El serotipado se basa en la proteína I de la membrana, con dos grupos (IA y IB) y diversos subgrupos (mediante anticuerpos monoclonales). El auxotipado utiliza los requerimientos nutricionales en el cultivo. Los cultivos bacterianos siguen siendo el método esencial del diagnóstico de *N. gonorrhoeae* en la práctica. Las técnicas de diagnóstico rápido pueden resultar eficaces, aunque menos específicas. Una prueba rápida de coaglutinación en porta (*Phadebact*) tiene una sensibilidad del 96-98% para la identificación de gonococos. La prueba de inmunoanálisis enzimático (*Gonozyne*) es comparable a la tinción de Gram. Gracias a las técnicas de serotipado o a las de auxotipado es posible conocer el origen de un contagio. Debido a que estos pacientes tienen un elevado riesgo de padecer otras ITS, se deberían hacer pruebas serológicas de sífilis, *C. trachomatis* y VIH.

Prevención. Se logra mediante una educación sexual, uso de anticonceptivos de barrera (preservativo), vigilancia epidemiológica y bacteriológica (detección selectiva en los contactos sexuales), y la identificación y tratamiento precoces de los contactos infectados. Sobre oftalmía neonatal, véase el capítulo 2.25.

Tratamiento de la gonococia

Entre los principios generales del tratamiento de la gonococia figuran la necesidad de considerar el tratamiento de los contactos, de otras enfermedades de transmisión sexual coexistentes (sífilis, infección por *Chlamydia*, VIH) y existencia de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinas y resistentes a la tetraciclina. Se recomienda una cefalosporina de tercera generación, específicamente la ceftriaxona, como tratamiento inicial a todas las edades. Una inyección IM única (125 mg) en niños prepúberes de menos de 45 kg y de 250 mg en los adultos es el tratamiento de elección de la uretritis, la vulvovaginitis, la proctitis o la faringitis no complicadas. Puede ser también eficaz contra la sífilis en período de incubación, pero es ineficaz contra las infecciones por clamidias. Se recomienda añadir doxiciclina (100 mg VO dos veces al día durante 7 días) y en los pacientes alérgicos a la penicilina, ciprofloxacino (una dosis oral única de 500 mg). Para la IGD se aconseja el ingreso hospitalario y un ciclo de 7 días de ceftriaxona (50 mg/kg/24 h; máximo, 1 g/24 h) por vía EV o IM en los niños, y de 1 g/24 h, por EV o IM en los adultos. La endocarditis se trata, durante cuatro semanas como mínimo, y la meningitis durante 10-14 días. Los niños con IGD sensible a la penicilina deben recibir penicilina (bencilpenicilina) G sódica EV a una dosis de 100.000 a 200.000 U/kg/24 h repartida en 6 dosis durante 7 a 10 días. En la meningitis y endocarditis gonocócicas, las dosis son de 250.000 U/kg/24 h durante 14 días y 4 semanas, respectivamente. En los RN de madres con infección gonocócica conocida se debe evaluar la existencia de sepsis, tratando con ceftriaxona (50 mg/kg por vía IM o EV en una sola dosis, máximo de 125 mg).

La enfermedad inflamatoria pélvica requiere el ingreso hospitalario y tratar con cefoxitina por vía EV y doxiciclina por VO o EV cada 12 h. El tratamiento se mantiene durante 48 h después de la mejoría. Posteriormente, se continúa con doxiciclina oral hasta un total de 10-14 días.

Pronóstico. Un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto aseguran la recuperación completa tras la enfermedad gonocócica no complicada. Puede haber complicaciones y secuelas en caso de retraso del tratamiento, infección recurrente o infección metastásica (meninges, válvula aórtica).

TRICOMONIASIS

Trichomonas vaginalis es un parásito protozoario de transmisión sexual que produce principalmente vaginitis sintomática en las adolescentes. En los pacientes portadores de *T. vaginalis* deben descartarse otros

patógenos de transmisión sexual. El microorganismo se puede transmitir a los neonatos durante el paso por un canal del parto infectado. La tricomoniasis es rara hasta la menarquia. Su presencia en un niño pequeño debe levantar la sospecha de abuso sexual.

Sintomatología. El período de incubación en la mujer oscila entre 5 y 28 días, y los síntomas pueden comenzar o exacerbarse durante la menstruación. Alrededor del 10 al 50% de las mujeres albergan el microorganismo de modo asintomático. Los síntomas más habituales son: secreción vaginal maloliente y espumosa, irritación vulvovaginal y disuria. Las molestias abdominales son infrecuentes y deben inducir a evaluar la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica. El examen de la mujer sintomática revela un exudado abundante que se acumula en el fórnix posterior de la vagina. La mayoría de los varones portadores de *T. vaginalis* no tienen síntomas; no obstante, este microorganismo puede aislarse en el 5-15% de las uretritis no gonocócicas, y estos pacientes tienen síntomas que son indistinguibles de los de las uretritis no gonocócicas de otra etiología, con presencia de disuria y un exudado uretral escaso. En ocasiones las tricomonas producen epididimitis, afectación prostática y ulceración peneana superficial.

Diagnóstico. Se basa en la demostración del microorganismo en las secreciones genitales. Las pruebas serológicas no son fiables, pero sí las realizadas con sondas ADN y anticuerpos monoclonales.

Tratamiento. El fármaco de elección es un nitroimidazol. Se ha utilizado el metronidazol, el tinidazol o el ornidazol con eficacia similar: una dosis única oral de 1 g de metronidazol en mujeres adolescentes. Un tratamiento alternativo consiste en la administración oral de 250 mg de metronidazol 3 veces al día durante 7 días. Los niños infectados deben recibir 15 mg/kg/24 horas, en tres dosis durante 7 días. El metronidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, mientras que diversos estudios han informado sobre la seguridad de este fármaco en los dos últimos trimestres. Sin embargo, también entonces parece prudente evitar el fármaco, si es posible. Las mujeres embarazadas con síntomas pueden ser tratadas inicialmente con clotrimazol.

HERPES GENITAL

Se produce por el virus del herpes simple (VHS), el 85 al 90% por el virus del herpes simple 2 (VHS2) y el resto, por el del herpes simple 1 (VHS1). Para más datos, véase el capítulo 6.3. El herpes es la causa del 90% de todas las lesiones vesículo-ulcerativas de los genitales. Los adolescentes representan el 25 a 50% de todos los pacientes con herpes genital. El reservorio es exclusivamente humano. La transmisión se realiza por contacto sexual, bien sea genital-genital u oral-genital, y se efectúa por el contacto de las mucosas con las secreciones infecciosas. En el herpes genital el virus se desplaza a los ganglios de las raíces dorsales sacras (S2 a S4). La difusión centrífuga del virus puede entonces darse hacia atrás, de los nervios sensitivos a la superficie de la piel. Esto puede explicar la gran extensión que puede alcanzar el área afectada. Después de la resolución de la enfermedad primaria el virus se hace latente, posiblemente toda la vida, pero algunas veces la latencia es interrumpida por reactivaciones, dando lugar a infecciones clínicamente silenciosas o aparentes. Los factores que intervienen en la reactivación del virus latente pueden incluir estímulos inespecíficos, como fiebre, exposición a la luz solar y el estrés. Tiene un tiempo de incubación de 1 a 45 días. Casi todas las infecciones son sintomáticas, si bien muchas veces pueden pasar desapercibidas.

Sintomatología. La infección primaria se inicia con la aparición de parestias o sensación de quemazón en el área genital y unas lesiones vesiculares de base eritematosa de un diámetro de 1 a 2 mm, a veces con tendencia expansiva, afectando vulva, periné, vagina, cérvix en la mujer y en el varón, grandes zonas del pene. Las lesiones posteriormente se erosionan dando lugar a úlceras superficiales, muy dolorosas. Generalmente, se asocian adenopatías regionales, fiebre, cefaleas, malestar y mialgias (40% de los varones y el 70% de las chicas). Puede presentarse disuria y

retención urinaria. En un tercio de los varones hay supuración uretral y disuria. Los síntomas generales alcanzan su máximo a los 3 ó 4 días y declinan en los 3 ó 4 días siguientes. Los síntomas clínicos de dolor e irritación aumentan en los primeros 6 ó 7 días, llegan al máximo a los 7 a 11 días, y ceden durante la segunda semana. Las lesiones persisten de 4 a 15 días hasta que se forman las costras o se produce la reepitelización.

En los *episodios recurrentes* el virus del herpes se encuentra latente en las neuronas sensitivas del área afectada y experimenta una reactivación. Alrededor del 50% de los infectados presentan en los pródromos una ligera sensación de hormigueo o pinchazos en las nalgas, piernas o caderas, horas o días antes de la aparición de la erupción. Las lesiones son similares a las de la infección primaria, pero son más reducidas, generalmente unilaterales, con un área afectada más pequeña, alrededor de una décima parte de la que abarcaban las lesiones primarias y en menor número, y los signos sistémicos son mínimos; la máxima intensidad del dolor, el tamaño máximo de la lesión y la eliminación viral se producen a los dos días del inicio. El curso típico es de 2 a 4 días de subida y 4 ó 5 días de recuperación. Al igual que el primario, tiende a ser más intenso en las mujeres. El número medio de recaídas durante el primer año es de alrededor de 4 para el HSV-2 y menos de 1 para el HSV-1.

Diagnóstico. El directo se basa en la presencia de células gigantes con inclusiones intranucleares o identificación del virus por cultivos celulares. El serológico es útil en la primoinfección (IgM o seroconversión). ELISA proporciona un 92% de sensibilidad y un 91% de especificidad (5 horas).

Complicaciones. Se pueden presentar encefalitis, meningitis, proctitis y queratitis herpética (por VHS-2).

Infección neonatal. Generalmente está causada por la infección por HSV-2, con una tasa de mortalidad de alrededor del 50%. Los mecanismos de infección comprenden la difusión desde el tracto genital bajo al alto, en el parto a través del canal vaginal infectado y la transmisión por el personal de enfermería en las formas labiales recurrentes (véase cap. 2.24). Los cultivos del canal vaginal en el momento del parto pueden ser útiles: si son positivos, el niño debe vigilarse cuidadosamente. Algunos tratan con aciclovir a los RN asintomáticos expuestos durante el parto (véase cap. 2.25).

Tratamiento. Controla parcialmente el episodio agudo, acelera la curación, pero no resuelve la infección. El paciente con un episodio inicial tiene más probabilidad de beneficiarse si se inicia el tratamiento con prontitud, mediante aciclovir, famciclovir o valaciclovir. Pautas recomendadas: en lesiones primarias, aciclovir (400 mg 3 veces al día por vía oral o 200 mg cinco veces diarias, por vía oral), famciclovir (250 mg 3 veces al día) o valaciclovir (1 g dos veces al día por vía oral), todos ellos durante 7-10 días. El *tratamiento de las recurrencias* se puede hacer con aciclovir (400 mg, 3 veces al día, o 200 mg 5 veces al día ó 800 mg 2 veces al día), famciclovir (125 mg 2 veces al día), valaciclovir (500 mg 2 veces al día), todos durante 5 días. En los pacientes con más de 6 recidivas al año está indicada la *profilaxis diaria*: aciclovir 250 ó 400 mg 2 veces al día, o valaciclovir (250 mg 2 veces al día por vía oral). Como *medidas generales* es importante mantener las lesiones secas. El alivio sintomático comprende baños de asiento y analgésicos. Deben evitarse los corticosteroides tópicos, el contacto con dedos y ojos, la actividad sexual hasta por lo menos 10 días después de la curación de las lesiones y, preferiblemente, hasta que estén reepitelizadas por completo (alrededor de 16 a 20 días). El preservativo puede ayudar a prevenir la transmisión del herpes.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS

Las dos especies de micoplasmas productoras de ITS son *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Ambos microorganismos son colonizadores habituales del aparato genital femenino, de manera que son capaces de provocar corioamnionitis, colonización del neonato e infecciones perinatales. Sobre *M. pneumoniae*, véase el capítulo 16.14.

La *fuentes de infección* son principalmente las secreciones genitales, tanto si tienen sintomatología o si son portadores, aunque parece que también la orina puede actuar como fuente de infección. Estos microorganismos colonizan el aparato genital y urinario de los varones y las mujeres en edad postpuberal. La colonización en las mujeres embarazadas varía del 40 al 90%. Los índices de transmisión vertical varían entre el 25 al 60%. Las vías de contagio en el neonato son el líquido amniótico o el canal del parto. No obstante, la colonización del neonato puede producirse en presencia de membranas amnióticas intactas y tras un parto por cesárea. La colonización aumenta en los RN con un peso menor de 1.500 g, en presencia de corioamnionitis clínica y entre los hijos de madres con un bajo nivel socioeconómico. En el varón postpúbere se produce fundamentalmente en la uretra, siendo el índice de colonización proporcional con la actividad sexual y la promiscuidad. Los niños en edad prepúbere presentan una colonización menor del 10%.

Infección por micoplasmas en el recién nacido. Es posible aislar *U. urealyticum* a partir de la tráquea, la sangre, el LCR o biopsias pulmonares, hasta en el 50% de los RN con edad gestacional menor de 34 semanas. Este microorganismo parece desempeñar un papel en el desarrollo de displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica (EPC) en los prematuros nacidos con un síndrome de dificultad respiratoria. También en algunos estudios se han aislado *M. hominis* y *U. urealyticum* en el LCR de lactantes prematuros y a término, pero la mayoría de estos niños no presentan signos evidentes de infección del SNC. A veces la meningitis por *U. urealyticum* se asocia con hemorragia intraventricular e hidrocefalia. La meningitis por *M. hominis* suele ser benigna. También son responsables de conjuntivitis, linfadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis y abscesos en el cuero cabelludo del neonato.

Infección en adolescentes. Los micoplasmas genitales se asocian a ITS y, más rara vez, a infecciones focales fuera del aparato urogenital. Se ha confirmado que *U. urealyticum* es un germen patógeno causante de uretritis no gonocócicas. El período de incubación medio es de 1 a 3 semanas y los síntomas son escasa secreción uretral mucoside blanquecina, disuria y molestias peneanas. Entre las complicaciones poco frecuentes se encuentran epididimitis, proctitis y síndrome de Reiter. Las mujeres rara vez presentan uretritis y, a pesar de los elevados índices de colonización vaginal, vaginitis y cervicitis son poco frecuentes. El *M. hominis* puede, ocasionalmente, producir enfermedad inflamatoria pélvica.

Diagnóstico. En la infección del aparato genital puede resultar difícil debido a los elevados índices habituales de colonización existentes en la vagina y la uretra. La tinción de Gram de la secreción uretral pone de manifiesto la presencia de una uretritis no gonocócica, al detectarse al menos 3 leucocitos polimorfonucleares/campo de inmersión y la ausencia de diplococos gramnegativos. Se debe entonces realizar un cultivo de exudado o de muestra tomada con torunda uretral en busca de *C. trachomatis* y *U. urealyticum*.

Tratamiento. *M. hominis* y *U. urealyticum*, al carecer de pared celular y no producir ácido fólico, son resistentes a beta-lactámicos, sulfamidas y trimetoprim. Las siete serovariedades de *M. hominis* son sensibles a clindamicina, moderadamente sensibles a cloranfenicol y resistentes a eritromicina y rifampicina. Los aminoglucósidos tienen una actividad limitada y se ha informado de la presencia, cada vez más frecuente, de cepas resistentes a las tetraciclinas. Existen 14 serovariedades de *U. urealyticum*, que son muy sensibles a la eritromicina, la claritromicina, azitromicina y las nuevas quinolonas, pero resistentes a la lincomicina y la clindamicina. La sensibilidad a aminoglucósidos y tetraciclinas es variable. La uretritis no gonocócica se trata con tetraciclinas, doxiciclina, eritromicina u ofloxacino oral, durante 7 días.

INFECCIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Producidas por un virus del género *Papova*, de tamaño pequeño (unos 55 nm) y con ADN de doble cadena, se han identificado al menos 75 genotipos distintos de virus del papiloma humano (VPH). Es caracte-

Cuadro 5.7.3. Características y tratamiento de algunas enfermedades de transmisión sexual en el adolescente (M. Hernández)*

ETS	Agente	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Uretritis no gonocócica	<i>C. trachomatis</i> <i>U. urealyticum</i>	Disuria Secreción uretral	Frotis uretral Aislamiento	- Doxiciclina: 100 mg/12 h VO x 7 días - Tetraciclina: 500 mg/6 h VO x 7 días
Gonococia	<i>N. gonorrhoeae</i>	Disuria, secreción uretral/vaginal	Frotis y Gram Cultivo	- Ceftriaxona: 250 mg IM dosis única + doxiciclina: 100 mg/12 VO x 7 días
Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Asintomática Exudado endocervical Complicación: EIP	Frotis Cultivo	Igual que gonococia Igual que uretritis no gonocócica
Vaginitis	<i>Trichomonas vag</i> <i>Gardnerella vag</i> <i>Candida albicans</i>	Asintomática Eritema, prurito Leucorrea	Fresco (<i>Trichomonas</i>) Gram (<i>Gardnerella</i>) Cultivo (<i>Candida</i>)	- Metronidazol 2 g VO dosis única (<i>Trichomona</i>) - Metronidazol 500 mg/12 h x 7 días (<i>Gardnerella</i>) - Miconazol o clotrimazol: 100 mg intravaginal x 7 días (<i>Candida</i>)
Condiloma acuminado	Virus papiloma humano	Excrecencias papulares perianales, vulvovaginales	Clínica	- Crioterapia - Podofilino al 10%
Herpes genital	Virus herpes simple tipos I y II	Vesículas genitales recurrentes	Clínica Cultivo tisular	- Aciclovir: 200 mg VO 5 veces/día x 7-10 días

*Para otras enfermedades, véase texto. EIP: enfermedad inflamatoria pélvica.

ístico que los distintos tipos de VPH produzcan enfermedad en localizaciones anatómicas diferentes; por lo menos 34 de ellos infectan las mucosas humanas, pero los más frecuentes condicionan condilomas genitales: 1, 6, 11 y 16. Algunos tipos, como el 16, 18, 31, 33 y 35, se han asociado con los carcinomas espinocelulares genitales, por lo que es un problema sanitario de primer nivel. La edad de máxima incidencia es entre los 20 y 24 años. En clínica pediátrica destacan:

Verrugas genitales (condilomas acuminados)

Aparecen en adolescentes y adultos. Las lesiones cutáneas características son proliferantes, papulosas e hiperqueratósicas. Pueden ser únicas o múltiples y suelen hallarse en una zona anatómica delimitada. En los epitelios mucosos, las lesiones son más leves y pueden tener aspecto de coliflor. También pueden observarse lesiones maculosas y aplanadas en los epitelios de piel o mucosas. Los cambios displásicos del cérvix uterino (habitualmente sin síntomas clínicos) se encuentran con una frecuencia cada vez mayor en chicas adolescentes (Cuadro 5.7.3).

Papilomas respiratorios

Suelen adquirirse intraparto al atravesar un canal del parto contaminado. Las madres adolescentes son las que más posibilidades tienen de dar a luz a niños con papilomatosis respiratoria. No existe ningún animal reservorio del VPH, por lo que es presumible que toda transmisión sea de persona a persona. Tiene un período de incubación que oscila entre 1-20 meses, por término medio de unos 4 meses, siendo el índice de infectividad alto, entre un 25-85%. Se manifiesta inicialmente por ronquera y tos, que conducen a un cuadro de estridor y disnea progresiva.

Diagnóstico. La aplicación de ácido acético al 3% sobre el epitelio infectado puede revelar un blanqueamiento ("cambio acetoblanco"), lo que es indicio de la hiperqueratosis típica de la infección por VPH. Las verrugas genitales pueden distinguirse de los condilomas de la sífilis secundaria mediante serología para la sífilis. Pueden examinarse las muestras de biopsia o citología en busca de coilocitos o cambios displásicos; algunos laboratorios pueden emplear tinciones del antígeno de la cápside del virus del papiloma. Las pruebas de ADN del VPH son más sensibles y específicas.

Pronóstico. Los papilomas respiratorios pueden obstruir las vías respiratorias y producir un gravísimo compromiso respiratorio. Estas lesiones, como las demás, pueden reaparecer a las pocas semanas de su extirpación, por lo que requieren intervenciones quirúrgicas frecuentes. Los papilomas respiratorios pueden malignizarse, sobre todo cuando han sido tratados con radiación. Ciertos tipos genitales de VPH (sobre todo VPH 16 y tipos relacionados) se asocian a la displasia y al cáncer cervicales, aunque este último es raro en los pacientes pediátricos.

Tratamiento. La mayoría de las verrugas cutáneas se curan espontáneamente y pueden no necesitar terapéutica. El tratamiento suele consistir en la extirpación quirúrgica o la destrucción física o química del tejido anómalo mediante electrocoagulación, crioterapia con nitrógeno líquido, vaporización con láser, ácido tricloroacético 80-90%, podofilotoxina en solución o gel, dos aplicaciones al día durante 3 días, seguidos de 4 días de descanso (repetir la pauta las veces que sea necesario; no indicada en la embarazada) o crema de imiquimod al 5% (tres aplicaciones a la semana durante un período de 16 semanas). Se consigue la desaparición de las verrugas durante períodos largos, pero no la infectividad. En algunos casos de papilomas genitales y respiratorios se ha utilizado el *interferón*. En caso de embarazo está contraindicada la administración de 5-fluorouracilo y podofilino.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Es una enfermedad cutánea causada por *poxvirus*. La transmisión tiene lugar por contacto directo de persona a persona (por ejemplo, en deportes), con un período de incubación que varía de 30 días a varios meses. Esta enfermedad también se difunde por autoinoculación. Su prevalencia está aumentando en los adolescentes sexualmente activos. Generalmente se localiza en cara, brazos, piernas y tórax. En los adolescentes con actividad sexual las lesiones se observan comúnmente en las zonas genital y púbica y tiene la apariencia de nódulos de color carne, elevados, cerúleos, de forma abovedada con una umbilicación central. Se producen 1 a 20 elementos, cada uno de un diámetro de 3 a 7 mm, a menudo arracimados. Suelen ser asintomáticos, pero pueden darse fenómenos inflamatorios secundarios. El diagnóstico es básicamente clínico. Actualmente para su rápida identificación se utiliza la PCR o estudios del ADN.

Tratamiento. Consiste en curetaje o expresión del material caseoso mediante aguja u otro instrumento agudo. La aplicación de ácido tricloroacético o podofilino también puede ser de utilidad. Una alternativa es la aplicación de nitrógeno líquido a las lesiones (véase cap. 26.2 de Dermatología).

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Revisadas en el capítulo 9.7, de los serotipos de *Chlamydia trachomatis* los tipos L₁, L₂ y L₃ son los agentes productores del linfogranuloma venéreo, y los D, E, F, H, I, J y K, de la conjuntivitis de inclusión, la uretritis no gonocócica, la cervicitis, proctitis, salpingitis, epididimitis y neumonía del RN. El principal modo de transmisión es el contacto sexual. La biovariedad tracoma de *C. trachomatis* ocasiona un amplio espectro de enfermedades entre los adolescentes sexualmente

activos. En los varones, es responsable del 30-50% de los casos de *uretritis no gonocócica*.

Síntomas. Son menos acentuados que en la gonorrea con disuria y secreción blanquecina o clara. Hasta el 50% de los varones afectados por gonococia pueden presentar una coinfección por *C. trachomatis*. Es la principal causa de epididimitis (dolor escrotal, unilateral, hinchazón, sensibilidad y fiebre) y también puede ocasionar proctitis. La infección uretral asintomática es frecuente en varones sexualmente activos. La autoinoculación de los genitales a los ojos puede causar una conjuntivitis de inclusión. El síndrome de Reiter (conjuntivitis, dermatitis, uretritis y artritis) se ha asociado a esta infección. Muchos de los que desarrollan este cuadro son HLA-B27 positivos. En las adolescentes puede producir uretritis con disuria y piuria estéril, bartholinitis y cervicitis por infección del endocervix, pero generalmente permanecen asintomáticas. Las complicaciones de las infecciones genitales por clamidia comprenden perihepatitis, conjuntivitis, artritis, dermatitis y salpingitis. Sin tratamiento precoz y correcto evoluciona en la adolescente a una enfermedad inflamatoria pélvica con peligro de desarrollar esterilidad hasta en un 20% de los casos y gestaciones ectópicas en el 80%.

Diagnóstico. En la infección genital por clamidia se establece mediante el aislamiento del microorganismo en cultivos de tejido uretral en los varones y de endocervix en las mujeres. Métodos disponibles en la actualidad son: prueba de anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*), EIA (*enzimatic immunoassay*), sonda de ADN y PCR. Todas son equivalentes cuando se comparan con el cultivo, con una sensibilidad entre el 80 y el 90% y una especificidad por encima del 95%. La PCR es, probablemente, la prueba más sensible.

Tratamiento. Se recomienda doxiciclina durante 7 días, claritromicina o azitromicina, en forma de una dosis única de 1 g, para el tratamiento de la infección genital no complicada en los varones y las mujeres no embarazadas. Otra alternativa es el ofloxacino (300 mg 2 veces al día, durante 7 días). En las embarazadas se recomienda: eritromicina (800 mg, 4 veces al día durante 7 días, o 400 mg, 4 veces al día durante 14 días) o amoxicilina (500 mg, 3 veces al día) durante 7 a 10 días. Dado que *C. trachomatis* puede ser responsable del 25-50% de los casos de salpingitis, su régimen terapéutico debería incluir doxiciclina o tetraciclinas.

Infección perinatal. Si una mujer presenta una infección activa por *Chlamydia* durante el embarazo, su hijo puede adquirirla durante el parto. El riesgo de transmisión de la madre al hijo es del 50%, aproximadamente. El neonato puede infectarse en un solo lugar o en varias localizaciones anatómicas, como la conjuntiva, la nasofaringe, el recto y la vagina. Aproximadamente el 70% de los neonatos infectados presentan afectación de la nasofaringe. Clínicamente pueden presentar conjuntivitis o neumonía. La *C. trachomatis* es la causa actual más frecuente, de etiología identificada, para la conjuntivitis neonatal. La neumonía por *C. trachomatis* se presenta en el 20% de los niños nacidos de madres infectadas por *Chlamydia*. Para el diagnóstico de conjuntivitis y neumonía por *C. trachomatis* lo esencial sigue siendo el aislamiento de *C. trachomatis* en el cultivo de muestras conjuntivales o nasofaríngeas, o bien las pruebas de DFA y EIA, cuya sensibilidad es del 90% y su especificidad, del 95%. La mejor manera de prevenir esta infección neonatal es la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas.

Infecciones en lactantes y niños. Pueden aparecer infecciones anogenitales adquiridas en los niños que padecen abusos sexuales, generalmente asintomáticas. Las infecciones rectales y vaginales adquiridas durante el parto pueden persistir durante al menos 3 años, por lo que la presencia de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño en edad prepúber no siempre indica abuso sexual (véase cap. 9.7).

Linfogranuloma venéreo (LGV)

Es una enfermedad de transmisión sexual sistémica debida a los serotipos L₁ L₂ y L₃ de la biovariedad LGV. A diferencia de *Chlamydia* de las cepas de la biovariedad tracoma, las cepas de LGV tienen predilección por el tejido linfático. Se declaran alrededor de 20 casos de LGV en niños

por 1.000 en adultos. El período de incubación puede oscilar entre 3 y 30 días, pero generalmente es de 7 a 12 días.

Lesión primaria. Aparición de una pápula no dolorosa, generalmente transitoria, con ulceraciones indoloras y no induradas en pene, labios, vagina o ano, lesión herpetiforme o uretritis/cervicitis. Puede haber una infección primaria rectal con diarrea, supuración anal y tenesmo.

Manifestaciones secundarias. Aparecen 1 a 6 semanas después. Se caracterizan por una linfadenopatía regional dolorosa, que puede reblanecerse, fluctuar y drenar espontáneamente, apareciendo el *bubón* característico. La piel que lo recubre se adhiere al plano subyacente, adquiriendo un color rojo azulado característico. La adenopatía inguinal es unilateral en el 70% de los casos de varones. En las mujeres el drenaje linfático de la vulva se realiza hacia los ganglios retroperitoneales. En ocasiones puede presentarse como fiebre de origen desconocido.

Complicaciones. Pueden producirse artritis, meningitis, encefalitis, conjuntivitis, hepatitis, neumonitis, eritema nudoso y eritema multiforme. Como manifestaciones tardías (raras) se produce un síndrome genitonaorrectal completo, abscesos perirrectales, con fístulas rectovaginales y anorrectales, estenosis rectal (con estreñimiento, fleo, pérdida de peso, distensión abdominal) y cicatrices pélvicas, destrucción uretral y esterilidad.

Diagnóstico. Cultivo de *C. trachomatis* en el aspirado de un bubón, o bien por serología. La mayoría de los pacientes con LGV presentan títulos de anticuerpos fijadores del complemento superiores a 1:16.

Tratamiento. Doxiciclina oral y, como alternativo: eritromicina (durante 21 días).

CHANCROIDE

Producido por el *Haemophilus ducreyi*, cocobacilo gramnegativo, tiene un reservorio exclusivamente humano. Se transmite por los exudados de las úlceras y de los bubones por contacto sexual. Ocasionalmente se pueden producir lesiones extragenitales por autoinoculación. El período de incubación es de 2-5 días, aunque puede llegar hasta 14 días.

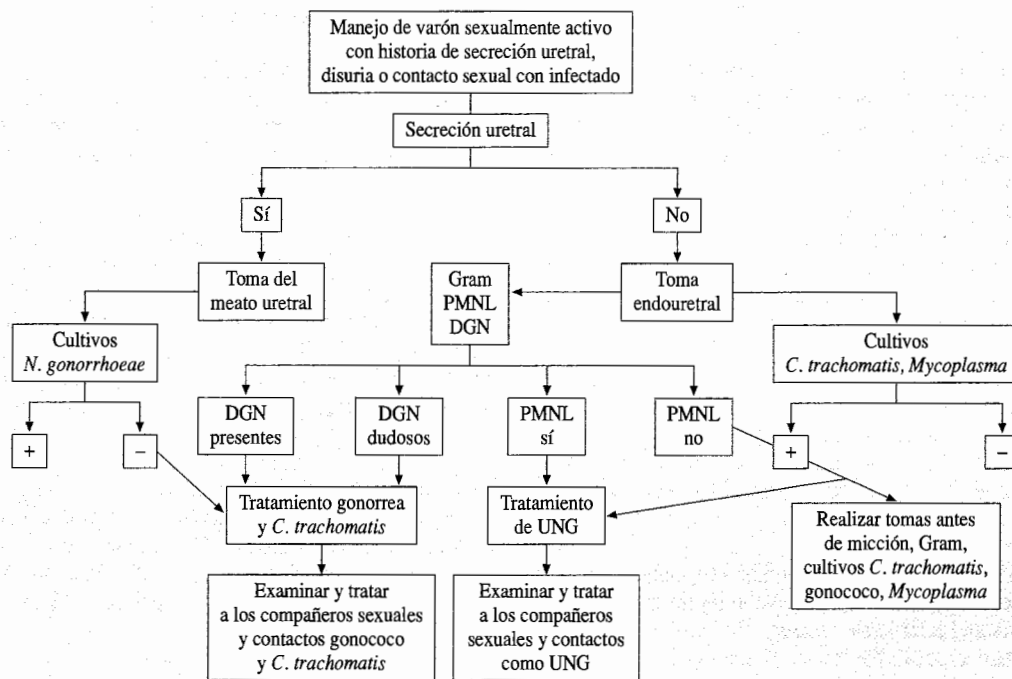
Clínica. Lesiones papulopustulosas, que evolucionan hacia úlceras con una membrana de color gris en la base que sangra con facilidad, de mal olor y muy dolorosas. Se acompaña de adenopatía genital.

Tratamiento. Azitromicina (1 g) oral o ceftriaxona (250 mg) en monodosis. Alternativa, ciprofloxacino (500 mg/3 días) o eritromicina.

GRANULOMA INGUINAL

Producido por el *Calymmatobacterium granulomatis* o *Donovania granulomatis*, cocobacilo gramnegativo (parecido a las enterobacterias del género *Klebsiella*), es más frecuente en los países cálidos y húmedos. En nuestro medio el principal grupo de riesgo lo constituyen los inmigrantes de color, con bajo nivel socioeconómico. El reservorio es humano. Se transmite a través del exudado de las lesiones cutáneas en las relaciones sexuales, necesitando generalmente repetidas exposiciones, por su moderada contagiosidad. No se ha descrito transmisión congénita. El período de incubación oscila entre 7 días y algunos meses.

Sintomatología. Se inicia con una pápula pruginosa o un nódulo que se ulcera, extendiéndose por contigüidad, por lo que puede adoptar el aspecto de lesiones ulceradas carnosas, indoloras y progresivas, sin linfadenopatía regional. Estas lesiones, al ser muy vascularizadas, sangran con facilidad. En el varón se localiza en el glande, el surco balanoprepucial, el cuerpo del pene o el ano. En la mujer, en la vulva y la vagina. Puede diseminarse por vía hematógena, ocasionando lesiones óseas y viscerales, que se pueden confundir con neoplasias.



DGN: diplococos gramnegativos; PMNL: polimorfonucleares; UNG: uretritis no gonocócica.

Figura 5.7.4. Algoritmo elemental de actuación en las enfermedades de transmisión sexual.

Diagnóstico. Se realiza por extensión de una muestra de tejido del borde de la lesión teñida por Giemsa, o por biopsia.

Tratamiento. Trimetoprim-sulfametoxazol o doxiciclina durante 3 semanas. Alternativos: ciprofloxacino o eritromicina. En caso de embarazo se debe combinar la eritromicina y la lincomicina.

CANDIDIASIS GENITAL

Varias especies del género *Candida*, la *albicans* y la *glabrata*, son las causantes de las afecciones uretrogenitales, si bien ocasionalmente se pueden encontrar otras: *tropicalis*, *parapsilosis*, etc. *Candida* es un saprófito normal de las mucosas oral, digestiva y genital (véase cap. 10.3). El mecanismo de transmisión por vía sexual es poco importante en el sexo femenino, pero no en el varón. Cabe la infección en el momento del parto. En la mujer produce vulvovaginitis con prurito vulvar permanente y flujo con leucorrea abundante blanca y grumosa. En el varón se caracteriza por la aparición de una balanopostitis pruriginosa, con eritema difuso, pápulas, edema prepucial y placas blanquecinas. En el RN puede originar lesiones cutaneomucosas.

Diagnóstico. Visualización directa mediante examen en fresco o tinción de Gram, tinción de azul de metileno y, sobre todo, por los cultivos.

Tratamiento. Se realiza con antifúngicos orales o intravaginales: fluconazol, miconazol, cotrimazol, en tratamientos de 7 días. En caso de recidiva, administración más prolongada (10-14 días).

VAGINOSIS BACTERIANA

Esta entidad se trata de un desbalance entre la flora vaginal normal, por depleción de lactobacilos y aumento desmedido de anaerobios, entre los que destaca la *Gardnerella vaginalis*, seguida de otros gérmenes como *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Mobilincus* y *Peptoestreptococcus*, aunque también se encuentra vinculada la infección por *Mycoplasma hominis*. El reservorio es exclusivamente humano. Para

más datos sobre vaginitis véase el capítulo 21.8 de Ginecología pediátrica y el Cuadro 5.7.3.

PEDICULOSIS PUBIS

Está causada por el *Phthirus pubis*, un insecto áptero, oval, de una longitud entre 1 y 4 mm, de color amarillo grisáceo, con escasa supervivencia fuera del huésped. Vive en la piel y el contagio se produce mediante contacto corporal muy estrecho, principalmente por contacto sexual, pero también es posible la transmisión por prendas de vestir o ropa de cama. Los síntomas aparecen 1 a 2 semanas después del contagio en forma de prurito ligero a intenso, con eritema, inflamación e irritación. Se localiza, sobre todo, en el pelo púbico (véase cap. 26.2 de Dermatología).

Tratamiento. Solución o champú con lindano al 1% aplicado durante 4 minutos y después eliminado cuidadosamente por lavado (no es recomendable para gestantes o lactantes). Alternativas: piretrinas al 1% (en el área afectada y lavada después de 10 minutos), permetrina al 1% (en el área afectada seguida de igual lavado) o piretrinas al 1% y butóxido de piperonilo (en el área afectada y eliminados por igual lavado). Posteriormente, está indicado un nuevo tratamiento tras 7 días si se encuentran *ladillas* o huevos en la unión del pelo con la piel. Las prendas de vestir y la ropa de cama que estuvieron en contacto con el paciente en los últimos 2 días deben ser lavadas o secadas a máquina.

SARNA

Infección por el artrópodo *Sarcoptes scabiei*, variedad *hominis*, es causa de prurito y eritema en los adolescentes (véase cap. 26.2 de Dermatología).

Diagnóstico. Se sospechará por la aparición de prurito y lesiones cutáneas, así como por la existencia de una historia clínica parecida en familiares o compañeros sexuales. El aislamiento del ácaro (frotando la lesión o un túnel y pintando la lesión con tinta china) y la búsqueda de huevos confirma el diagnóstico. Una alternativa es una biopsia de la capa super-

ficial de la piel que se examina con objetivo de inmersión en aceite de baja resolución. Este método tiene una sensibilidad más elevada que el raspado cutáneo.

Tratamiento. Lindano al 1%, 30 g de crema aplicados en capa fina a todas las zonas del cuerpo, del cuello hacia abajo. Debe eliminarse completamente por lavado al cabo de 8 horas. Alternativa: crotamiton en crema al 10%, aplicado por todo el cuerpo, dos noches consecutivas (eliminar por lavado 24 horas después de la segunda aplicación). Algunos recomiendan una segunda aplicación a los 7 días. También se puede utilizar la permetrina al 5% (una sola aplicación de 12 horas) o ivermectina (200 µg/kg por vía oral dosis única o en solución tópica al 0,8%).

OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

La infección por virus VIH es posible en el abuso sexual de menores, y su estudio se detalla en el Capítulo 25.10. Los virus de hepatitis A, hepatitis B, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, están relacionados con la actividad sexual, pero presentan otras vías de transmisión, por lo que se estudian en los capítulos correspondientes. *Streptococcus agalactiae* coloniza a gran cantidad de adolescentes, pues forma parte de la flora gastrointestinal y del área perianal, pudiendo pasar al área genitourinaria. Se trata del patógeno más importante en el periparto. Por ello se considera que la transmisión sexual juega un papel importante en la transmisión al hijo en el paso por el canal del parto (véase Infecciones del RN, caps. 2.24 y 2.25). Se citan, por último, las infecciones que, teniendo otras vías de transmisión y que se estudian en los capítulos correspondientes, es posible tengan un mecanismo de transmisión sexual. Son

las producidas por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y virus de la hepatitis. Como resumen se expone un protocolo elemental de actuación ante la sospecha de una ITS en la Figura 5.7.4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrés Domingo A. Enfermedades de transmisión sexual. *Pediatr Integral* 2005; 9: 105-20.
- Braverman PK. Enfermedades transmitidas por contacto sexual. En: Strasburger VC. Clínicas Médicas de Norteamérica. Medicina de la Adolescencia. McGraw Hill-Interamericana 2004; 4: 857-66.
- CDC. 2002 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 2002; 51 (RR-6).
- Galdó G, Jiménez R. Infecciones de transmisión sexual. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Grupo de trabajo sobre salud reproductiva en la adolescencia. Sociedad Española de Contracepción. Manual de salud reproductiva en la adolescencia. Sociedad Española de Contracepción. Zaragoza: Wyeth-Lederle, 2001.
- Jurado A, Montes G, Navarro B et al. Conocimientos de los adolescentes sobre el sida y las enfermedades de transmisión sexual. *Atención Primaria* 2003; 32: 216-22.
- Pickering LK et al. Red Book. AAP, 2003.
- Rintala MAM, Grenman SE, Puranen MH et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infants. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 376-81.
- Rimsza ME. Sexually transmitted infections: new guidelines for an old problem on the college campus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 217-28.
- Romero de Castilla RJ, Cañete Estrada R, Lora Cerezo MN. Factores relacionados con el conocimiento acerca de enfermedades de transmisión sexual en adolescentes rurales. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 96-103.

5.8 Sepsis. Choque séptico

C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

El antiguo término de “septicemia” y el concepto de que se trataba de una infección del y en el torrente sanguíneo, con presencia y multiplicación activa de bacterias en el interior de los vasos han quedado totalmente desfasados y sustituidos por nuevos términos con nuevas definiciones, que expresan los conceptos fisiopatológico y clínico real de lo que le está sucediendo al paciente afecto de una infección grave. Así, hoy en día se habla de *sepsis*, *sepsis grave*, *choque séptico* y *disfunción multiorgánica*, que representan hechos dinámicos y progresivos desencadenados por un agente infeccioso, sea bacteria, virus, hongo o parásito, independientemente de que se identifique o no. El aislamiento de una bacteria en la sangre (hemocultivo positivo) se denomina *bacteriemia*, y ni es una exigencia para diagnosticar una sepsis o un choque séptico, ni siempre se acompaña de alguno de estos cuadros (por ejemplo, en la *bacteriemia oculta* característicamente no hay sepsis, y sólo en una minoría de casos evoluciona hacia ella).

Sepsis. Es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección. El SRIS se define por la presencia de dos o más de los siguientes signos: 1) Temperatura (rectal) > 38 °C o < 36 °C. 2) Taquicardia (frecuencia cardíaca > 160 latidos/min en menores de 2 años y > 150 latidos/min en niños mayores de 2 años). 3) Taquipnea (frecuencia respiratoria > 60 respiraciones/min en menores de 2 años y > 50 respiraciones/min en niños mayores de 2 años) o una paCO_2 < 32 torr. 4) Recuento leucocitario > 15.000 leucocitos/ μL o < 4.000 leucocitos/ μL o > 10% de neutrófilos inmaduros (cayados, metamielocitos, mielocitos).

Sepsis grave. La sepsis va acompañada de hipotensión o manifestaciones de mala perfusión y disfunción de órganos. La hipotensión se define, según la edad: menores de 2 años: TA sistólica < 65 mmHg; niños de 2-12 años: TA sistólica < 75 mmHg; adolescentes: TA sistólica < 90 mmHg; cualquier edad: TA sistólica < percentil 5 para cada edad o un descenso > 40 mmHg con respecto a la TA sistólica basal (véase cap. 17.14).

La hipoperfusión y disfunción de órganos se caracteriza, entre otras alteraciones, por: alteración aguda del estado mental (reducción de al menos 3 puntos en la escala de Glasgow —o su modificación para lactantes y niños— con respecto a la situación de base), oliguria, hipoxemia y acidosis láctica (lactato venoso > 2 mmol/L).

Choque séptico. Toda sepsis grave con persistencia de hipotensión y mala perfusión a pesar de una adecuada administración de soluciones hidroelectrolíticas (reposición de líquidos). Los pacientes que requieren fármacos inotrópicos o vasopresores se incluyen siempre en esta categoría.

Síndrome de disfunción multiorgánica. Se define por la presencia de alteraciones de la función de órganos en un niño con enfermedad aguda, de forma que no se puede mantener la homeostasis sin intervenciones médicas. Se caracteriza por cualquier combinación de: coagulación intravascular diseminada; “pulmón de choque” (síndrome de dificultad respiratoria del adulto); insuficiencia renal aguda; alteraciones hepatobiliares agudas; afectación aguda del estado mental.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos causales de la sepsis varían con la edad y también se ven influidos por diversos factores del paciente y medioambientales. Algunos agentes se ven favorecidos por la presencia de determinados factores predisponentes, bien del huésped, bien de su entorno. En el Cuadro 5.8.1 se indican por grupos de incidencia diferenciando entre RN y niños, y señalando los que suelen requerir algún tipo de predisposición o facilitación particular para que ocasionen una sepsis.

Cuadro 5.8.1. Principales microorganismos responsables de sepsis y de choque séptico en pediatría

	Frecuentes	Menos frecuentes	Raros
Recién nacidos	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella</i> Estafilococo coagulasa negativa* Virus	<i>Listeria monocytogenes</i> Otros bacilos gramnegativos* <i>Enterococcus</i> * Hongos*
Niños	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> Virus	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Otros bacilos gramnegativos Estafilococo coagulasa negativo* Resto de bacterias Hongos*

*Infecciones nosocomiales o en pacientes con factores predisponentes.

Cuadro 5.8.2. Tratamiento antimicrobiano empírico inicial

Edad	Tratamiento	Alternativas
< 1 semana	Ampicilina ¹ + gentamicina ¹	Ampicilina + cefotaxima ¹ Si hay alta sospecha de bacilo gramnegativo: administrar de entrada ampicilina + gentamicina + cefotaxima
1 semana a 3 meses ¹	Cefotaxima 50-75 mg/kg/6-8 h EV o ceftriaxona ² 50 mg/kg/12-24 h EV + ampicilina 40-50 mg/kg/6 h EV	Si hay alta sospecha de <i>S. aureus</i> : sustituir ampicilina por cloxacilina, 40-50 mg/kg 6 h EV o vancomicina ³ , 10 mg/kg/6 h
> 3 meses	Cefotaxima 50-75 mg/kg/6-8 h EV o ceftriaxona 50 mg/kg/12-24 h EV	Si hay alergia a betalactámicos: aztreonam, 30 mg/kg/6 h IV + vancomicina ⁴ , 10 mg/kg/6 h EV Si hay sospecha de infección invasora por estreptococo grupo A: penicilina G, 50.000 U/kg/4 h EV + clindamicina, 10 mg/kg/6-8 h EV
Origen intrahospitalario	Variable según cada situación concreta (factor predisponente, enfermedad de base, síndrome clínico). En general, consistirá en alguna asociación de 2 (o incluso 3) antibióticos para cubrir adecuadamente cocos grampositivos, bacilos gramnegativos o bacterias anaerobias ⁵	
Foco conocido	Véase el síndrome correspondiente	

¹En el período neonatal (< 1 mes) las dosis de antibióticos varían según el peso al nacimiento y la edad.²No utilizar en < 1 mes.³Si existe riesgo de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina.⁴La vancomicina se puede obviar si no hay sospecha ni riesgo de infección por cocos grampositivos.⁵La antibioticoterapia incluirá alguno de los siguientes: ceftazidima o cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cloxacilina o vancomicina, metronidazol.

DIAGNÓSTICO

Es básicamente clínico, apoyado en ciertos exámenes complementarios, tal y como queda establecido por las definiciones. Las *exploraciones de laboratorio y de imagen* que pueden resultar útiles para el diagnóstico sindrómico y etiológico y para valorar la gravedad o la actuación terapéutica son: a) *Estudios indicados en la evaluación inicial*: hematología: hemograma. Bioquímica: proteína C reactiva o procalcitonina, análisis de orina con tira reactiva. Microbiología: hemocultivo, tinción de Gram y cultivo de muestras del eventual foco séptico. b) *Estudios indicados en situaciones específicas*: hematología: pruebas de coagulación, fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina o dímero D, velocidad de sedimentación globular. Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, aminotransferasas, ionograma, equilibrio ácido-básico (arterial o capilar arterializado), lactato y otras según cada caso concreto. Microbiología: pruebas de detección de antígenos microbianos, estudios virológicos, técnicas de amplificación genética mediante PCR. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, ecografía abdominal y otras según cada caso concreto. Otras pruebas: punción lumbar, oximetría de pulso, ECG.

TRATAMIENTO

El tratamiento esencial de la sepsis radica en los antimicrobianos, y para el del choque séptico las medidas de soporte hemodinámico y vital. Aunque criterios epidemiológicos, de edad y de presentación clínica, pueden sugerir la probable etiología de la sepsis en muchos casos, como norma se debe empezar el tratamiento antibiótico de forma empírica y

sin demora. En horas o días posteriores, según la evolución y la información microbiológica—si la hubiere—, se ajustará el tratamiento cuando sea conveniente para mejorar la eficacia y seguridad del mismo o para reducir el espectro antimicrobiano innecesariamente amplio inicial.

Tratamiento antimicrobiano empírico inicial

En el Cuadro 5.8.2 se especifican las pautas de antibioticoterapia más habitualmente aceptadas para empezar a tratar las sepsis en función de la edad del niño, y se remite a otros capítulos específicos de esta obra cuando el foco responsable de la sepsis es conocido o se trata de una infección de origen intrahospitalario. En los casos en que el agente etiológico no es bacteriano, las medidas terapéuticas específicas son más limitadas y el tratamiento es, fundamentalmente, de soporte vital. No obstante, conviene tener presente la posibilidad de algunas infecciones víricas, fúngicas o parasitarias responsables de sepsis y susceptibles de tratamiento. Entre las primeras destacan: herpes simple y varicela-zoster con aciclovir, citomegalovirus con ganciclovir, gripe con amantadina (o, quizá, oseltamivir o zanamavir). Y no se olvidarán los hongos como *Pneumocystis jiroveci*, *Candida* o *Aspergillus*, y parásitos como los plasmodios y las amebas.

Acerca del choque tóxico estreptocócico y estafilocócico, véase el capítulo 7.5.

Otras medidas terapéuticas

Control de las alteraciones hemodinámicas

- Control de constantes: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, diuresis, oximetría, temperatura, perfusión periférica (pulso, relleno capilar), estado mental.

- Asegurar acceso venoso adecuado y considerar si se necesita monitorizar la presión venosa central.

Medidas para mantener una perfusión tisular adecuada

- Reposición de volumen con soluciones hidroelectrolíticas isotónicas (suero salino isotónico o ringer lactato): 20-40 mL/kg en infusión rápida (15-30 min). Según la respuesta inicial, considerar la necesidad de más líquidos en forma de soluciones hidroelectrolíticas o de coloides (seroalbúmina al 5%).
- Si el paciente continúa hipotenso: añadir agentes inotrópicos/vasopresores.
 - Dopamina (fármaco de elección de entrada): 4-5 µg/kg/min e ir aumentando paulatinamente, si se precisa, hasta un máximo de 15-20 µg/kg/min.
 - Si persiste una situación de hipotensión refractaria, reducir dosis de dopamina a 1-2 µg/kg/min y añadir noradrenalina: 0,05-1 µg/kg/min. Si existe disfunción miocárdica significativa puede estar indicado el uso de dobutamina: 2-20 (hasta 40) µg/kg/min.

Medidas para el soporte de las insuficiencias de órganos

- Mantener una oxigenación y ventilación adecuadas.
 - Oxígeno humidificado (con mascarilla, gafas nasales o campana).
 - Si se necesita, ventilación mecánica.
- Corrección de las alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hiperpotasemia, hipocalcemia, acidosis metabólica).
- Tratamiento de la insuficiencia renal.
 - Furosemida.
 - Diálisis.
- Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.
 - Reposición de factores deficitarios con plasma fresco: 10-15 mL/kg.
 - Reposición de plaquetas con concentrado de plaquetas: 1 unidad/5-10 kg.
 - Reposición de fibrinógeno con crioprecipitado.
 - Eventualmente: concentrado de antitrombina III, proteína C, activador tisular del plasminógeno, heparina.
- Soporte nutricional y metabólico.
 - Prevención de la hipoglucemia con suero glucosado al 5-10%.
 - En algunos casos, alimentación enteral o parenteral.

Medidas para frenar la respuesta inflamatoria sistémica. No está demostrada la utilidad de los *corticoides* en el tratamiento de la sepsis ni del choque séptico, excepto cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal aguda.

Otras terapias que están en fase de investigación o no han demostrado ser eficaces son: naloxona, antiinflamatorios no esteroideos, anticuerpos monoclonales frente a numerosas citocinas, polimixina B, proteína recombinante incrementadora de la permeabilidad y bactericida (rBPI), antagonistas de los receptores de la endotoxina, inhibidores del óxido nítrico,

pentoxifilina, extracción de productos tóxicos circulantes mediante técnicas de aféresis (exanguinotransfusión, plasmaféresis, hemoperfusión).

PREVENCIÓN

Es obvio que la mejor actuación consistiría en impedir el desarrollo de la sepsis. Así, la prevención mediante vacunación de toda la población infantil frente a meningococo C y *Haemophilus influenzae* tipo b, o de población con un riesgo especial frente a neumococo u otros serotipos de meningococo, es una medida fundamental. Como lo es la adecuada profilaxis ante determinadas intervenciones agresivas o quirúrgicas potencialmente sépticas y en las situaciones de riesgo perinatal (embarazada colonizada por *Streptococcus agalactiae*, corioamnionitis y otras situaciones de riesgo obstétrico), así como el tratamiento temprano de infecciones que pueden derivar en sepsis y choque séptico.

EVOLUCIÓN

Es muy variable, dependiendo del huésped, del microorganismo y de la actuación terapéutica. Debido a la potencial extremada gravedad del proceso, que de forma espontánea tiende hacia el fracaso multiorgánico y el fallecimiento del paciente, resulta especialmente trascendente efectuar un tratamiento rápido y excelente en todos sus aspectos; sólo de esa forma se puede intentar modificar la evolución natural y evitar el desenlace fatal. En líneas generales, la sepsis neonatal (sobre todo la precoz) y la que afecta a niños inmunodeficientes son las que conllevan mayor gravedad y mortalidad. No obstante, en nuestro medio y dentro del sistema sanitario español, la mortalidad de los distintos tipos de sepsis en pediatría es, globalmente, inferior al 10% y, excepto en las situaciones con peor pronóstico ya de entrada, suele estar por debajo del 3-5%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burns JP. Septic shock in the pediatric patient: pathogenesis and novel treatments. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19: 112-5.
- Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601-25.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
- Fischer M, Hilinsky J, Stephens DS. Adjuvant therapy for meningococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 177-8.
- Maar S. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 617-24.
- Palomeque A. Meningitis bacterianas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1725-33.
- Siegel JP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1026-34.

SECCIÓN 6. INFECCIONES POR VIRUS

6.1 Sarampión. Rubéola

M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández

Todavía hay que destacar con una amplia visión mundial la trascendencia de estos dos procesos víricos. Por un lado, son el paradigma de los exantemas por antonomasia, los maculopapulosos y, por otro, existen áreas geográficas en que todavía parece lejano el día de contemplar lo que está ocurriendo en nuestro medio, la casi total desaparición de estas infecciones y la esperanza de su total erradicación. Ellas simbolizan al mismo tiempo el profundo cambio que ha sucedido en el trabajo clínico del pediatra en los países desarrollados, donde todo tiempo era poco para atender las epidemias de sarampión, rubéola y otras de las afecciones que, por fortuna, se pueden evitar con el actual calendario vacunal.

SARAMPIÓN

Es una enfermedad infectocontagiosa viral, que se caracteriza por un cuadro clínico muy típico. A pesar de su letalidad relativamente baja, representa una causa importante de mortalidad infantil, sobre todo en medios sociales bajos y en países en que son deficientes las condiciones higiénicas, nutritivas y sanitarias. Las cifras de morbilidad son muy elevadas por su gran receptividad pero, desde la iniciación de las campañas de inmunización, se está produciendo un acusado descenso, de modo que en breve período de tiempo es muy probable que su observación llegue a ser excepcional e incluso se pueda erradicar.

Etiopatogenia

Agente productor. Es un virus ARN de la familia de los *Paramyxovirus*, subfamilia morbillivirus, de un tamaño de 120 a 250 mp, que es muy sensible al calor y a la luz y resistente a las bajas temperaturas. En su envoltura se encuentran: hemaglutinina responsable de la hemadsorción y hemaglutinación con hemafes de mono y hemolisina que facilita la penetración del virus ya fijado por las células. A partir de los quince días del contagio, debido a la existencia de un antígeno común en la nucleocápside y envoltura, pueden ponerse de manifiesto los anticuerpos por reacciones de hemaglutinación y fijación del complemento.

Mecanismo patogénico. Después de penetrar por la mucosa conjuntival u orofaríngea, el virus llega al tejido linfóide local y vías respiratorias altas, se replica y produce una viremia inicial, asintomática, entre los días segundo y cuarto después del contagio. Durante ésta, se difunde por los linfáticos y es transportado por los leucocitos a las células del SRE del hígado, bazo, pulmón y médula ósea, donde se multiplica produciendo las típicas células de Warthin-Finkeldey (células gigantes con 100 o más núcleos e inclusiones eosinofílicas) las cuales, al necrosarse, lo liberan. A nivel epitelial, sobre todo de vías respiratorias, hay también células gigantes (unos cinco núcleos). Así se origina la segunda viremia, de mayor intensidad, que tiene lugar a partir del quinto día del contagio, durante la cual el virus se disemina por las vísceras, mucosa respiratoria y piel, pudiendo ser detectado en los órganos linfoides, mucosa del tracto respiratorio, sangre y orina. Entre el noveno y décimo días después del contagio, comienzan a ponerse en marcha los mecanismos inmunológicos inespecíficos: se produce interferón y comienza el descenso de la viremia, que coincide clínicamente con el inicio del período prodrómico; tres o cuatro días después se detectan ya anticuerpos específi-

cos, la viremia disminuye progresivamente y se inicia el período eruptivo. Se admite que, al reaccionar los anticuerpos con los antígenos virales fijados en las membranas de las células infectadas (piel, mucosas, endotelio vascular), se producen el enantema y el exantema. En la fase de diseminación, el virus llega al SNC, donde excepcionalmente puede permanecer en estado de latencia durante años, dando complicaciones tardías, como la panencefalitis esclerosante de Van Bogaert y Dawson.

Epidemiología

Contagio. La puerta de entrada habitual es la rinofaringe, pero existe la posibilidad de entrada por vía conjuntival. Es casi siempre directo. **Contagiosidad.** Empieza durante el período preexantemático o prodrómico y persiste por término medio hasta cinco días después de brotar el exantema. **Receptividad.** Es universal. La inmunidad pasiva transmitida por la madre dura seis meses por término medio, de ahí la rareza del sarampión en los primeros meses de vida. **Brotos epidémicos.** Solían aparecer en las grandes capitales cada dos o tres años pero, a medida que el núcleo de población es menor, están más distanciados. En el momento actual, con el empleo sistemático de la vacunación, son cada vez menos frecuentes en nuestro ambiente, limitándose a pequeños brotes aislados. Antes los brotes epidémicos importantes sucedían en épocas frías (invierno, primavera). **Inmunidad.** Es sólida y duradera, por lo que el sarampión se padece una vez en la vida. La Figura 6.1.1 muestra la evolución epidemiológica. Actualmente, para intentar erradicar el sarampión, se administra una segunda dosis de vacuna triple entre los 3 y 6 años.

Clínica

El cuadro clínico del sarampión comprende unos períodos muy bien delimitados (Fig. 6.1.2): tras penetración del virus en el organismo comienza el período de incubación, que por término medio dura 10 días; a continuación viene el prodrómico, que dura 3 a 4 días, siguiéndole el exantemático, de 4 a 6 días; finalmente, hay un último período de desamación o declinación, poco manifiesto y de duración variable.

Período prodrómico. La fiebre asciende con rapidez y se mantiene elevada con discretas fluctuaciones, descendiendo al final de esta fase para elevarse de nuevo antes de iniciarse el exantema. Son frecuentes los síntomas digestivos, como anorexia, diarrea y dolor abdominal, por la reacción del tejido linfático abdominal. El *catarro oculonasal* y de vías respiratorias altas es muy característico: conjuntivitis con lagrimeo, fotofobia, enrojecimiento conjuntival e incluso secreción purulenta, rinitis

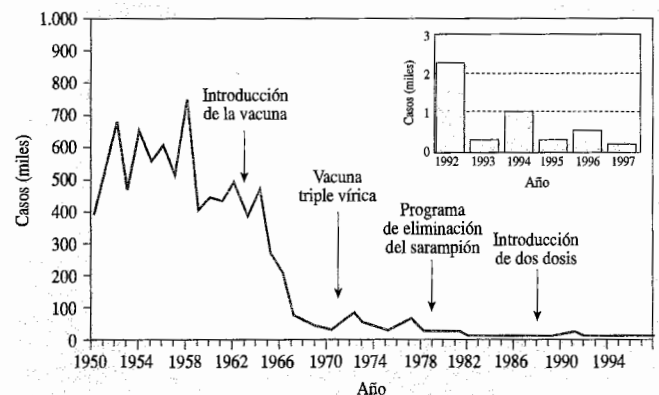


Figura 6.1.1. Disminución rápida de la morbilidad por sarampión coincidiendo con la introducción de la vacuna, con persistencia en los años 1970 y mayor descenso al introducir la segunda dosis. CDC: "Measles. United States 1997". MMWR 1998; 47: 273-6.

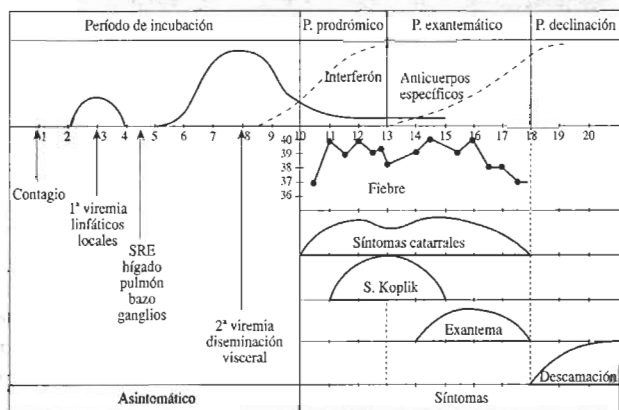


Figura 6.1.2. Evolución y períodos del sarampión.

(rinorrea, numerosos estornudos), tos seca, molesta, frecuente, irritativa, motivada por laringotraqueítis. En algunos casos la sintomatología laríngea es muy manifiesta y da incluso un cuadro de estenosis laríngea (*crup* sarampiñoso). El aspecto de los ojos, entornados y con lagrimeo, la secreción mucopurulenta nasal y un cierto abotargamiento de la cara, caracterizan en este momento la "facies sarampiñosa" (Fig. 6.1.3). El *enante* facilita el diagnóstico en esta fase: en la mucosa bucal aparecen unas manchas rojas, separadas por mucosa sana, visibles sobre todo en el velo del paladar. Con frecuencia existe una amigdalitis congestiva o de aspecto pultáceo, pero la manifestación más típica es el "signo de Koplik". Surge en la mucosa de los labios y, sobre todo, en la cara interna de las mejillas, en forma de un número variable de manchas blanquecinas, como salpicaduras de azúcar, que resaltan sobre la mucosa bucal, enrojecida a su alrededor. Su valor diagnóstico está limitado por su fugacidad (1-2 días antes del exantema y 24-48 horas después) y por faltar hasta en el 25% de los pacientes; porcentaje que parece aumentar, conforme disminuye la incidencia y la experiencia con esta afección.

Período exantemático. La fiebre sube a 39-40 °C y se acentúan las manifestaciones catarrales previas, con tos seca y persistente. Al mismo tiempo, aparece el exantema: se inicia en la cara, detrás de los pabellones auriculares, en las alas de la nariz, alrededor de la boca y mentón y en región interescapular (véase Lámina de color III, Figs. 1 y 2). En términos generales, el primer día permanece localizado en la cara y cuello, al día siguiente se extiende al tronco y el tercer día a las extremidades, respetando las palmas de las manos y plantas de los pies. Es maculopapuloso, de elementos al principio no confluentes, de color rojo violado y un poco elevados, predominando las máculas grandes, como una lenteja o incluso mayores. A partir del segundo día del exantema la fiebre desciende, el estado general mejora, disminuyen las manifestaciones de tipo catarral y se pasa, de una manera progresiva, al período de declinación o descamación: desaparece el exantema y se detecta una descamación de tipo furfuráceo (no se descaman manos y pies).

Sarampión atípico. Afecta a niños inmunizados con vacuna de virus inactivados cuando son infectados por el virus natural, como consecuencia de la alteración de la proteína F por el formaldehído, por lo que no se forman anticuerpos frente a ella. **Período de incubación:** de igual duración que en las formas típicas. **Período prodrómico:** fiebre, cefaleas, algias abdominales y musculares, vómitos y tos. Son muy raras las manchas de Koplik. **Período exantemático:** el exantema aparece a las 48 o 72 horas, se inicia en las partes distales de las extremidades, afecta a palmas y plantas y se extiende durante 3 a 5 días hacia el tronco y a veces alcanza la cara. Está constituido inicialmente por máculas, posteriormente pápulas y a veces vesículas o petequias. Las vesículas aparecen aisladas o en grupos sobre una base eritematosa y predominan en el tronco. Las petequias, cuando existen, se localizan en el tronco y en las extremidades. Puede adoptar un curso bifásico, inicialmente como un sarampión modificado (en parcialmente inmunizados) y a las dos semanas brota el exantema del sarampión atípico. En la radiografía de tórax es frecuente

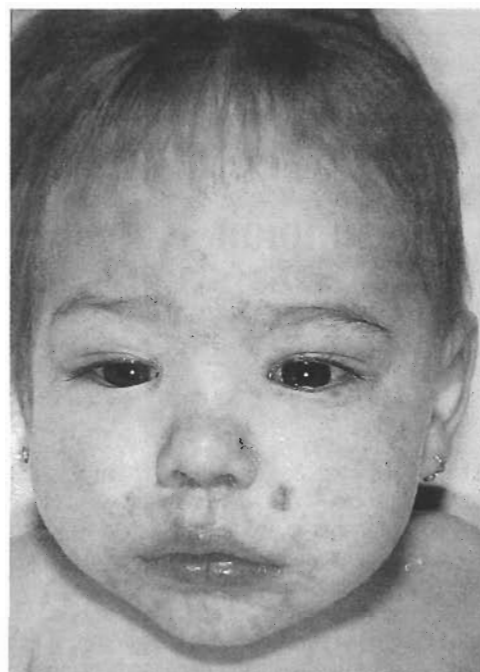


Figura 6.1.3. Facies sarampiñosa en el período exantemático.

Cuadro 6.1.1. Complicaciones del sarampión

Respiratorias	Laringitis. Otitis. Sinusitis Neumonía Reactivación de tuberculosis
Digestivas	Dolor abdominal Vómitos. Gastroenteritis
Nerviosas	Encefalitis. Mielitis Convulsiones febriles Panencefalitis esclerosante subaguda
Otras	Piodermitis Ulceración corneal Púrpura trombocitopénica

hallar adenopatías hiliares y infiltrados difusos. La respuesta inmunológica es superior a la del sarampión típico.

Complicaciones. Se presentan con mayor frecuencia durante o después del período exantemático y rara vez durante el período prodrómico, debiendo sospecharse siempre que la fiebre persista o reaparezca. A veces se deben a una acción directa del virus, bien porque esté exacerbada su virulencia o por la depresión inmunológica transitoria habitual en la enfermedad; y otras veces a infecciones sobreañadidas. Son, fundamentalmente, respiratorias, digestivas y nerviosas (Cuadro 6.1.1).

Diagnóstico

Puede ser clínico gracias a la sintomatología característica. El hemograma presenta, sobre todo al iniciarse el exantema, leucopenia con linfocitosis y disminución o desaparición de los eosinófilos. Durante el período prodrómico cabe encontrar células gigantes y multinucleadas en el moco nasal, y en el sedimento urinario durante todo el curso de la enfermedad, pero este hallazgo no es totalmente específico, ya que aparecen también en otras enfermedades virales e incluso en el curso de algunas vacunaciones. Actualmente es muy conveniente el estudio virológico con IgM específica (muestra de sangre obtenida entre el 4º y 11º días después de la aparición del exantema, para evitar falsos negativos). Para conocer el tipo de virus se hará cultivo a partir de la orina dentro de los ocho días desde la detección del exantema. La radiografía del tórax muestra, a menudo, las alteraciones propias del "pulmón sarampiñoso": hilios densos con refuerzo de la trama e imágenes hiliofugales, que no deben ser confundidas con una complicación respiratoria.

Diagnóstico diferencial. Aunque en los casos típicos el sarampión se manifiesta con un cuadro clínico muy característico, existen numerosas posibilidades de confusión, en especial con virus respiratorias y exantemas maculopapulosis, con los que se establece un más amplio diagnóstico diferencial en el capítulo 6.2. En la escarlatina el exantema es muy confluyente, de color escarlata, micropapuloso, se inicia en los pliegues y termina con descamación laminar, evidente en manos y pies.

Pronóstico. La mortalidad global está alrededor de 1/10.000 en circunstancias normales, pero en países subdesarrollados, en lactantes y en niños malnutridos, asciende hasta el 2-5%. Son factores pronósticos desfavorables: edad inferior a un año, inmunodeficiencia, malnutrición, hacinamiento, malas condiciones de higiene, asociación con tos ferina, gripe y otras virus respiratorias y antecedentes de raquitismo, tuberculosis, mucoviscidosis, broncopatías crónicas y cardiopatías. En general, en ausencia de factores agravantes, las complicaciones respiratorias responden favorablemente al tratamiento, pero queda el riesgo de la encefalitis.

Profilaxis y tratamiento

Para la *prevención* el aislamiento es poco eficaz, porque la máxima contagiosidad corresponde al período prodrómico o catarral; no obstante, siempre se procurará evitar el contagio de los lactantes y de los niños mayores no vacunados. La profilaxis de disposición se puede realizar mediante una *inmunización pasiva con inmunoglobulinas* (gammaglobulina estándar): administrada a dosis suficientes antes del contagio, confiere una inmunidad que dura aproximadamente un mes; si la administración se hace entre el primero y el quinto día después del contagio, se consigue la seroprevención (dosis de 0,25 mL/kg) o la seroatenuación del sarampión (0,06 mL/kg); en este caso, el período de incubación se prolonga y el cuadro clínico se atenúa, con aparición de un exantema atípico y leve. La profilaxis activa cuenta actualmente con la *vacuna de virus vivo atenuado*, administrada a los 15 meses de edad en forma de vacunación triple vírica y repetida a los 3-6 años (véase cap. 5.4).

Para el *tratamiento*, es conveniente una cuidadosa higiene de la piel y orificios (ojos, nariz y boca). Si la conjuntivitis es importante, se harán instilaciones con colirios antibióticos. *Tratamiento sintomático*: si la fiebre es muy elevada se dará paracetamol o ibuprofeno; si la tos es intensa será calmada con antitusígenos y expectorantes con los cuidados habituales. Los *antibióticos* como medida profiláctica no deben ser rutinarios. Indicaciones de la antibioterapia profiláctica: edad inferior a dos años, antecedentes de neumonías recidivantes u otitis supuradas de repetición, inmunodeficiencia y otras enfermedades (malnutrición, raquitismo, tuberculosis) que agravan el pronóstico. Las *complicaciones* serán tratadas de acuerdo con su naturaleza. *Indicaciones de hospitalización*: dificultades para la alimentación en el lactante, diarrea grave, aparición de signos de deshidratación, estridor laríngeo y otros signos de dificultad respiratoria, convulsiones y otros síntomas neurológicos, malnutrición grave y atenuación anormal del exantema, coincidiendo con mal estado general.

RUBÉOLA

Es una enfermedad infectocontagiosa aguda viral, cuyo cuadro clínico de modo esquemático semeja el de un sarampión atenuado. Por ello, entre otros nombres se conoce también como sarampión alemán.

Etiopatogenia y epidemiología

El agente etiológico es un virus filtrable tipo ARN, de la familia *Togaviridae*, género *rubivirus*. Mide entre 150 y 200 mμ aunque, dado su acusado pleomorfismo, no es uniforme su tamaño. El mecanismo patogénico es semejante al del sarampión: el virus llega a la rinofaringe a través de las gotitas expectoradas, se multiplica y pasa a la sangre (fase de primera viremia) para localizarse en el tejido linfático, donde produce una intensa reacción hiperplásica; en el interior de las células linfoides se multiplica hasta la destrucción celular, con lo que pasa de nuevo a la sangre (segunda viremia), donde se puede aislar a partir del octavo a décimo días de incubación. Frente a esta difusión del virus, el organismo se

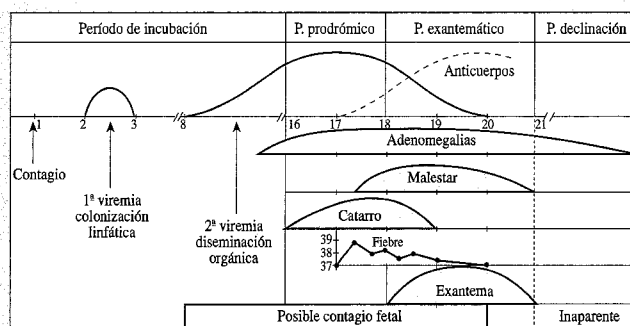


Figura 6.1.4. Esquema evolutivo de la rubéola.

defiende produciendo anticuerpos antivirales, que provocan la destrucción y eliminación del virus por los órganos linfáticos (hipertrofia ganglionar), por la piel (exantema) y por las mucosas de nariz y faringe (enatema). El contagio es siempre directo, transmitiéndose por vía rinofaríngea a través de las gotitas expectoradas. La contagiosidad empieza dos o tres días antes de la aparición del exantema, es máxima cuando éste aparece y disminuye luego paulatinamente. El virus ha podido ser aislado de la faringe hasta dos semanas después del inicio del brote exantemático. También son contagiosos los enfermos con rubéola inaparente, es decir, sin exantema. Los RN y lactantes afectados de rubéola congénita son una fuente importante de contagio, ya que el virus se elimina por la nariz, heces y orina hasta 12 meses después del nacimiento. La inmunidad dura toda la vida.

Sintomatología

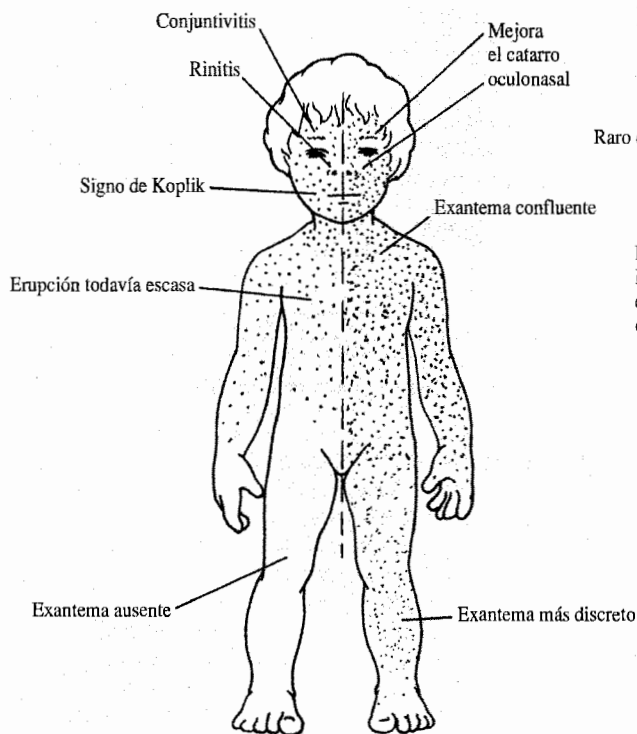
Los períodos son menos marcados (Fig. 6.1.4). El de incubación es asintomático y dura, por término medio, 16 días, aunque puede oscilar (14 a 21 días).

Período prodrómico. Breve, de 24 a 48 horas; rara vez más prolongado. Los síntomas son tan fugaces que a veces pasan desapercibidos: puede haber fiebre (siempre discreta), un catarro ligero de vías respiratorias, que provoca estornudos y conjuntivitis de moderada intensidad. Las manifestaciones de enatema son más raras; sin embargo, poco antes de la aparición del exantema se suelen apreciar, en el velo del paladar, pequeñas manchas de aspecto rojo o bien petequeal denominadas *puntos de Forcheimer*. Más características son las adenitis (retroauricular, cervical posterior, suboccipital).

Período exantemático. Se caracteriza por la siguiente tríada sintomática: fiebre, exantema e hipertrofia ganglionar, surgiendo la mayor parte de las veces de forma súbita. La fiebre suele ser ligera, alrededor de 38 °C, y de corta duración. El exantema es morbiliforme: empieza por detrás de los pabellones auriculares y cara, extendiéndose rápidamente a todo el cuerpo, con predominio en el tronco (véase Lámina de color III, Fig. 3). Está constituido por pequeñas maculopápulas circulares u ovales de contornos regulares, de color más pálido que en el sarampión y menos prominentes y confluentes, por lo que la piel sana intermedia es abundante, salvo en las mejillas donde, generalmente, los elementos confluyen, desapareciendo en dos o tres días. A menudo evoluciona de forma escalonada de modo que, cuando desaparece de la cara, surge en el tronco, y cuando se atenúa en éste, aparece en las extremidades. Ello explica que si el niño es visto al segundo o tercer día de la enfermedad, parezca que la cara ha sido respetada. Es característica la hipertrofia ganglionar o *signo de Theodor*, con la localización citada antes, pero que no se limita a la región cervical, sino que es generalizada, afectándose las cadenas linfáticas axilares, epitrocleares e inguinales. El período de descamación es muy poco importante o falta.

Diagnóstico. Entre las pruebas de laboratorio, es característica la leucopenia inicial, con elevación del número de células plasmáticas y, en algunos casos, linfocitos anormales, parecidos a los encontrados en la mononucleosis infecciosa. El factor reumatoide es positivo muchas veces.

A



B

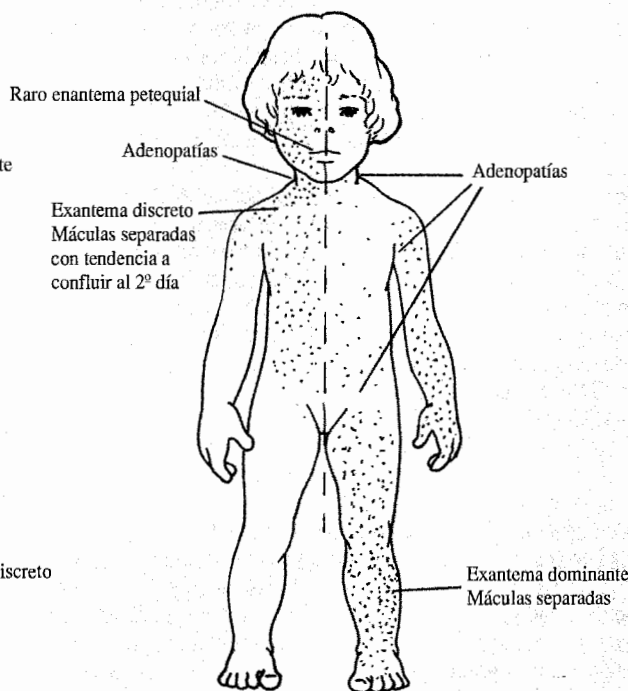


Figura 6.1.5. Diferencias entre sarampión (A) y rubéola (B). A la izquierda, síntomas en el primer día de exantema. A la derecha, evolución de los signos al tercer día.

La demostración de anticuerpos séricos neutralizantes, que aparecen uno o dos días después de brotar el exantema, permite el diagnóstico de seguridad, incluso en las formas inaparentes, sin exantema.

Diagnóstico diferencial. En la fase exantemática se plantea con algunas afecciones acompañadas de exantema maculopapuloso. Sobre la diferenciación con el sarampión, véase la Figura 6.1.5. La mononucleosis infecciosa presenta a veces una erupción semejante a la rubeólica, así como hipertrofia de los ganglios linfáticos pero, aparte otros síntomas, ayuda a esclarecer las dudas el estudio hematológico. Para más datos, véase el capítulo 6.2.

Pronóstico y complicaciones. Si se exceptúa la rubéola congénita, en la infancia tiene un pronóstico excelente y cura sin dejar secuela alguna. Los casos mortales son excepcionales y debidos generalmente a encefalitis, que aparece con una frecuencia de 1 por cada 6.000 casos y es una de las menos graves. La artritis es la más frecuente de las complicaciones: afecta de preferencia a las articulaciones pequeñas, en forma mono o poliarticular, es más destacada en adultos jóvenes y del sexo femenino y remite de forma espontánea y total en el espacio de 5 a 10 días. La púrpura rubeólica postinfecciosa se presenta ocasionalmente: casi siempre es trombocitopénica y de corta duración.

Profilaxis y tratamiento

Las medidas de aislamiento serán rigurosas en las embarazadas durante el primer trimestre. La inmunización pasiva mediante gammaglobulina no es tan eficaz como en el sarampión. Se ha comprobado que, con una dosis de 20 mL de gammaglobulina, se reduce la frecuencia de la enfermedad exantemática, pero no se evita con toda seguridad la fase virémica de la infección y el consiguiente riesgo de transmisión del virus al embrión. La gammaglobulina hiperinmune obtiene mejores resultados. La inmunización activa mediante vacuna es la solución más adecuada, utilizando la vacuna triple vírica (véase cap. 5.4). El tratamiento es sintomático. La amantadina ha mostrado alguna eficacia. En las complicaciones se instaurará el tratamiento oportuno.

Rubéola congénita

La rubéola materna provoca en la fase de viremia una infección de las vellosidades coriales o de la placenta, desde donde se produce una

viremia fetal con generalización a todos los tejidos. El virus se ha podido aislar de numerosos órganos del feto y RN: saliva, heces, orina, hígado, cristalino, pulmón, corazón, etc., lo que demuestra la difusión que alcanza en el embrión y justifica la polimorfa sintomatología. La frecuencia de rubéola congénita en caso de infección materna es variable según el momento en que se produce la infección: cuando ocurre en las ocho primeras semanas de gestación se eleva al 80%; entre las semanas 13 y 20 disminuye al 16% y, a partir de las 20 semanas de gestación, ya no se presenta rubéola congénita. Estas diferencias se deben a que en el primer trimestre existe inmadurez de las células fetales y, a partir del segundo trimestre, el feto adquiere mayor competencia inmunológica, de modo que la infección padecida en los tres primeros meses, además de malformaciones interfiere en el proceso de maduración inmunológica, permite que se produzca la infección fetal crónica y la eliminación persistente del virus, incluso durante un año, a pesar de existir anticuerpos séricos específicos. Algunas manifestaciones, como las cataratas, no están presentes en el momento del nacimiento, sino que se instauran y desarrollan más tarde, quizás favorecidas por la interacción de otros factores, como infecciones, oxigenoterapia o antibióticos.

Clínica de la rubéola congénita

Malformaciones congénitas. Conserva toda su importancia la asociación de cataratas, microcefalia, sordera y cardiopatía congénita (*síndrome de Gregg*). La presencia de una u otra malformación depende, fundamentalmente, de la edad del embrión en el momento de padecer el contagio. Entre las malformaciones cardíacas ocupan un lugar destacado la estenosis pulmonar, la persistencia del conducto arterioso y los defectos septales. Las cataratas son, a menudo, visibles al simple examen clínico, pero pueden aparecer después del período neonatal. La sordera, grave o leve, uni o bilateral, es la más constante de las anomalías; puede observarse como manifestación única, es permanente y de carácter sensorial, por lesión del órgano de Corti. La microcefalia es más o menos acusada y se acompaña con frecuencia de retraso mental. Otras manifestaciones se exponen en la Figura 6.1.6. Una manifestación tardía frecuente puede ser la *diabetes mellitus tipo 1*. En algunos casos se han detectado anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos por lo que algunos de estos pacientes podrían desarrollar la enfermedad más adelante. Su presencia se ha asociado con un significativo incremento del HLA-DR3 y descenso de los HLA-DR2.

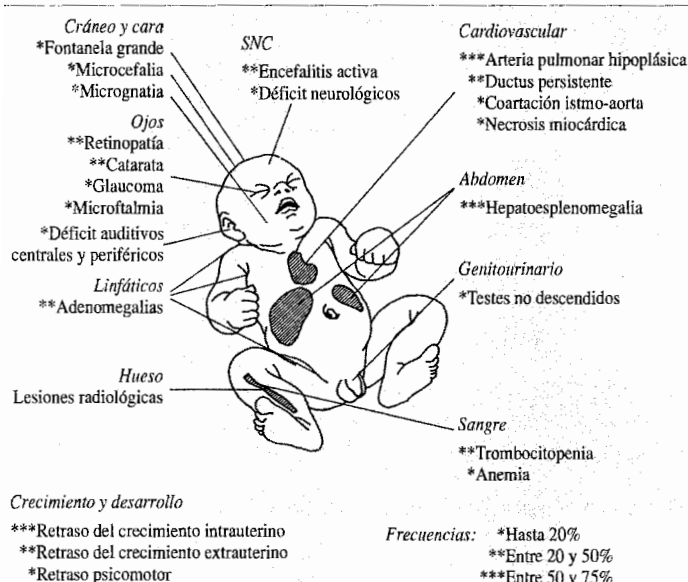


Figura 6.1.6. Sintomatología de la rubéola congénita.

Diagnóstico de la rubéola congénita. Orientan los datos clínicos, concretamente la presencia completa del síndrome de Gregg: catarata, microcefalia, sordera y cardiopatía congénita. Menos orientativo es el síndrome incompleto formado por uno o dos síntomas clásicos asociados o no a otras malformaciones o manifestaciones viscerales. Gran valor tienen los datos anamnésticos; la madre, antes del embarazo, no había padecido la rubéola, pero padeció una enfermedad exantemática durante los primeros meses de gestación; este hecho coincide muchas veces con una epidemia de rubéola en la localidad. El diagnóstico de certeza necesita el aislamiento del virus o estudios serológicos que tropiezan con el inconveniente de que el 85% de los RN normales tienen unos niveles de anticuerpos comparables a los que presentan los enfermos de rubéola congénita. Estos anticuerpos de clase IgG son transmitidos pasivamente por la madre y su título disminuye progresivamente durante los primeros meses de vida. Cuando los anticuerpos persisten después de los seis meses de edad, se puede asegurar que el niño nació con rubéola congénita. Es constante el hallazgo de un elevado título de IgM no específica en la sangre del RN afecto de la enfermedad, pero es un dato inespecífico. La determinación de anticuerpos antirrubéola de tipo IgM en el RN afirma la procedencia fetal de tales anticuerpos y proporciona el diagnóstico de seguridad.

Profilaxis de la rubéola congénita. Destaca la inmunización activa mediante vacunación y revacunación, que se espera logre erradicar la rubéola congénita (véase cap. 5.4). En ambiente epidémico, se aislará a la embarazada de todo posible contagio durante los primeros meses de gestación. Ante la sospecha de *contagio de rubéola en el primer trimestre de gestación*, se hará una determinación de anticuerpos; si el resultado es positivo, se comprobará si se trata de anticuerpos IgG o IgM, reflejando la existencia de estos últimos una infección reciente; en caso de ausencia de anticuerpos, se administrarán dosis elevadas de inmunoglobulinas y se repetirá la serología al cabo de cuatro semanas: la persistencia de la negatividad, indica que la embarazada no se ha infectado pero, si en la segunda determinación aparecen anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, se considerará que ciertamente la madre acaba de padecer rubéola. Han sido descritos antígenos virales y secuencia de ácido ribonucleico en biopsias coriales a la 11ª semana de gestación. Esto daría un diagnóstico muy precoz y cierto de infección fetal, base para considerar la interrupción voluntaria del embarazo. La amantadina está contraindicada en la gestante.

Tratamiento de la rubéola congénita. Las lesiones cardíacas más frecuentes pueden ser corregidas quirúrgicamente. La sordera mejora con foniatría ayudada de prótesis. La catarata, en especial la zonular, ofrece buenas posibilidades para el tratamiento quirúrgico precoz. Se han ensayado isoprenosina, amantadina e interferón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Banatvala JE, Best JM. Rubella. En: Zukerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. Principles and practice of clinical virology. Londres: John Wiley, 2000. p. 387-418.
- Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127-35.
- Borje N, Jil S, Stone MS. Update on selected viral exanthemas. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 395-64.
- Casanova M, Cruz-Hernández M. Enfermedades exantemáticas. Sarampión. Rubéola. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 390-399 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Gershon AA. Rubella. En: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1708-14.
- Hytöy H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1353-61.
- Scott LA, Seabury M. Viral exanthemas. Review. *Dermatol Online J* 2003; 9: 4.
- WHO. Eliminating Measles and Rubella and Preventing Congenital Rubella infection. Ginebra: WHO Press, 2005.

6.2 Diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas

M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández

En el paciente pediátrico el exantema es planteado a menudo como una urgencia. La solución no siempre será fácil, ya que la clínica actual es poco típica y muy distante de la conocida en otras épocas, cuando sólo contaban en la práctica seis enfermedades de este tipo. Por otro lado, las pruebas complementarias de diagnóstico etiológico cierto son costosas y no están siempre al alcance de la mano del clínico. Éste acostumbraba

a prescindir de ellas, dado el predominio de los procesos benignos y auto-limitados en este capítulo eminentemente pediátrico. La mencionada urgencia, no sólo será psicosocial frente a la familia, sino también real en algunas circunstancias. Por ejemplo, en niños que reciben antibiótico-terapia necesaria y ante la aparición de una erupción cutánea es preciso aclarar si es de tipo alérgico o infeccioso; en las embarazadas con un cuadro clínico agudo exantemático, será prioritario descartar algunas virosis responsables de embriofetopatías; en el paciente pediátrico inmunodeprimido, generalmente en el curso de una corticoterapia, quimioterapia antineoplásica o trasplante de órganos, es conveniente evitar la varicela y otras virosis.

Las enfermedades exantemáticas se sistematizan en dos grandes grupos y en otros menos frecuentes (Cuadro 6.2.1) según las características de la erupción. Destacan las *enfermedades maculopapulosa*s, que constituyen un amplio grupo de procesos cuya lesión elemental son las maculopápulas, de color rojo más o menos intenso, tamaño variable, a veces confluentes que, tras su desaparición, pueden dejar una descamación de diferente tipo e intensidad. Atendiendo a sus diferentes características, se les han dado distintas denominaciones basándose en el parecido a las enfermedades clásicas, como morbiliforme en el caso del

Cuadro 6.2.1. Clasificación de los exantemas según la lesión elemental

Maculopápulas	Sarampión, rubéola, exantema súbito, megaeritema infeccioso, mononucleosis infecciosa. Escarlatina Enfermedad de Kawasaki. Síndrome de Schönlein-Henoch del lactante (Seidlmayer)
Pápulas	Acrodermatitis papulosa
Habón o roncha	Urticaria
Vesículas	Varicela. Herpes zoster. Herpes simple. Enfermedad boca-mano-pie. <i>Molluscum contagiosum</i> . Prurigo-estrófulo
Ampollas	Enfermedad de Ritter Síndrome de <i>shock</i> tóxico estafilocócico Síndrome de Lyell Síndrome de Stevens-Johnson Otras formas de exantema polimorfo o multiforme Impétigo Epidermólisis ampollosa
Petequias	Virosis. Fiebre botonosa. Sepsis meningocócica Edema hemorrágico del lactante (?) Síndrome de Schönlein-Henoch

sarampión y rubeoliforme o escarlatiniforme en los de rubéola o escarlatina. En la edad pediátrica tienen todavía una incidencia considerable, asociando, en ocasiones, síntomas típicos de enfermedades bien conocidas, lo que permite su identificación; otras veces, al no existir una correlación entre el tipo de exantema y el agente etiológico, no es posible el diagnóstico clínico por lo que, por razones epidemiológicas de alto riesgo, como el embarazo, hay que recurrir a las pruebas serológicas. Además, en el momento actual se está produciendo un cambio importante en estas afecciones: algunas de las clásicamente conocidas, como el sarampión, la escarlatina, la rubéola y pronto la varicela, se encuentran en vías de eliminación por la vacunación; otras que se consideraban desaparecidas, como la fiebre botonosa, persisten y se describen nuevas entidades, al tiempo que otras, más raras o menos típicas, alcanzan mayor relieve.

Los *exantemas maculopapulosos* pueden ser producidos por múltiples causas, aunque en la edad pediátrica las más importantes son las infecciones. Dentro de éstas predominan las de origen viral (sarampión, rubéola, enfermedad boca-mano-pie, exantema súbito, eritema infeccioso, enterovirus). Otros agentes infecciosos no víricos causales son las bacterias, rickettsias, parásitos y hongos. En ellos, generalmente, la erupción sólo es un síntoma más, a veces transitorio, dentro de un contexto clínico más amplio. Entre las causas de tipo no infeccioso deben ser consideradas las físicas, las enfermedades del colágeno, las toxoalérgicas, las medicamentosas y las carenciales, quedando otras menos conocidas en el momento actual.

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS DE ETIOLOGÍA VÍRICA

Megaeritema epidémico

También llamado eritema infeccioso agudo, cursa con síntomas generales mínimos y un exantema típico.

Etiología y epidemiología. El agente etiológico es un virus ADN de cadena corta, el parvovirus B19, y afecta exclusivamente al hombre. El contagio es directo a través de las gotitas expectoradas por el enfermo. La contagiosidad es máxima entre los seis y quince días posteriores a la infección. La replicación viral tiene lugar en los precursores eritrocitarios de la médula ósea y su persistencia produce una anemia crónica. La receptividad es escasa, como se demuestra por la poca difusión de las epidemias, que en los colegios afectan solamente a algunos niños. No tiene predilección por el sexo o raza. La edad de mayor incidencia es entre los 2 y 12 años. La infección de la embarazada puede afectar al feto produciéndole anemia hemolítica, *hydrops* y, frecuentemente, la muerte, sobre todo si tiene lugar en los primeros meses. Al final de la gestación, la infección fetal puede cursar sin ninguna consecuencia. Hasta el momento actual no se han descrito efectos teratogénicos causados por el parvovi-

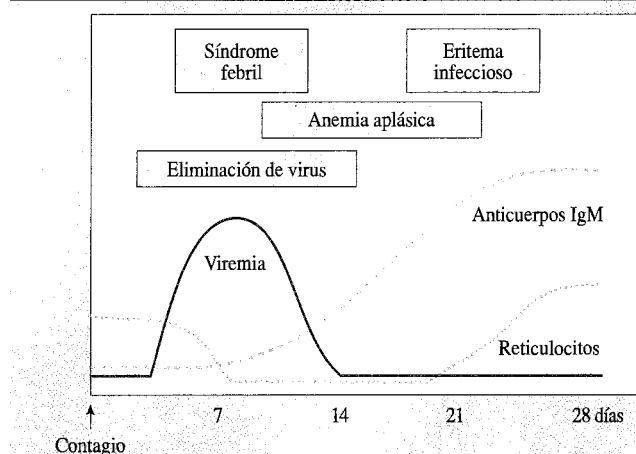


Figura 6.2.1. Evolución de la infección por parvovirus B19.

rus B19 pues, dada su alta virulencia sobre las células embrionarias, su acción es, fundamentalmente, embriocida.

Clínica. El período de incubación dura de una a dos semanas y no existe un período prodrómico conocido. Generalmente, el niño está apirético durante toda la evolución y sólo ocasionalmente se presenta una febrícula que puede acompañarse de leve alteración del estado general (Fig. 6.2.1) El exantema es el síntoma fundamental y casi único de la enfermedad y se parece muy poco al de otras enfermedades infecciosas (véase Lámina III de color, Fig. 4). Se localiza en la cara, región glútea y extremidades, predominando en la parte proximal de las mismas y en su cara de extensión, siendo excepcional su aparición en el tronco. En sus *formas típicas*, que son las habituales, evoluciona en tres fases: a) *Primera fase*. De breve aparición, el exantema se aprecia sobre todo en la cara. Está formado por grandes manchas eritematopapulosas localizadas en ambas mejillas y raíz nasal, que pronto confluyen, dando lugar a la típica imagen “en mariposa”. b) *Segunda fase*. Dura alrededor de una semana y se inicia a los dos o tres días, produciéndose la llamada “metamorfosis del exantema”, que es más aparente en la región glútea y extremidades: en estas regiones, se hace más visible y se modifica en el sentido de aclararse y palidecer en el centro, dando lugar a imágenes caprichosas que justifican el nombre de “exantema cartográfico” o “exantema anular”, aspecto evidente en la región glútea, muslos y brazos, pero poco en la cara. c) *Tercera fase o de recidivas*. Puede persistir hasta un mes, aunque a veces no se presenta. En ella reaparece transitoriamente la erupción con las características de la segunda fase, siendo provocado por la acción de múltiples factores: rayos solares, calor, irritación y llanto, frotación de la piel, etc.

Complicaciones. Hasta en un 5% de niños puede aparecer artritis leve, de rápida evolución, siendo más frecuente en los adultos. Se han descrito asociadas anemia hemolítica, neumonías, hepatitis y anemia aplásica (en pacientes con anemias hemolíticas constitucionales o inmunodeficientes).

Diagnóstico. Está facilitado por el carácter de la erupción cutánea. En ocasiones existen otros casos en la escuela o en la misma familia. Las mayores posibilidades de confusión se dan en la fase de recidivas, por la semejanza que puede tener con dermatosis alérgicas urticariadas (exantema polimorfo, exantemas medicamentosos, alergia alimentaria), sobre todo si han pasado sin diagnosticar las dos primeras fases de la enfermedad. En los exámenes complementarios el hemograma muestra una moderada eosinofilia. Las pruebas serológicas permiten conocer la situación inmunológica o la existencia de una infección reciente, mediante la determinación de anticuerpos IgG e IgM anti PVB19. Las técnicas de hibridación del ADN pueden detectar la presencia del virus en tejidos o secreciones.

Terapéutica. Dada la benignidad de la enfermedad, el niño puede llevar una vida normal; tan sólo se evitará el ejercicio físico excesivo.

Globulina gamma hiperinmune puede interesar en caso de anemia prolongada.

Exantema súbito

Es una enfermedad exantemática propia de las primeras edades de la vida, que cursa con un exantema maculopapuloso que aparece después de un período febril de 3 días de duración. Se localiza inicialmente en el tronco y posteriormente en cuello y cara. Sus agentes etiológicos son los *herpes virus humanos tipos 6 y 7*, por lo que se expone a continuación (véase cap. 6.3).

Exantemas por enterovirus

Dentro de esta amplia familia, los que producen enfermedades exantemáticas son *Coxsackie* y ECHO, registrándose el mayor número de casos en otoño y verano. Dan lugar a numerosos síndromes (véase cap. 6.9), en su mayoría inespecíficos, en los que predominan los síntomas generales sobre los cutáneos, en forma de fiebre elevada, faringitis, posible meningitis y diarrea. A veces existe un exantema de tipo ulceroso. El exantema aparece desde el comienzo de la fiebre o cuando tiende a disminuir, y está formado por pequeñas máculas que se inician en la cara, pasando al tronco y extremidades con carácter rubeoliforme; otras veces es predominantemente petequeal. En la *enfermedad de Bornholm* o mialgia epidémica, producida por algunos tipos de *Coxsackie A* o *B* y ECHO, el exantema se acompaña de dolores de tipo muscular y toracoabdominal. La *enfermedad boca-mano-pie*, ocasionada más frecuentemente por el *Coxsackie A₁₆* y también por los *A₅, A₇, A₉, A₁₀, B₂, B₃, B₅*, algunos ECHO y, excepcionalmente, por el enterovirus 71, cursa con un exantema de máculas de color rojo brillante y pequeñas vesículas, que pueden afectar a toda la mucosa bucal. Las lesiones cutáneas se localizan fundamentalmente en manos y pies, y consisten en pequeñas vesículas finas, flictenas o úlceras grises dentro de una base roja; son precedidas a veces por un exantema maculopapuloso que se localiza preferentemente en tronco y nalgas.

Exantema en guantes y calcetines. Como indica la denominación (*petechial gloves and socks syndrome*), las lesiones se localizan, como señaló por primera vez Harms (1990), de disposición acral en forma de eritema y edema en manos y pies, con evolución hacia máculas y petequias, siendo destacable la neta delimitación en los tobillos y muñecas. El predominio claro es en la superficie palmoplantar, con muy rara extensión al dorso de manos y pies. La mayoría de los pacientes presentan un exantema con hiperemia difusa, aftas, petequias y erosiones en el paladar, faringe, lengua y labios. A los 2 ó 4 días de la erupción, pueden presentar mialgias, artralgias, linfadenopatías, astenia y anorexia. Aparece tanto en niños como en adultos jóvenes y la etiología más aceptada es la infección por parvovirus B19, aunque también se ha asociado a infecciones por *Coxsackie B₆* y herpes virus tipo 7. La evolución es autolimitada, aunque la desaparición es lenta tras un período de desca-mación fina en las zonas afectadas (varias semanas).

Mononucleosis infecciosa. El exantema por infección del virus de Epstein-Barr existe en el 5 al 15% de los casos; es fugaz (1-2 días), de tipo morbiliforme discreto, predominando en tronco y extremidades (véase cap. 6.5).

Fiebres hemorrágicas argentina y boliviana. Como se indica en el capítulo de patología tropical (véase cap. 10.15) sus manifestaciones clínicas principales son: fiebre elevada de 5 a 8 días de duración, mialgias intensas, dolores abdominales y un síndrome hemorrágico consistente en exantema petequeal de predominio en el tronco y hemorragias digestivas o de otra localización.

Acrodermatitis papulosa de Gianotti-Crosti. Frecuente en el área del Mediterráneo, predomina en niños de 2 a 6 años y cursa con exantema maculopapuloso rosado, raramente hemorrágico, formado por elementos aislados foliculares, habitualmente de 1-2 mm de diámetro. Se inicia en el dorso de las manos, muñecas y extremidades inferiores, y en dos o tres días se extiende a región glútea, brazos, cara y cuello, respetando el tronco (véase Lámina III de color, Fig. 5). No es pruriginoso; a

veces se hace confluyente y suele acompañarse de febrícula, catarro de vías altas y micropoliadenia generalizada. Hasta hace poco esta enfermedad se consideraba asociada exclusivamente a la presencia del virus de la hepatitis B, pero se conocen otras asociaciones menos frecuentes (*Epstein-Barr, Coxsackie, herpes virus tipo 6*).

Exantema asociado con la vacuna del sarampión. Entre el quinto y el duodécimo días después de la habitual vacunación con virus sarampiñoso atenuado, en un 5% de los casos, puede aparecer febrícula y exantema rubeoliforme. Su duración es de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. En las vacunas de empleo actual (triple vírica) esta manifestación no es frecuente.

Lesiones cutáneas en el SIDA pediátrico. El exantema puede ser de muy variada morfología: erupción maculopapulosa por el propio VIH, casi en un quinto de los pacientes; exantema petequeal por trombocitopenia; superinfecciones víricas por herpes simple, varicela-zoster o CMV, muy agresivas, ulcerosas, de larga duración, recidivantes y con afectación visceral; infecciones por papovavirus, como verrugas vulgares muy numerosas y condilomas acuminados, infecciones por poxvirus como el *Molluscum contagiosum*, múltiple o gigante; micosis cutánea, en especial la candidiasis; sobreinfecciones bacterianas, estreptocócicas, estafilocócicas por *Klebsiella* o por *Pseudomonas*; dermatitis seborroide, común con otras inmunodeficiencias; lesiones neoplásicas por linfoma de células B o sarcoma de Kaposi (excepcional en la edad pediátrica).

Hepatitis. En especial, en la debida al virus de la hepatitis B (VHB) no es excepcional la presencia de una erupción escarlatiniforme o morbiliforme, cuando no la acrodermatitis papulosa. Aparece en la fase inicial acompañando a un estado pseudogripal.

Exantemas en virosis respiratorias. No son muy frecuentes, predominando en las infecciones por VRS y parainfluenza (15% de los pacientes). En otros el porcentaje oscila entre el 8% (adenovirus, *influenza*) y el 2-5% (rinovirus).

Complejo STAR. Constituido por la asociación de odinofagia (*sore-throat*), temperatura elevada, artritis y *rash*. Más que una enfermedad específica, se trata de un grupo de síntomas que se presentan generalmente en el curso de infecciones causadas por virus, siendo los más frecuentes el de la rubéola y los parvovirus. A veces se acompaña de una artritis migratoria poliarticular que afecta a rodillas, tobillos y articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. La erupción se localiza en el tronco y en algún caso se han descrito lesiones de eritema multiforme o eritema marginado. La sintomatología, a pesar de ser de etiología vírica, puede persistir a veces algunas semanas por lo que debe diferenciarse de la artritis idiopática juvenil en la que los ANA suelen ser positivos.

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA NO VÍRICA

La mayoría corresponden a entidades revisadas en otros puntos de la obra, por lo que aquí es suficiente su recuerdo: escarlatina, infecciones estafilocócicas, sepsis meningocócica, salmonelosis, listeriosis, sífilis congénita y adquirida, gonococia, borreliosis, rickettsiosis y toxoplasmosis, como más interesantes.

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS NO INFECCIOSOS

Exantema de causa física. Los dos ejemplos principales son el eritema solar y la sudamina. Las reacciones fototóxicas no dependen de fenómenos inmunológicos y son provocadas cuando la concentración de la sustancia fototóxica y la exposición a la luz son adecuadas y suficientes. La *sudamina* está constituida por un eritema puntiforme con predominio en la raíz del cabello, en partes cubiertas por la ropa y en pliegues. Hay antecedentes de sudoración (puede pasar desapercibido) por exceso

de ropas o fiebre. A veces el aspecto es claramente microvesiculoso y puede ir seguido de una descamación furfurácea. Si el desencadenante es una infección aguda, irán asociados los síntomas correspondientes. En cuanto al eritema solar, puede adoptar un aspecto escarlatiniforme, puntiforme o sólo eritematoso, en quemaduras de primer grado; lógicamente estará presente sólo en las partes descubiertas. A menudo hay cefaleas y faringitis, y los antecedentes suelen ser obvios (véase Lámina III de color, Fig. 7).

Exantemas toxoalérgicos. Constituyen un amplio y creciente grupo de etiología muy variada, originados por tóxicos, medicamentos e incluso bacterias o virus, y a menudo adoptan morfología similar a la de las enfermedades infecciosas: morbiliforme, rubeoliforme o escarlatiniforme. Además, conviene recordar el *eritema exudativo multiforme*, cuya lesión más característica es la escarapela que da paso a las formas clínicas más diversas, desde las mínimas, como la clásica de Hebra, en la que sólo hay fiebre moderada y exantema en cara, cuello, nuca y miembros, o la forma ampliada de Kaposi en la que, además, hay enantema, hasta las más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y el muy próximo de Lyell (véase cap. 26.2 de Dermatología y Lámina de color II, Fig. 7). La dermatitis seborreica, en las formas generalizadas o iniciales de la *enfermedad de Leiner*, ofrece a veces un aspecto maculopapuloso generalizado, aunque el diagnóstico no es difícil por los demás síntomas. Como intoxicaciones o intolerancias más típicas, causantes de exantemas maculopapulosos, se destacan las debidas al fenobarbital, hidantoínas, calomelanos, sulfamidas y penicilina, que suelen aparecer al 8º o al 9º día, con exantema morbiliforme, que a menudo se acompaña de fiebre y otros síntomas de *enfermedad sérica* (véase Lámina de color III, Fig. 9 y cap. 4.7 de Alergia). La enfermedad de los calomelanos es una reacción de intolerancia que puede aparecer con su administración, ahora excepcionalmente, caracterizada por fiebre y exantema de aspecto morbiliforme o más típicamente urticariado. Tiene el interés histórico de que en otras épocas iba a veces seguida de acrodinia, también excepcional en la actualidad, considerada como una reacción hiperérgica del sistema autónomo a diferentes sustancias y, fundamentalmente, al mercurio.

Otros exantemas no infecciosos están indicados en el Cuadro 6.2.2.

ENFERMEDADES EXANTEMÁTICAS
VESICULOPUSTULOSAS

Son también numerosas las situaciones patológicas en la edad pediátrica caracterizadas por la aparición de un exantema vesiculopustuloso. Unas veces el exantema se manifiesta desde el primer momento en forma pustulosa; otras veces, al inicio existen unas vesículas, que persisten como tales o evolucionan hacia la formación de pústulas; en ocasiones los elementos vesiculosos pasan por una fase previa fugaz, de carácter maculopapuloso; en cualquier caso, las vesículas o pústulas forman elementos fundamentales del exantema. También puede ocurrir que el exantema constituya un síntoma constante y fundamental de la enfermedad causal, como es el caso de la varicela, o puede ser un síntoma secundario u ocasional; tanto en uno como en otro caso, la exploración de un exantema vesiculopustuloso y el reconocimiento de sus características proporcionan datos de gran valor diagnóstico. Aunque son diversos los agentes etiológicos, predominan los virus. Desaparecida la viruela, quedan como más importantes los virus varicela-zoster, herpes simple y algunos enterovirus. Existen otros agentes infecciosos, como rickettsias, bacterias diversas y espiroquetas y, por último, un grupo de agentes físicos y químicos productores de exantemas vesiculopustulosos, cuya confusión con los exantemas infecciosos es importante evitar. En el presente capítulo los exantemas vesiculopustulosos son considerados a propósito de su diagnóstico diferencial.

EXANTEMAS VESICULOPUSTULOSOS POR VIRUS

Están presididos por las infecciones debidas al virus varicela-zoster y los herpes virus, a los que se dedica otro capítulo. Aquí se hace una somera enumeración.

Cuadro 6.2.2. Exantemas maculopapulosos de etiología no infecciosa

Agentes físicos	Eritema solar	
	Sudamina	
	Reacción fototóxica	
Toxoalérgico	De origen medicamentoso	Penicilina Pirazolonas Nitrofurantoína Isoniazida Eritromicina Fenotiazina Estreptomicina Sulfamidas Barbitúricos Hidantoínas Cloranfenicol Benzodiazepina Tetraciclina
	De causas diversas	Síndrome de Lyell Eritema polimorfo Síndrome de Stevens-Johnson
Enfermedades adquiridas del tejido conectivo	Artritis idiopática juvenil	
	Lupus eritematoso	
	Púrpura anafilactoide	
	Dermatomiositis	
	Enfermedad de Kawasaki	
	Síndrome de Schönlein-Henoch del lactante (Seidelmayer)	
Carenciales	Déficit: Zn, proteínas, vitaminas (C, B ₂ , PP, biotina)	

Herpes zoster. Lo más genuino es la localización en un segmento cutáneo, correspondiente al ganglio espinal afecto. Suele provocar dolor, aunque es menos evidente en los niños que en los adultos (véase cap. 6.3).

Herpes simple. En las formas graves generalizadas el diagnóstico ofrece mayores dificultades. Los elementos exantemáticos tienen carácter monocíclico y están constituidos por vesículas puntiformes y confluentes que se cubren pronto de costras melicéricas (véase cap. 6.3).

Erupción variceliforme de Kaposi. Corresponde a una infección por virus del herpes simple sobre eccema. Se diferencia de la varicela por la localización en las zonas de eccema, las vesículas son más pequeñas; inicialmente aisladas, posteriormente se agrupan y se produce una costra de aspecto melicérico. Tras su desprendimiento tiene lugar una epitelización normal.

Síndrome boca-mano-pie. Ha sido adelantado con los exantemas maculopapulosos, aunque predomina la lesión vesicular al completarse el cuadro (véase Lámina IV de color, Fig. 6).

Molusco contagioso. La evolución es mucho más prolongada, los elementos tardan semanas en secarse (a veces, meses o años) y la observación atenta aprecia sus típicas características: nódulos pequeños (1,5-2 mm) blanquecinos, perlados, con umbilicación. Predomina en niños menores de cinco años, pero también puede ser una infección de transmisión sexual (véase cap. 5.7). Las lesiones son más frecuentes en muslos, abdomen, axilas, cuello y cara. A veces producen queratitis, pero es excepcional la afectación de mucosas. La aparición próxima a genitales es indicio de abuso sexual. Un diez por ciento de las lesiones pueden mostrar un enrojecimiento periférico o eccema, posiblemente como fenómeno de rechazo. En los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los elementos son múltiples o gigantes, siendo esta lesión cutánea por virus pox bastante frecuente.

Ectima contagioso viral. Denominado también *orf*, es debido a un poxvirus, patógeno habitual del ganado (cabras, corderos), el cual afecta

fundamentalmente a las mucosas. En el niño infectado aparece ante todo, en manos y cara, una pápula grande, de color rojo, con el centro umbilicado, acompañada de posibles lesiones secundarias. Cura de forma espontánea en el transcurso de cuatro o cinco semanas.

EXANTEMAS VESICULOPUSTULOSOS NO VIRALES

Entre ellos deben ser recordados:

Foliculitis pustulosa eosinófila. Descrita por primera vez en 1970 (Ofugi) en el adulto, presenta algunas características diferenciales: aparición antes de los 15 meses de edad, en forma de elementos papulosos y eritematosos, que se transforman en vesículas o pústulas. Predominan en cuero cabelludo, siendo más raras en tronco, extremidades y cara, para acabar cubriéndose de costras. El curso dura 14-21 días y se repite durante meses e incluso años. Es frecuente el antecedente alérgico. En las pruebas de laboratorio destacan intensa eosinofilia y elevación de IgE. La corticoterapia tópica puede aliviar los síntomas.

Rickettsiosis pustulosa. En las zonas donde predomina (Estados Unidos, Rusia) se presta a confusión con la varicela. Se tendrá en cuenta el ambiente epidémico, el síndrome gripal y el hallazgo de la escara negra inicial, como en otras rickettsiosis.

Sífilis congénita. En algunos casos excepcionales dominan las sífilides pustulosas (véase cap. 5.7).

Infección gonocócica diseminada. Una cuarta parte de los pacientes presentan lesiones en piel, que evolucionan de máculas a pústulas (véase cap. 5.7).

Tubercúlides papulonecróticas. Son lesiones cutáneas en las que no se detecta el *Mycobacterium* pero poseen características histopatológicas de tipo tuberculoso. Constituidas por pápulas del tamaño de un guisante, de color rojo violáceo, a menudo con un punto de necrosis central que produce una ulceración cubierta por una fina costra oscura. Se localizan en las zonas de extensión de brazos y piernas y tras su curación dejan una pequeña cicatriz. Se asocian con la tuberculosis miliar (véase cap. 8.3).

Escabiosis. La sarna del lactante presenta lesiones vesiculosas, rodeadas de un halo eritematoso, que se distribuyen por todo el cuerpo, aunque dominan en las zonas de flexión y se observan a veces en las palmas de las manos y plantas de los pies, donde no suelen existir lesiones de varicela. Una observación detallada permitirá comprobar la existencia de surcos y lesiones de rascado. La evolución es más prolongada. Se buscarán posibles lesiones en la madre. En la actualidad existe un cierto aumento de su incidencia.

Estrófulo, prurigo simple o urticaria papulosa. En el lactante y niño pequeño puede motivar dudas. La lesión básica está constituida por una pápula eritematosa dura, habitualmente con la base urticariada y una diminuta vesícula en su cúspide. Evoluciona a brotes, produce un intenso prurito y predomina en la cara de extensión de las extremidades y pueden existir lesiones en las palmas de las manos y plantas de los pies mientras faltan en cara y cuero cabelludo. Antecedentes frecuentes de contacto con insectos.

Lesiones vesiculares del recién nacido. Incluyen el acné neonatal, el llamado eritema tóxico transitorio y la melanosis pustulosa neonatal transitoria.

Acropustulosis infantil. Suele aparecer en menores de 3 años de edad. Las lesiones son vesiculopustulosas. Predominan en extremidades, sobre todo en palmas, plantas y caras laterales de los pies y de las manos, aunque también pueden afectarse la cara, dorso de los pies, antebrazos y nalgas, acompañándose de prurito, por lo que es fácil confundir con estrófulo. Curan entre los 7 a 14 días sin dejar cicatriz. Su evolución es por

brotes y suele desaparecer alrededor del tercer año. Su etiopatogenia permanece desconocida. Se recomienda como tratamiento la dapsona, aunque en algunos casos se ha obtenido una respuesta favorable con los corticoides.

Histiocitosis X. Entre sus variables lesiones cutáneas, donde predominan las pseudoeccematosas y purpúricas, a veces destacan elementos vesiculosos (véase cap. 19.10).

Piodermitis. Surgen a veces dudas diagnósticas ante las lesiones de ectima, penfigoide y, más aún, de impétigo contagioso. Su predominio en partes descubiertas y las características de las lesiones permiten la diferenciación.

Síndrome de Sweet. Mucho más frecuente en el adulto, se conoce también como *dermatitis neutrófila*, presentando fiebre, placas redondeadas y dolorosas, cuya histología muestra infiltrado dérmico de neutrófilos, posiblemente por acción de la IL-1. En ocasiones complica los procesos neoplásicos, autoinmunes, hipersensibilidad por fármacos y algunas infecciones, pudiendo ser la primera manifestación del SIDA pediátrico.

Otras enfermedades. Tienen una fase vesiculosa la incontinencia pigmenti, la acrodermatitis enteropática y, a veces, las micosis (candidiasis, tinea capitis) y la psoriasis (forma pustulosa). Como enfermedades dermatológicas hay que agregar: dermatitis herpetiforme (Dermatitis Brocq), epidermolisis ampollosa y el síndrome de Lyell.

EXANTEMAS DE ETIOLOGÍA NO ACLARADA

Exantema laterotorácico unilateral. De no lejana descripción (Boderner, 1992), se caracteriza por la aparición de una erupción eritematopapulosa que se inicia alrededor de la axila y se extiende por un hemicuerpo, más frecuentemente el izquierdo, en el plazo de una semana. Se conoce también como "exantema periflexural asimétrico". Entre los ocho y quince días puede extenderse hacia el hemicuerpo contrario, aunque con menor intensidad y sin desaparecer de su localización inicial. A partir de la tercera semana comienza la regresión, que es completa a los treinta días. En la mitad de los casos suelen hallarse adenopatías regionales. La edad de presentación oscila entre el primero y cuarto años y afecta con mayor frecuencia al sexo femenino. Antecedentes de síntomas catarrales y falta de respuesta a los antibióticos hacen sospechar un posible origen vírico. Se relaciona con la pitiriasis rosada.

Pseudoangiomatosis eruptiva. Se caracteriza por un exantema constituido por pápulas eritematosas pequeñas de 1 a 4 milímetros, con un punto central vascular, rodeadas de un halo avascular que desaparece con la vitropresión. Su duración oscila entre 7 y 10 días. Algunos autores han propuesto a los Echovirus como el agente causal, pero en otros estudios todas las investigaciones virológicas han resultado negativas. En la biopsia de piel se encuentran capilares dilatados con engrosamiento de las células endoteliales sin proliferación vascular o infiltrados inflamatorios.

Edema hemorrágico agudo del lactante. Es una dermatitis leucocitoclástica caracterizada por fiebre, edema y lesiones de tipo purpúrico. La edad de mayor incidencia es entre los 3 y 24 meses y predomina en los meses fríos. Constituida por pápulas purpúrico-edematosas con tendencia a la aparición de otras lesiones rodeando a la más antigua. Se localizan en la parte distal de las extremidades, afectan palmas y plantas y, en ocasiones, el tronco, siendo muy característica la aparición en pabellones auriculares. Aunque su etiología no está aclarada, si bien se han involucrado *Mycoplasma pneumoniae*, virus herpes, adenovirus, VRS, algunos fármacos (antibióticos, antitérmicos, analgésicos y vacunas [triple vírica, DPT y anti HiB]). El diagnóstico se hace por la anatomía patológica y para algunos se trata de una forma del síndrome de Schönlein-Henoch.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andiran N, Senturk G, Bukulmez G. Combined vaccination by measles and hepatitis B vaccines: A cause of Gianotti-Crosti syndrome. *Dermatol* 2002; 204: 75-6.
- Beleviciene G, Maciuleviciene R, Schwartz R. Papular acrodermatitis of childhood: The Gianotti-Crosti syndrome. *Pediatr Dermatol* 2001; 67: 291-4.
- Casanova Bellido M, Cruz Hernández M. Enfermedades exantemáticas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Casanova M, Fernández Vozmediano JM. Tratamiento de las enfermedades dermatológicas en niños y adolescentes. Colección de terapéutica pediátrica. Director: M Cruz. Barcelona: Espaxs, 2002.
- Chuh AA. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome. A prospective case-control study for validity assessment. *Cutis* 2001; 68: 207-13.

- Goldaracena P, Pérez F. Edema agudo hemorrágico del lactante. *Arch Argent Pediatr* 2004; 102: 72-3.
- Guillot B, Dandurand M. Eruptive pseudoangiomatosis in adulthood: 9 cases. *Eur J Dermatol* 2000; 6: 455-8.
- Lakshman R, Finn A. MMR vaccine and allergy. *Arch Dis Child* 2000; 82: 93-4.
- Miner I, Muñoz JA, Landa J et al. Edema agudo hemorrágico del lactante. *An Pediatr (Bar)* 2004; 61: 79-81.
- Neri I, Patrizi A, Guerrini V et al. Eruptive pseudoangiomatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 435-8.
- Nelson JSB, Stone MS. Update on selected viral exanthemas. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 359-64.
- Robin Carder K, Weston WL. Atypical viral exanthemas: New rashes and variations on old Themes. *Contemp Pediatr* 2002; 19: 111-35.

6.3 Infecciones por virus herpéticos

X. Pastor Durán, M. Cruz-Hernández,
M. Hernández-Martínez

Las infecciones por virus herpéticos o infecciones herpéticas son producidas por virus pertenecientes a la familia *herpesviridae*. En el momento actual tienen especial interés por variadas razones. Además de los miembros habitualmente conocidos como los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2, el virus varicela-zoster, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus, se han descrito el virus del herpes humano tipo 6 y, más recientemente, los tipos 7 y 8. Incluso se han descrito casos de afectación humana por herpesvirus considerados como patógenos exclusivos de otras especies animales. También se ha alcanzado un mejor conocimiento del efecto citopático y de la patogenia de estas infecciones que ha permitido diferenciar la patología de acuerdo con el estado inmunitario del huésped, hecho de especial relevancia dado el número creciente de niños con inmunosupresión. Asimismo, están disponibles tratamientos farmacológicos eficaces para bastantes de las situaciones y se dispone de nuevos recursos de inmunoprofilaxis, tanto activa como pasiva. Acerca del herpes genital, véase el capítulo 5.7. Tiene especial trascendencia el posible papel oncogénico de los herpes virus, concretamente en la mujer (cáncer cervical uterino), donde el principal papel actual se reserva a los papilomavirus pero, también se insiste en la intervención de los VHH 1, 2 y otros tipos. Incluso se propone una vacuna (vacuna glicoproteína-D, Stanberry, 2002), que sería eficaz sólo en mujeres seronegativas para VHS1 y VHS2.

ETIOLOGÍA

La familia *herpesviridae* tiene como principal característica un genoma de ADN que forma un complejo nucleoproteico envuelto de una cápside proteica icosaédrica que, a su vez, está recubierta por un material heterogéneo en cantidad variable y una membrana lipoproteica originada de la membrana nuclear de las células eucariotas que infecta, sensible a la acción del éter, alcohol, cloroformo y otros disolventes orgánicos. En la Figura 6.3.1 se detalla el ciclo reproductor de esta familia de virus. Tras la adherencia a la membrana celular (1) se produce el fenómeno de endocitosis (2) e internalización (3) del virus infectante, cuya propia membrana se disuelve, liberando el material enzimático, que rompe la membrana celular y se produce así la liberación de la cápside viral en el citoplasma. Éste pierde también su estructura compacta y dispersa sus componentes (4, 5), quedando el ADN del genoma en disposición de ini-

ciar su replicación, que tiene lugar en el retículo endoplasmático rugoso (6). El nuevo genoma se expresa a la vez de forma completa ejerciendo dos acciones fundamentales para alcanzar su efecto patógeno. Por una parte, bloquea la propia síntesis proteica de la célula eucariota y, por otra, estimula la formación de los componentes de su cápside (7, 8). Alcanzada una masa crítica, genoma y capsómeros virales se introducen en el núcleo celular (9), donde tiene lugar el ensamblaje (10) y el traspaso nuevamente al citoplasma, incorporando componentes de la membrana nuclear, lo cual les da el aspecto morfológico definitivo (11). A partir de ese momento se produce ya un mecanismo de exocitosis, cuando no de lisis celular, que libera los viriones hacia el exterior (12-15). Por cada elemento infectante se producen unos cien virus nuevos tras su paso por una célula infectada. La interacción con las células y los sistemas inmunológicos del organismo humano se produce a través de una serie de glicoproteínas virales. Entre sus acciones destacan: el efecto citopático con resultado inmediato de lisis celular y otro, más tardío, con el fenómeno de transformación en aquellas células infectadas que sobrevi-

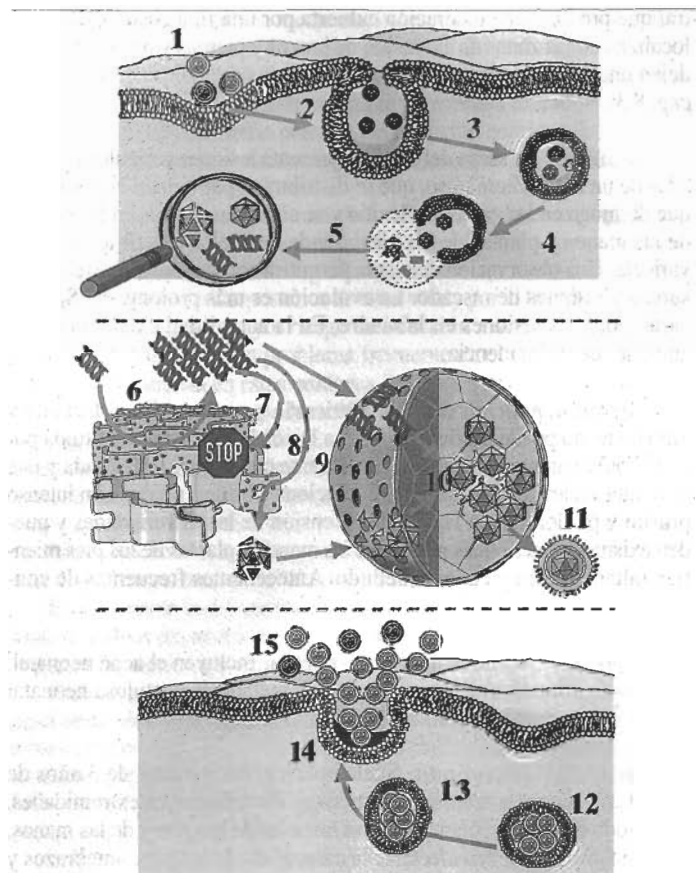


Figura 6.3.1. Patogenia de la infección herpética (véase texto).

Cuadro 6.3.1 Patogenia básica de los herpesvirus humanos

Nombre	Subfamilia	Efectos citopático y de latencia
Herpes simple tipo 1 (HV humano tipo 1)	α	Replicación rápida. Lisis generalizada de células epiteliales. Latencia en ganglios nerviosos sensitivos
Herpes simple tipo 2 (HV humano tipo 2)	α	Replicación rápida. Lisis generalizada de células epiteliales. Latencia en ganglios nerviosos sensitivos
Varicela-zoster (HV humano tipo 3)	α	Replicación rápida. Lisis generalizada de células epiteliales. Latencia en ganglios nerviosos sensitivos
Virus de Epstein-Barr (HV humano tipo 4)	γ	Lisis en fibroblastos y células epiteliales. Latencia en linfocitos B y glándulas salivales. Transformación de linfocitos
Citomegalovirus (HV humano tipo 5)	β	Replicación lenta. Transformación de linfocitos, monocitos y neutrófilos
HV humano tipo 6	γ	Lisis en fibroblastos y epitelios. Latencia en macrófagos. Transformación de linfocitos
HV humano tipo 7	γ	Lisis en fibroblastos y epitelios. Latencia en linfocitos CD4. Transformación de linfocitos
HV humano tipo 8	γ	Transformación de fibroblastos

Cuadro 6.3.2. Patología principal de los herpesvirus según el estado inmunológico del huésped

Agente etiológico	Patología en niños inmunocompetentes
Herpes simple tipo 1	Lesiones cutáneas: herpes labial, otras localizaciones, panadizo, erupción variceliforme de Kaposi (sobre eccemas) Lesiones en mucosas: gingivoestomatitis Lesiones oculares: queratoconjuntivitis, coriorretinitis Lesiones neurológicas: encefalitis
Herpes simple tipo 2	Lesiones en mucosas: herpes genital Lesiones neurológicas: encefalitis
Varicela-zoster	Lesiones cutáneas: varicela, herpes zoster Lesiones oculares: queratoconjuntivitis Lesiones neurológicas: encefalitis, cerebelitis, mielitis
Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa Lesiones neurológicas: encefalitis
Citomegalovirus	Asintomática Pseudomononucleosis
HV humano tipo 6 (tipo B)	Exantema súbito Meningitis
HV humano tipo 7	Exantema súbito Síndrome febril inespecífico
HV humano tipo 8	Asintomática

Agente etiológico	Patología en niños inmunodeprimidos
Herpes simple tipo 1 y herpes simple tipo 2	Lesiones cutáneas: herpes labial recurrente Progresión local: esofagitis, neumonía Diseminación visceral: encefalitis
Varicela-zoster	Formas graves de varicela: hemorrágica, gangrenosa Diseminación visceral: neumonía (mortalidad: 25%)
Epstein-Barr	Transformación neoplásica: linfomas (Burkitt, otros), carcinoma de rinofaringe Diseminación visceral: neumonía Síndrome linfoproliferativo ligado al X Formas crónicas
Citomegalovirus	Diseminación visceral: retinitis, neumonitis, hepatitis
HV humano tipo 6 (tipo B)	Afectación visceral: neumonitis, hepatitis Aplasia medular en trasplantados de médula ósea
HV humano tipo 7	Síndrome de fatiga crónica (discutible)
HV humano tipo 8	Transformación neoplásica: linfomas B, sarcoma de Kaposi

ven, y el efecto de latencia, que permite la aparición en el tiempo de las mismas o nuevas manifestaciones clinicopatológicas como consecuencia de la transformación. Los principales miembros de la familia y sus efectos se resumen en el Cuadro 6.3.1.

La fisiopatología de la infección por los virus herpéticos seguirá uno u otro camino en función de una serie de fenómenos ambientales y otros propios del huésped en los que cabe destacar el sistema inmunitario. Por ello, las manifestaciones clínicas van a ser distintas, lo que tiene interés dado el incremento de los niños afectados de inmunosupresión, sea primaria o bien de causa secundaria (SIDA, trasplantados, oncológicos). Las principales patologías de acuerdo con el estado inmunológico del huésped se exponen en el Cuadro 6.3.2. Es práctico establecer una relación

diferenciada de la patología añadiendo en tercer lugar al RN (Cuadro 6.3.3), que presenta características peculiares dadas sus especiales vías de contagio, la inmunidad pasiva de la madre y la inmadurez de su respuesta.

HERPES SIMPLE

El virus del herpes simple (VHS) es de tamaño mediano (150-200 mμ). Existen dos tipos de VHS que, por su semejanza, son muy difíciles de diferenciar entre sí, pero que muestran algunas discrepancias en sus propiedades patógenas: el tipo uno (VHS-1) es causante de la mayoría de las infecciones del niño. En su constitución de ácidos nucleicos, tiene un

Agente etiológico	Patología
Herpes simple tipo 1 y herpes simple tipo 2	Patología similar: – 30% debida a HVS tipo 1 – 70% debida a HVS tipo 2 Lesiones mucocutáneas: vesículas y úlceras Diseminación visceral (mortalidad: 60%) Encefalitis (mortalidad: 15%)
Varicela-zoster	<i>Transmisión prenatal:</i> RNBP, lesiones cicatrizales y malformaciones (hipoplasia extremidades, anomalías oculares, genitourinarias y obstrucción intestinal) <i>Transmisión perinatal:</i> – Varicela con diseminación visceral si el contagio es entre 5 días preparto y dos postparto – Varicela leve en el resto de casos
Epstein-Barr	RNBP, afectación neurológica, púrpura y artrogriposis
Citomegalovirus	<i>Transmisión prenatal:</i> por primoinfección (más grave) o reactivación materna: RNBP o prematuridad con afectación visceral y hematológica, retraso psicomotor y sordera <i>Transmisión perinatal:</i> asintomática o neumonitis tardía
HV humano tipo 6	Desconocida. Existencia de inmunidad pasiva y demostración de HHV-6 en la mucosa de la cérvix de gestantes
HV humano tipo 7	Desconocida. Existencia de inmunidad pasiva y demostración de HHV-7 en la mucosa de la cérvix de gestantes
HV humano tipo 8	Desconocida

50% en común, por lo que hay reactividad inmune cruzada. La distinción en el laboratorio es posible mediante técnicas de PCR y anticuerpos monoclonales, en una variante de la técnica ELISA. Son puerta de entrada habitual las mucosas bucal, faríngea y conjuntival y, a veces, la piel. Las lesiones primitivas que ocasiona en la puerta de entrada suelen permanecer localizadas, pero en algunas ocasiones, especialmente en estados de inmunodeficiencia, pueden extenderse en superficie o provocar la diseminación por vía hemática, ocasionando encefalitis u otras lesiones viscerales graves. El tipo dos (VHS-2) ocasiona en el adulto el herpes genital, que se transmite habitualmente por el contacto sexual. En pediatría es importante la posible transmisión maternofetal del virus herpético genital de la madre, ocasionando en el RN una grave infección herpética diseminada. El contagio del RN tiene lugar habitualmente al atravesar el canal del parto pero, en caso de rotura de membranas, puede haberse producido horas o días antes. Incluso es posible que, por este mecanismo, la infección sea clínicamente manifiesta ya en el momento del nacimiento.

El contagio se produce antes en los grupos de población de nivel socioeconómico bajo, con un pico de seroprevalencia (anticuerpos positivos) entre 1 y 4 años de edad para el VSH-1, y otro pico hacia los 14 años, en especial para el VHS-2. Éste presenta una tendencia a aumentar, pero siempre con diferencias de prevalencia según el grupo socioeconómico (si es bajo, 60%; si es alto, 10-30%). Se calcula que el 2% de las gestantes pueden sufrir una infección por VHS durante el embarazo. Entre el 1 y 2% de los adultos asintomáticos pueden aislarse VHS en la cavidad orofaríngea y es posible la transmisión. En el contagio perinatal, la contaminación del RN es menor en el parto por cesárea y si se limitan los dispositivos de monitorización del parto (Brown, 2003).

En la clínica conviene distinguir la primoinfección herpética, la primera infección no primaria, el herpes recurrente y la infección herpética neonatal.

Primoinfección herpética Producida en la infancia casi siempre por el virus VHS-1, da lugar habitualmente a gingivoestomatitis, queratoconjuntivitis o lesiones cutáneas. La *gingivoestomatitis herpética* es la más frecuente de todas las formas de primoinfección por el VHS y tiene una incidencia mucho más elevada en los niños que en los adultos. Las lesiones bucales están constituidas por úlceras de tamaño variable; la mayoría tienen uno o dos milímetros de diámetro. Son múltiples, muy dolorosas y sangran al roce. Están localizadas de preferencia en la lengua y encías, aunque afectan a cualquier punto de la mucosa bucal y del istmo de las fauces; muchas veces se extienden hasta los labios y región peribucal (Fig. 6.3.2). Habitualmente existe fiebre elevada, de duración variable, que guarda relación con la intensidad de la estomatitis. Debido al dolor ocasionado por las úlceras bucales, el niño rechaza el alimento. Otros síntomas acompañantes son vómitos y diarrea, lo que puede afectar a la nutrición y estado general. La *faringitis herpé-*

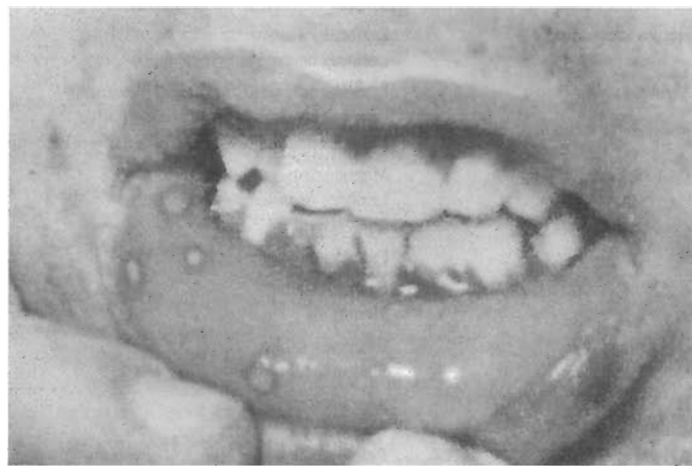


Figura 6.3.2. Gingivoestomatitis herpética.

tica pocas veces cursa aisladamente, por lo general es la manifestación inicial de la gingivoestomatitis. La localización de las lesiones en la conjuntiva y la córnea da lugar a la *queratoconjuntivitis herpética*, que puede presentarse aislada o acompañar a las lesiones bucales. Las localizaciones cutáneas son frecuentes en la región peribucal, acompañando a la estomatitis. La primoinfección de otras zonas de la piel se produce, generalmente, sobre lesiones cutáneas preestablecidas: eccema, rozaduras (por ejemplo, en el deporte) o quemaduras. Una forma especialmente llamativa es la denominada *erupción variceliforme de Kaposi*, primoinfección herpética que asienta sobre un terreno eczematoso (Fig. 6.3.3).

La evolución de la primoinfección herpética suele ser benigna, aunque muy molesta y alarmante; en el curso de pocos días ceden la fiebre y las manifestaciones generales, mientras que las lesiones mucosas y cutáneas tardan en curar una o dos semanas. Constituye excepción la queratoconjuntivitis, cuyo pronóstico debe ser reservado por el riesgo de graves complicaciones y secuelas, sobre todo perforación y opacidades corneales. En caso de primoinfección muy intensa o cuando exista una inmunodeficiencia, la evolución se agrava por progresión local de las lesiones o por diseminación hematógena. La progresión local se manifiesta en forma de estomatitis ulcerosa progresiva, queratitis profunda, esofagitis o neumonía. Cuando ocurre la diseminación hematógena del virus puede provocar lesiones viscerales diseminadas o lesiones más localizadas, entre las que destacan las meningitis y encefalitis herpéticas, muy graves.

La *afectación del SNC* se puede producir tanto por el VHS-1 como por el VHS-2. Este segundo es, lógicamente, dominante en el caso del RN de madre afecta de infección herpética neonatal. La *meningitis linfocitaria* puede ser aguda o recurrente (la clásica meningitis de Molla-



Figura 6.3.3. Erupción variceliforme de Kaposi.

ret). El LCR tiene monocitosis linfocitaria, pero el diagnóstico definitivo se basa en la demostración del ADN viral por PCR. Cuando el cuadro es de *encefalitis* los síntomas alarmantes son cefaleas, disfagia, paresias, convulsión, junto con trastornos de la conciencia o de la conducta. Sin tratamiento la mortalidad llega al 75% y las secuelas son graves por las lesiones producidas en el encéfalo parietal y el frontal.

Infección inicial no primaria. Es una variante de la primoinfección por un determinado tipo, por ejemplo, el HVS-2, cuando ya se había padecido la primoinfección por el otro tipo, por ejemplo, el HVS-1. En este caso la sintomatología es parecida, pero atenuada. No obstante, si se trata de una gestante próxima al parto, es grande el peligro de transmitir la infección herpética al RN.

Herpes recurrente. En la infancia interesa sobre todo el provocado por el VHS-1, que se localiza en las mismas regiones donde tuvo lugar la primoinfección. El *herpes labial* y la *estomatitis herpética* recurrentes se caracterizan por la aparición localizada de un número variable de elementos vesiculosos, que evolucionan hacia la formación de úlceras y costras. Las lesiones, semejantes a las de la primoinfección, son igualmente dolorosas, pero mejor toleradas y de evolución más rápida; cursan sin fiebre y

sin alteración del estado general (véase Lámina de color IV, Fig. 4). Las complicaciones de la queratoconjuntivitis (perforación y opacidades corneales) pueden igualmente producirse en el herpes recurrente corneal. La diseminación con producción de lesiones viscerales es muy rara y posible solamente en caso de déficit inmunitario. En los intervalos entre los diferentes brotes, el virus herpético permanece en estado latente, parasitando las propias células epiteliales, donde se localizan los brotes y las glándulas salivales y lagrimales o, con mayor frecuencia, los ganglios nerviosos sensitivos, especialmente los del trigémino. En todos estos lugares ha podido ser aislado el virus herpético; a partir de ellos se reactiva, posiblemente a través de una disminución de la inmunidad local o general (frío, luz ultravioleta, insolación, traumatismo, estrés físico o psíquico, menstruación), aunque hay también ciertos argumentos en favor de un mecanismo de hipersensibilidad viral. Las principales causas desencadenantes son las antes citadas y las infecciones (en las meningocócicas y neumocócicas es muy frecuente). Más raramente, el herpes recurrente surge como un *panadizo herpético*: se trata de una tumefacción inflamatoria muy dolorosa de la extremidad de un dedo, que simula un panadizo. Se ha demostrado en fecha reciente que la asociación de los virus herpéticos con *Porphyrromonas gingivalis* tiene importancia en la patogenia de la periodontitis juvenil.

Herpes neonatal. Su frecuencia ha aumentado en los últimos decenios. Suele aparecer a los pocos días de vida. El inicio en el momento del nacimiento se puede ver en caso de rotura prematura de membranas. Las manifestaciones clínicas suelen estar localizadas exclusivamente en las mucosas bucal y conjuntival o en la piel, pero con una frecuencia relativa, muy superior a otras edades, se producen graves *sepsis herpéticas* con localizaciones viscerales múltiples, lesiones generalizadas de toda la superficie cutánea y afectación del SNC (véanse caps. 2.24 y 2.25 de infecciones neonatales). Se recuerdan los mecanismos y fuentes de transmisión en la Figura 6.3.4.

También interesan algunos aspectos de *diagnóstico diferencial* neonatal. Las erupciones vesiculosas de RN no siempre tienen una etiología infecciosa, como son las frecuentes sudamina o miliaria y el eritema tóxico y otros más raros, como la melanosis pustulosa, incontinencia pigmenti, acropustulosis, histiocitosis de células de Langerhans, lupus eritematoso neonatal, urticaria pigmentaria o epidermólisis bullosa, entre otras. Otras veces son *erupciones vesiculosas infecciosas no herpéticas* debidas a listerias, sepsis bacteriana, estreptococo B, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae* tipo b, estafilococo, sífilis connatal, infecciones micóticas (*Candida*, *Aspergillus*), así como CMV.

Diagnóstico. Aparte lo indicado en el neonato, es fácil, cuando se observan las típicas lesiones cutáneas y mucosas; tal es el caso de la mayoría de las primoinfecciones herpéticas e infecciones recurrentes del niño.

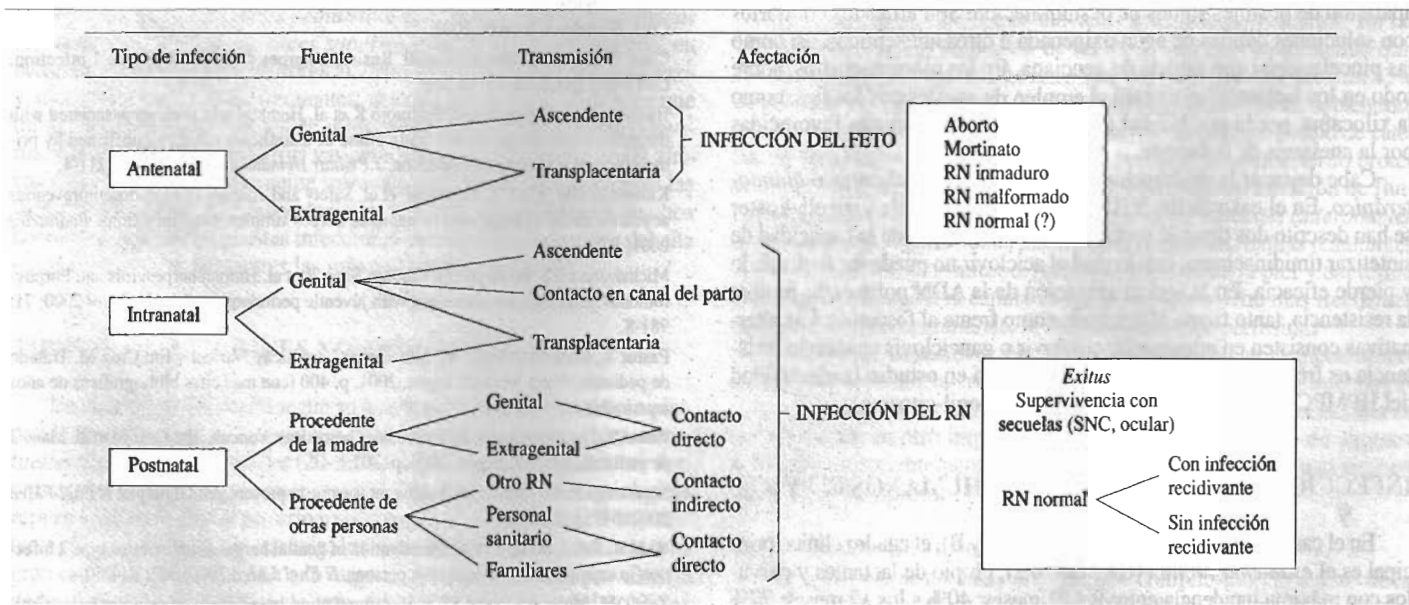


Figura 6.3.4. Fuentes y vías de transmisión de la infección herpética en el feto y en el recién nacido (según J. Llorens-Terol, 1990).

Las formas generalizadas, con lesiones viscerales y con afectación del SNC, sólo pueden ser diagnosticadas clínicamente cuando coexisten lesiones típicas cutáneas o mucosas. En el RN afecto de herpes diseminado, sólo en una cuarta parte de los casos se hallan lesiones externas visibles; por ello es fácil la confusión con otras infecciones neonatales y, especialmente, con la citomegalovirus. Un dato de gran valor es la presencia de herpes genital en la madre. Los exámenes virológicos son los únicos que pueden proporcionar un diagnóstico etiológico de seguridad, pero están condicionados a la rápida obtención de resultados fiables, especialmente en el herpes neonatal, en las formas diseminadas y en la encefalitis herpética. El diagnóstico clásico basado en los hallazgos anatómopatológicos, tanto obtenidos de biopsias, como por cultivo en líneas celulares contaminadas con el material infectante sigue siendo muy fiable por su especificidad, aunque en ocasiones no permite diferenciar entre los distintos componentes de la familia *herpesviridae*. En este sentido, la microscopía electrónica del líquido de las vesículas tiene gran valor. Le sigue en interés el cultivo en fibroblastos humanos que permite observar un efecto citopatogénico rápido en 1 a 3 días. La determinación clásica de anticuerpos de la clase IgM e IgG tiene un valor relativo por la existencia del fenómeno de latencia y las reactivaciones que se pueden producir. Además, la dosificación de IgM específica falla muchas veces, porque en la primoinfección herpética se produce una tasa muy baja de esta inmunoglobulina, como se dijo antes. El conocimiento del genoma viral permite aplicar las técnicas de PCR y posterior hibridación frente a sondas específicas en los casos de infección por VHS 1 y 2. Esta técnica es especialmente útil ante la sospecha de encefalitis viral, dada la rapidez en obtener el resultado. También se recuerda el valor del método ELISA con anticuerpos monoclonales específicos de tipo.

Tratamiento. La actual quimioterapia antiviral proporciona la posibilidad de utilizar IDU, aciclovir y vidarabina (ARA-A). Todos ellos son eficaces en las infecciones herpéticas al limitar la replicación viral por inhibición de las síntesis del ADN del virus. El IDU y la vidarabina tienen elevada toxicidad por vía general, pero parecen útiles en aplicación local en forma de colirios y lociones. El *aciclovir* (acicloguanosina) también es útil en aplicación local y es el *preparado de elección* para administrar por vía EV en las encefalitis, herpes neonatal, herpes ocular y en el herpes de los inmunodeprimidos. La dosis es de 15 mg/kg/día, cada 8 horas durante 5 a 10 días; en los RN, 30 mg/kg/día. Si se emplea vidarabina, la dosis será de 15 mg/kg/día durante 10 días. La quimioterapia antiviral se ha mostrado hasta ahora muy poco eficaz en la prevención de las recaídas del herpes recurrente. El tratamiento farmacológico y sus indicaciones se resumen en el Cuadro 6.3.4. En la *gingivoestomatitis herpética* se prescribirá una alimentación blanda, evitando especialmente los alimentos ácidos y los salados; se procurará que los niños, especialmente los más pequeños, ingieran abundantes líquidos y se vigilará la aparición de posibles signos de deshidratación. Son útiles los colutorios con soluciones débiles de agua oxigenada u otros antisépticos, así como las pincelaciones con violeta de genciana. En los niños pequeños, sobre todo en los lactantes, se evitará el empleo de anestésicos locales, como la xilocaína, por la posibilidad de que ocurran aspiraciones favorecidas por la anestesia de la faringe.

Cabe destacar la descripción de *resistencias al tratamiento quimioterápico*. En el caso de los VHS 1 y 2 y del virus de la varicela-zoster se han descrito dos tipos de mutaciones: en una se pierde la capacidad de sintetizar timidinacinas, con lo cual el aciclovir no puede ser fosforilado y pierde eficacia. En la otra la alteración de la ADN polimerasa motiva la resistencia, tanto frente al aciclovir, como frente al foscarnet. Las alternativas consisten en administrar aciclovir o ganciclovir cuando la resistencia es frente al foscarnet, y viceversa. Está en estudio la efectividad del HPMPC (s-1-3-hidroxifosfonil-metoxi-propil-citosina).

INFECCIONES POR HERPES VIRUS HUMANOS 6, 7 Y 8

En el caso del VHH-6 (con dos variantes A y B), el cuadro clínico principal es el *exantema súbito* (véase cap. 6.2), propio de lactantes y párvulos con máxima incidencia entre 9 y 21 meses; 40% a los 12 meses; 77% a los 24 meses como edad de contagio. A los 90 días de edad, un 10% de

Cuadro 6.3.4. Resumen del tratamiento farmacológico de las infecciones por herpesvirus 1, 2 y varicela-zoster

Patología	Fármaco	Dosis
HVH 1 y 2		
Encefalitis	Aciclovir EV	10 mg/kg/8 h EV x 14-21 días
Queratoconjuntivitis	Aciclovir EV o foscarnet + trifluridina	10 mg/kg/8 h EV x 14-21 días 40 mg/kg/8 h EV x 14-21 días 1 got 1%/2 h x 10 d (máx. 9 got/día)
Neonatal	Aciclovir	10 mg/kg/8 h EV x 10-21 días
Mucocutánea en ID	Aciclovir EV o aciclovir oral	250 mg/m ² /8 h EV x 7-14 día 400 mg PO 5 x/d x 7-14 día
Orolabial recurrente ID	Penciclovir	Crema 1% c/2 h durante el día x 4 días
Varicela-zoster		
Varicela (véase texto)	Aciclovir oral	20 mg/kg/6 h PO x 5 d (máx. 800 mg/dosis)
Zoster (véase texto)	Valaciclovir o famciclovir o aciclovir oral	1 g/8 h PO x 7 días 500 mg/8 h PO x 7 días 800 mg/6 h PO x 7-10 días
Varicela-zoster ID	Aciclovir EV	10 mg/kg/8 h EV x 7 días

los lactantes febriles muestran infección por este virus (Byinton, 2002). Sin embargo, parece estar implicado en otros procesos patológicos, unos leves, como fiebre aislada en el lactante, o casos de mononucleosis. Otros de tipo pronóstico más reservado, como la convulsión febril. Algunos graves o de dudosa significación etiológica, ya que van desde casos de meningitis linfocitaria y encefalitis hasta la esclerosis múltiple, hepatitis, síndrome de fatiga crónica o factor agravante en el SIDA y en el rechazo de trasplantes. Se ha propuesto también una transmisión vertical entre madre y feto.

El diagnóstico etiológico se puede basar en el estudio de anticuerpos tipo IgG pero, dada la elevada seroconversión precoz de la población, ya a los 2 años es preciso demostrar la cuadruplicación de título. También se puede diagnosticar mediante cultivo o PCR: con las limitaciones habituales se puede estudiar el ADN viral en la saliva mediante técnica PCR. El tratamiento con foscarnet ha demostrado una mayor efectividad aunque, a la espera de más estudios, se recomienda reservarlo para casos graves, como la meningoencefalitis o la neumonitis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203-9.
- Byinton CL, Zerr DM, Taggart EW et al. Human herpesvirus 6 infection in febrile infants ninety days of age and younger. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 996-9.
- Casanova Bellido M, Fernández Vomediano JM. Tratamiento de las enfermedades dermatológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir. M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2002.
- Chen Y, Scieux C, Garrait V et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 927-35.
- Hashimoto H, Maruyama H, Fujimoto K et al. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthema subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 211-4.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-8.
- Michalowicz BS, Ronderos M, Cámara-Silva R et al. Human herpesvirus and Porphyromonas gingivalis are associated with juvenile periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 981-8.
- Pastor X, Cruz Hernández M. Infecciones herpéticas. Varicela. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 400 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Pastor X, Cruz Hernández M. Infecciones herpéticas. Varicela. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 201.
- Stanberry LR. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002; 347: 1652-61.
- Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000; 342: 844-50.
- Zerr DM, Meier AS, Seke SS et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 768-76.

6.4 Infecciones por virus varicela-zoster

X. Pastor, M. Cruz-Hernández,
M. Hernández-Martínez

El estudio de la varicela tiene interés por su frecuencia, ya que todavía la padecen casi todos los niños, por la posible confusión con otras enfermedades con exantema parecido, por algunas complicaciones que pueden ser graves y por ser posible causa de embriopatía. En España la padecen unas 400.000 personas cada año, casi todos niños (90%) menores de 10 años. Se calculan unos 1.000 ingresos hospitalarios y hasta 5-6 muertes por año (AEP). A nivel mundial se calculan 60 millones de casos anuales, siendo el 95%, niños.

ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la varicela es también el agente causal del herpes zoster, por lo que se denomina actualmente virus varicela-zoster (VVZ). Una serie de datos clínicos han establecido la identidad etiológica de ambas enfermedades; la varicela es la primoinfección por el virus varicela-zoster mientras que la reinfección por el mismo virus, en individuos con inmunidad atenuada, origina el herpes zoster. El virus, de 200 milimicras de tamaño, es antigénicamente homogéneo, es decir, sólo existe un serotipo, siendo de tipo ADN. Es, por tanto, uno de los 8 virus conocidos de la familia herpes virus, concretamente subfamilia *alfa herpesviridae*, género *varicellavirus*. De las proteínas de su estructura, 5 son glucoproteínas. Éstas tienen especial significado en el desencadenamiento de la inmunidad celular y la humoral.

Mecanismo patogénico. El proceso fisiopatológico del exantema vesiculoso-pustuloso estriba en la lesión causada directamente por el agente patológico mediante una acción citopática. Los VVZ, al ingresar en el organismo por vía aérea, empiezan por fijarse en los receptores de la membrana celular de la mucosa bucofaríngea. Hacia el 3-6 día tiene lugar una primera viremia con siembra del virus en hígado y bazo donde se replica en el interior de los linfocitos. Hacia el 12-14 día tiene lugar la segunda viremia, mucho más intensa; en ella el virus alcanza la piel y en seguida comienza la fase clínica de la enfermedad.

Epidemiología. El enfermo de varicela es contagioso desde la iniciación del período prodrómico hasta una semana después de la aparición de las primeras vesículas. En pacientes afectos de inmunodeficiencia, el período de contagiosidad puede ser muy prolongado, mientras vayan apareciendo vesículas nuevas. El contagio se produce, fundamentalmente, de modo directo por las gotitas expectoradas de Pflügge de los enfermos. El contagio indirecto es raro, porque las costras no contienen el virus que, además, tiene escasa resistencia fuera del organismo. A pesar de la labilidad del virus, es una enfermedad altamente contagiosa. Existe posibilidad de *contagio diaplacentario*, motivando varicela congénita en el RN. La *receptividad* es prácticamente universal (superior al 90% en individuos susceptibles) y casi siempre se padece, como las estadísticas han mostrado antes, durante la edad pediátrica. La máxima incidencia se da en las etapas preescolar y escolar (el 90% entre 1 y 14 años), con frecuentes brotes epidémicos en escuelas, guarderías e instituciones cerradas. Los *brotes epidémicos* predominan en primavera. En los lactantes la frecuencia es menor, aunque puede aparecer desde las primeras semanas de vida. La *inmunidad* que confiere la varicela dura toda la vida, aunque el virus queda latente en los ganglios espinales sensitivos de manera permanente. Una disminución de la inmunidad celular puede ocasionar a cualquier edad la reactivación del virus, produciéndose entonces una

enfermedad con características clínicas diferentes: el herpes zoster. El VVZ durante la 2ª viremia llega hasta los ganglios sensitivos paraespinales, tanto en la región cervical, como en la torácica y la lumbar, quedando en situación latente. En la edad pediátrica los mecanismos inmunitarios funcionan bien, de modo que el VVZ estimula los linfocitos T, CD4 y CD8, que reconocen las glucoproteínas víricas. La consiguiente respuesta Th1 se traduce en la liberación de interferón gamma, IL-2 y otras citocinas.

CLÍNICA

Período de incubación. Como término medio dura de 14 a 16 días, pero no son raros los casos con mayor duración, hasta 21 días.

Período prodrómico. Es breve, de uno o dos días, y su sintomatología muchas veces falta o pasa desapercibida. Fiebre, sensación de enfermedad e irritabilidad se encuentran solamente en el 10 a 20% de los enfermos. Algunas veces aparece una erupción prodrómica morbiliforme o escarlatiniforme, muy pruriginosa y de intensidad variable. También existe en ocasiones conjuntivitis y faringitis. Todos los síntomas del período prodrómico son más evidentes en niños mayores y adolescentes.

Período exantemático. Los síntomas se reducen prácticamente a exantema, enantema, fiebre y prurito (Fig. 6.4.1): la fiebre es, generalmente, discreta, de 38-38,5 °C; puede faltar y a menudo sólo existe el primer día. El prurito es bastante intenso y ocasiona lesiones de rascado. El *exantema* cursa con varios brotes de elementos que pasan sucesivamente por las fases de mácula, pápula, vesícula y costra; la fase de pústula, siguiente a la de vesícula, suele ser poco evidente. Es habitual que comience por la cara y cuero cabelludo, para pasar después al tronco donde se hace especialmente intenso. En las extremidades es poco marcado, predomina en su porción proximal y no existe en las palmas de las manos ni en las plantas de los pies. El tamaño medio de las vesículas es de tres milímetros, estando rodeadas de un halo eritematoso, de intensidad variable. Además del *predominio centripeto del exantema destaca su carácter policíclico*, debido a que coexisten varios brotes de elementos en distinta fase de evolución: mácula, pápula, vesícula, pústula e incluso costra. Esto confiere una imagen típica, que ha sido comparada con el cielo estrellado: signo del cielo estrellado o de la "carta estelar" (Fig. 6.4.2 y Lámina de color IV, Fig. 1). Es corriente que el período exantemático dure 5 días y que aparezcan tres brotes. Cada brote de nuevas lesiones puede ir acompañado de fiebre. Los elementos que surgieron el primer día siguen la evolución completa; en cambio, los siguientes tienen una evolución más breve, llegando sólo a mácula, pápula o vesícula.

Junto a los elementos cutáneos o precediéndolos aparece un *enantema*, visible especialmente en la mucosa bucal. Está constituido por vesí-

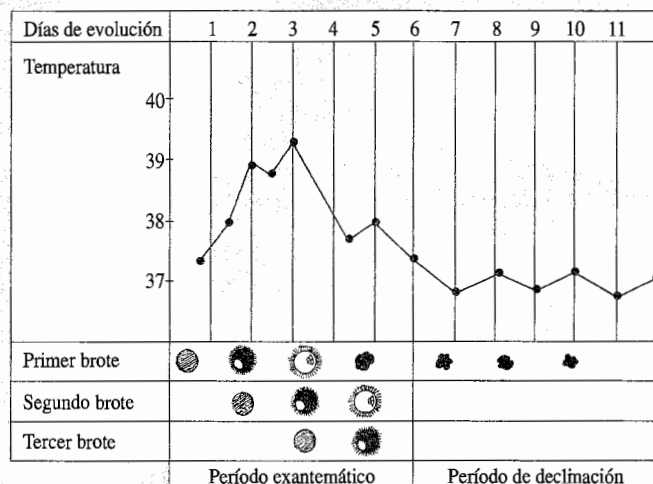


Figura 6.4.1. Esquema evolutivo de la varicela no complicada.



Figura 6.4.2. Exantema variceloso en el dorso, muy intenso.

culas que pronto se rompen, dejando pequeñas úlceras que son causantes de dolor local y dificultades en la alimentación. La localización del enantema a nivel de la laringe llega a motivar una laringitis estenosante. En la mucosa conjuntival puede extenderse a la córnea ocasionando una queratitis varicelosa.

El período de declinación dura aproximadamente una semana. Se caracteriza por la formación de costras, diseminadas por la piel que, al caer, dejan una pequeña zona pigmentada. En caso de rascado e infección secundaria se afecta la capa dérmica y la cicatriz residual, atrófica y deprimida, tendrá carácter indeleble.

Según las variables características del exantema, pueden darse casos de: a) varicela sin exantema o, mejor, una varicela que pasa desapercibida, porque sólo existe un número reducido de pequeños elementos en el cuero cabelludo y en otras localizaciones poco llamativas; b) varicela confluyente: formada por grandes elementos que tienen tendencia a confluir; c) varicela ampollosa o penfigoide: consta de vesículas muy grandes de apariencia ampollosa; d) varicela hemorrágica: el contenido de las vesículas es serohemático y puede acompañarse de CID, ocurre a veces sin causa aparente que la explique, pero habitualmente se observa en niños que están sometidos a tratamiento cortisónico o afectos de otra inmunodeficiencia. Esta varicela hemorrágica, también llamada maligna por su gravedad, debe diferenciarse de la púrpura febril por capilaritis, de la púrpura postinfecciosa benigna con trombocitopenia que aparece en la convalecencia de la varicela y de las manifestaciones hemorrágicas que pueden surgir en el curso de la varicela en niños afectos de cualquier tipo de enfermedad hemorrágica; e) varicela gangrenosa o necrótica: una forma rara que sólo aparece en niños malnutridos o con déficit inmunitario y puede coincidir con la forma hemorrágica. En ella las lesiones varicelosas evolucionan hacia la formación de zonas de necrosis cutánea.

Varicela del feto y del recién nacido. Se pueden observar tres formas bien diferenciadas: 1) *varicela congénita o fetal*, una embriopatía que se presenta cuando la madre padece varicela en la primera mitad del embarazo (13-20 semanas de gestación). Su frecuencia es baja por la rareza de la varicela en la edad adulta. El RN muestra cicatrices cutáneas, un cuadro malformativo con manifestaciones oculares y de las extremidades e hiporecimiento (Fig. 6.4.3). 2) *Varicela neonatal*. Se presenta ya en el momento del nacimiento, coincidiendo con varicela materna o aparece en cualquier momento del período neonatal y puede seguir el curso benigno habitual de la enfermedad o presentarse con notable gravedad. Esta situación se inicia alrededor del momento del parto, típica-



Figura 6.4.3. Varicela congénita. Imagen de cicatriz residual (véase también Lámina de color IV, Fig. 3).

mente entre cinco días antes y dos días después del mismo. En esta circunstancia, el feto ha sido contagiado intraútero por el virus variceloso, pero no ha tenido tiempo de recibir anticuerpos específicos maternos frente al mismo. A menudo la consecuencia es una varicela diseminada grave por inmunodeficiencia. 3) *Varicela postnatal*. Si el contagio se produce pasadas 48 horas del nacimiento. Todos los tipos de varicela pre y perinatal se han descrito con la *varicela materna*, pero no con el herpes zoster.

Varicela atenuada. Aparece en niños vacunados (3,5%) mostrando un curso clínico benigno: pocos elementos exantemáticos y afectación del estado general.

Varicela en las inmunodeficiencias. Adquiere especial gravedad en niños con SIDA, en los sometidos previamente a tratamiento cortisónico, en los que reciben quimioterapia antineoplásica o que padecen cualquier otro tipo de inmunodeficiencia, especialmente de la inmunidad celular como el SIDA. El máximo riesgo ocurre cuando el enfermo tiene una cifra de linfocitos inferior a 500 por mm^3 y en los casos en que no se suspende la quimioterapia tan pronto como comienza la varicela. En estos pacientes el exantema suele ser atípico (véase Lámina de color IV, Fig. 2), hemorrágico o gangrenoso y evoluciona con mayor lentitud de la habitual. La mayor gravedad corresponde al cuadro de diseminación visceral varicelosa, que produce neumonía, posible encefalitis, afectaciones hepática y renal. El síntoma más llamativo de la diseminación visceral es un dolor muy intenso en el abdomen y región dorsal, que es debido a neuritis viral. En el SIDA la varicela se hace crónica o recurrente.

Complicaciones

Son numerosas las posibles complicaciones. Muchas son ocasionadas por el propio virus. Hay que recordar: trastornos respiratorios (laringitis, neumonía), neurológicos (encefalitis, cerebelitis, radiculitis, parálisis facial, polineuritis, infarto cerebral), que representan la quinta parte de los ingresos hospitalarios por varicela, meningitis linfocitaria, síndrome de Reye (en relación con AAS), hepatitis, artritis, glomerulonefritis y trombocitopenia. Las infecciones cutáneas son frecuentes, incluida la celulitis. Hay un predominio de infecciones asociadas por el estreptococo. Preocupan especialmente las debidas a estreptococo del grupo A, que van en aumento y muestran un comportamiento invasor tendente a la producción de focos sépticos distantes o del temido cuadro de choque tóxico que puede desembocar en un fallo multiorgánico. También puede

intervenir este microorganismo en las infecciones respiratorias, desde la otitis a la neumonía, que es más frecuente en los adultos. A diferencia de otras enfermedades exantemáticas, como la escarlatina, las complicaciones pueden darse tanto en la convalecencia como en la fase aguda eruptiva de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Es habitualmente clínico y en las formas típicas, que son la gran mayoría, no ofrece dificultades. El diagnóstico virológico sólo está indicado en las formas graves y atípicas, en el entorno de un paciente inmunodeprimido. La microscopía electrónica del líquido de las vesículas permite el diagnóstico rápido de virus de la familia herpesviridae. El cultivo de virus es difícil y demasiado largo para que su positividad condicione la puesta en marcha de una quimioterapia específica. La determinación de anticuerpos por fijación del complemento tiene escasa sensibilidad; más valiosa es la técnica ELISA, que permite detectar anticuerpos IgG e IgM. La prueba más rápida es la aglutinación con látex (15 minutos). También pueden utilizarse métodos de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA) y los mismos frente a los antígenos de membrana (FAMA). Si la prueba IFA o FAMA muestra un título superior a 100 U indica inmunidad establecida.

El *diagnóstico diferencial*, basado esencialmente en la clínica, es conveniente realizarlo con los restantes exantemas vesiculopustulosos (véase cap. 6.2).

PRONÓSTICO

La varicela es una enfermedad benigna con una mortalidad muy escasa. En los últimos años ha aumentado considerablemente la tasa de niños afectados de inmunodeficiencia yatrogénica y en ellos la varicela tiene una alta mortalidad, que alcanza a una cuarta parte de todos los pacientes fallecidos de infección varicelosa. También son causa de mortalidad algunas complicaciones y la varicela del RN y del lactante prematuro menor de 3 meses. Además del estado inmunitario deficiente, sea por causa congénita o adquirida, un factor pronóstico desfavorable es la edad superior a 20 años. De igual forma, es más grave la varicela en la gestante. Además, si la padece al final del embarazo, el RN puede tener una varicela neonatal, propensa a complicaciones. La mortalidad en mayores de un año se calcula en 2/100.000.

TRATAMIENTO

Etiológico. El preparado de elección es el aciclovir, a la dosis de 15 mg/kg/día, por vía EV o bien oral, durante 7 días. La iniciación precoz del tratamiento aumenta la eficacia, pero no hay constancia cierta de que mejore el curso de la varicela normal. En el adulto afecto de herpes zoster se utilizan también valaciclovir y famciclovir.

Medidas sintomáticas. Son el único cuidado requerido cuando no hay complicaciones y el niño tiene un buen estado inmunitario. La alimentación será blanda si hay lesiones bucales y el reposo en cama sólo será necesario si existe fiebre elevada o postración intensa. No se olvidará mantener las uñas cortadas y limpias para evitar lesiones de rascado. Si el niño está hospitalizado, el aislamiento será riguroso (medidas de contacto y de transmisión aérea), sobre todo si existe riesgo de contagio a enfermos inmunodeprimidos. Para el *prurito* son útiles las aplicaciones tópicas de calamina (asociada a fenol o antihistamínicos) o bien polvo de talco con similar asociación (niños mayores) y si hay riesgo de infección mercurocromo al 2%. Los antihistamínicos por vía oral contribuyen a sedar al niño y alivian el prurito. Si las *lesiones de la boca* son importantes se prescribirán colutorios antisépticos o pincelaciones con anestésica. Como antitérmico se empleará de preferencia el paracetamol, evitando el ácido acetilsalicílico por el riesgo de desencadenar un síndrome de Reye y el ibuprofeno, por el riesgo de facilitar infecciones invasoras por estreptococo beta hemolítico del tipo A.

Tratamiento de las complicaciones. Las infecciones bacterianas de la piel requieren antibioterapia general antiestreptocócica y antiestafilocócica. En la encefalitis y neumonía se agregará aciclovir. En la rara queratitis varicelosa está indicada la medicación tópica antiviral (aciclovir, IDU, trifluridina).

Varicela en situaciones de inmunodeficiencia. Siempre está indicada la quimioterapia antiviral, para la prevención de la varicela progresiva y de la diseminación visceral, en tanto que la administración sea iniciada dentro de los tres primeros días del período exantemático. Si la inmunodeficiencia es ocasionada por un tratamiento oncológico, es obligada la inmediata suspensión del mismo hasta la completa curación de la varicela. Cuando el enfermo recibe corticoides por un síndrome nefrótico o por otra causa, se proseguirá la corticoterapia.

PROFILAXIS Y EDUCACIÓN SANITARIA

La gran contagiosidad de la varicela, especialmente intensa antes de que empiece el período exantemático, hace que el aislamiento del enfermo no consiga habitualmente evitar la diseminación de la enfermedad en la familia y escuela; por esa razón se aconseja aislar a los niños que están en riesgo de adquirir una forma grave. Siempre que sea posible debe evitarse la hospitalización de los enfermos varicelosos. Cuando la gravedad obliga a la hospitalización o si la varicela aparece en un enfermo hospitalizado, son obligadas las mencionadas medidas de aislamiento. Aunque el riesgo es algo menor, las mismas medidas de aislamiento son necesarias en caso de herpes zoster.

Inmunoglobulina específica varicela-zoster (Ig V-Z). Es eficaz en la prevención de la varicela, consiguiendo que no aparezca o que curse en forma leve. Sus indicaciones ante un contacto son: niños afectados de cualquier tipo de inmunodeficiencia (incluida la corticoterapia prolongada, SIDA y malnutrición grave), los grandes quemados, los RN y lactantes que nacieron con una edad gestacional inferior a 28 semanas, receptores de un trasplante de médula ósea (aunque ya hayan padecido varicela), los RN en cuya madre aparece varicela cinco días antes o dos días después del parto (véase cap. 5.3).

Inmunización activa. La vacuna de virus vivo atenuado, cepa Oka, conseguida por Takahashi, ha sido la más ampliamente ensayada, habiéndose demostrado que induce una inmunidad (90%) de duración probablemente indefinida, aunque hay informes de disminución de la inmunidad a los 5 años de la vacunación. Se debe evitar el AAS como analgésico o antitérmico en un período de 6 semanas tras la administración de la vacuna. Está contraindicada en casos de enfermedades oncohematológicas e inmunodeficiencias primarias o secundarias. Se han observado algunos casos de "varicela menor o atenuada" ya citada. Estos niños pueden contagiar a personas mayores o con riesgo elevado a causa de una inmunodeficiencia. También se han descrito casos de herpes zoster leve en niños vacunados. En el curso de poco tiempo la vacuna de la varicela formará parte del calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles (véase cap. 5.4).

Quimioprofilaxis. La administración oral de aciclovir no se considera recomendable.

HERPES ZOSTER

Constituye la forma localizada de la infección por el virus varicela-zoster. El exantema tiene aquí, como carácter esencial, su localización a lo largo del territorio cutáneo inervado por un nervio sensitivo (dermatoma) y por ello se denomina también herpes zona.

Patogenia. Después de provocar la varicela, el VVZ queda acantonado en los ganglios nerviosos espinales o de los nervios craneales. En situaciones de déficit inmunitario o por circunstancias desconocidas se produce una reactivación del virus y aparecen las lesiones cutáneas del

herpes zoster, localizadas en la metámera correspondiente al ganglio espinal o craneal afectado. Las lesiones son anatomopatológicamente idénticas a las de la varicela y siguen su mismo ciclo evolutivo, aunque el curso es más prolongado. La afectación de los ganglios nerviosos por el virus en estado latente está corroborada por el hecho de que el VVZ ha sido aislado y cultivado a partir de los ganglios espinales afectados. Además, en la necropsia de enfermos fallecidos en el curso del herpes zoster, se encuentran lesiones inflamatorias en los ganglios espinales y en los cordones posteriores de la médula.

El herpes zoster puede aparecer a cualquier edad, pero la máxima frecuencia corresponde a los adultos. En los niños aparece sobre todo en la edad escolar y es excepcional en los lactantes de pocos meses de edad. Siempre existe el antecedente de padecimiento previo de la varicela; el intervalo entre ambas enfermedades puede ser breve, de unos meses o muy largo, hasta de decenas de años. En los raros casos de presentación en niños menores de dos años, se ha comprobado que la madre había padecido varicela en el curso de la gestación. Se ha planteado la posibilidad teórica de que el herpes zoster aumente con la difusión de la vacuna antivariolosa, al disminuir la reimmunización natural propia de la infección clínica, pero los datos epidemiológicos no muestran un aumento desde que se difundió la vacunación. Al contrario, parece que disminuirá el herpes zoster al faltar, casi siempre en el caso de inmunidad por vacuna, las lesiones de la piel, que se consideran necesarias, porque el VVZ asciende por las raíces nerviosas hasta los ganglios espinales. No obstante, se está investigando una variante vacunal para el herpes zoster, de aplicación en la edad adulta.

Clínica. Está caracterizada por un exantema localizado, constituido por numerosas vesículas, semejantes a las de la varicela, que aparecen agrupadas sobre una base eritematosa a lo largo del trayecto de un nervio sensitivo. El exantema es unilateral. Con máxima frecuencia se localiza en el tórax, donde sigue el trayecto de un nervio torácico, pero puede aparecer en el abdomen, en la región perineal, en una extremidad o en la cara, siguiendo el trayecto del trigémino (Fig. 6.4.4). Al comienzo existe una sensación dolorosa o de quemazón, localizada a nivel del exantema, pero el dolor es menor que en los adultos y menos intenso cuanto más pequeño es el niño. Excepto una posible febrícula, faltan otros signos generales de infección. En los niños afectados de inmunodeficiencia pueden ocurrir complicaciones graves e incluso mortales, como neumonía, hepatitis y meningoencefalitis, que coinciden con lesiones cutáneas muy extensas.

Diagnóstico. Existe el antecedente de haber padecido varicela en épocas pretéritas. El dato clínico de mayor valor es la localización exclusiva de los elementos vesiculosos a lo largo del trayecto de un nervio sensitivo. En caso de duda se puede investigar el título de anticuerpos anti-varicela para comprobar su elevación al cuádruple al cabo de 2 a 4 semanas. El diagnóstico diferencial es el mismo expuesto antes para la varicela en líneas generales. En especial hay que diferenciar la infección por virus herpes simple. La técnica Tzanck identifica la presencia en las lesiones de células gigantes y células con inclusión, pero es un hallazgo común con el VVZ y el VHS. Más exacta y rápida es la técnica de inmunofluorescencia en las células de la lesión. Por ahora la técnica PCR no se suele utilizar en la práctica. Los métodos citados en la varicela (IFA, FAMA) pueden señalar el estado inmunitario.

Tratamiento. En los niños con buen estado inmunitario es puramente sintomático, como en la varicela. En caso de intenso dolor se prescribirán antiálgicos y antiinflamatorios, pero se evitará la administración de cortisona y ácido acetilsalicílico. Hay que evitar, asimismo, el ingreso hospitalario y el contacto con RN y personas afectas de inmunodeficiencia, por la posibilidad de transmitirles una varicela grave. La apari-

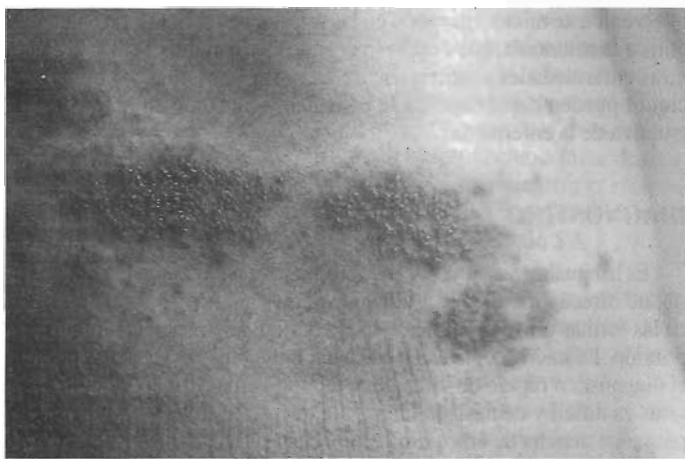


Figura 6.4.4. Herpes zoster en la edad pediátrica (véase también Lámina de color IV, Fig. 5).

ción de herpes zoster en un niño afecto de inmunodeficiencia obliga a la administración de aciclovir o vidarabina como en la varicela. La misma conducta es recomendable en caso de meningoencefalitis u otra complicación grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEP. Comité asesor de vacunas. Aspectos generales de las vacunas. Madrid: Junio 2003.
- Brisso M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VVZ. *J Med Virol* 2003; 70: 531-7.
- Carter PE, Duffy P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-54.
- Casimiro-Pantoja B, García-Juárez I, Villaseñor-Acosta H et al. Varicela perinatal. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71: 269-72.
- Ganesan V, Kirkham FJ. Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch Dis Child* 1997; 76: 522-5.
- Gil A, Oyáñez I, Carrasco P et al. Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine* 2001; 20: 295-8.
- Goldberg JM, Ziel HK, Burchette MA. Evaluation of varicella immune status in an obstetric population in relation to place of birth. *Am J Perinatol* 2002; 19: 387-93.
- González-Santiago P, Sevilla-Ramos P, Martínón-Alba R et al. Ingresos por varicela: estudio retrospectivo. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 101-4.
- Ibáñez MI, González DE, Rodríguez Migueles M. Varicela neonatal. *An Pediatr* 2001; 55: 58-60.
- Laupland KB, Davies DL, Low DE et al. Group A beta-Hemolytic Streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence and recent association with varicella-zoster virus infection. *Pediatrics* 2000; 105: 60-7.
- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383-90.
- Pastor X, Cruz-Hernández M. Infecciones por virus herpéticos. Varicela. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 400 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Quirk M. Varicella vaccination reduces risk of herpes zoster. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 454.
- Salleras L, Pujals JM, Wennberg CA et al. Vacuna antivariolosa zoster. En: Salleras L. Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 2003. p. 311-30.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-11.
- Thiry N, Beutels P, Van Damme P et al. Economic evaluation of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 13-38.

Infecciones por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa

A. Gallart-Catalá

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpesvirus humano ubicuo. La infección por el VEB es frecuente, mundialmente distribuida y, en gran parte, subclínica en la fase precoz de la infancia. Se ha establecido que el VEB es el principal agente responsable de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, que se observa más frecuentemente en los adolescentes y adultos jóvenes. Las enfermedades asociadas con el VEB oscilan de una infección asintomática a una enfermedad linfoproliferativa fulminante en pacientes inmunocomprometidos. Este virus también ha sido regularmente asociado con dos enfermedades malignas en pacientes que no presentan una inmunodeficiencia global: el linfoma africano o linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, pero el papel preciso del VEB en estos tumores no se halla bien establecido. Más recientemente se han hallado pruebas de la asociación entre el VEB con la enfermedad de Hodgkin. El descubrimiento de diversos antígenos virales y la posibilidad de detectar anticuerpos específicos ha permitido conocer el polimorfismo clínico de las infecciones debidas a este virus.

ETIOLOGÍA

El VEB es un miembro de la familia *herpesviridae*, que fue aislado en 1964 por Epstein y Barr en un cultivo de linfoblastos procedentes de un tumor de Burkitt. Poco después, en 1968, se comunicó la comprobación de que este virus era el causante de la mononucleosis infecciosa (MI) clásica. Posteriormente se demostró que el VEB tiene la capacidad de transformar ("inmortalizar") los linfocitos B humanos *in vitro*, lo cual permitió la derivación de líneas celulares linfoblastoides B transformadas por el VEB, que pueden ser propagadas indefinidamente en cultivo celular. El descubrimiento del VEB en el linfoma de Burkitt, su capacidad para transformar el crecimiento de las células B humanas *in vitro* y su íntima correlación con un conjunto creciente de procesos malignos humanos, dieron lugar a la designación del VEB como primer virus tumoral humano.

El VEB anida, en primer lugar, en la mucosa orofaríngea y en las glándulas salivales, donde tiene lugar la replicación del mismo. Posteriormente, penetra en el torrente circulatorio y ataca de manera selectiva a su célula diana, el *linfocito B*, en cuyo interior se replica. Los diversos componentes de la respuesta inmunitaria pueden ser responsables o pueden contribuir en parte a las manifestaciones clínicas asociadas con la infección por el VEB. Después de un período de incubación de 2 a 7 semanas a partir de la exposición, hasta un 20% de los linfocitos B circulantes se hallan infectados por el VEB en los pacientes que desarrollan una mononucleosis infecciosa. La discreta proliferación de las células B inducida por el VEB en la primera o las dos primeras semanas en la mononucleosis infecciosa, es rápidamente abortada por una brusca respuesta inmunitaria celular. El aumento de los linfocitos T supresores durante la fase aguda de la enfermedad da lugar a una relación de linfocitos T4/T8 baja o invertida. La expansión de la población de linfocitos T en los niños con mononucleosis infecciosa puede ser menos notable que en los adultos. Los linfocitos atípicos que se observan en la sangre de los pacientes se considera que son en gran parte linfocitos T que responden a la infección de la célula B. De forma típica, la respuesta inmunitaria reduce el número de linfocitos B circulantes infectados por el VEB.

Se conocen varios *antígenos* relacionados con el VEB que, junto con los *anticuerpos* correspondientes, permiten el diagnóstico etiológico.

El antígeno de la cápside o VCA (*viral capsid antigen*) pertenece a la propia estructura del virus. Otros antígenos son inducidos por la acción del virus sobre la célula infectada; los principales son: antígeno precoz o EA (*early antigen*) que consta de un componente difuso (D) y otro restringido (R), antígeno nuclear o EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) y el antígeno de membrana (MA). Los anticuerpos frente a estos diferentes antígenos pueden ser demostrados por una variedad de técnicas.

En los *pacientes con defectos inmunitarios* (congénitos, adquiridos o iatrogénicos), la respuesta a la infección primaria o crónica por el VEB puede ser inadecuada, con la resultante proliferación de células B infectadas por el virus. En raros casos graves, células B conteniendo ARN del VEB pueden diseminarse a todo el organismo, como células plasmacitoides visibles en las extensiones de sangre periférica y como células B linfoides potencialmente invasoras de todos los órganos. Las infecciones por el VEB que representan una amenaza para la vida también pueden correlacionarse con una intensa proliferación de las células T inducidas por el virus, que podrían provocar una actividad autoagresiva, produciendo una hipogammaglobulinemia u otras importantes disfunciones de los sistemas orgánicos.

La *patogenia de los procesos malignos* parece ser multifactorial, incluyendo una mezcla de factores virológicos, genéticos y ambientales. Las pruebas sugieren que la expresión inicial de un gen vírico de una infección precoz por el VEB puede dar lugar a unos profundos efectos estimuladores del crecimiento, alcanzando un potencial maligno completo mediante la adquisición de cambios genéticos que afectan al cromosoma 3. Estas alteraciones genéticas secundarias pueden incrementarse por la exposición a carcinógenos ambientales. La aclaración del posible papel del VEB en el desarrollo de los procesos tumorales asociados a virus se halla obstaculizada por los insuficientes conocimientos del modo de persistencia del VEB en las células B humanas y quizás en las células T. A mayor abundamiento, no se ha podido identificar el estadio específico o estadios en el que la actividad del VEB es esencial para la transformación maligna.

EPIDEMIOLOGÍA

En el 80 al 95% de los adultos hay anticuerpos frente a los antígenos del VEB. No obstante, la *edad* a la que tiene lugar la infección primaria varía ampliamente de acuerdo con los diferentes marcos culturales y socioeconómicos: a) en los países en vías de desarrollo y en las comunidades deprimidas la *infección primaria* suele tener lugar en una fase precoz de la vida de forma que se observa la presencia de anticuerpos frente al VEB en el 80 a 100% de los niños de 3 a 6 años de edad. En este caso, la mayor parte de las infecciones primarias son subclínicas o sólo discretamente sintomáticas; b) en las áreas industrializadas la infección primaria por el VEB tiene lugar en épocas más tardías de la vida, habitualmente entre los 10 y 30 años de edad. En este caso, lo más probable es que dicha infección induzca síntomas clínicos, habitualmente en forma de un síndrome mononucleósico. En las poblaciones en las que son altamente endémicos los tumores asociados con el VEB, la infección primaria suele tener lugar en una fase precoz de la vida. El linfoma africano de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo no son manifestaciones de la infección primaria por el VEB. Estos tumores aparecen en personas con una infección crónica por el VEB, especialmente en las que presentan títulos elevados de anticuerpos frente a los antígenos de la cápside y persistentes títulos de anticuerpos frente al complejo antígeno precoz del VEB.

Análisis retrospectivos de sueros recogidos en las décadas de 1960 y 1970 sugieren que ha sido endémica la infección por virus relacionados con los retrovirus linfotróficos que están asociados con el SIDA en las regiones ecuatoriales de África. Por consiguiente, estas poblaciones pueden haber sido especialmente susceptibles a la forma endémica del linfoma de Burkitt asociado al VEB. Esta correlación también es sugerida por la observación de que el linfoma de Burkitt y otros linfomas de células B aparecen con mayor frecuencia en los pacientes americanos y europeos con SIDA. Parece ser que algunos, y probablemente la mayor parte de los linfomas de Burkitt y linfomas de células B en pacientes con infección por VIH, pueden estar relacionados con el VEB.

Transmisión del VEB. La principal forma parece ser a través de la *saliva* (enfermedad del beso). Aunque es rara la observación de brotes de mononucleosis infecciosa, los estudios epidemiológicos indican que el VEB puede diseminarse ampliamente en la población general, especialmente en las comunidades con un bajo nivel socioeconómico. No obstante, la transmisión del VEB entre los contactos próximos de un paciente con una infección aguda puede ser lenta. No está claro el papel que juega en la transmisión del VEB la frecuente y prolongada excreción del virus en las secreciones salivales orofaríngeas de los pacientes con mononucleosis infecciosa o por la menor tasa de prevalencia "endémica" de secreciones salivales positivas al VEB (hasta un 20%) en la población general. No existen recomendaciones para el aislamiento de los pacientes hospitalizados por una mononucleosis infecciosa. El tratamiento de estos pacientes o de las personas positivas al VEB con agentes antivíricos como el aciclovir puede reducir la eliminación orofaríngea del virus. Se ha descrito la transmisión del VEB a través de *productos sanguíneos*, pero su frecuencia es mucho más baja que la atribuida al citomegalovirus. Habitualmente se recomienda que no sean donantes de sangre las personas con el antecedente de haber sufrido recientemente una mononucleosis infecciosa o una enfermedad parecida. En los receptores de trasplantes no está claro el papel de los donantes de órganos o de productos derivados de la sangre como fuente de infección por el VEB, pero parece evidente que es posible fuente de infección por el VEB. La detección del VEB en el cuello uterino plantea la posibilidad de su *transmisión venérea* o de la infección neonatal, pero este riesgo no ha sido comprobado.

Respuesta inmunitaria. En situación de inmunocompetencia, la infección por el VEB está controlada por los linfocitos T citotóxicos, que reconocen las proteínas muy inmunógenas de la envoltura y los antígenos nucleares del virus. El VEB infecta el epitelio de la orofaringe y los linfocitos B, debido a que el receptor de la fracción C3d del complemento es también el receptor del VEB. El virus puede desarrollar una infección productiva de los linfocitos B, que producen proteínas de la cápside viral y del virus total, provocando una lisis de las células, lo que en condiciones normales causa una respuesta de la célula B con anticuerpos IgM frente al antígeno de la cápside del virus, seguida de una respuesta de anticuerpos IgG, que persisten durante toda la vida. Dos otros antígenos víricos precoces se distinguen serológicamente por su localización en el citoplasma y el núcleo o su restricción al citoplasma. Ambos se observan en la infección primaria por el VEB, pero el último es a menudo un signo de reactivación del virus o de las respuestas serológicas anormales en la enfermedad linfoproliferativa. Cuando aumentan los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del virus y frente al antígeno viral precoz, a menudo es un signo de que el VEB se halla en fase replicativa.

INFECCIONES PRIMARIAS

La mononucleosis infecciosa (MI) clásica o típica es una enfermedad aguda caracterizada clínicamente por la presencia de dolor de garganta, fiebre y adenopatías; serológicamente por la aparición transitoria de anticuerpos heterófilos y hematológicamente por una leucocitosis mononuclear que consiste, en parte, de linfocitos atípicos. La edad del paciente tiene una profunda influencia en la expresión clínica de la infección por el VEB. En los niños, la infección primaria es a menudo *asintomática* o puede ir acompañada de *manifestaciones inespecíficas* discretas en forma de una infección del tracto respiratorio superior, una amigdalofaringitis o una prolongada enfermedad febril con o sin adenopatías. En comparación con los niños de mayor edad, los niños pequeños es más probable que presenten exantemas, neutropenia o una neumonía. Los niños muy pequeños con una infección por el VEB clínicamente aparente son heterófilo-negativos en cerca de la mitad de los casos.

Mononucleosis infecciosa

Algunos niños pequeños y la mayor parte de los adolescentes y adultos jóvenes presentan la clásica tríada de dolor de garganta, fiebre y ade-

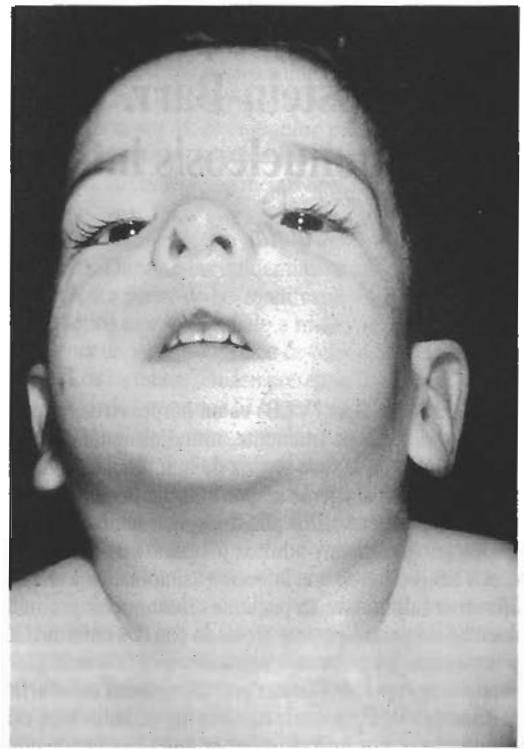


Figura 6.5.1. Mononucleosis infecciosa: la gran hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales contribuye a dar una facies característica.

nenopatías. El *período de incubación* es prolongado y su duración oscila entre 2 y 6 semanas, lo cual explica que muchas veces sea desconocido el foco de contagio. En general, la sintomatología comienza de forma aguda, pero frecuentemente existe un *período prodrómico* de 2 a 5 días de duración, caracterizado por escalofríos, sudoración, sensación febril, anorexia, malestar y fatiga, antes del comienzo de la sintomatología. También pueden observarse cefaleas retroorbitarias, mialgias y sensaciones de plenitud abdominal. El síntoma más frecuente es el dolor de garganta. Otros pacientes buscan atención médica debido a la presencia de fiebre prolongada o malestar y, menos frecuentemente, por la observación incidental de la presencia de adenopatías.

La *fiebre* suele ser la primera manifestación de la enfermedad y se halla presente en más del 90% de los casos. En general, es elevada (39-40 °C) y presenta carácter remitente o intermitente, pudiendo recidivar después de un período afebril. Dura alrededor de 10 a 14 días, pero en casos graves llega a prolongarse hasta 3 y 4 semanas. En casos leves, sobre todo en los niños pequeños, puede durar solamente uno o dos días. Las *adenopatías* se observan en el 80 a 90% de los casos y los ganglios linfáticos más frecuentemente involucrados son los cervicales (Fig. 6.5.1), tanto anteriores, como posteriores, pero a menudo existen adenopatías difusas que pueden afectar a las cadenas ganglionares occipital, supraclavicular, axilar, epitroclear e inguinal. Habitualmente no son dolorosas, o sólo lo son mínimamente, y no se observa la presencia de eritema en la piel suprayacente. La tumefacción ganglionar alcanza su grado máximo entre la segunda y cuarta semanas de la enfermedad. En casi el 50% de los pacientes se desarrolla una *esplenomegalia* en el curso de las tres primeras semanas de la enfermedad (véase Lámina de color III, Fig. 6). La *faringoamigdalitis* se caracteriza por amígdalas enrojecidas y aumentadas de tamaño, con frecuencia recubiertas de un exudado, que adopta el aspecto de pseudomembranas blanquecinas o de color grisáceo (véase Lámina de color VI, Fig. 3). En el 25 al 60% de los casos, se puede observar un *enatema palatino* en forma de petequias múltiples de un diámetro de 1 a 2 mm localizadas en la unión del paladar duro con el blando y que desaparecen en 3 ó 4 días. En los niños es frecuente la presencia de un discreto *edema palpebral* al principio de la enfermedad, que da a la cara un aspecto abotargado. También puede observarse una discreta conjuntivitis. En un pequeño porcentaje de casos (5%) se observa un *exantema* de tipo rubeoliforme y, más excepcionalmente, morbiliforme, escarlatiniforme, hemorrágico o urticarial. La administración de ampi-

cilina causa una erupción maculopapular y pruriginosa en el 90 al 100% de los pacientes (véase Lámina de color VI, Fig. 2). La hepatitis es tan frecuente que forma parte del cuadro clínico típico. Hepatomegalia y, menos veces, ictericia, son los síntomas reveladores. El laboratorio demuestra una elevación moderada y de breve duración de las transaminasas séricas (alanino-aminotransferasa) en más del 90% de los casos. En raras ocasiones la hepatitis precede a las restantes manifestaciones clínicas. El curso de la hepatitis mononucleósica es benigno.

Complicaciones. En aproximadamente un 20% de los niños con MI se han detectado complicaciones importantes que afectan principalmente a los sistemas respiratorio, neurológico y hematológico.

La hemorragia esplénica subcapsular y la *rotura espontánea del bazo* es una complicación grave, pero rara tanto en los adultos (0,5%) como en los niños (< 0,5%). La incidencia más elevada de esta complicación es durante la segunda y tercera semanas de la enfermedad. Bruscamente aparece dolor intenso en hipocondrio izquierdo, sintomatología peritoneal y colapso. Puede aparecer espontáneamente o ser provocada por pequeños traumatismos, en ocasiones por la simple palpación del bazo; la friabilidad se debe a una extensa infiltración por células mononucleares con tensión y debilitamiento de la cápsula y de las trabéculas esplénicas.

La obstrucción de las vías respiratorias superiores es el resultado de la gran inflamación e *hipertrofia del tejido linfático* del anillo de Waldeyer y de las áreas circundantes al mismo. Esta complicación se observa en menos del 5% de los pacientes y es una de las indicaciones más frecuentes para la hospitalización de los pacientes afectados de MI. Parece ser que los niños pequeños se hallan expuestos a un riesgo más elevado.

La cefalea se halla presente en el 50% de los casos de MI, con graves manifestaciones neurológicas en el 1 a 5% de los casos. La más frecuente de estas *complicaciones neurológicas* es la afectación meníngea en forma de típica meningitis viral, con posible hallazgo de anticuerpos heterófilos y anti-EBV en el LCR. Con menos frecuencia aparece una encefalitis. En raras ocasiones se ha comunicado neuritis óptica, parálisis facial o de otros pares craneales, pérdida súbita de la audición, mielitis transversa, mononeuritis y polineuritis periférica, neuropatías autonómicas y síndrome de Guillain-Barré. Las complicaciones neurológicas suelen aparecer en el momento de la máxima intensidad de la enfermedad o poco después de la misma, pero también pueden observarse al principio de la enfermedad o en las fases tardías de ésta. Habitualmente, suelen ser de corta duración y no producen secuelas permanentes. Más recientemente, se ha comunicado una asociación entre la infección tardía por el VEB y un riesgo incrementado de desarrollo de esclerosis múltiple.

Se han comunicado frecuentes *complicaciones psicológicas* durante la fase aguda de la infección por el VEB en forma de distrés psicológico transitorio, somatización e incapacidad funcional y parece ser que los síntomas depresivos aparecen más frecuentemente en la MI que en cualquier otra enfermedad vírica. En los niños puede aparecer una metamorfopsia (distorsión de la percepción de tamaños, formas y relaciones espaciales de los objetos), que se describe como síndrome de *Alicia en el país de las maravillas*. Una convalecencia prolongada después de una MI habitualmente indica un proceso psiquiátrico subyacente, un síndrome de fatiga, o ambas cosas. No existen bases para confirmar la hipótesis de que la infección por el VEB sea la causa principal de los síntomas el síndrome de fatiga crónica.

En aproximadamente el 3% de los casos de MI aparece una *anemia hemolítica autoinmune* que, de forma típica, comienza en el curso de las 2 primeras semanas de la enfermedad y persiste durante menos de un mes. La anemia aplásica es una rara complicación que habitualmente aparece unas 3 semanas después del comienzo de la enfermedad y suele recuperarse en el curso de 4 a 8 días.

En la MI, es frecuente la presencia de una discreta *trombocitopenia*. Se han observado recuentos de plaquetas inferiores a 140.000/mm³ en hasta un 50% de los pacientes con una MI no complicada. En raras ocasiones se ha observado una profunda trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas, pero se han comunicado recuentos de plaquetas inferiores a 1.000/mm³ asociados a una evolución fatal por hemorragia intracerebral. La presencia de un número normal o elevado de megacariocitos en la médula ósea, junto con el hallazgo de anticuerpos antiplaquetarios, sugiere que se puede producir una destrucción periférica de plaquetas, posiblemente sobre una base autoinmune.

En el 50 al 80% de los casos de MI se observa la presencia de una neutropenia discreta y transitoria (2.000 a 3.000 neutrófilos/mm³) que, en ocasiones, puede persistir durante 8 semanas. Las sobreinfecciones bacterianas son raras.

En el *aparato respiratorio*, además de la posible obstrucción de vías aéreas superiores, se han descrito otras complicaciones, como traqueo-bronquitis, neumonía (a veces en pacientes con fibrosis quística) y pleuritis. Las *complicaciones cardíacas* son poco frecuentes y, en general, se limitan a discretas alteraciones electrocardiográficas sin repercusión clínica, aunque se han descrito miocarditis con infiltración linfocitaria del músculo cardíaco y pericarditis. Otras *complicaciones raras* en los niños y adultos jóvenes son: disfunción renal, brusca pérdida de audición y acrodermatitis papulosa infantil (síndrome de Gianotti-Crosti). Existen casos de *orquitis* atribuibles a MI, incluso con azoospermia definitiva. Yeyunitis, pancreatitis, artritis, uveítis e ileítis son muy raras.

Otras infecciones primarias. Algunas de las manifestaciones clínicas que se observan en ocasiones como parte de un episodio de MI también pueden presentarse como manifestaciones aisladas de una infección primaria por el VEB. Entre ellas se incluyen procesos neurológicos, como parálisis facial de Bell, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, mielitis transversa y esclerosis múltiple. Sobre la base de los hallazgos serológicos, se han asociado a una infección primaria por el VEB el síndrome de Reye, la púrpura trombocitopénica, neumonitis intersticial y problemas otorrinolaringológicos recurrentes.

Otras infecciones primarias. Algunas de las manifestaciones clínicas que se observan en ocasiones como parte de un episodio de MI también pueden presentarse como manifestaciones aisladas de una infección primaria por el VEB. Entre ellas se incluyen procesos neurológicos, como parálisis facial de Bell, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, mielitis transversa y esclerosis múltiple. Sobre la base de los hallazgos serológicos, se han asociado a una infección primaria por el VEB el síndrome de Reye, la púrpura trombocitopénica, neumonitis intersticial y problemas otorrinolaringológicos recurrentes.

INFECCIONES CRÓNICAS SINTOMÁTICAS

Procesos linfoproliferativos asociados a VEB

La enfermedad linfoproliferativa asociada al VEB es la complicación más importante en los huéspedes inmunocomprometidos. Se ha comunicado el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa en los receptores de un trasplante de órgano sólido, en los receptores de un trasplante de médula ósea, en niños con enfermedades malignas y con SIDA. Aunque la enfermedad linfoproliferativa es más frecuente en niños inmunodeficientes después de una infección primaria por el VEB, también puede observarse a consecuencia de una reactivación del mismo. El estudio serológico del VEB no es de ayuda en el diagnóstico de la enfermedad linfoproliferativa; el diagnóstico se basa en el reconocimiento de los síntomas y signos y en un elevado índice de sospecha. La evolución de los niños con enfermedad linfoproliferativa, en general, es mala.

La enfermedad linfoproliferativa representa un espectro de enfermedades que pueden clasificarse en tres *formas de presentación básicas*: aumento de tamaño asintomático aislado de los ganglios linfáticos, mononucleosis infecciosa fulminante y linfoma no-Hodgkin.

Aumento de tamaño asintomático aislado de los ganglios linfáticos. Los niños presentan una gran hipertrofia del tejido linfático en forma de adenopatías e incluyendo las amígdalas, lo cual puede causar una obstrucción de las vías respiratorias altas. De forma característica se hallan asintomáticos. El estudio anatomopatológico revela la presencia de una enfermedad polimórfica policlonal por el VEB. Después de la extirpación del tejido hipertrófico y de la reducción de la inmunodepresión, habitualmente en un 50% en pacientes trasplantados, los niños afectados a menudo siguen libres de síntomas.

Mononucleosis infecciosa fulminante. Esta forma ha sido descrita más en los receptores de un trasplante de un órgano sólido o de médula ósea que presentan signos y síntomas sistémicos de infección por el VEB compatibles con MI. Entre los signos y síntomas se incluyen fiebre, vómitos, encefalopatía progresiva, distrés respiratorio y dolor abdominal. La sintomatología puede mejorar de forma espontánea, pero habitualmente se observa la aparición de recaídas y el desarrollo de infecciones oportunistas. Se recomienda la retirada de la inmunodepresión, pero el pronóstico a largo plazo es sombrío.

Linfoma no-Hodgkin. Se observan formas nodulares o extranodulares. Se han descrito nódulos pulmonares, masas en el SNC, tumores traqueales que llevan a una obstrucción de las vías aéreas y enfermedad gastrointestinal, incluyendo perforación intestinal y peritonitis. Frecuentemente los tumores son de naturaleza monoclonal.

VEB en niños inmunocomprometidos con cáncer y SIDA

La enfermedad linfoproliferativa asociada al VEB es rara en los niños con cáncer que no han recibido un trasplante. En niños con leucemia linfoblástica aguda se ha observado el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa con un intervalo medio de 21 días desde el diagnóstico del proceso maligno, cuando se hallaban en estado de remisión, presentando una mayor afectación de los ganglios linfáticos, pulmón e intestino delgado, con mortalidad elevada.

La enfermedad asociada al VEB en los *niños con SIDA* incluye la enfermedad linfoproliferativa, la leucoplasia vellosa oral, la neumonitis intersticial linfóide y un riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Se ha observado que la infección concomitante por el VEB en los pacientes infectados por el VIH es un factor predictivo de insuficiencia cardíaca crónica congestiva y una mala evolución cardíaca. El VEB ha sido considerado como causante de la neumonitis intersticial linfóide que aparece en algunos niños con SIDA. En estos casos, la biopsia pulmonar demuestra la presencia de ARN del VEB en tejido pulmonar. La leucoplasia vellosa oral, una infección inducida por el VEB, se observa en pacientes adultos con SIDA, pero es muy rara en los niños. La enfermedad proliferativa ha sido comunicada, tanto en adultos, como en niños con SIDA. La mayor parte de los casos comunicados se han presentado en forma de *linfoma no-Hodgkin* y en algunos casos ha sido la primera manifestación del SIDA. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, adenopatías y pérdida de peso. El 50% de los pacientes presentan una enfermedad extranodal y una afectación de múltiples órganos, como hígado, SNC, bazo, intestino delgado, pleura y riñones.

Enfermedad linfoproliferativa asociada a VEB en niños sometidos a un trasplante

Los factores de riesgo contemplan el tipo de órgano trasplantado (mayor riesgo en el trasplante de corazón y de pulmón), la infección primaria por el VEB después del trasplante (probabilidad más frecuente en los niños), el tipo y grado de inmunodepresión y el antecedente de enfermedad sintomática por CMV (parece conferir un riesgo importante). Es mayor la frecuencia con la utilización de agentes inmunodepresores. Empezando con la ciclosporina A, estos agentes suprimen, de forma selectiva la inmunidad celular con lo que se hace posible la proliferación de linfocitos B transformados inducida por el VEB.

Infección por este virus ocurre en el 63% de pacientes pediátricos con trasplante de hígado. Dado que la enfermedad linfoproliferativa asociada al VEB aparece con mayor frecuencia después de la infección primaria, el desarrollo de una enfermedad proliferativa surge en una mayor proporción de pacientes pediátricos trasplantados en comparación con los adultos (4% frente a 0,8%), apareciendo, sobre todo, en el curso del primer año después del trasplante. El riesgo es aproximadamente de un 1 al 3% para los receptores de un trasplante de médula ósea, riñón e hígado. Del 5 al 10% de los receptores de un trasplante de corazón y de pulmón desarrollarán tumores de células B asociados al VEB.

Infecciones fatales y crónicas en inmunodeficiencias

Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X. Es una rara forma de infección primaria grave por el VEB. Se desconoce la inmunodeficiencia específica, pero parece ser que se halla ligada al cromosoma X. Los pacientes desarrollan una mononucleosis fulminante que lleva a un síndrome hemofagocítico asociado con insuficiencia hepática, hemorragias e infección secundaria. Más del 60% de los pacientes fallecen en el curso de semanas después de la infección y el 40% restante hacia los 40 años de edad. Los supervivientes desarrollan a menudo anemia aplásica, hipogammaglobulinemia, hipergammaglobulinemia, infecciones oportunistas o un linfoma.

Infecciones persistentes o reactivadas. Se describen frecuentemente en personas sin antecedentes conocidos de un estado inmunocompro-

Cuadro 6.5.1. Sinopsis sobre síndrome de fatiga crónica

Criterios mayores (según los CDC)

1. Fatiga, cansancio persistente o recidivante
Sin antecedentes anteriores
No mejora con reposo habitual
Reduce actividad vital 50%
Persiste durante más de 6 meses
2. No justificable por evidente enfermedad somática o trastorno psíquico

Criterios menores

Febrícula o escalofríos
Molestias de garganta o faringitis. Adenitis cervicales
Debilidad muscular. Mialgias. Artralgias migratorias
Cansancio con ejercicio antes tolerado
Cefalea de tipo difuso
Achaques psíquicos. Trastornos del sueño

Diagnóstico

2 criterios mayores
6 criterios menores + 2 síntomas clínicos
8 síntomas menores

Trastornos inmunológicos posibles

Hipogammaglobulinemia
IL-1 ↑, IL-2 ↓, IFγ ↓, IL-6 ↑
Células T citotóxicas (VEB) ↓
Anergia cutánea, etc.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

metido. Existe un creciente número de pacientes que presentan prolongados episodios de una grave aplasia de médula ósea, neumonitis, períodos recurrentes de fiebre, disgamaglobulinemias, hepatitis o anomalías neurológicas, observándose títulos muy elevados de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del VEB y frente a los componentes del antígeno precoz, lo cual se considera que es un hallazgo característico. En ocasiones puede aparecer un proceso linfoproliferativo maligno en pacientes con síntomas propios de infección crónica por VEB.

Síndrome de fatiga crónica. Este síndrome ha sido asociado al VEB. Esta asociación se derivó, principalmente, de hallazgos epidemiológicos y de la anomalía de algunas respuestas inmunitarias específicas frente al VEB. En la actualidad, la opinión generalizada es que probablemente este virus se halla involucrado sólo de forma periférica, junto con otros potenciales agentes víricos, en el desencadenamiento del síndrome. Las anomalías analíticas relacionadas con el VEB se consideran, principalmente, coincidentes con otras alteraciones inmunológicas o metabólicas subyacentes. Los pacientes que presentan este síndrome también presentan títulos muy elevados de anticuerpos frente a citomegalovirus, virus herpes simple y virus del sarampión. En el Cuadro 6.5.1 se ofrece una sinopsis del síndrome de fatiga crónica, según los CDC, de especial aplicación en el adulto y, en menor grado, para adolescentes.

INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES

Dado que alrededor del 90 al 95% de la población adulta presenta anticuerpos frente al VEB, la mayor parte de las mujeres en edad de procrear no son susceptibles a la infección primaria por dicho virus. Los estudios realizados en mujeres embarazadas han proporcionando unas bajas tasas de seronegatividad, oscilando de un 1,1 a 4,2%. Como consecuencia, las infecciones primarias aparecen raramente durante la gestación.

A semejanza de lo observado con otros herpesvirus, es probable que el VEB pueda transmitirse al feto durante la vida intrauterina, en el momento del parto o en el período posterior al mismo. Muchos estudios han intentado valorar el efecto de la infección primaria materna por el VEB sobre el feto. En uno de estos estudios se observaron pruebas de seroconversión aguda en la fase precoz de la gestación en 3 de 4.108 embarazos. Dos de estos 3 RN fueron normales y en el otro se detectó una atresia tricuspídea, pero ninguno de ellos presentó pruebas serológicas o virológicas de infección intrauterina por el VEB. No obstante, varios informes clínicos describen 6 gestaciones complicadas por una infección

primaria por el VEB con hallazgos variables en sus resultados. En un caso el RN fue normal, pero en los 5 restantes se observaron 2 abortos espontáneos, un prematuro nacido muerto, un prematuro con múltiples malformaciones congénitas y un prematuro pequeño para su edad de gestación. No obstante, en ningún caso se realizó un estudio que demostrara pruebas de infección por el VEB.

Se ha comunicado la observación de *múltiples malformaciones congénitas graves* con muerte poco después del nacimiento en un RN, cuya madre presentó una enfermedad semejante a la MI un mes antes de la concepción con pruebas monospot positivas durante la gestación (no se aportaron pruebas serológicas o virológicas evidentes de que el VEB fuera el causante del problema). Otras observaciones aisladas son: RN con múltiples malformaciones congénitas (micrognatia, criptorquidia, cataratas, radiolucencias metafisarias, hipotonía), asociadas a trombocitopenia, linfocitosis atípica, elevación de la IgM total, linfocitos conteniendo antígeno nuclear codificado de VEB y pruebas serológicas de una infección aguda por el VEB; neonato con atresia biliar extrahepática (IgM específica frente al VEB); RN con hipotonía, distrofia, hepatoesplenomegalia, metafisitis de huesos largos, Petequias, anemia, linfocitosis, trombocitopenia, transaminasas elevadas e hiperbilirrubinemia (pruebas serológicas compatibles con una infección primaria por el VEB en la madre y de infección congénita en el paciente); RN de 14 días de vida que falleció con un cuadro clínico de vómitos, diarrea, pérdida de peso y exantema (los estudios de hibridación revelaron la presencia del VEB en sus ganglios linfáticos). Se puede deducir que no parece que existan hallazgos característicos comunes correspondientes a un síndrome intrauterino por VEB. Por el contrario, tres madres afectas de MI dieron a luz RN a término sanos que no presentaron pruebas serológicas o virológicas de infección intrauterina, o sea, algunos niños nacidos de mujeres que presentan una infección primaria por el VEB durante la gestación escapan a la infección y no presentan efectos adversos.

Otras enfermedades asociadas

Las infecciones por el VEB siguen siendo asociadas a una variedad de procesos recurrentes, habitualmente leves, pero crónicos, incluyendo enfermedades febriles periódicas. No obstante, las pruebas de una relación causal son habitualmente insuficientes. Existen algunos informes sobre la presencia de una correlación entre el VEB y dos enfermedades neurológicas crónicas: la panencefalitis esclerosante subaguda y la esclerosis múltiple. El síndrome hemofagocítico ha sido asociado con el VEB. Se ha descrito un curso fulminante de este síndrome en pacientes que presentan un linfoma de células T periféricas asociado al VEB y, en algunas ocasiones, en niños pequeños previamente sanos.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico. Está sustentado por la asociación de fiebre, adenopatías, faringoamigdalitis, esplenomegalia y hepatomegalia o ictericia. La presencia de tres de estos síntomas basta para la sospecha de la MI. El diagnóstico se confirmará por el laboratorio.

Laboratorio

Cuadro hemático. El síndrome hematológico característico de la MI consta de: a) linfocitosis absoluta (superior a 4.500/mm³); b) linfocitosis relativa, superior al 50% en casi todos los pacientes y superior al 70% en la mitad de los casos; c) persistencia de la linfocitosis durante por lo menos 2 semanas; y d) linfocitosis atípica relativa (superior al 10%) y absoluta (superior a 1.000 linfocitos atípicos/mm³). Los linfocitos atípicos (véase Lámina de color VI, Fig. 10), no son exclusivos de la MI; son linfocitos T citotóxicos que también aparecen en otras enfermedades, como las hepatitis víricas, rubéola, neumonía atípica y citomegalovirus, pero en la MI son más constantes y el porcentaje es superior al encontrado en las demás enfermedades. Tienen valor diagnóstico cuando representan más del 10% de las células mononucleadas. En ausencia de complicaciones no existe anemia ni plaquetopenia.

Serología para el VEB. Los análisis serológicos buscando la presencia de anticuerpos específicos y no relacionados frente al VEB son

el método de elección para el diagnóstico de la infección por este virus. En los pacientes con MI aguda, la detección de *anticuerpos heterófilos* de tipo IgM es diagnóstica. Los anticuerpos heterófilos aglutinan los hematíes de carnero y caballo (reacción de Paul-Bunnell) y no reaccionan con cualquier componente del virus. Estos anticuerpos se hallan presentes en el 85 a 90% de los pacientes con MI, pero a menudo no se detectan en los lactantes y niños de menos de 4 años de edad. Los anticuerpos heterófilos alcanzan su pico en el curso del primer mes de enfermedad y posteriormente disminuyen de forma rápida; sólo son detectados en el curso de la MI asociada al VEB. En aproximadamente el 3% de los individuos infectados por el VEB, se puede detectar un nivel bajo, pero persistente, de anticuerpos heterófilos mucho tiempo después de la enfermedad primaria. En el momento presente se hallan comercialmente disponibles numerosos inmunoanálisis enzimáticos y de aglutinación específicos que son rápidos y baratos para la detección de anticuerpos heterófilos.

En los pacientes con MI con anticuerpos heterófilos negativos u otras enfermedades compatibles con infección por el VEB, se deben realizar *análisis serológicos específicos del VEB*. Mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando suero del paciente y líneas celulares infectadas que expresan antígenos específicos del VEB se puede proceder a la titulación simultánea de anticuerpos IgG, IgM e IgA frente al antígeno de la cápside viral (VCA), anticuerpos IgG o IgA frente a los componentes difuso (D) y restringido (R) del antígeno precoz (EA) y anticuerpos IgG frente al antígeno nuclear del VEB (EBNA).

La interpretación de este panel de pruebas serológicas permite la identificación de una infección primaria presente o reciente, una infección recurrente o crónica y una infección antigua. Sólo es necesario analizar una única muestra de sangre de fase aguda debido a que los títulos de anticuerpos frente al VEB aumentan rápidamente durante las infecciones primarias y la mayor parte de los pacientes presentan títulos muy elevados cuando son vistos por primera vez por el médico. Los anticuerpos IgM frente al VCA son precoces y transitorios, disminuyendo en el curso de 2 a 4 meses, mientras que los de tipo IgG también aparecen precozmente, pero permanecen de por vida. Los anticuerpos frente al EA aparecen tempranamente y permanecen detectables durante varios meses, mientras que los anticuerpos frente al EBNA son de aparición más tardía que los anteriores, pero persisten indefinidamente. En caso de *infección aguda primaria* por el VEB (MI típica) se detectan anticuerpos IgM anti-VCA precoz y transitoriamente y anticuerpos IgG anti-VCA a título elevado, de manera precoz y persistente. La presencia de anticuerpos IgG anti-VCA sin anticuerpos frente al EBNA, con posterior aparición de estos anticuerpos, es sugestiva de *infección reciente* por el VEB. La presencia conjunta de anticuerpos anti-EBNA y anticuerpos IgG anti-VCA indica *infección previa* por el VEB, clínica o subclínica, sin especificar el momento en que se padeció. La elevación del título de anticuerpos IgM anti-VCA es menor y más transitoria en los niños menores de 4 años que en los de más edad; mientras que en éstos dura aproximadamente 2 meses, en los menores de cuatro años sólo se detecta durante el primer mes. En niños afectos de una inmunodeficiencia primaria o secundaria se hallan con frecuencia títulos elevados de anticuerpos anti-VCA y anti-EA. Este patrón de anticuerpos refleja un estado de portador persistente del virus, ocasionado por defecto de los linfocitos T del huésped.

El Cuadro 6.5.2, resume el *diagnóstico serológico de la MI* y de otros síndromes debidos a infecciones por el VEB.

En los pacientes con procesos linfoproliferativos después de un trasplante y con carcinomas asociados al VEB, pueden observarse cambios en los niveles de anticuerpos frente al VEB, pero la respuesta puede ser demasiado lenta para que sea clínicamente útil. En estos pacientes, la presencia del VEB se puede demostrar mejor por la detección del EA, del EBNA, o de ambos antígenos, en cortes congelados de tejido afectado o en preparaciones teñidas. De forma alternativa se puede utilizar la hibridación *in situ* o PCR para detectar genomas de VEB en los tejidos o en el suero.

Cultivo del VEB. Es posible el aislamiento del VEB de las secreciones orofaríngeas, pero no permite necesariamente la diferenciación entre una infección aguda y una latente. El virus puede ser propagado en

Cuadro 6.5.2. Diagnóstico serológico de la infección por virus de Epstein-Barr

	VCAIgM	VCAIgG	EA	EBNA	AH
MI, última semana de incubación	+	+	(-)	(-)	(-)
MI, fase aguda. Primeros 15-30 días	+	+	+(-)	(-)	+(*)
MI, convalecencia. Uno a 2 meses desde inicio	+(-)	+	+(-)	(+)	+(-)
MI en inmunodeficiencias	+ débil	+ débil	(-)	(-)	(-)
Infección antigua curada	(-)	+	(-)	+	(-)
Infección crónica	+	+	+	(-)	(-)
Linfoma de Burkitt	+	+	(-)	+	(-)

(*)Negativo en menores de 3 años.

MI: mononucleosis infecciosa; VCAIgM: Ac IgM frente al antígeno de la cápside viral; VCAIgG: Ac IgG frente al antígeno de la cápside viral; EA: Ac frente al antígeno precoz; EBNA: Ac frente al antígeno nuclear; AH: anticuerpos heterófilos.

los linfocitos fetales de sangre del cordón. Los linfocitos infectados se transforman en células linfoblastoides proliferativas que expresan antígenos de VEB, pero que no producen partículas virales íntegras. El procedimiento requiere mucho tiempo, ya que precisa unas 3 ó 4 semanas para ser completado y no se realiza en la mayor parte de los laboratorios. La utilidad clínica del aislamiento del VEB es cuestionable, debido a que muchos adultos sanos y asintomáticos pueden eliminar el virus a partir de la orofaringe.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe ser establecido sobre todo con las enfermedades que cursan con fiebre, adenopatías, faringoamigdalitis y esplenomegalia; también con aquellas que presentan alteraciones en sangre periférica similares a las de la MI. La *amigdalitis estreptocócica* requiere diagnóstico diferencial cuando va acompañada de adenopatías cervicales intensas y fiebre elevada (véase cap. 7.1). En la *seudomononucleosis alérgica* el cuadro clínico es parecido, incluso con amigdalitis pultácea o pseudomembranosa y grandes adenopatías cervicales. Cursa a veces con dolor abdominal, hepatomegalia, exantema variable y un hemograma con leucocitosis, eosinofilia y linfomonocitosis, pero sin que se observen linfocitos atípicos. La negatividad de la reacción de Paul-Bunnell y la historia personal y familiar alérgica facilitarán el diagnóstico. Es posible la confusión con la *rubéola*, cuando la MI cursa con exantema. Sin embargo, en la rubéola, la faringoamigdalitis es poco destacada, el curso clínico es más benigno y en sangre periférica aparecen las células plasmáticas típicas. La rara *linfocitosis infecciosa*, puede cursar con fiebre, manifestaciones respiratorias, esplenomegalia, exantema morbiliforme y una notable leucocitosis con linfocitosis, pero faltan linfocitos atípicos y las pruebas serológicas son negativas.

La aparición de una importante leucocitosis, esplenomegalia y adenopatías, puede sugerir inicialmente el diagnóstico de *leucemia aguda*. La presencia de anticuerpos heterófilos y el aspecto de los linfocitos atípicos, diferentes de las células blásticas, son datos suficientes para el diagnóstico. En la duda, la punción medular y el estudio serológico de la respuesta al VEB permitirán aclarar el diagnóstico. La *enfermedad de Hodgkin* y otros *linfomas* malignos deben ser considerados en casos de MI de evolución prolongada, pues los caracteres de las adenopatías pueden ser semejantes; en caso de duda, la biopsia ganglionar decidirá el diagnóstico. La presencia de ictericia con alteración de las pruebas funcionales hepáticas obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con las *hepatitis víricas* (véase cap. 15.26). La *toxoplasmosis adquirida* fácilmente se confunde, cuando cursa con un cuadro de *seudomononucleosis*, con adenopatías generalizadas, faringoamigdalitis y exantema; puede haber también participación del sistema nervioso central con meningitis o encefalitis, el diagnóstico se establecerá por las pruebas serológicas específicas de toxoplasmosis. La *citomegalovirus adquirida* puede dar lugar también a un cuadro de *seudomononucleosis* (véase cap. 10.13). La *ehrlichiosis* (*Ehrlichia sennetsu*), cursa igualmente con un cuadro *seudomononucleósico*, lo mismo que algún caso de infección por *herpes-virus 6*.

TRATAMIENTO

En la MI no complicada sólo es necesario un tratamiento *sintomático*, incluyendo reposo, un adecuado aporte de líquidos y la administración de analgésicos y antipiréticos, como antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol.

Antibióticos. Sólo se administrarán cuando se sospeche o compruebe la presencia de una sobreinfección bacteriana, por ejemplo, una amigdalitis por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, en cuyo caso estará indicada la administración de penicilina o eritromicina. Se debe *evitar el uso de ampicilina* que, tal como ya se ha comentado, provoca la aparición de exantemas toxoalérgicos con una frecuencia muy elevada.

Reposo. Es prudente y recomendable el reposo en cama durante la fase aguda de la enfermedad, así como evitar los esfuerzos físicos estresantes y los deportes de contacto hasta que se normalice el tamaño del bazo, para prevenir la rotura espontánea. La *rotura de bazo* requiere la práctica de una esplenectomía de urgencia, aunque en la actualidad existe una tendencia a intentar un tratamiento conservador.

Corticoides. No se recomienda su empleo en los casos de MI no graves ni complicados, pero deben tenerse en cuenta en los graves, caracterizados por complicaciones hematológicas, neurológicas, cardíacas o en los que existe un notable estado tóxico, o se observa una rápida progresión en el aumento del tamaño de las amígdalas y ganglios linfáticos, que puede dar lugar a una grave obstrucción de las vías respiratorias. Experiencias anecdóticas han puesto de manifiesto que los corticoides pueden reducir de forma espectacular la hipertrofia amigdalar en el curso de 12 a 24 horas. Ante la presencia de una grave obstrucción de las vías aéreas, puede ser necesario proceder a una intubación traqueal e incluso a una amigdalectomía urgente. En un estudio se observó que los corticoides pueden producir una significativa disminución de la duración de la fiebre, ya que pasó de 5,6 días en los controles a 1,4 días en los tratados.

Agentes antivíricos. En el momento presente no se dispone de quimioterápicos específicos con buena actividad frente al VEB. El aciclovir inhibe la ARN polimerasa del VEB y, por lo tanto, bloquea la fase lítica, pero no la latente, de la replicación del virus. Asimismo, inhibe la síntesis de ARN viral que lleva a la producción del virión, pero no tiene ningún efecto sobre el número de genomas latentes. Cuando se administra a pacientes con MI se observa una reducción del nivel de replicación del VEB en la orofaringe pero, al suspender el tratamiento, la replicación del VEB vuelve a los niveles elevados previos. Durante la administración de aciclovir se observa una escasa o nula reducción del número de células B infectadas por el VEB en la circulación periférica. Por consiguiente, el aciclovir tiene efectos mínimos sobre la sintomatología de la MI y no debe utilizarse de forma rutinaria. Otros diversos agentes antivíricos, como el ganciclovir y los análogos de nucleósidos, presentan una mayor actividad *in vitro* frente al VEB en comparación con el aciclovir, pero no han sido adecuadamente valorados en estudios clínicos. Se han comunicado resultados de algunos pequeños estudios en

los que se han probado varias combinaciones de aciclovir, inmunoglobulina intravenosa e interferón alfa. Estos agentes pueden tener efectos limitados sobre la duración de la fiebre y la sensación de bienestar, pero no han demostrado medidas objetivas de mejoría.

Anticuerpos monoclonales. Los estudios preliminares de su empleo del tipo anti células B y la administración de leucocitos de donante irradiados, junto con la reducción de la medicación inmunodepresora, señalan que pueden proporcionar algún beneficio en los procesos linfoproliferativos graves inducidos por el VEB.

PRONÓSTICO

Curso clínico. En la mayor parte de los pacientes afectos de MI se observa una progresiva recuperación después de una fase aguda, que viene a tener una duración de varios días a 3 ó 4 semanas. En general, la fiebre desaparece en el curso de 2 semanas pero en algunas ocasiones puede prolongarse durante más tiempo. La esplenomegalia importante suele desaparecer en un período de 1 a 3 meses. En ocasiones, el curso clínico de la MI puede ser bifásico, con un agravamiento transitorio de las manifestaciones de la enfermedad después de un período de franca mejoría. El malestar y la fatiga pueden desaparecer más lentamente, siendo un hecho conocido la persistencia de la fatiga en la infección por el VEB. Es frecuente la presencia de otros signos de depresión clínica en los pacientes con fatiga persistente. Una persona propensa a la depresión es más probable que responda a una infección aguda por el VEB con síntomas semejantes a la depresión.

Después de una infección aguda, el VEB se elimina de forma intermitente, y aparentemente de forma asintomática, en las secreciones orofaríngeas durante toda la vida. El virus puede aislarse esporádicamente de la saliva en alrededor del 20% de los adultos seropositivos asintomáticos y sanos y, en un menor porcentaje, en los niños. La inmunodeficiencia resultante de un proceso maligno o un tratamiento inmunodepresor se halla asociada a una eliminación orofaríngea más incrementada del VEB, lo cual puede demostrarse en el 50 a 75% de estos pacientes.

No han sido comprobados segundos ataques de MI causada por el VEB, pero pueden aparecer síntomas similares ante enfermedades semejantes a la MI debidas a otras causas.

Mortalidad. Los casos de muerte asociados a la MI son muy raros. En un estudio en que se examinaron 20 casos mortales predominantemente en adultos, la causa de la muerte incluyó, por orden decreciente, las complicaciones neurológicas, la rotura esplénica, la infección secundaria, el fallo hepático agudo y la miocarditis. A excepción de la infección fulminante por el VEB en los pacientes con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X y en los inmunocomprometidos, los casos mortales de MI bien comprobados, incluso ante la rotura del bazo, son escasos.

El curso de los procesos linfoproliferativos en los receptores de trasplantes, que reciben un tratamiento inmunodepresor, es variable. Algunos de estos procesos regresan después de una reducción de la inmunodepresión, mientras que otros progresan y llegan a ser mortales a pesar de un tratamiento agresivo.

PREVENCIÓN

El VEB es ubicuo. Debido a que es necesario un contacto íntimo para su transmisión, no es necesario el aislamiento de los pacientes con MI.

Es prácticamente imposible la prevención de la diseminación del VEB por las secreciones orales en los niños que comparten juguetes y otros objetos que son colocados en sus bocas. Este mecanismo parece especialmente importante en los adolescentes y adultos a través del beso. Debido a la falta de pruebas sobre la existencia de la infección intrauterina o congénita, no está indicado el cribado serológico prenatal.

Transfusión. Las personas que presentan una MI no deben donar sangre durante la fase aguda de la enfermedad o por lo menos durante seis meses después de haberla sufrido. La infección a través de una transfusión de sangre es posible, pero es rara, debido al nivel de anticuerpos presente en la sangre donada, a la infección previa y presencia de anticuerpos en la mayor parte de los receptores de productos hemáticos y a la separación de la casi totalidad de los leucocitos de los hematíes y del plasma. La mayor parte de los casos de enfermedad semejante a la MI postransfusional son debidos al CMV. Puede disminuirse el riesgo de infección en los RN y huéspedes inmunocomprometidos mediante la utilización de donantes seronegativos o la preparación adecuada de los productos hemáticos para bajar el número de leucocitos y el correspondiente virus asociado a los mismos.

Vacuna contra el VEB. Está todavía en período de investigación y ensayo. Esta vacuna debería ser eficaz, no sólo para prevenir la MI, sino también para disminuir la incidencia del linfoma de Burkitt y otras neoplasias. Los problemas que surgen para el desarrollo y el empleo de esta vacuna son la dificultad de producir el VEB en grandes cantidades, el potencial oncogénico del virus y la dificultad de la administración de la vacuna a los niños en el intervalo entre la desaparición de los anticuerpos maternos y la adquisición natural de la infección. Las vacunas a base de virus vivos no parecen aconsejables, como ocurre con otros herpesvirus. La glucoproteína gp340 de la membrana del VEB, libre del ADN viral, ha demostrado ser inmunogénica, sin producir efectos locales importantes en ratones inoculados.

Interferón alfa. Previene o disminuye el riesgo de infección por VEB en el trasplante renal, pero no está indicado su empleo profiláctico en otras situaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1875-9.
- Casellas F, Lobo B, Mínguez B et al. Síndrome febril por infección por el virus de Epstein-Barr en la enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 677-8.
- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1279-87.
- Gallart Catalá A. Infecciones por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 409-16 (con citas bibliográficas de años previos).
- Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF et al. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 270-5.
- Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 263-8.
- Junker AK. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev* 2005; 26: 79-85.
- Pérez Ruiz E, Apilánez Urquiola M, García Santiago J et al. Asociación de encefalomiелitis aguda diseminada y virus de Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 282-3.
- Schooley RT. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1599-613.

6.6 Citomegalovirosis

J. Figueras-Aloy, R. Jiménez

La infección por citomegalovirus (CMV) está ampliamente extendida y se considera la infección viral más frecuente en la gestante y el RN. La infección congénita adquiere gran trascendencia por presentarse en el 0,3-2,2% de los RN vivos, por la posible gravedad en el período neonatal (5-15% de los infectados presentan clínica) y por la aparición de secuelas neurológicas, en especial hipoacusia neurosensorial. La infección adquirida, sea en el momento del parto (afecta al 2-6% de RN vivos) o tras el mismo, suele ser asintomática, pero en pacientes inmunodeprimidos, sometidos a trasplantes de órganos o a cirugía a corazón abierto y politransfundidos, ocasiona una enfermedad de gravedad variable. En EE.UU. el 50-85% de adultos de 40 años poseen anticuerpos anti-CMV, y esta cifra aumenta en los núcleos de población de bajo nivel socioeconómico y deficientes condiciones higienicosanitarias.

ETIOPATOGENIA

El CMV es un herpes virus, miembro de la familia de *Herpesviridae* morfológicamente indistinguible de otros miembros de ella, como son el virus varicela-zoster, virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr, pero el CMV solamente crece en fibroblastos procedentes de tejidos humanos. Su genoma de 240 kb consiste en una doble tira de ADN. La infección da lugar a la formación de anticuerpos detectables por varias técnicas. Asimismo, es factible identificar el antígeno viral en las células infectadas por inmunofluorescencia. Existen dos o tres serotipos de CMV, por lo que potencialmente puede padecerse más de una citomegalovirosis. La infección por CMV sucede de forma primaria o bien se trata de una reinfección o reactivación.

Infección primaria. Puede ser prenatal, intranatal o postnatal. La infección primaria prenatal da lugar a la enfermedad congénita, y se adquiere por vía transplacentaria a partir de la viremia materna, siendo su gravedad proporcional a la carga viral recibida; la intranatal es transmitida en el momento del nacimiento, a partir de secreciones cervicales contaminadas; la postnatal lo es por vía respiratoria (saliva) o digestiva, aunque también puede tener su origen en transfusiones sanguíneas (leucocitos, que contienen el virus en estado latente), leche materna (reactivación del CMV en el 100% de madres seropositivas, apareciendo en la leche a los 3 días y alcanzando el máximo número de copias virales a las 4-6 semanas), contacto venéreo por la gran riqueza de virus en las secreciones cervicovaginales o trasplantes de órganos. En el 40% de embarazadas afectas de una citomegalovirosis adquirida se produce paso del virus al feto a través de la placenta, en la que también aparecen alteraciones citomegálicas. Aunque se produce en la madre una inmunidad humoral duradera, los hijos siguientes pueden, en ocasiones, resultar afectados nuevamente, bien por un defecto de la inmunidad celular exclusivo ante este virus o por reinfecciones o reactivaciones en el canal del parto.

Reinfección. Reactivación. Un organismo seropositivo a CMV puede estar expuesto por vía endógena o exógena a la infección. La exposición exógena a un CMV de diferente tipo antigénico da lugar a la reinfección; también puede ocasionar reinfección una dosis infectante de virus en un niño seropositivo con respuesta inmunológica alterada. La exposición endógena por reactivación de una infección por CMV latente puede ocurrir en circunstancias fisiológicas, patológicas o yatrogénicas, como ocurre en el embarazo (infección fetal inferior al 1%), enfermedades debilitantes, intervenciones quirúrgicas, administración de inmunosupresores o trasplantes de órgano. La citomegalovirosis congénita por reactivación aparece en el 1-2% de las reactivaciones, corresponde a un 17% del total

y suele ser asintomática, aunque raramente puede presentar igual gravedad que las debidas a primoinfección materna. Tras el contagio por vía transplacentaria o transfusión sanguínea, el virus se disemina por vía hematógena, afectando primero al epitelio tubular renal donde replica y es excretado por la orina al líquido amniótico. Su ingesta por el feto va seguida de una replicación en la orofaringe y una nueva diseminación hematógena, afectándose sobre todo el SNC, ojos, pulmón e hígado, produciéndose la forma clínica más grave. En el caso de contagio intranatal o postnatal por leche materna, la puerta de entrada suele ser la orofaringe y la replicación del virus tiene lugar en la mucosa del tracto respiratorio o digestivo, con una diseminación hematógena secundaria. Un órgano trasplantado (riñón, médula ósea, etc.) puede ser portador de CMV, cuya replicación vendrá favorecida por el tratamiento inmunosupresor asociado. Una vez adquirida la infección, el virus es eliminado durante meses e incluso años por orina y saliva, lo que favorece la difusión de la misma. Raramente esta eliminación puede ser causa de infección nosocomial en otros neonatos ingresados, en especial si son prematuros y fallan las medidas higiénicas. Posteriormente, el CMV queda latente y podrá reactivarse.

Anatomía patológica. El CMV parece tener una especial afinidad por las células epiteliales, endimarias, del órgano de Corti y las neuronas del octavo par craneal, donde produce como lesiones características, citólisis, necrosis focal y reacción inflamatoria. El efecto citopático del CMV da lugar de forma típica a la aparición de células de gran tamaño que contienen cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos eosinofílicos (células en "ojos de búho"), que se hallan en numerosos órganos como pulmón, hígado, riñón, glándulas salivales, bazo, tiroides, páncreas, suprarrenales o cerebro (Fig. 6.6.1). A nivel del SNC pueden aparecer focos granulomatosos con calcificaciones extensas, mientras que las células con cuerpos de inclusión aparecen en diversos líquidos orgánicos como saliva, orina, leche y LCR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Interesa distinguir los cuadros clínicos propios de las infecciones congénitas de aquellos otros de tipo adquirido, entre los que tienen un especial relieve los que afectan a pacientes con inmunodeficiencia. Cabe destacar la elevada frecuencia de su evolución asintomática. En gemelos se han descrito cuadros clínicos de diferente gravedad, ya que ésta depende de la carga viral recibida.

Infección congénita

Suele ser consecuencia de una infección primaria prenatal con paso del virus por vía transplacentaria. Como ya se ha indicado, los RN pueden no presentar sintomatología clínica aparente de enfermedad (85-95% de los casos), padecerla con manifestaciones aisladas o bien ofrecer un cuadro clínico grave y de sintomatología florida. Cuanto más precozmente sucede la infección primaria durante la gestación, peor es el pronóstico.

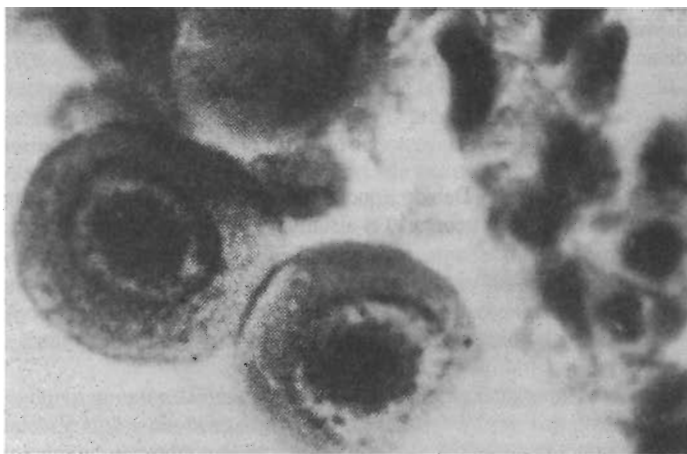


Figura 6.6.1. Citomegalovirosis: "células en ojo de búho".

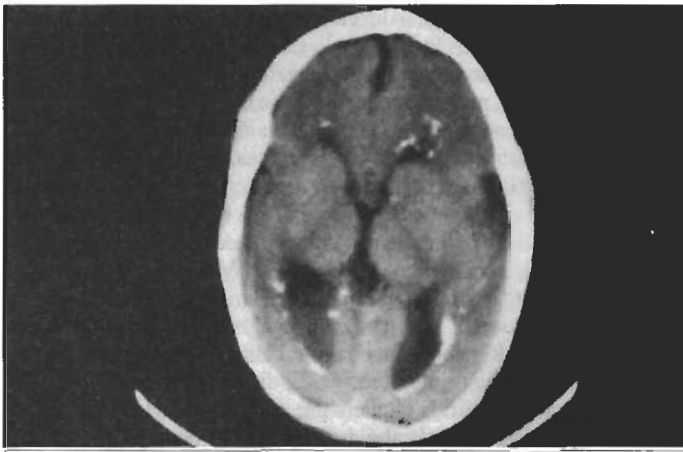


Figura 6.6.2. Calcificaciones intracraneales periventriculares.

Citomegalovirus congénita sintomática grave. Aparece en 1 de cada 10.000 a 20.000 RN. Suele presentarse en prematuros y RN de bajo peso que, al cabo de pocas horas o días del nacimiento, muestran ictericia, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas purpúricas o petequiales, expresión de una hepatitis y trombopenia infecciosa, a las que se pueden añadir síntomas de afectación neurológica (somnia, convulsiones, por meningoencefalitis), digestiva (vómitos, diarrea, por gastroenteritis), pulmonar (disnea, taquipnea, por neumonitis intersticial o consumo de surfactante), cardíaca (signos de insuficiencia cardíaca por miocarditis), cutánea (nódulos violáceos constituidos por focos de eritropoyesis extramedular) o renal. Excepcionalmente podrá existir ascitis. El laboratorio mostrará anemia con eritroblastosis, neutrofilia, hiperbilirrubinemia (la mitad como directa), aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia y, en el líquido cefalorraquídeo, pleocitosis y aumento de proteínas; en ocasiones puede aparecer un síndrome de coagulación intravascular diseminada. En la exploración radiográfica se visualizan bandas en las metafisis de los huesos largos. La evolución es rápidamente mortal en el curso de unos días hasta en un 30% de los pacientes. Si el RN sobrevive, desaparecen pronto los síntomas cutáneos y la ictericia, pero la hepatoesplenomegalia persiste durante algunas semanas. La afectación neurológica dará lugar en un 90% de los casos a secuelas moderadas o graves, en especial microcefalia. También se ha constatado que la citomegalovirus congénita es más frecuente en RN infectados por VIH, condicionando una más rápida progresión del SIDA.

Citomegalovirus congénita en fase de secuelas. En estos neonatos la infección ya se ha localizado en el SNC. Suelen mostrar un retraso de crecimiento intrauterino con microcefalia y *calcificaciones cerebrales periventriculares* (Fig. 6.6.2). Por oftalmoscopia se aprecia coriorretinitis en el 10-15%. Las secuelas neurológicas serán espasticidad, retraso psicomotor y síndrome convulsivo. Con frecuencia existe una hipocalcificación del esmalte dentario, se afecta la agudeza visual por la coriorretinitis o atrofia óptica y aparece una sordera neurosensorial progresiva y fluctuante (proporcional a las copias virales excretadas por la orina) que agrava el retraso psicomotor. Es rara la hidrocefalia obstructiva. Se han descrito en la CMV malformaciones congénitas asociadas muy variadas (Cuadro 6.6.1), si bien podría tratarse más de una coincidencia que de un verdadero efecto teratogénico del CMV.

Infección congénita atenuada o paucisintomática. Puede aparecer sólo hepatoesplenomegalia, trombocitopenia o coriorretinitis, aunque son posibles trastornos neurológicos posteriores. En el grupo frecuente con infección asintomática se ha señalado también la posibilidad de secuelas neurológicas en el 5-15%, en especial pérdida de audición y retraso mental discreto, que se pondrá de manifiesto de forma tardía.

INFECCIÓN ADQUIRIDA

La clínica es diferente según la edad del niño.

Cuadro 6.6.1. Malformaciones asociadas con citomegalovirus congénita

Gastrointestinales y abdominales	Atresia de vías biliares Atresia de esófago Hendidura palatina Megacolon Hernia inguinal Onfalocelo
Cardiopulmonares	Comunicación interventricular Comunicación interauricular Estenosis mitral congénita Quiste congénito del pulmón Retorno venoso anómalo Tetralogía de Fallot Timo hipoplásico
Genitourinarias	Hipospadias
Aparato locomotor	Luxación congénita de cadera Pie bot
Endocrinas	Hipoplasia suprarrenal Hipotiroidismo Enfermedad de Graves Diabetes insípida Diabetes mellitus tipo I
Cerebrales	Hidrocefalia Microcefalia Microgira Aplasia cerebelosa
Oculares	Microftalmía Atrofia óptica Cataratas Malformación de la cámara anterior Restos de membrana pupilar

Recién nacido

La adquiere durante el nacimiento a partir de secreciones cervicales contaminadas y corresponde al 30-50% de las infecciones perinatales por CMV. Entre las 3 y 12 semanas comenzará a eliminar virus. La mayoría de estos niños no padecen ninguna enfermedad clínica; sin embargo, en ocasiones a las pocas semanas surgirá un cuadro respiratorio con tos, taquipnea, dificultad respiratoria y sibilancias; radiológicamente se aprecian signos de neumonitis e hiperventilación, pudiéndose aislar el CMV de faringe y orina o mediante biopsia pulmonar. La infección por leche materna contaminada es frecuente (la transmisión ocurre en el 30-70% de los casos con una incubación media de 42 días) y suele ser asintomática, a diferencia de la infección procedente de leche de banco contaminada, en cuyo caso la clínica es más grave, al igual que en el prematuro. También puede adquirir la infección un RN por transfusión sanguínea o exanguinotransfusión (riesgo del 1-8%), manifestándose con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, afectación hepática, neumonitis, aspecto séptico con coloración grisácea y hemograma con anemia hemolítica y linfocitos atípicos, sobre todo en los prematuros hijos de madre seronegativa que han recibido más de 50 mL de sangre contaminada. Tras un contagio por transfusión, la clínica aparece 3 a 5 semanas después y dura 2-3 semanas, falleciendo alrededor del 25% de los lactantes afectados. Como puede observarse, la gravedad de la citomegalovirus adquirida en el RN va ligada a un origen no materno de la infección, sea por transfusión o por administración de leche de banco contaminada; si la madre es la fuente de la infección, el RN dispondrá de una inmunidad transplacentaria que evitará formas graves.

Infección por CMV en lactantes y niños mayores

Suele ser asintomática; sin embargo, en ocasiones puede aparecer una hepatomegalia con alteración de las enzimas hepáticas, una esplenomegalia o síntomas respiratorios de neumonía afebril, sobre todo en lactantes. En el niño mayor puede dar lugar a un cuadro de *pseudomonucleosis* con fiebre, malestar, linfadenopatías, esplenomegalia y escasa afectación faringoamigdal; se acompaña de linfocitosis y linfocitos atípicos, aumento de enzimas hepáticas, anticuerpos heterófilos negati-

vos, título alto de anticuerpos para CMV y aparición de cuerpos de inclusión en células del sedimento de una o varias muestras de orina fresca. También ha sido asociada la infección por CMV con el síndrome de Guillain-Barré, al comprobar que algunos de estos pacientes tienen un título alto de anticuerpos para CMV, que desciende en el curso de la enfermedad. También es posible la aparición de una meningitis aséptica o de un cuadro encefalítico similar al producido por el virus herpético y, más raramente, una anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, urticaria, coriorretinitis o colitis ulcerosa. El pronóstico suele ser bueno.

Citomegalovirus en inmunodeficiencias y otros estados

Esta infección puede presentar especiales características en las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, sea por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), por ciertas neoplasias (linfomas, leucemia) o bien producidas por tratamientos inmunosupresores. A todos ellos hay que añadir a los pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto y los niños que han recibido un trasplante o han sido politransfundidos. En este caso la enfermedad se manifiesta clínicamente como neumonitis o, más frecuentemente, como pseudomononucleosis. En los inmunodeprimidos el CMV actúa como un germen oportunista, al igual que otros virus, protozoos u hongos; la primoinfección por este virus puede ser mortal. En el caso de la cirugía a corazón abierto, que precisa transfusión de grandes cantidades de sangre fresca, se transmite la enfermedad a partir de ésta, siendo el pronóstico favorable si no hay inmunosupresión. En los trasplantes de órganos, especialmente riñón o médula ósea, se puede desencadenar una infección primaria originada en el órgano trasplantado procedente de un dador seropositivo, o provocarse la reactivación de una infección latente del receptor.

DIAGNÓSTICO

Sospecha clínica. Para la citomegalovirus congénita se planteará en todo RN que presente ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias, microcefalia y calcificaciones cerebrales. En los lactantes se pensará en este diagnóstico ante un retraso psicomotor con microcefalia, máxime si se acompaña de calcificaciones cerebrales y alteraciones oculares. Ante una neumonía, enfermedad hepática no etiquetable y pseudomononucleosis, se sospechará citomegalovirus, sobre todo si se trata de un niño que presenta un estado patológico previo como es leucemia, neoplasias, SIDA, o bien son pacientes politransfundidos o sometidos a trasplante de órganos. En todo niño que presente hipoacusia neurosensorial se descartará la existencia de citomegalovirus.

Confirmación diagnóstica. Corresponde a estudios de laboratorio:

a) *Histología:* se pueden hallar células con cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en el tejido hepático y el pulmonar procedentes de biopsia. b) *Citología:* en las células de sedimento de orina, en saliva y en LCR, también pueden aparecer estos cuerpos de inclusión en forma de células gigantes, de 30 a 40 micras, con núcleo excéntrico e inclusiones (células en "ojos de búho o lechuza") (Fig. 6.6.1); sólo se presentan en un 20-25% de los casos. c) *Virología:* es posible ver partículas virales mediante microscopía electrónica, siendo el cultivo de virus es el método más específico para el diagnóstico. Las muestras más utilizadas son orina, saliva, LCR y tejidos procedentes de biopsia. Es aconsejable efectuar cultivos obtenidos de varias muestras, puesto que la eliminación de virus puede ser intermitente. También puede cultivarse el líquido amniótico para descartar una infección fetal. El cultivo se efectúa en medios que contengan fibroblastos humanos, ya que es el único medio donde se desarrolla el CMV. Se estudia el efecto citopático que éste produce en las células de cultivo. El aislamiento del virus en las dos primeras semanas de vida es demostrativo de infección congénita y no existe en la infección perinatal. Ante un síndrome típico de CMV o sus secuelas, la demostración de una viruria a cualquier edad es concluyente para el diagnóstico. En los últimos años se han descrito técnicas rápidas de cultivo seguidas de marcaje de antígenos del CMV que permiten detectar el virus en 24 horas, con una sensibilidad igual o superior a la de los cultivos estándar.

d) *Serología:* la reacción de fijación de complemento ha sido muy utilizada, pero presentan mayor sensibilidad las técnicas de hemaglutina-

nación, inmunofluorescencia indirecta y enzimoimmunoensayo, todas las cuales miden anticuerpos IgG; un título estable en los 6 primeros meses de vida es típico de infección congénita, mientras que los contagios intra-natales y postnatales presentarán un descenso del título durante los 2 a 3 primeros meses de vida por desaparición de los anticuerpos maternos, seguido de un aumento a partir de los 5-6 meses. En el RN con sospecha de CMV deberá estudiarse también el suero de la madre, en cuanto un título cuatro veces superior en el niño confirma el diagnóstico; además, los anticuerpos persisten más tiempo del propio de un paso por vía transplacentaria. La detección de una IgG anti-CMV con baja avidéz en el suero materno es más propia de primoinfección que de reactivación. La existencia de anticuerpos IgM para citomegalovirus en el feto (tras cordocentesis) o en el RN confirma una infección congénita, mientras que en una gestante indica primoinfección. El diagnóstico serológico de la citomegalovirus adquirida requiere una extracción en la fase aguda y otra en la convalecencia, al cabo de 2-4 semanas de la primera, comprobándose entre ambas una elevación al triple o cuádruple de anticuerpos. También se ha descrito la elevación de IgA específica y de citocinas séricas (receptor soluble IL-2, gamma-interferón) como indicativas de infección activa. e) *Detección de antígeno pp65 del CMV.* f) *Análisis del ADN mediante PCR:* permite un diagnóstico más rápido en orina, saliva, LCR o sangre (inclusive desecada en el papel secante del cribado neonatal) y tiene gran utilidad para los estudios epidemiológicos y para el análisis del líquido amniótico a fin de afirmar la existencia de una infección en el feto. La PCR cualitativa en líquido amniótico presenta un 100% de sensibilidad, pero puede dar falsos positivos en un tercio de fetos no infectados. Una PCR para CMV positiva en líquido amniótico con menos de 1.000 copias de genoma de CMV/mL se acompaña de cultivos negativos y neonatos asintomáticos. La presencia de 1.000 o más copias/mL predice la infección fetal con un 100% de probabilidad, y si la cifra asciende a 100.000 o más copias/mL, la infección neonatal será sintomática.

Cribado poblacional. La determinación de PCR para CMV en orina de los RN es un método válido y rápido para diagnosticar la infección congénita por CMV. Sin embargo, es poco eficiente, dada la alta incidencia de esta infección y la ausencia de indicación terapéutica en las formas asintomáticas. Su principal utilidad sería la indicación de un seguimiento de la audición en los niños CMV positivos, pero más de dos tercios de los niños que tendrán hipoacusia por CMV no son detectados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Recién nacido

Se descartarán las entidades que cursan con ictericia, hepatoesplenomegalia, púrpura y afectación neurológica:

Rubéola congénita. Cursa con ictericia, hepatoesplenomegalia, exantema petequeal y purpúrico, microcefalia y afectación neurológica (véase cap. 6.1).

Toxoplasmosis congénita. Presenta hepatoesplenomegalia, coriorretinitis y calcificaciones intracraneales, pero no lesiones purpúricas ni petequiales. Determinación de anticuerpos para el toxoplasma.

Herpes simple generalizado. Cursa con ictericia, hepatoesplenomegalia y afectación neurológica. No suele acompañarse de calcificaciones intracraneales. Aislamiento del virus del herpes y pruebas serológicas (véase cap. 6.3).

Sífilis congénita. No hay calcificaciones intracraneales y se acompaña de lesiones radiológicas de osteítis lútica. Pruebas serológicas positivas.

Sepsis del RN. Va acompañada de ictericia, hepatoesplenomegalia y petequias, pero no existen calcificaciones intracraneales. Los cultivos de LCR, orina y sangre, identificarán el germen patógeno.

Isoinmunización Rh grave. Cursa también con ictericia, hepatosplenomegalia y púrpura. Antecedente de incompatibilidad Rh y prueba de Coombs positiva.

Infección por enterovirus. Las infecciones neonatales por enterovirus se asocian con síntomas maternos sugestivos y se caracterizan por meningitis aséptica o gastroenteritis en el RN, cuyo diagnóstico etiológico puede ser confirmado por los cultivos virales o pruebas serológicas.

Lactante y niño mayor

La citomegalovirus adquirida debe diferenciarse sobre todo de la neumonía afebril, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis adquirida y hepatitis:

Neumonía afebril. Es propia del lactante menor de 4 meses, pudiendo ser originada por *Chlamydia trachomatis*, virus respiratorio sincitial o *Pneumocystis*, entre otros.

Mononucleosis infecciosa. La afectación faringoamigdal y adenopática laterocervical es más típica. Positividad de la reacción heterófila y de la serología específica frente al virus Epstein-Barr.

Toxoplasmosis adquirida. En su clínica suelen predominar las linfadenopatías; los linfocitos atípicos no superan el 15%. Positividad de las reacciones de inmunofluorescencia para IgG o IgM específicas.

Hepatitis B. Positividad del HBsAg y niveles de transaminasas superiores a 400 UI.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento para la citomegalovirus del feto. El RN afecto de citomegalovirus congénita sintomática o el niño inmunodeprimido con citomegalovirus adquirida se tratarán con antivirales específicos.

Ganciclovir. Es el quimioterápico anti-CMV más utilizado. Es virotático, ya que el CMV disminuye o desaparece durante su administración, pero reaparece cuando se suspende la medicación. La duración mínima del tratamiento EV será de 6 semanas, si bien se recomienda administrarlo en dos fases, una de inducción y otra de mantenimiento. En la primera se dosifica a 5-7,5 mg/kg EV dos veces al día durante dos semanas; posteriormente se indica la dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día EV, tres días a la semana, durante 3 meses. Este tipo de dosificación ha demostrado impedir secuelas neurológicas futuras y, cuando se inicia en el momento del nacimiento, es rara la complicación neumónica, al igual que en los enfermos con SIDA. Es un fármaco mielotóxico por lo que debe vigilarse la posibilidad de efectos secundarios durante su administración (exantema, leucopenia, aplasia), al igual que con cierta frecuencia induce atrofia testicular, de importancia en el adolescente. El valganciclovir es una forma oral de ganciclovir que puede facilitar su administración e incluso darlo durante más tiempo.

Foscarnet. Actúa inhibiendo la ADN polimerasa del virus. Está especialmente indicado en la resistencia al ganciclovir y en niños con SIDA y afectación neurológica por su amplia difusión a nivel cerebral, por una cierta actividad antirretroviral y por su escaso efecto mielotóxico, si bien su nefrotoxicidad limita su administración.

Otros recursos terapéuticos. Nuevos fármacos antivirales están en fase de experimentación, como el cidofovir, más potente y con actividad más prolongada. También hay estudios sobre interferón y factor de transferencia que contenga linfocitos activos frente al CMV, pero no han sido demostrativos. La utilización de interferón parece de utilidad como profilaxis en los trasplantes. El tratamiento con inmunoglobulina hiperimmune a la dosis de 400 mg/kg los días 0, 4, 8 y 200 mg/kg los días 12 y 16 tendría indicación en los pacientes afectados de inmunodeficiencias, al igual que los anticuerpos monoclonales anti-CMV. Las formas

graves podrán requerir cuidados generales y transfusiones de concentrado de hemáties o de plaquetas. Los antibióticos sólo están indicados cuando coexisten infecciones bacterianas o no se puede excluir una sepsis neonatal.

PRONÓSTICO

Las secuelas más graves y más frecuentes en la citomegalia congénita son el retraso mental, la pérdida de audición y la microcefalia. Son factores de mal pronóstico la primoinfección durante el embarazo, presencia de sintomatología al nacimiento, aparición de microcefalia o calcificaciones intracraneales y elevación de IgM o de IgM específica en el período neonatal. Cuando el contagio es intranatal, la aparición de secuelas parece depender del peso al nacimiento y, en los niños que pesan menos de 2.000 g, el porcentaje de secuelas es mayor. Los RN a término con citomegalovirus perinatal no suelen presentar secuelas. Estas tienen una lógica mayor incidencia en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos: los trastornos encefalopáticos menores afectan al 70% de los lactantes o niños sintomáticos (2-7% de los asintomáticos), a lo que se debe añadir un 20% de inadaptación escolar (4% en asintomáticos), un 50% de hipoacusia (10% de asintomáticos) y un 14% de ambliopía (1% en asintomáticos). Si al año de vida no se constatan secuelas, es poco probable que aparezcan.

PROFILAXIS

Mujeres embarazadas seronegativas. Deberían evitar el contacto con pacientes excretores de CMV pero, como la mayoría son asintomáticos, esta medida por ahora es difícil de realizar. Se consideran mujeres de alto riesgo a las que trabajan en guarderías infantiles, las cuales deberían efectuar un buen lavado de manos tras cambiar los pañales (habiendo usado también guantes), evitar besos en la boca, no compartir comidas, bebidas y vasos. Se debe recordar la posible transmisión venérea del CMV. Al no disponer de un tratamiento efectivo para el feto, no se recomienda el diagnóstico serológico sistemático de las gestantes.

Evidencia de una primoinfección por CMV durante la gestación. Se investigará la infección fetal mediante análisis del líquido amniótico (cultivo o PCR a CMV positivos) o análisis de sangre fetal obtenida por cordocentesis, valorando IgM específica elevada sólo en el 50% de los infectados y posible anemia, eritroblastosis, trombopenia, aumento de aminotransferasas y gamma-glutamyltranspeptidasa. Si se demuestra infección fetal, y en especial cuando la ecografía fetal muestre detención del crecimiento o alteraciones cerebrales, se informará a la familia, que puede considerar la interrupción voluntaria del embarazo. Por la relativa baja incidencia y poca gravedad de la enfermedad adquirida intraparto, no está justificada la práctica de cesárea ante la sospecha de citomegalia genital. Tampoco se suprimirá la lactancia materna, si bien puede ser peligrosa la leche de banco no congelada.

Prevención de la enfermedad adquirida por transfusión. Es por ahora un problema de difícil solución: entre un 50-90% de los dadores son seropositivos y no existe método para determinar los donantes que pueden transmitir el virus. Ha sido aconsejado el uso de sangre congelada desgllicerolizada o conservada durante 48 horas en lugar de fresca, ya que difícilmente transmite el citomegalovirus, o bien la utilización de filtros de leucocitos en todas las transfusiones de sangre o plaquetas (medida obligada), o la utilización exclusiva de sangre que no contenga anticuerpos anti-CMV, indicada para la transfusión de sangre a los prematuros o para exanguinotransfusión.

Vacunación. Las primeras investigaciones han estado encaminadas a obtener una vacuna de virus vivo atenuado (cepas Ad 169 y Towne 125). Se muestra efectiva en cuanto a la producción de anticuerpos sin efectos secundarios, tanto en voluntarios sanos, como en inmunodeprimidos. Sin embargo, el efecto inmunizante es fugaz y plantea el peligro de una posible reactivación del CMV, no demostrada hasta el momento, al poder

actuar el virus de la vacuna como virus latente, que en ciertas circunstancias (embarazo, tratamiento con inmunosupresores) se reactivaría y provocaría una citomegalovirus congénita o adquirida. Los ensayos más recientes se realizan con vacunas recombinantes y de subunidades.

Gammaglobulina hiperinmune. Previene la infección por citomegalovirus en la población de riesgo seronegativa, en especial los receptores de un trasplante. En el trasplante de MO se ha utilizado profilácticamente aciclovir a altas dosis (1.500 mg/m²/día) y el foscarnet.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Infección por citomegalovirus. En: Pickering LK. Redd Book. 26ª ed. México: Intersistemas, 2004. p. 257-61.
- Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004; 145: 485-91.
- Alzina V, Bastero P, Gaboli M. Prevención del citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 205-8.
- Figueras J, Jiménez R. Citomegalovirus. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más bibliografía de años anteriores).
- Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 476-82.

- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16-25.
- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Do Carmo Rego MA et al. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr* 2004; 145: 685-8.
- Naessens A, Casteels A, Decatte L et al. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005; 146: 194-7.
- Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325-31.
- Pérez Paya A, Apolinar E, Acosta B et al. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 244-8.
- Rivera LB, Boppana SH, Fowler KB et al. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; 110: 762-7.
- Schlesinger Y, Halle D, Eidelman A et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed* 2003; 88: 371-4.
- Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus infections. En: Remington JS. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2006. p. 739-72.
- Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics* 2003; 111: 1333-6.

6.7 Parotiditis epidémica

C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

La parotiditis o paperas consiste en la tumefacción inflamatoria de las glándulas parótidas. Antes de la generalización del empleo de la vacuna se solía presentar en forma de epidemias. Las restantes glándulas salivales también pueden participar en el proceso patológico, especialmente las submaxilares y, menos frecuentemente, las sublinguales. También pueden estar afectadas simultáneamente otras glándulas como el páncreas, los testículos y los ovarios, así como el sistema nervioso central.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El virus de la parotiditis es un miembro del género *Paramyxovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. El virión completo tiene una forma esférica irregular, con un diámetro que oscila entre 90 y 300 nm, y tiene dos componentes: la nucleocápside y la envoltura. Sólo se conoce un serotipo. La transmisión del virus se produce por diseminación de gotitas de las vías respiratorias y por contacto directo con la saliva de una persona infectada. Tiene una distribución universal, siendo la infección más frecuente al final del invierno y en primavera. El ser humano es el único huésped natural conocido. La infección ocurre generalmente durante la infancia, con una incidencia máxima entre los 5 y 14 años de edad. En la edad adulta es a menudo una enfermedad más grave, de forma que más de la mitad de los fallecimientos ocurren en adultos.

El período de contagio generalmente se limita a 1-2 días previos y 5 días posteriores al comienzo de la inflamación de las parótidas, aunque puede extenderse desde 7 días antes del inicio de la tumefacción parotídea hasta 9 días después. Es menos contagiosa que el sarampión o la varicela, siendo la tasa de ataques secundarios entre contactos domiciliarios susceptibles menores de 14 años del orden del 30%, aunque a esta cifra habría que añadirle un porcentaje no despreciable de infecciones subclínicas. El virus penetra por vía respiratoria y, tras un período de incu-

bación de 15-21 días durante el cual se multiplica muy probablemente en las vías respiratorias altas y los ganglios linfáticos regionales, pasa al torrente circulatorio. De esta forma llega a multitud de órganos, como glándulas salivales, páncreas, tiroides, corazón, hígado, riñón y otros. El virus se elimina por la orina.

Epidemiología. Desde la introducción de la vacuna, la incidencia de la enfermedad ha disminuido de manera notable; sin embargo, todavía aparecen casos, sobre todo en niños de 10 a 14 años, y se producen brotes esporádicos en poblaciones con alta tasa de vacunación, lo que significa que persiste la transmisión del virus entre las personas susceptibles. En España, en la actualidad, la incidencia de la enfermedad ha disminuido en un 97% en comparación con los primeros años de la década de 1980. No obstante, de acuerdo con los datos del Centro Nacional de Epidemiología, en los años 1999 y 2000 se observó un aumento importante del número de casos de parotiditis en nuestro país, que se relacionó con fallos de una de las vacunas utilizadas hasta entonces, la cual contenía una cepa de virus atenuado relativamente poco inmunógena —la Rubini— y que, a consecuencia de ello, dejó de emplearse.

CLÍNICA

Del 15 al 20% de las infecciones no dan lugar a la aparición de sintomatología, y sólo un 30 al 40% de las infecciones producen el cuadro típico agudo de la enfermedad.

Forma “clásica”. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia de fiebre discreta y la tumefacción de las parótidas, unilateral o, más frecuentemente, bilateral, que aparece al cabo de 2-3 semanas de la exposición. El comienzo de la enfermedad puede estar precedido por varios días de síntomas inespecíficos como febrícula, cefalea, malestar general, mialgias y anorexia. La inflamación de las parótidas y el dolor, que se agudiza con la masticación, suelen alcanzar su máxima intensidad al segundo o tercer día de la enfermedad, seguido de una defervescencia en el curso de una semana o menos. En la mucosa bucal puede apreciarse enrojecimiento de la desembocadura del conducto de Stensen o Stenon (véase Lámina de color VI, Fig. 1). Típicamente, la parótida infectada y tumefacta ocupa el espacio situado por detrás de la mandíbula y la mastoidea y se extiende por debajo y por detrás del lóbulo de la oreja, ocultando el ángulo del maxilar inferior.

Manifestaciones salivales extraparotídeas. En hasta un 10% de los casos hay afectación de las otras glándulas salivales, pero es raro como única manifestación de la enfermedad. Las sublinguales son las que se afectan con mayor frecuencia y, cuando ello ocurre, hay tumefacción de la lengua y, raramente, edema preesternal.

Alteraciones glandulares extrasalivales. Una manifestación frecuente de la infección por el virus de la parotiditis, especialmente en los varones postpuberales (30%), es una *epidídimo-orquitis*, habitualmente unilateral, que puede dar lugar a la atrofia del testículo afectado. Aunque la afectación de los testículos puede ser bilateral, la esterilidad es excepcional ya que la lesión testicular suele ser segmentaria. En las mujeres también pueden afectarse las gónadas, apreciándose una *ooforitis* en hasta un 5% de las mujeres postpuberales con parotiditis.

En un pequeño porcentaje de casos aparecen signos sugestivos de *pancreatitis*, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes. Junto a la parotiditis existe dolor epigástrico, fiebre, escalofríos, vómitos y una elevación de la amilasa en sangre y orina. Muchos de estos pacientes presentan una enfermedad leve y autolimitada. En las infecciones por el virus de las paperas es frecuente que haya un aumento de la amilasa sérica de origen salival por lo que, ante esta situación, debe recurrirse a otras pruebas diagnósticas de pancreatitis.

Afectación del sistema nervioso central. La meningitis es la manifestación extraglandular más frecuente de la infección por el virus de la parotiditis. Se aprecia una pleocitosis del LCR en hasta un 50% de los pacientes con paperas pero sin signos de meningitis. La *meningitis clínica* aparece en el 1 al 10% de los pacientes con paperas, antes o después de la aparición de la inflamación de las parótidas. Se ha descrito el desarrollo de un cuadro de encefalitis con una incidencia variable entre uno de cada 400 hasta uno de cada 6.000 casos de parotiditis. Hay una forma precoz que coincide con la presencia de las paperas y una forma tardía que aparece de siete a 10 días después del comienzo de la inflamación de las parótidas.

La *encefalitis* de comienzo precoz representa una lesión directa de las neuronas como resultado de la invasión vírica mientras que la forma de comienzo tardío es un proceso desmielinizante postinfeccioso relacionado con la respuesta del huésped a la infección. Se ha observado la aparición de secuelas como un retraso psicomotor y procesos convulsivos, aunque su verdadera incidencia es difícil de determinar. La tasa de mortalidad llega a ser del 1,4%. Puede aparecer una *sordera* de frecuencias alta transitoria en hasta un 4% de los pacientes con parotiditis y en raras ocasiones se ha comunicado una sordera unilateral permanente.

Otras alteraciones. En algunos casos de parotiditis en adultos, y rara vez en niños, se ha descrito un cuadro de dolores articulares migratorios que remite de forma espontánea. Se han comunicado alteraciones electrocardiográficas, anomalías leves y transitorias de la función renal, tiroiditis, mastitis, prostatitis, hepatitis y trombocitopenia. La infección durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del riesgo de aborto espontáneo.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Es fácil cuando existe una tumefacción aguda de ambas parótidas con antecedentes de exposición reciente a la enfermedad. El diagnóstico es más difícil cuando la parotiditis es unilateral o si las manifestaciones clínicas de la infección se hallan confinadas a otros órganos.

Diagnóstico de laboratorio

Cuando la clínica no es suficiente, se debe recurrir a las pruebas de laboratorio, como el cultivo y aislamiento del virus a partir de la saliva, orina o LCR, preferentemente en los 5 primeros días de la enfermedad, o a la demostración de seroconversión o de un aumento significativo del título de anticuerpos específicos; la determinación de anticuerpos IgM permite el diagnóstico mediante el análisis de una única muestra de suero. La inmunidad frente al virus de la parotiditis se establece por la presen-

cia de anticuerpos IgG. La amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR es otro posible método diagnóstico.

Habitualmente, el recuento de leucocitos y la fórmula leucocitaria son normales o puede observarse una discreta leucopenia con linfocitosis relativa. Cuando existe meningitis, orquitis o pancreatitis, a menudo aparece una leucocitosis con desviación a la izquierda. La amilasa sérica se halla incrementada ante la presencia de una parotiditis y puede permanecer anormal durante dos a tres semanas; en casos de pancreatitis se eleva la concentración de lipasa.

Diagnóstico diferencial

Otros virus, como el parainfluenza tipo 3, los *Coxsackie*, el de la gripe A, el de la coriomeningitis linfocitaria y el del herpes simple, también ocasionan una parotiditis. La diferenciación se establece mediante cultivo o pruebas serológicas específicas. Puede observarse una *parotiditis purulenta*, generalmente causada por *Staphylococcus aureus*, después de intervenciones quirúrgicas, en prematuros, en pacientes inmunodeprimidos o a consecuencia de obstrucciones del conducto de Stensen o Stenon; en estos casos hay fiebre elevada y una tumefacción de la parótida sumamente dolorosa y con signos inflamatorios agudos, que habitualmente es unilateral.

Puede producirse una *tumefacción de las parótidas*, por lo común bilateral y asintomática, causada por fármacos (fenilbutazona, tiouracilo, yoduros y fenotiacinas), trastornos metabólicos (diabetes mellitus, cirrosis y uremia), malnutrición, procesos autoinmunes (síndrome de Sjögren) y la hiperplasia linfoide asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los tumores, los quistes y la obstrucción debida a un cálculo salival suelen ser unilaterales y no existen signos inflamatorios agudos. La adenitis cervical suele poder diferenciarse de la inflamación de la parótida por los bordes característicamente bien definidos del ganglio linfático inflamado y agrandado, y su localización por detrás del ángulo posteroinferior de la mandíbula, aunque a veces la distinción resulta muy difícil.

Una *orquitis* aislada también puede ser causada por bacterias, en el curso de infecciones urinarias o prostatitis, así como en la brucelosis y en enfermedades de transmisión sexual.

PRONÓSTICO

En la mayoría de las ocasiones es bueno, con resolución completa. En las formas con intensa afectación meningoencefálica se pueden producir secuelas neurológicas, fundamentalmente hipoacusia. Es excepcional que la orquitis provoque esterilidad, pero sí una disminución del tamaño testicular.

PROFILAXIS Y EDUCACIÓN SANITARIA

Vacuna antiparotiditis

Está indicada para la inmunización primaria de los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad (véase cap. 5.4). Se recomienda una dosis de revacunación, que se administrará en cualquier momento a partir de un mes después de la primera dosis y antes de la pubertad; esta segunda dosis se suele aplicar actualmente a los 3-6 años. Salvo contraindicación específica, en uno y otro casos se debe administrar en forma de *triple vírica*. La segunda dosis de vacuna antiparotiditis es importante debido a que se produce un número significativo de episodios de paperas en personas vacunadas y a que la enfermedad es más grave en adolescentes y adultos. Se trata de una vacuna de virus vivos, derivada de la cepa Jeryl Lynn del virus de las paperas, que está atenuada mediante pases en huevos embrionarios de gallina y cultivo celular de embrión de pollo. La tasa de seroconversión lograda por la vacuna es del 95 al 98% y la eficacia en prevenir la parotiditis oscila entre el 71 y el 96%.

En el momento presente existen tres razones para seguir vacunando frente a la parotiditis: el aumento de la edad de los pacientes que presentan la enfermedad, la mayor incidencia de complicaciones en los adolescentes y adultos, las ventajas económicas de la vacunación —sobre todo al administrarla en combinación con las del sarampión y de la rubé-

ola— frente a los gastos ocasionados por la enfermedad. La vacuna carece de utilidad en la prevención o atenuación de la enfermedad después de la exposición. En cambio, resulta eficaz para controlar un brote de pape-ras si se procede a una vacunación en masa de la población implicada. La inmunidad que confiere es de larga duración, probablemente de por vida.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico. Las únicas medidas terapéuticas posibles son los analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno), que se utilizan cuando hay fiebre o dolor. Durante la fase aguda conviene evitar alimentos y bebidas de sabor ácido. En la orquitis se propuso sin éxito la corticoterapia. La artritis mejora con AINE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Mumps. En: Pickering LK. 2004 Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious diseases, 26 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

- Cherry JD. Mumps virus. En: Feigin RD, Cherry JD, Demier GJ, Kaplan SC. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 2305-14.
- Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en Pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2005.
- Gallart A, Rodrigo C. Vacuna antiparotiditis. En: Salleras L. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003. p. 265-80.
- Fernández de la Hoz K, Domínguez MF, Moreno A et al. Brotes de parotiditis en el Área 2 de la Comunidad de Madrid: casos en niños vacunados con cepa Rubini. *Gac Sanit* 2000; 14 (Suppl): 73-113.
- Gershon AA. Mumps. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. Krugman's Infectious Diseases of Children. 11ª ed. Filadelfia: Mosby, 2004. p. 391-402.
- Gutiérrez K. Mumps virus. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 1136-40.
- Jenson HB, Leach CT. Mumps. En: Jenson HB, Baltimore RS. Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice. 2ª ed. Filadelfia: Saunders, 2002. p. 420-5.
- Plotkin SA, Wharton M. Mumps vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4ª ed. Filadelfia: Elsevier Inc, 2004.
- Rodrigo Gonzalo de Liria C. Parotiditis epidémica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 422-4 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Rodrigo C, Aristegui J. Sarampión, rubéola, parotiditis (vacuna triple vírica). En: Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004. p. 608-33.

6.8 Poliomielitis

A. Gallart-Catalá

Se trata de una enfermedad infecciosa sistémica de gravedad muy variable, producida por los poliovirus, que afecta sobre todo al sistema nervioso central y, en especial, a la sustancia gris de las astas anteriores de la médula espinal, con producción de parálisis, y que deja secuelas motoras graves. También se conoce como "parálisis infantil".

Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta, pertenecientes a la familia *Picornaviridae*, género *Enterovirus*, cuyas propiedades se describen en el capítulo 6.9. Sobre la base de pruebas de neutralización, se distinguen tres serotipos de antígenos distintos (tipos 1, 2 y 3). La infección confiere inmunidad de por vida frente al serotipo que produce la enfermedad, pero no induce inmunidad frente a los otros serotipos. Estos virus son extraordinariamente resistentes y pueden conservar su actividad durante varios días a temperatura ambiente. Es posible almacenarlos por tiempo indefinido a -20 °C. Se inactivan rápidamente con calor (> 56 °C), formaldehído, cloración y luz ultravioleta. Los poliovirus crecen bien en muchos cultivos celulares y causan con rapidez efectos citopáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad fue predominantemente esporádica antes de fines del siglo XIX. En los países desarrollados, durante la primera mitad del siglo XX, se presentó de forma esporádica o epidémica cada pocos años y sin una periodicidad regular. En estos países, las epidemias afectaban sobre todo a los adolescentes y adultos jóvenes, mientras que en los países subdesarrollados, en los que las condiciones sanitarias eran, y siguen siendo, deficientes, la infección aparece durante una época más temprana de la vida produciendo la llamada *parálisis infantil*. El constante aumento de las epidemias, espoleó el desarrollo de vacunas. La introducción de vacunas inactivadas (Salk) en 1955 y vacunas orales a base de virus vivos atenuados (Sabin) en 1962, fue responsable de una progresiva disminución de la incidencia de la poliomielitis en los países desarrollados que

ha llevado a la práctica eliminación de la misma. En España se inició la vacunación oral en 1963, observándose de forma inmediata una rápida disminución hasta su desaparición desde el año 1989 en el que se comunicaron los dos últimos casos de la enfermedad. La erradicación mundial de la poliomielitis es posible debido a que, al igual de lo que ocurre con la viruela, *el ser humano es el único reservorio conocido de poliovirus*. En 1988, la OMS estableció el objetivo de la *erradicación global de la enfermedad* para el año 2000. En 1991 se consiguió este objetivo en el hemisferio occidental y la enfermedad ha ido desapareciendo de forma rápida en otras zonas del mundo. Sin embargo, a pesar de los progresos realizados, la fecha propuesta para la erradicación de la poliomielitis en todo el mundo tuvo que ser revisada. La causa fundamental del retraso sobre el programa establecido fueron las dificultades para realizar las campañas de vacunación en zonas afectadas por conflictos bélicos y por las consecuencias de los mismos. En 2003, la interrupción de la transmisión de la poliomielitis parecía un objetivo alcanzable, pero circunstancias políticas y sociales presentes en Nigeria han afectado de forma muy negativa la consecución.

En agosto de 2003, ocho estados del norte de Nigeria suspendieron las campañas de vacunación después de que autoridades religiosas musulmanas proclamaran que la vacuna de la poliomielitis producía esterilidad en las mujeres o la infección por el VIH. Con la interrupción de la vacunación aparecieron rápidamente *nuevos brotes de la enfermedad*. La situación en Nigeria ha desbordado sus fronteras y la enfermedad se ha difundido ampliamente en la región. De especial importancia es el brote aparecido en Sudán, país que desde 2001 estaba libre de poliomielitis y al que llegó en mayo de 2004 el virus de Nigeria a través del Chad. Desde Sudán, el virus ha re infectado Arabia Saudí y Etiopía. En el curso del año 2004 y principios del 2005 se han observado casos de poliomielitis en 10 países que ya se hallaban libres de la enfermedad: Sudán, Benin, Burkina Faso, Chad, Camerún, Costa de Marfil, República Centroafricana, Mali, Etiopía y Arabia Saudí. Aunque la vacunación se reanudó en Nigeria en agosto de 2004, ha seguido la difusión incontrolada de la enfermedad en otros países como Yemen, Indonesia, Angola y Eritrea (Cuadro 6.8.1). A finales del 2005 aun existen seis países considerados como *endémicos*: Nigeria, Níger, Egipto, Afganistán, Pakistán e India. Como consecuencia de todos estos hechos, se ha establecido el objetivo de la erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2008.

Con la desaparición de la enfermedad natural en los países desarrollados, los casos de poliomielitis observados se asocian con el uso de la vacuna oral. La *poliomielitis paralítica asociada con la vacuna* se puede observar en los receptores de la vacuna y en sus contactos. Los casos

Yemen (importación)	440
Nigeria (endémicos)	389
Indonesia (importación)	231
India (endémicos)	27
Sudán (transmisión reestablecida)	26
Pakistán (endémicos)	15
Etiopía (importación)	15
Angola (importación)	7
Afganistán (endémicos)	4
Mali (importación)	3
Níger (endémicos)	3
Chad (transmisión reestablecida)	1
Camerún (importación)	1
Eritrea (importación)	1

Datos obtenidos de www.polioeradication.org, 6 de septiembre de 2005.

en vacunados aparecen sobre todo en niños de menos de 4 años de edad, de los cuales aproximadamente un 15% presentan alguna forma de inmunodeficiencia. La mayor parte de los casos en vacunados aparecen de 7 a 21 días después de la administración de la vacuna oral. En contraste, la enfermedad en los contactos aparece sobre todo en adultos jóvenes, comenzando por lo general de 20 a 29 días después de la administración de la vacuna. Más del 80% de los casos en vacunados y en sus contactos se asocian con la primera dosis de vacuna oral de la poliomielitis. Los poliovirus vacunales tipos 2 y 3 son causa más frecuente de parálisis asociada con la vacunación que el tipo 1. Se calcula que el riesgo de poliomielitis parálisis, asociada con la vacuna oral después de la administración de una primera dosis, es aproximadamente de 1 caso por cada 760.000 dosis administradas, incluyendo receptores y contactos. El riesgo en los receptores de una primera dosis de vacuna oral de la poliomielitis es de 1 caso por cada 1,5 millones de dosis y en los contactos de los receptores de una primera dosis de esta vacuna se calcula que es de 1 caso por cada 2,2 millones de dosis. Este riesgo ha generado la suficiente preocupación y alarma para que se haya tomado la decisión de abandonar la vacuna oral de la poliomielitis y proceder a la *vacunación de los niños con la vacuna inactivada* que no presenta esta complicación.

ETIOPATOGENIA

Existen tres serotipos de poliovirus que se diferencian entre sí por pruebas de neutralización. Presentan características antigénicas diferentes y, por lo tanto, no existe inmunidad cruzada entre ellos. Antes de la introducción de la vacuna oral, la mayor parte (85%) de los casos de enfermedad parálisis eran causados por el tipo 1. Al igual que los EV, los poliovirus penetran en el huésped a través del tracto digestivo. El principal lugar de replicación puede estar en las células que tapizan la mucosa del intestino delgado. Posteriormente alcanzan los ganglios linfáticos y aparece una viremia primaria en el curso de 2 a 3 días con la correspondiente diseminación a múltiples localizaciones entre las que se halla el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable, que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC, se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la replicación del virus en el SRE.

El curso clínico de la poliomielitis se puede desviar del de otras infecciones por EV por la capacidad de los poliovirus de causar una amplia necrosis de las neuronas de la sustancia gris del cerebro y, sobre todo, de la médula espinal (neuronas motoras y autónomas). La destrucción de neuronas se acompaña de un infiltrado inflamatorio. Las principales zonas afectadas son la sustancia gris del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores de la protuberancia y el bulbo. Las neuronas del mesencéfalo, núcleos del techo del cerebelo y circunvolución frontal ascendente de la corteza cerebral, se lesionan de forma menos grave. Los síntomas clínicos dependen de la gravedad de las lesiones más que de su distribución.

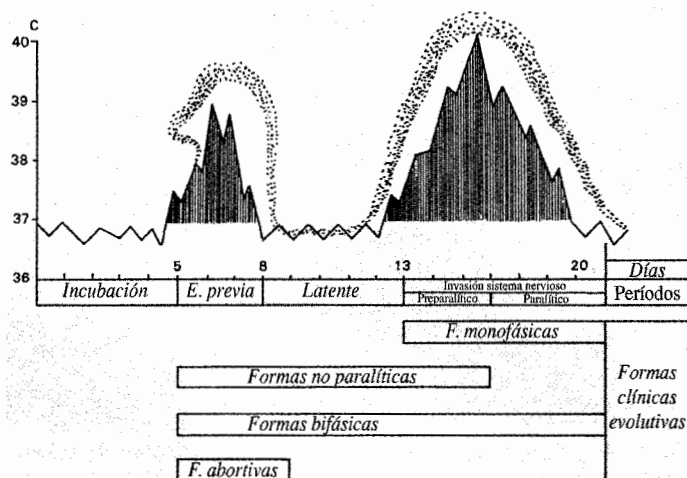


Figura 6.8.1. Esquema clásico de los periodos de la infección por poliovirus y formas clínicas evolutivas.

Se desconoce el mecanismo exacto de entrada de los poliovirus en el SNC. Sin embargo, una vez en el mismo, los poliovirus pueden recorrer las vías nerviosas y suelen afectar a diversos lugares. El efecto sobre las neuronas motoras y vegetativas es más notable y guarda relación con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal, una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos, cursa con una amplia destrucción neuronal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían de una enfermedad inaparente a una grave parálisis y muerte. En el curso de la infección por poliovirus se distinguen las siguientes fases evolutivas: incubación, enfermedad previa, período de latencia e invasión del sistema nervioso, con período preparalítico y un período paralítico (Fig. 6.8.1). La enfermedad puede ser contenida en cualquiera de estas fases y, en la mayor parte de las ocasiones, se detiene durante la incubación o tras la enfermedad previa, sin llegar a producir afectación neurológica.

Las mejores estimaciones del *período de incubación* son de 9 a 12 días (límites de 5 a 35 días) desde el presunto contacto hasta el comienzo de la fase prodrómica y de 11 a 17 días (límites de 8 a 36 días) hasta el comienzo de la parálisis.

Por lo menos, en un 90 a 95% de las infecciones por poliovirus, la enfermedad se detiene durante el período de incubación: *formas inaparentes*, que sólo pueden reconocerse por el aislamiento de poliovirus de las heces o de la orofaringe o por un aumento del título de anticuerpos. En el 4 a 8% de las infecciones por poliovirus, sólo se manifiesta la llamada enfermedad previa: *poliomielitis abortiva*, que dura de unas pocas horas a 3 días y se caracteriza por la presencia de fiebre, cefaleas, odinofagia, apatía, anorexia, vómitos, dolor abdominal y, a veces, diarrea, es decir, remeda la clínica de una virosis respiratoria banal o una gastroenteritis vírica y sólo puede sospecharse clínicamente durante una epidemia de poliomielitis.

En el 1 al 2% de estas infecciones, el proceso no se detiene después de la enfermedad previa y, tras un período de latencia de unos 4 días, sigue su evolución apareciendo nuevas manifestaciones clínicas que caracterizan el llamado período preparalítico: *poliomielitis no paralítica*. Ésta difiere de la poliomielitis abortiva por la presencia de *signos de irritación meníngea*, con un cuadro clínicamente indistinguible de la meningitis aséptica causada por otros enterovirus. Las manifestaciones sistémicas de las formas no paralíticas son más graves que las de la poliomielitis abortiva. Se observa la presencia de fiebre que puede alcanzar los 39 ó 40 °C o limitarse a una moderada febrícula, junto con cefaleas, hiperestesias, mialgias y los típicos signos de irritación meníngea como rigidez de nuca, Kernig, Brudzinski y Lassegue.

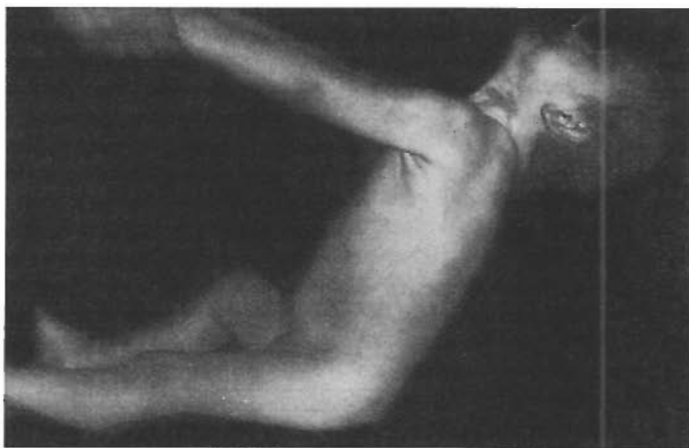


Figura 6.8.2. Período preparalítico de la poliomiélitis con hiperestesia, rigidez espinal y caída de la cabeza.

Aproximadamente, en el 0,1% de las infecciones por poliovirus aparece una parálisis, que caracteriza a la llamada *poliomiélitis paralítica espinal*. En este caso, es característico en los niños la observación de un curso bifásico de la poliomiélitis con una enfermedad “menor” o previa, que coincide con la viremia y corresponde a los síntomas de una poliomiélitis abortiva, a la que sigue el período de latencia antes del comienzo brusco de la enfermedad “mayor”, que corresponde a los síntomas de una poliomiélitis no paralítica o período preparalítico. Aparecen precozmente otros *síntomas inespecíficos* que pueden hacer sospechar la próxima aparición de parálisis, como sobresaltos generalizados o mioclonías, que afectan a diversos grupos musculares o alguno de los siguientes signos neurológicos: signo espinal o incapacidad para flexionar la columna vertebral, signo de Amos o del trípode en el cual el niño, al sentarse, echa los brazos hacia atrás y se apoya con las manos sobre la mesa adoptando una forma de trípode, signo de Fanconi o caída de la cabeza hacia atrás cuando se intenta incorporar al niño cogiéndole por los brazos (Fig. 6.8.2), signo de Bessau o debilidad muscular manifestada al ponerse el niño de pie, y signo de Bevor y Shlessinger o desviación del ombligo hacia arriba o lateralmente según cual sea el grupo muscular abdominal que empieza a manifestar debilidad. Los reflejos son normales e incluso pueden estar exaltados. En esta fase también es frecuente detectar signos de afectación del SNA, como hiperhidrosis, cambios de coloración de la piel y dermatografismo positivo. Este período puede durar sólo unas horas o prolongarse hasta 3 días, para pasar al paralítico de una manera súbita.

Período paralítico. Comienza con la aparición de la parálisis, que se establece bruscamente en algunos grupos musculares, para irse extendiendo progresivamente durante varios días. Son *parálisis flácidas*, como corresponde a lesiones del asta anterior de la médula, y se acompañan de *hipotonía*, que puede estar enmascarada en los primeros momentos por espasmo de algunos grupos musculares. Existe *arreflexia* y *atrofia muscular* precoz que aumenta a lo largo de la evolución. Cuando la afectación es extensa, las extremidades adoptan una actitud de polichinela o miembro de trapo. Otras características de la parálisis son el *predominio proximal* con afectación preferente de los músculos cercanos a la raíz de los miembros, la *asimetría* con parálisis de distinta intensidad y localización en ambos lados y el *carácter doloroso* de la parálisis, con exacerbación de las algias al movilizar la extremidad. Es más frecuente la localización en las *extremidades*, sobre todo en las inferiores, sea en forma de tetraplejía, paraplejía o monoplejía. También es frecuente la parálisis de la *musculatura abdominal* que da lugar a un vientre de batracio; si la afectación es unilateral, la cicatriz umbilical se desvía hacia el lado sano, con abombamiento que semeja una eventración en el lado afectado. También pueden paralizarse los *músculos de la espalda y cuello*.

Forma respiratoria grave de poliomiélitis. Cuando se afecta la musculatura respiratoria, sobre todo el diafragma y los intercostales, la forma espinal se convierte en esta otra, debida a la lesión de los núcleos

del frénico y de los nervios intercostales, situados en la médula cervicodorsal cerca de los centros que rigen la musculatura de las extremidades superiores; por ello, ante toda parálisis de estas extremidades se ha de temer la aparición de una parálisis respiratoria. La *clínica* se manifiesta por síntomas de hipoventilación y anoxia: polipnea, tos débil, voz tenue, intranquilidad y cianosis. En caso de parálisis de la musculatura intercostal no se observa el ensanchamiento del tórax en la inspiración y se aprecian las contracciones de la musculatura auxiliar respiratoria, sobre todo del esternocleidomastoideo y escalenos. La parálisis diafragmática, cuando es bilateral, origina una depresión inspiratoria del epigastrio; cuando es unilateral es difícil apreciarla clínicamente, pero la exploración radiológica demuestra la elevación e inmovilidad del hemidiafragma.

Evolución. La *fase aguda de la poliomiélitis paralítica* dura aproximadamente una semana; durante este tiempo, suele existir fiebre moderada o febrícula y las parálisis pueden progresar y extenderse a nuevos grupos musculares. A continuación se entra en el *período de transición*: abarca desde el final de la fase aguda hasta la desaparición total de los síntomas de inflamación del sistema nervioso; su duración es de unas 3 semanas. En esta fase ya no existe fiebre y las parálisis no progresan, aunque todavía no empieza la recuperación. Los dolores musculares persisten, pero se van atenuando a lo largo del período. La *fase de recuperación*, que sigue a continuación, se halla caracterizada por la desaparición de los dolores musculares y el inicio de la regresión espontánea de las parálisis. En total, el proceso de recuperación dura un año. El *período crónico o de secuelas* comienza al año, cuando cesa definitivamente la recuperación de las parálisis y las lesiones son ya definitivas. Se calcula que un 25% de los pacientes se recuperan completamente, otro 25% quedan con debilidad muscular y atrofas leves sin alteración funcional importante y el 50% restante quedan con secuelas importantes. En este grupo, al llegar a la edad adulta puede aparecer un *síndrome de debilidad muscular* tardío o *síndrome postpolio*, lentamente progresivo.

Otras formas clínicas. La *poliomiélitis paralítica bulbar* es rara y se asocia a lesiones de los núcleos de los pares craneales y de los centros neurovegetativos. Se observa la parálisis de grupos musculares inervados por pares craneales, en especial aquellos del paladar blando y farínge y, menos a menudo, de la laringe. La parálisis bulbar da como resultado disfagia, habla nasal y, algunas veces, disnea. El pronóstico se agrava cuando existe un compromiso de los centros circulatorio y respiratorio del bulbo raquídeo. El *noveno y décimo pares craneales* son, con mucho, los más frecuentemente afectados y, a menudo, el único signo obvio es una *parálisis faríngea*. Existe acumulación de secreciones y, por lo general, los pacientes se hallan muy ansiosos y agitados por su incapacidad para deglutir y respirar. Se hacen dominantes las dificultades respiratorias como consecuencia de la aspiración de secreciones o, menos frecuentemente, por el espasmo de la glotis o laringe.

La *poliomiélitis bulbar*, que afecta a los centros respiratorio y vasomotor, es menos frecuente que la parálisis de los núcleos de los pares craneales. La lesión del centro respiratorio produce irregularidades del ritmo y profundidad de la respiración. En general, la hipoxia se asocia con un pulso rápido y cierto aumento de la presión arterial. La progresión del proceso lleva a la aparición de la respiración de Cheyne-Stokes con confusión, delirio, coma y, habitualmente, muerte. El compromiso vasomotor se manifiesta por un grave colapso circulatorio, algunas veces en ausencia de parálisis de pares craneales o trastorno respiratorio.

La *polioencefalitis* se manifiesta principalmente con confusión y alteraciones de la conciencia, y se trata de una forma poco común de poliomiélitis que aparece, sobre todo, en niños. Es el único tipo de poliomiélitis en la que son frecuentes las convulsiones. En contraste con la poliomiélitis paralítica espinal, puede observarse una parálisis espástica, lo cual refleja la presencia de una lesión de neuronas motoras superiores. La enfermedad no es clínicamente diferenciable de muchas otras causas infecciosas de encefalitis.

Las *formas monofásicas* de poliomiélitis son aquellas en las que faltan, o no han sido apreciadas, la enfermedad previa y el período preparalítico y debutan con la aparición brusca del cuadro paralítico.

Complicaciones. Las más importantes afectan al *aparato respiratorio*. Puede aparecer una insuficiencia respiratoria por *parálisis de los músculos respiratorios*, obstrucción de las vías aéreas por afectación de los núcleos de los pares craneales o lesiones del centro respiratorio. También se observan complicaciones respiratorias no parálíticas, incluyendo la neumonía por aspiración y el edema de pulmón, asociados con enfermedad bulbar y la embolia pulmonar provocada por la estasis venosa en las extremidades paralizadas. Se ha comprobado la presencia de *miocarditis* por el aislamiento de virus y la observación de lesiones histológicas en la necropsia, pero raramente se diagnostica clínicamente. Pueden observarse *complicaciones digestivas*, como hemorragia, íleo paralítico y dilatación gástrica. Como complicación tardía de la poliomielitis, se ha observado la aparición de *cálculos urinarios* a consecuencia de las infecciones urinarias asociadas con el sondaje vesical y la resorción del calcio óseo en pacientes inmovilizados con parálisis espinal residual.

Factores de riesgo. Antes de la pubertad, las infecciones por poliovirus aparecen en ambos sexos por igual, si bien las formas parálíticas son más frecuentes en los *varones*. En los adultos, las mujeres tienen un mayor riesgo de infección, pero no de parálisis. La incidencia y gravedad de la poliomielitis pueden ser mayores en las *mujeres embarazadas*: el embarazo induciría un estado de relativa inmunodepresión y mayor susceptibilidad a una enfermedad más grave. Las personas con una *inmunodeficiencia de células B*, congénita o adquirida, presentan un riesgo notablemente incrementado de desarrollar una enfermedad paralítica asociada a la vacuna oral de la poliomielitis. Existen escasas pruebas de que los estados de inmunodeficiencia que afectan principalmente a la función de las células T, aumenten el riesgo de la enfermedad paralítica asociada a la vacuna oral de la poliomielitis.

El *cansancio y ejercicio extenuante* aumentan de forma importante la incidencia y gravedad de la poliomielitis paralítica. La poliomielitis paralítica tiende a localizarse en la extremidad en la que se ha aplicado una *inyección intramuscular* en las dos semanas previas al comienzo de la infección o en una extremidad lesionada por una fractura o un traumatismo quirúrgico o de otro tipo. Observaciones experimentales sugieren que el mecanismo del efecto provocador del traumatismo no es la diseminación del virus desde la periferia a lo largo de las vías nerviosas, sino más bien un efecto reflejo sobre los vasos sanguíneos, que permite el acceso del virus desde la sangre circulante. Las *personas amigdalectomizadas* se hallan expuestas a un riesgo más elevado para presentar una poliomielitis bulbar, tanto en las personas en quienes la infección comienza poco antes o después de la amigdalectomía, como en aquellas que fueron amigdalectomizadas en un pasado remoto. Finalmente, se acepta que *factores genéticos* pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad al desarrollo de formas parálíticas.

DIAGNÓSTICO DE LA POLIOMIELITIS

La poliomielitis se debe considerar ante cualquier niño no vacunado o vacunado de forma incompleta que presente un cuadro febril inespecífico, una meningitis aséptica o una enfermedad paralítica. El diagnóstico de enfermedad paralítica asociada a la vacuna se debe tener en cuenta ante cualquier niño con una enfermedad paralítica aparecida de 7 a 14 días después de recibir la vacuna oral de la polio, aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar ante cualquier niño con una enfermedad paralítica en países y regiones en las que los poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado la vacuna oral de la polio al niño o a un contacto.

En el período de enfermedad previa, la poliomielitis sólo se puede sospechar cuando exista un ambiente epidémico. A partir del comienzo de los síntomas, el virus puede ser aislado de la nasofaringe durante 5 días y de las heces durante 5 semanas. En la actualidad, la OMS recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomielitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces. Después de su aislamiento, los poliovirus pueden ser serotipados utilizando antisueros específicos de las cepas, permitiendo la identificación específica de las cepas salvajes y de las vacunales.

En la *fase preparalítica* ayuda a sospechar el diagnóstico la asociación de una meningitis aséptica con signos de debilidad muscular y rigidez espinal intensa. Las anomalías del LCR no son diferenciables de las de otras causas de meningitis aséptica y el diagnóstico etiológico sólo es posible mediante el estudio virológico ya que, en contraste con las meningitis causadas por otros EV, raramente los poliovirus se aíslan a partir del LCR o del suero. No obstante, las nuevas técnicas de amplificación genómica, como PCR para la detección de ARN vírico en muestras de LCR, presentan una gran sensibilidad y especificidad y permiten un diagnóstico rápido en comparación con el cultivo celular. El *recuento de leucocitos periféricos* puede ser normal o estar aumentado.

En el *período paralítico*, el diagnóstico clínico acostumbra a ser fácil por las características de las parálisis, que son casi patognomónicas. El hallazgo electroencefalográfico más precoz es una reducción en el patrón de reclutamiento y un patrón de interferencia disminuida. Después de la aparición de la parálisis, el músculo es eléctricamente silente en reposo. Las fibrilaciones aparecen en el curso de 2 a 4 semanas y persisten de forma indefinida; también pueden observarse fasciculaciones. Los potenciales de acción de la unidad motora se hallan reducidos, pero reaparecen durante la fase de recuperación, momento en que se convierten en anormalmente grandes en amplitud con duración incrementada y polifasia, debido a la reinervación. Las velocidades de la conducción motora permanecen normales.

Ante la ausencia del aislamiento del virus, el diagnóstico de infección por poliovirus puede realizarse por serología, mediante la *determinación de anticuerpos* en muestras de suero de la fase aguda y de convalecencia. Después de la infección se observa un rápido aumento del título de IgM sérica específica con la aparición posterior de anticuerpos IgG en el curso de unos tres meses. Una elevación al cuádruplo del título es diagnóstica; la prueba de neutralización sigue siendo la más ampliamente utilizada y es el patrón con el que se comparan otros métodos.

Diagnóstico diferencial. Muchas enfermedades pueden simular los signos y síntomas inespecíficos de la poliomielitis abortiva. Por otra parte, la meningitis aséptica causada por poliovirus es clínicamente indistinguible de la causada por otros muchos agentes víricos; en este caso, sólo el estudio virológico permite el diagnóstico de seguridad. La poliomielitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es sólo una de las muchas causas de *parálisis flácida aguda* en niños y adultos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de una poliomielitis ante cualquier caso de parálisis flácida aguda incluso en países en los que esta enfermedad se ha erradicado.

El diagnóstico de poliomielitis paralítica aguda es habitualmente claro ante la presencia de una parálisis flácida motora puramente asimétrica junto a una meningitis aséptica. Algunas cepas de virus *Coxsackie* y ECHO pueden producir parálisis transitorias difíciles de diferenciar de las debidas a una poliomielitis y recientemente se ha demostrado que el enterovirus 71 también puede ser responsable de un cuadro de enfermedad paralítica epidémica clínicamente indistinguible de la poliomielitis. En estos casos, sólo el aislamiento de virus permitirá establecer el diagnóstico.

El *síndrome de Guillain-Barré* es la enfermedad más importante a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. En este síndrome se observan parálisis distales, simétricas y ascendentes, a veces con pérdida de la sensibilidad, pero sin afectación de esfínteres. A menudo hay afectación craneofacial. Las características del LCR son útiles para diferenciar ambas entidades con la típica disociación albúmino-citológica en el síndrome de Guillain-Barré. Es menos útil después de 2 a 3 semanas de enfermedad cuando, en la poliomielitis, el recuento celular se ha normalizado, pero puede persistir una elevación de las proteínas. Por otra parte, en el síndrome de Guillain-Barré las velocidades de la conducción nerviosa se hallan prolongadas (véase cap. 23.23).

La *mielitis transversa aguda* progresa con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores (paraplejía flácida) con anestesia simultánea y percepción sensitiva disminuida. Son frecuentes los signos autonómicos de hipotermia en los miembros afectados y existe disfunción vesical. A los pocos días aparecen síntomas de "liberación medular" de tipo piramidal, con Babinski posi-

tivo y reflejos exaltados, que son de gran valor para el diagnóstico diferencial. El LCR suele ser normal (véase cap. 23.21).

En la *neuritis traumática*, la parálisis aparece desde pocas horas hasta unos días después del acontecimiento traumático; es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta sólo a un miembro. En la extremidad afectada existe una disminución o ausencia del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos y hay dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Otros diagnósticos que pueden considerarse incluyen: histeria, porfiria intermitente aguda, infecciones por el VIH, difteria, infección por *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), parálisis por ácaros, pseudoparálisis en niños con artritis u osteomielitis de los huesos largos y las alteraciones de la unión neuromuscular como la intoxicación por triortocresilfosfato o el botulismo.

PRONÓSTICO

La evolución de la poliomiелitis inaparente, la forma abortiva y la forma no paralítica, es uniformemente buena, sin secuelas a largo plazo y con mortalidad casi nula. En la forma paralítica viene determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomiелitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar a ser de un 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y en la poliomiелitis espinal, la mortalidad oscila entre el 5 y 10%, por lo general debido a causas distintas a la infección por poliovirus. La *fase de recuperación* de la parálisis suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. La mortalidad y el grado de incapacidad aumentan después de la pubertad.

Síndrome postpolio. Después de un intervalo de 30 a 40 años, hasta el 30 a 40% de los supervivientes de una poliomiелitis paralítica en la infancia pueden presentar dolores musculares y una exacerbación de las debilidades existentes o desarrollar paresias o parálisis nuevas. Entre los factores de riesgo para este síndrome se incluyen una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, la presencia de una afectación residual permanente después de la recuperación de la fase aguda y el sexo femenino. Algunos autores consideran que la progresión tardía de la debilidad muscular es el resultado del desgaste fisiológico de las unidades motoras que inervan los músculos y grupos musculares ya menos inervados como resultado de la infección aguda precoz.

TRATAMIENTO

No se dispone de agentes antivirales específicos para la poliomiелitis. Por consiguiente, el tratamiento es de soporte y sintomático.

Fase aguda de la poliomiелitis paralítica. Los pacientes deben ser internados, aislados y sometidos a vigilancia continua en un ambiente tranquilo. El *reposo* es esencial para prevenir el aumento o extensión de la parálisis. Es fundamental el *tratamiento postural*: el lecho debe ser duro, se evitará el peso de la ropa sobre los pies, la posición del enfermo es importante para prevenir la aparición de deformidades y contracturas, las articulaciones deben colocarse en posición de reposo mediante cojines o almohadas (las rodillas en ligera flexión, los brazos en moderada separación con flexión de codos, muñecas y dedos y oposición del pulgar), evitando la tendencia a la rotación externa de las piernas mediante soportes laterales que las mantengan en posición correcta. La aplicación

de *compresas húmedas calientes* sobre los músculos resulta útil para aliviar el dolor y el espasmo. La *fisioterapia* comenzará cuando ha cesado la progresión de la parálisis, siendo sus objetivos: estimular la regresión de las parálisis, evitar las retracciones, contracturas y deformidades y procurar una buena adaptación funcional. Los ejercicios de movilización de las extremidades afectadas se iniciarán de forma pasiva tan pronto como cedan los dolores, para pasar posteriormente a movimientos activos contra resistencias progresivas.

Tratamiento de los problemas respiratorios. Es el mayor desafío. En estos casos puede ser necesaria la respiración artificial mediante intubación endotraqueal y respiración controlada con presión positiva y concentración de oxígeno al 40% o superior; en la parálisis bulbar o parálisis de la deglución deberá practicarse una traqueotomía para aspirar las secreciones bronquiales y realizar a través de la misma la respiración artificial. Se administrará un antibiótico de amplio espectro para prevenir las complicaciones infecciosas pulmonares. Se deben cuidar la hidratación y el equilibrio electrolítico. Están *contraindicados* los fármacos como los opiáceos, que deprimen el centro respiratorio y los derivados cortisonícos, que pueden favorecer la extensión de la parálisis; por esta misma razón se evitará cualquier inyección, sobre todo IM.

Profilaxis. Las medidas clásicas de profilaxis, como el aislamiento, declaración obligatoria, higiene del agua y alimentos, no consiguen detener la marcha de las epidemias. La inmunoglobulina, administrada precozmente después del contagio, previene la poliomiелitis paralítica, aunque su eficacia es sobrepasada por la vacuna. La vacunación *anti-poliomiелítica* proporciona una inmunidad eficaz y es el método fundamental de profilaxis (véase capítulo 5.4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anónimo. Progress towards poliomyelitis eradication in Nigeria, Enero 2004-Julio 2005. *Weekly Epidemiol Rep* 2005; 80: 305-11.
- Aristegui Fernández JD. Erradicación de la poliomiелitis. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58 (Supl 5): 2-11.
- Cherry JD. Enteroviruses: coxsackieviruses, echoviruses, and polioviruses. En: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004. p. 1984-2027.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Poliomyelitis prevention: revised recommendations for use of inactivated and live oral poliovirus vaccines. *Pediatrics* 1999; 103: 171-2.
- Fernández González S, Martínez Yélamos S, Rubio Borrego F et al. Poliomiелitis anterior aguda postvacunal. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 478-9.
- Gallart Catalá A. Enterovirus. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 423-36.
- Kew OM, Wright PF, Agol VI et al. Circulating vaccine-derived poliovirus: current state of knowledge. *Bull WHO* 2004; 82: 16-23.
- Markel H. April 12, 1955 – Tommy Francis and the Salk vaccine. *N Engl J Med* 2005; 352: 1408-10.
- Mitka M. Polio eradication goal still elusive. *JAMA* 2004; 292: 1805-6.
- Modlin JF. Poliovirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1895-903.
- OMS. Global Polio Eradication Initiative. Strategic Plan 2004-2008. Ginebra: WHO, 2003.
- Vidal J. Erradicación de la polio. ¿La recta final? *Vacunas* 2005; 6: 39-40.
- WHO. Global polio eradication. Polio news. Verano 2005, número 24 (consultado, 30 Sept 2005). Disponible en: <http://www.polioeradication.org>.

6.9 Enterovirus no polio

A. Gallart-Catalá

Entre las infecciones víricas de la infancia, ocupan un destacado lugar las debidas a enterovirus (EV), denominados así por encontrarse habitualmente en el intestino y eliminarse por las heces. Forman parte de la familia *Picornaviridae* (pico: pequeño y ARN: ácido ribonucleico), que está constituida por ribovirus desnudos, de pequeño tamaño (20 a 30 nm) y simetría icosaédrica, con una cápside compuesta por 60 unidades proteicas en cada una de las cuales participan tres polipéptidos (VP1-VP3). Un cuarto polipéptido (VP4) se sitúa internamente asociado al ácido nucleico. La cápside encierra un genoma de ARN lineal de cadena única. El ARN es infeccioso y puede servir como molde para la síntesis de nuevo ARN o puede ser encapsulado para formar viriones hijos. El ARN también funciona como mensajero. Al carecer de envoltura lipídica, los picornavirus son resistentes al éter, cloroformo y alcohol. No obstante, son rápidamente inactivados por radiaciones ionizantes, formaldehído y fenol. De acuerdo con diversas propiedades fisicoquímicas, dentro de los picornavirus se reconocían cuatro géneros: *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Aphthovirus* y *Cardiovirus*. Salvo circunstancias extremadamente poco frecuentes, sólo los géneros *Enterovirus* y *Rhinovirus* infectan al hombre, aunque hay otros enterovirus y rinovirus cuyos huéspedes naturales son monos, vacunos, equinos, roedores, pájaros, peces y, posiblemente, insectos. El estudio detallado del genoma de estos virus ha permitido revisar sus características en el sentido de considerar su subdivisión en cuatro géneros (Cuadro 6.9.1). Esta clasificación se basa en el hecho de que los rinovirus son muy similares a los EV y se propone su consideración como subgénero de éstos. Por otra parte, el virus de la hepatitis A, considerado como el enterovirus 72, presenta suficientes diferencias fisicoquímicas y biológicas como para ser considerado un género aparte.

Los EV han sido subdivididos principalmente sobre la base de sus correlaciones antigénicas y diferencias en su espectro de huéspedes en poliovirus, virus *Coxsackie* (VC) de los grupos A y B y virus ECHO (*Enteric Cytopathic Human Orphan*), lo cual señala sus principales características, es decir, se aíslan del tubo digestivo, presentan un efecto citopático en los cultivos celulares, son parásitos humanos y no se conoce bien la enfermedad que producen. A partir de 1969, los EV descubiertos han sido numerados de forma secuencial, omitiendo un nombre genérico de grupo, y se han clasificado simplemente como *nuevos enterovirus* (Cuadro 6.9.2). Así pues, dentro de los EV hay que incluir 67 tipos antigénicos (serotipos), distribuidos en: 1) *poliovirus*, con sus tres serotipos; 2) *virus Coxsackie A* (VC A), con 23 serotipos diferentes; 3) *virus Coxsackie B* (VC B), con 6 serotipos diferentes; 4) *virus ECHO*, con 31 serotipos diferentes y 5) *nuevos enterovirus*, que incluyen cuatro serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los EV se hallan distribuidos por *todo el mundo* y las tasas de infección varían notablemente en función de la estación, el clima, la edad y estado socioeconómico de la población estudiada. Se observan infecciones por EV durante todo el año pero, en climas templados, dichas infecciones son más prevalentes, en verano y en otoño. En los trópicos, son endémicas durante todo el año. Los *lactantes* y *niños pequeños* presen-

tan las tasas más elevadas de infección y éstas son más prevalentes en los niños de clases socioeconómicas menos favorecidas que en los de clase alta o media. Ello se explica, probablemente, por el hacinamiento, la falta de higiene y las oportunidades de contaminación fecal. La frecuencia de los diversos *serotipos* varía de forma notable: los poliovirus en países desarrollados son casi exclusivamente cepas vacunales, mientras que en los países en vías de desarrollo corresponden a cepas salvajes. En general, se detectan los tres serotipos de poliovirus de forma simultánea, pero en una determinada localidad pueden predominar una o dos cepas. Algunos EV son aislados con escasa frecuencia en una misma comunidad en años sucesivos, mientras que otros producen brotes epidémicos y desaparecen en la estación siguiente o durante años.

Transmisión de los enterovirus. Dado que el ser humano es el único reservorio conocido de los EV humanos y que su eliminación a partir del tubo digestivo es más prolongada que la que tiene lugar a partir de las vías aéreas, se considera que la vía fecal-oral es la forma predominante de su transmisión. Sin embargo, existen notables excepciones a este patrón, como la diseminación por las secreciones respiratorias del VC A21, que causa infecciones respiratorias altas, o la diseminación por fómites, dedos de las manos e instrumental oftalmológico contaminado del enterovirus 70, el agente responsable de la conjuntivitis hemorrágica aguda. Se postula la diseminación directa de los EV de persona a persona. Si bien se han aislado a partir de moscas, cucarachas, alimentos expuestos a moscas infectadas de forma natural y heces de perros, nunca se ha podido demostrar la transmisión por estos vehículos. El estudio de muestras de aguas residuales de muchas ciudades, en especial en los meses de verano, permite habitualmente el aislamiento de diversos serotipos. Los estudios longitudinales han demostrado la aparición de *brotes de infecciones por EV en familias*. Una vez que el virus se ha introducido en la familia, las tasas de infección secundaria en familiares susceptibles son del 90 al 100% ante poliovirus salvajes y de un 76% ante VC. Las tasas de infección secundaria ante virus ECHO son inferiores a un 50%, quizás debido a que estos virus tienden a ser eliminados solamente por las heces y durante períodos de tiempo más breves. Los lactantes asintomáticos que eliminan EV por las heces son los diseminadores más eficaces de infección. Para la totalidad de los EV, el período de máxima contagiosidad corresponde al de mayor eliminación por las heces. Aproximadamente, el 95% de las infecciones por poliovirus salvajes y por lo menos del 50 al 80% de las debidas a otros EV, son totalmente asintomáticas. Incluso las infecciones sintomáticas producen, habitualmente, enfermedades febriles indistinguibles que duran unos pocos días, a menudo acompañadas de síntomas de una infección respiratoria de vías altas. Estas enfermedades pueden ser causadas por prácticamente cualquier serotipo de EV, sin que puedan diferenciarse clínicamente de las infecciones debidas a otros agentes víricos. Las enfermedades consideradas como características, como la meningitis aséptica o la pericarditis, son poco habituales.

Edad y sexo. Son factores importantes en estas infecciones. Datos de la OMS indican que casi las tres cuartas partes de las mismas, muchas de ellas asintomáticas, aparecen en niños de menos de 15 años de edad. Las tasas de infección y enfermedad por EV diferentes a poliovirus son más elevadas en lactantes de menos de 3 años de edad. Sin embargo, el riesgo de ciertos síndromes clínicos relacionados con ellos parece variar

Cuadro 6.9.1. Propuesta de nueva clasificación de la familia *Picornaviridae*

Género I	Enterovirus y rinovirus
Género II	Aphthovirus
Género III	Cardiovirus
Género IV	Virus de la hepatitis A

Cuadro 6.9.2. Clasificación en grupo y tipos de los enterovirus

Grupo o subgénero	Número de serotipos
Poliovirus	3 (1, 2, 3)
Virus <i>Coxsackie</i> A	23 (1-22, 24)*
Virus <i>Coxsackie</i> B	6 (1, 2, 3, 4, 5, 6)
Virus ECHO	31 (1-9, 11-27, 29-33)**
Nuevos enterovirus	4 (68, 69, 70, 71)

*El virus *Coxsackie* A23 se demostró idéntico al ECHO 9.

**El virus ECHO 10 ha sido reclasificado como reovirus, el ECHO 28 como rinovirus y el ECHO 34 como *Coxsackie* A24.

con la edad. Por ejemplo, la meningitis aséptica se observa más frecuentemente en niños muy pequeños, mientras que la pleurodinia y la miopericarditis se observan, sobre todo, en adolescentes y adultos jóvenes. Entre los niños pequeños, los varones presentan un riesgo más elevado de enfermedad (pero no de infección) en comparación con las mujeres. La meningitis aséptica y la poliomielitis se observan con una frecuencia de casi el doble en los varones. Después de la pubertad, esta relación se invierte, reflejando quizás el hecho de que la mujer adulta se halla más expuesta a niños que eliminan EV. El embarazo también parece aumentar la gravedad de las infecciones. Existen datos sugestivos de que las infecciones por EV son más frecuentes y más graves en personas que hacen ejercicios enérgicos antes del comienzo de los síntomas.

Incidencia y prevalencia. La incidencia global de las infecciones por EV es desconocida. Su aislamiento tiende a realizarse sólo en casos de pacientes con enfermedad sintomática, en especial los síndromes "característicos", por lo cual los informes son incompletos. No son realizables estudios serológicos que incluyan a la totalidad de los serotipos. Las tasas de prevalencia de anticuerpos determinadas para algunos serotipos indican que, después de la desaparición de los anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva hacia los 6 meses de edad, la proporción de personas inmunes de una población aumenta de forma progresiva hasta que un 15 a 90% de la población adulta presentan anticuerpos neutralizantes.

Período de incubación. Se considera que puede oscilar entre 2 y 20 días. Dado que la fuente de la infección es a menudo una persona asintomática, habitualmente no se conoce el momento de la exposición. Los pacientes afectados eliminan los EV por las secreciones nasofaríngeas o por las heces durante varios días antes del comienzo de los síntomas y lo siguen haciendo posteriormente por las heces hasta 8 semanas. Por consiguiente, el período de transmisibilidad es potencialmente prolongado, si bien el período de máxima contagiosidad se produce en la fase precoz de la enfermedad, cuando la eliminación de EV es máxima.

PATOGENIA

Los EV tienen su *hábitat* natural y lugar primario de replicación en el tracto intestinal. Infectan al ser humano principalmente como consecuencia de la ingesta de material contaminado por heces. Además de esta transmisión por la vía fecal-oral, se admite la posibilidad de la vía oral-oral. La *patogenia* por EV depende de la virulencia, tropismo, concentración del inóculo del virus y, por supuesto, de factores específicos del huésped. Es obvio que los EV presentan notables diferencias, tanto en su tropismo, como en su virulencia. Después de la entrada del virus por la *vía oral o respiratoria*, se produce la implantación del mismo en la faringe o parte distal del intestino. Los viriones se fijan a las células sensibles en receptores específicos de membrana, de composición no precisada, pero probablemente glucoproteínas, que son diferentes para cada grupo e incluso para algunos serotipos. El diferente tropismo puesto de manifiesto por algunos EV (tejido nervioso por los poliovirus, miopericardio por los VC B) parece el resultado lógico de la expresión de receptores en diferentes órganos.

La Figura 6.9.1 resume la patogenia de las infecciones por EV. Tras la replicación en las células de la puerta de entrada (faringe, intestino delgado) o en el tejido linfático submucoso, durante las primeras 24 horas, pasan a los ganglios linfáticos regionales (cervicales, mesentéricos) y dan lugar, hacia el tercer día, a una viremia menor o primaria que es transitoria, de baja magnitud y, por lo habitual, no detectable. Como consecuencia de esta *viremia inicial*, los EV alcanzan diversos órganos del sistema reticuloendotelial como hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos profundos. En las infecciones subclínicas, que son las más frecuentes, la replicación se detiene en este punto o es contenida por los mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, en un número pequeño de personas infectadas, tiene lugar una replicación más intensa del virus en estas localizaciones del SRE, con lo que se produce una eliminación intensa y mantenida del mismo hacia el torrente circulatorio, dando lugar a una viremia mayor o secundaria que coincide con la enfermedad pre-

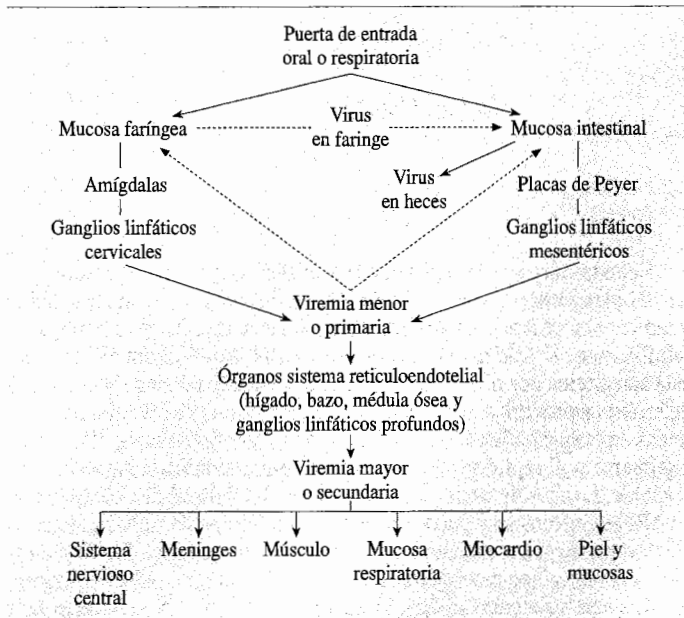


Figura 6.9.1. Patogenia de las infecciones por enterovirus.

via de la poliomielitis y, probablemente, con las enfermedades febriles inespecíficas asociadas a las infecciones por otros EV. Ello tiene lugar entre el tercero y séptimo días de la infección.

La *viremia mayor o secundaria* da como resultado la diseminación hacia diversos tejidos y órganos diana como las meninges, el corazón o la piel. Se acepta que la difusión al SNC puede realizarse por vía nerviosa. Las células infectadas sufren una cromatólisis y resultan destruidas; la inflamación secundaria contribuye al daño tisular. El cese de la viremia se correlaciona con la aparición de anticuerpos séricos. La concentración de virus en los puntos secundarios de infección empieza a disminuir hacia el séptimo día de infección. No obstante, la infección persiste en la parte baja del tracto intestinal durante prolongados períodos de tiempo. En determinadas circunstancias, la infección por EV puede evolucionar hacia una infección persistente, presumiblemente sin integración en el genoma celular. Ello se ha demostrado repetidamente en el tejido cardíaco (miopericarditis recidivante) y en otros tejidos (SNC, intestino, músculo esquelético) en especial en inmunodeficientes.

Respuesta inmunitaria. La inmunidad frente a las infecciones por EV es tipospecífica. Los EV inducen una respuesta secretora y humoral de anticuerpos. Los *anticuerpos secretores* actúan en el tubo digestivo para impedir la implantación del virus, mientras que los anticuerpos humorales actúan en el torrente circulatorio para prevenir su diseminación hacia los órganos diana. Los *anticuerpos circulantes* desempeñan el papel más importante para la prevención. Se ha demostrado la aparición de anticuerpos IgA en las secreciones nasales de 2 a 4 semanas después de la administración de la vacuna oral de la poliomielitis, los cuales persisten durante por lo menos 15 años. La inmunidad del tracto digestivo es relativa. En caso de una nueva exposición al virus, los títulos elevados de anticuerpos IgA previenen su implantación o se asocian a una excreción muy transitoria de pequeñas cantidades de virus. Ante títulos bajos de anticuerpos IgA, se observa una replicación orofaríngea más amplia del virus y una excreción más prolongada. Se ha demostrado una inhibición similar de la replicación de virus por anticuerpos IgA en el intestino distal. La formación de anticuerpos IgA específicos por parte del intestino bajo parece depender de tejidos inmunocompetentes locales, no de la faringe. Se encuentran anticuerpos frente a EV en el calostro y en la leche de mujeres inmunes, lo que puede interferir en la replicación del virus cuando lactantes alimentados al pecho reciben la vacuna oral de la poliomielitis, impidiendo que la vacuna induzca la respuesta esperada. También se considera que la adquisición pasiva de anticuerpos rinos por vía transplacentaria ejerce un posible papel modificador en la fase precoz del período de la lactancia, dado que previenen la infección o permiten una infección subclínica, pero inmunizante.

Cuadro 6.9.3. Espectro clínico de las infecciones por enterovirus

	<i>Virus Coxsackie Grupo A</i>	<i>Virus Coxsackie Grupo B</i>	<i>Virus ECHO</i>	<i>Nuevos enterovirus</i>
Enfermedades asociadas a muchos enterovirus	Infección asintomática Enfermedad febril con o sin síntomas respiratorios Meningitis aséptica Encefalitis Parálisis Exantemas	Infección asintomática Enfermedad febril con o sin síntomas respiratorios Meningitis aséptica Encefalitis Parálisis Exantemas	Infección asintomática Enfermedad febril con o sin síntomas respiratorios Meningitis aséptica Encefalitis Parálisis Exantemas	Infección asintomática Enfermedad febril con o sin síntomas respiratorios Meningitis aséptica Encefalitis Parálisis
Enfermedades más características de determinados grupos o serotipos	Herpangina Enfermedad boca-mano-pie Faringitis linfonodular Conjuntivitis epidémica	Pleurodinia Pericarditis Miocarditis Enfermedad generalizada del RN	Enfermedad generalizada del RN Diarrea neonatal Meningoencefalitis crónica en pacientes con agammaglobulinemia	Enfermedad boca-mano-pie Conjuntivitis hemorrágica aguda Miopatía
Papel etiológico indefinido o dudoso	Diarrea Síndrome hemolítico-urémico Miositis Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Reye Síndrome mononucleósico Linfocitosis infecciosa	Diarrea Miositis Diabetes mellitus Síndrome hemolítico-urémico Síndrome mononucleósico Síndrome de Reye	Diarrea Síndrome hemolítico-urémico Síndrome de Reye Miositis Síndrome de Guillain-Barré Linfocitosis infecciosa	

La aparición de anticuerpos IgM e IgG en el suero tiene lugar de 1 a 3 días después del comienzo de una infección. Durante el primer mes predominan los anticuerpos IgM y desaparecen de 2 a 3 meses después. Los anticuerpos IgG son, sobre todo, de los subtipos IgG1 e IgG3. La respuesta de anticuerpos IgA en suero, detectable entre las 2 y 6 semanas, en general es baja y no está presente en todos los casos. Los anticuerpos IgG neutralizantes persisten de por vida. Los *anticuerpos humorales* parecen tener un papel importante. Por ello, los pacientes con agammaglobulinemia presentan infecciones persistentes. No obstante, existen pruebas clínicas y analíticas de que estos anticuerpos, por sí solos, no son suficientes para limitar la replicación en los órganos diana, siendo los *macrófagos* un componente básico de la respuesta inmunitaria.

Manifestaciones clínicas

Los EV son responsables de una amplia variedad de enfermedades clínicas que afectan a diversos sistemas orgánicos. Es importante reiterar que ninguna enfermedad se halla exclusivamente asociada con algún serotipo específico. Ello es cierto incluso para la enfermedad parálítica, asociada con numerosos serotipos de EV diferentes de los poliovirus. Se acepta que alrededor del 90% de las infecciones por EV son asintomáticas.

INFECCIONES POR VIRUS COXSACKIE, ECHO Y NUEVOS ENTEROVIRUS

Los virus VC y ECHO comparten muchas características con los poliovirus, como su estructura, propiedades fisicoquímicas y forma de replicación. La *patogenia* y *epidemiología* de las infecciones debidas a estos virus también son similares. Al igual que con los poliovirus, más del 90% de las infecciones por VC y ECHO son asintomáticas o producen sólo enfermedades febriles indiferenciadas. Las diversas manifestaciones clínicas de las infecciones por VC y ECHO varían con la edad, sexo y estado inmunitario del huésped y con las características del serotipo responsable de la enfermedad. Algunos síndromes clínicos se asocian en gran medida, pero no de forma exclusiva, con ciertos grupos o serotipos de enterovirus. Desde la designación numérica seriada de los nuevos enterovirus a partir de 1969, se han descubierto 4 serotipos nuevos (enterovirus 68 a 71). El virus de la hepatitis A se clasificó recientemente como enterovirus 72 pero, tal como se ha comentado al principio del capítulo, este virus presenta suficientes diferencias fisicoquímicas y biológicas como para ser clasificado en un nuevo género dentro de la familia *Picornaviridae*. El enterovirus 68 aún no se ha asociado con alguna enfermedad, mientras que el 69 se ha aislado de secreciones faríngeas de lactantes con bronquiolitis y neumonía, el 70 se considera la causa principal de la conjuntivitis hemorrágica aguda y el 71, inicialmente considerado como

causante de epidemias de meningitis aséptica y encefalitis, también se ha visto asociado con la enfermedad boca-mano-pie. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes con infecciones por enterovirus 71 han presentado complicaciones del SNC más graves, en especial manifestaciones paralíticas agudas similares a las de la poliomielitis.

Cada uno de los *diversos cuadros clínicos* que produce la infección por EV tiene habitualmente una etiología muy variada. Si se relacionan estos cuadros clínicos con sus agentes etiológicos, se pueden reconocer tres categorías (Cuadro 6.9.3). En primer lugar, diversos síndromes clínicos pueden ser la expresión de la infección por muchos serotipos de enterovirus. Entre ellos se incluyen: la *infección asintomática*; el *síndrome febril*, generalmente banal que, en ocasiones, se acompaña de infección respiratoria de vías altas; la *meningitis aséptica*, en cuyo diagnóstico etiológico es preciso tener en cuenta a casi todos los serotipos de EV; las *parálisis flácidas*, menos graves y de mejor pronóstico que la poliomielitis; una amplia variedad de *exantemas*, con excepción de la enfermedad boca-mano-pie, pueden ser debidos a muchos EV. En una segunda categoría se incluirían diversas *enfermedades habitualmente características de grupos o serotipos particulares de EV*: la herpangina, la pleurodinia epidémica, la miopericarditis, las infecciones neonatales, la enfermedad boca-mano-pie, la conjuntivitis hemorrágica aguda y las infecciones por enterovirus 71. Finalmente, existe una tercera categoría de *enfermedades en las que el papel etiológico de los EV es dudoso o indefinido*: diarrea o gastroenteritis, el síndrome hemolítico-urémico, la miositis aguda, la miocardiopatía crónica, endocarditis, aortitis, hepatitis, pancreatitis, orquitis, síndrome mononucleósico, artritis aguda y linfocitosis infecciosa. Existe una amplia bibliografía sobre la hipótesis de que la diabetes de comienzo juvenil pueda estar asociada a una infección pancreática por VC B. En ratones, ciertas cepas de un picornavirus relacionado, el virus de la encefalomiocarditis, causan la destrucción específica de las células beta de los islotes de Langerhans. Dado que las infecciones humanas por VC son frecuentes, pero la diabetes de comienzo juvenil es rara, se ha postulado que la susceptibilidad de las células beta humanas a los VC se halla genéticamente determinada o que la enfermedad es causada sólo por ciertas cepas de virus. También se ha descrito la asociación de los EV con el síndrome de fatiga crónica postviral.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR NUMEROSOS SEROTIPOS DE ENTEROVIRUS

Enfermedad febril inespecífica

Es la forma de presentación más frecuente de todas las infecciones por EV diferentes a poliovirus. El comienzo de la enfermedad es habitualmente brusco y sin pródomos. Es más frecuente a finales de verano y principios de otoño. En los lactantes se caracteriza por la aparición

repentina de un cuadro clínico de malestar, irritabilidad y fiebre de hasta 39,5–40 °C que presenta una duración de 2 a 5 días. En los niños de mayor edad se suele observar, además, la presencia de cefalea y mialgias. En ocasiones puede observarse un patrón bifásico de los síntomas, con fiebre inicial durante 1 ó 2 días seguido de 2 ó 3 días de temperatura normal y reaparición de la fiebre durante otros 2 a 4 días. Se pueden observar síntomas inespecíficos adicionales del tracto respiratorio como faringitis así como síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso y deposiciones discretamente diarreicas. Los hallazgos de la exploración clínica no son destacables, pero puede observarse una discreta conjuntivitis, linfadenitis cervical o eritema faríngeo.

Enfermedad respiratoria aguda

Procesos febriles indiferenciados causados por muchos serotipos de EV, a veces se acompañan de síntomas de infección aguda de vías respiratorias altas como odinofagia y, en ocasiones, tos y coriza, e incluso se han descrito brotes epidémicos en escuelas y otras comunidades infantiles. No son clínicamente diferenciables de procesos similares causados por otros agentes víricos, como rinovirus, virus parainfluenza, adenovirus y *Mycoplasma pneumoniae*, a menos que se acompañen de meningitis aséptica, exantemas u otros hallazgos clínicos sugestivos de una infección por EV. Parece ser que algunos VC y ECHO pueden ser capaces de causar una enfermedad respiratoria de vías bajas (bronquitis espástica y exudativa, bronquiolitis), pero ello no está claramente establecido y en el momento presente deben ser considerados como causas raras de neumonía no bacteriana. Los VC A21 y A24 producen una enfermedad semejante al resfriado común que quizás se diferencia por una mayor incidencia de fiebre. Entre los virus ECHO, el tipo 11 es el causante más frecuente de enfermedad respiratoria, aunque ello también puede ser debido a los tipos 4, 8, 9, 20, 22 y 25. El virus ECHO 11 produce odinofagia, coriza, tos y, alguna vez, fiebre. También se ha aislado en cuadros de laringitis aguda estenosante (crup). Los VC B se han asociado en lactantes y niños a una amplia variedad de enfermedades respiratorias entre las que se incluyen cuadros de coriza, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía.

Meningitis aséptica aguda

Hay numerosas causas de meningitis aséptica, pero los EV son la principal causa, siendo responsables de más del 90% de los casos en los que se identifica un agente etiológico, sobre todo en poblaciones en las que la amplia utilización de la vacuna triple vírica ha provocado una práctica desaparición de la parotiditis y, por tanto, de la meningitis urliana. Puede aparecer en forma de epidemias o de casos aislados y, en general, es más frecuente en niños que en adultos. Aunque se han asociado a meningitis muchos serotipos de EV, los más frecuentemente implicados son los VC B2 a B5 y los ECHO 4, 6, 9, 11, 16 y 30.

Cuadro clínico. Permite a veces su diferenciación de otras meningitis virales (véase cap. 23.8). El cuadro clínico observado en las meningitis por EV varía con la edad del huésped y el estado inmunitario del mismo. Los lactantes menores de 3 meses de edad presentan las tasas más elevadas de meningitis aséptica clínicamente reconocida, probablemente debido en parte a que en la evaluación de estos niños habitualmente se realiza una punción lumbar ante la presencia de fiebre elevada. Sólo una minoría de estos lactantes presentan manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad neurológica.

En los niños de mayor edad, se observa una amplia variedad clínica. El comienzo puede ser progresivo o brusco y el paciente típico presenta unos breves pródromos de fiebre y escalofríos. Prácticamente, todos los pacientes presentan fiebre de 38 a 40 °C y puede observarse una discreta faringitis. Es frecuente la aparición de un exantema; el 30 a 50% de los pacientes con una meningitis aséptica por ECHO 9 presentan un exantema, habitualmente petequial, que puede sugerir la presencia de una meningococemia. A excepción de la presencia concomitante de exantema, herpangina, pleurodinia o miocarditis, no existen otros signos que ayuden a la identificación de la causa de un caso esporádico de meningitis aséptica. La rigidez de nuca se suele observar en más de la mitad de los pacientes afectados, especialmente en los de más de 1 ó 2 años de edad. Se suelen observar espasmos o rigideces musculares de intensidad

variable y los signos de Kernig y Brudzinski aparecen en menos de la mitad de los casos. Los reflejos tendinosos profundos son, habitualmente, normales. La cefalea es frecuente. La temperatura se normaliza en 4 a 6 días y la afectación neurológica desaparece en 1 a 2 semanas. En ocasiones puede observarse un patrón bifásico de la enfermedad que consiste en un período inicial de fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y dolores musculares de unos pocos días de duración seguidos de una recuperación general para, posteriormente, volver a aparecer los mismos síntomas con una afectación neurológica más profunda.

Diagnóstico. El diagnóstico depende del examen del LCR. El aspecto es claro y el recuento de células suele oscilar entre 10 y 500/mm³ pero, en ocasiones, puede superar los 1.000/mm³. Inicialmente, se observa una proporción incrementada de neutrófilos pero en 24 a 48 horas aparece un predominio de linfocitos. En general, la concentración de glucosa en el LCR es normal y la concentración de proteínas es normal o discretamente elevada. El diagnóstico de seguridad sólo es posible mediante el aislamiento del virus a partir del cultivo del LCR o de las heces. El cultivo celular sigue siendo el método más ampliamente disponible y proporciona un aislamiento que posteriormente puede ser serotipado para fines clínicos o epidemiológicos. No obstante, el cultivo requiere múltiples líneas celulares; es una técnica muy laboriosa y precisa de 3 a 7 días para conseguir el aislamiento del virus. La introducción de la amplificación genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mejorado la velocidad y sensibilidad de la detección de los EV en el LCR. La sensibilidad de la PCR oscila de un 66 a más de un 90%. Las pruebas serológicas habituales con elevación del título de anticuerpos específicos también pueden ser de ayuda.

Evolución y pronóstico. El curso clínico habitualmente es benigno, pero en el 5 a 10% de los pacientes puede observarse, en el curso precoz de la enfermedad, alguna complicación como convulsiones febriles, crisis convulsivas complejas, letargia, coma, trastornos del movimiento o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El pronóstico es bueno; estudios recientes han demostrado que no existen secuelas neurológicas o intelectuales a largo plazo de esta enfermedad en los niños mayores. Aunque algunos investigadores han sugerido que los niños de menos de un año de edad que presentan una meningitis por EV pueden desarrollar secuelas neurológicas permanentes, los estudios basados en métodos más rigurosos indican que el pronóstico a largo plazo en estos niños más pequeños también es excelente.

Encefalitis

Es una manifestación conocida, pero más bien poco frecuente, de la infección del sistema nervioso central por VC y virus ECHO. A menudo, en el curso de una meningitis aséptica, aparecen síntomas de encefalitis. En algunas ocasiones, estos síntomas aparecen durante el curso de una meningitis aséptica. En algunas raras ocasiones se observa una encefalitis sin que se hallen presentes síntomas de afectación meníngea. Los EV, incluyendo los poliovirus, son responsables de sólo un 10 a 20% de todos los casos de encefalitis vírica. En general, el pronóstico de este tipo de encefalitis es bueno, pero en ocasiones se han comunicado casos mortales. Numerosos serotipos han sido implicados como causa de encefalitis; los observados con mayor frecuencia son los VC A9, B2 y B5 y los virus ECHO tipos 6 y 9 (para más datos, véase el cap. 23.8). Los hallazgos en el LCR son similares a los observados en la meningitis aséptica. Las anomalías observadas en el EEG habitualmente son un reflejo de la extensión y gravedad de la afectación cerebral. Más allá del período neonatal, la mayor parte de los pacientes con una encefalitis por VC o ECHO se recuperan de forma completa pero, en alguna rara ocasión, pueden aparecer secuelas neurológicas estáticas e incluso la muerte.

Enfermedad paralítica

Está bien demostrado que la afectación del SNC por VC y ECHO puede acompañarse de un cuadro de parálisis motora flácida transitoria, que es indiferenciable de la poliomieltitis. Los enterovirus implicados con mayor frecuencia han sido los VC A7, A9 y B1 a B5 y los virus ECHO tipos 6 y 9. Más raramente, se han implicado otros VC y ECHO. Las manifestaciones clínicas son más leves y de menor duración que las de

la poliomielitis. Es más frecuente observar una debilidad muscular que una parálisis y las paresias no son, habitualmente, permanentes. La afectación de los pares craneales puede producir, en ocasiones, una parálisis oculomotora unilateral completa. En muy raras ocasiones se ha comunicado algún caso de afectación bulbar mortal. En un pequeño número de pacientes se ha descrito síndrome de Guillain-Barré asociado a los serotipos VC A2, A5 y A9 y con los serotipos ECHO 6 y 22.

El EV 71, el serotipo humano más recientemente descubierto, puede ser responsable de lesiones del SNC, pero su mayor interés radica en ser el primer EV diferente a poliovirus capaz de causar *enfermedad parálitica epidémica*. Durante epidemias de infección por EV 71, se han observado pacientes con la típica enfermedad boca-mano-pie o una meningitis aséptica y en un 21% de los casos de meningitis aséptica por EV 71 aparece un síndrome paralítico agudo indiferenciable de la poliomielitis. Éste tiende a aparecer rápidamente, a menudo en el curso de 10 a 30 horas después del comienzo de los síntomas. Aproximadamente, la mitad de estos casos presentan signos evidentes de encefalitis o afectación de pares craneales. La mortalidad llega a ser de un 30% para los pacientes con enfermedad paralítica y de un 65% si hay afectación bulbar.

Exantemas inespecíficos

En los países con una elevada tasa de inmunización frente al sarampión y la rubéola, los EV diferentes a poliovirus son una destacada causa de exantemas en los niños, especialmente durante los meses de verano y otoño. Los VC y ECHO causan una variedad de exantemas que, algunas veces, se asocian con enanemas. Con excepción de la enfermedad boca-mano-pie, estos exantemas no son suficientemente característicos como para permitir un diagnóstico etiológico exclusivamente sobre bases clínicas (véanse caps. 6.1 y 6.2). El diagnóstico de exantemas por enterovirus se basa en el aislamiento a partir de vesículas, sangre, heces o secreciones faríngeas.

Pueden ser clasificados de acuerdo con el tipo de exantema en: 1) rubeoliformes o morbiliformes, 2) roseoliformes, 3) vesiculares y 4) petequiales:

Exantemas rubeoliformes o morbiliformes. Se caracterizan por la aparición de lesiones maculopapulares finas y rosadas que se blanquean a la presión y que se parecen a las de la rubéola. Suelen observarse en forma de epidemias estivales y son una manifestación frecuente de la infección por virus ECHO. Se han observado elevadas tasas de ataque por el virus ECHO 9, el serotipo más frecuentemente asociado con los exantemas rubeoliformes. En este caso, el exantema aparece de forma característica con fiebre, se inicia en la cara y posteriormente se disemina al cuello, tórax y extremidades. Habitualmente se observa la presencia de innumerables máculas y pápulas rosadas y tenues de un diámetro de 1 a 3 mm que no presentan prurito ni descamación. En contraste con la rubéola, no se observa la presencia de adenopatías cervicales posteriores. Otros serotipos asociados a un exantema rubeoliforme o morbiliforme incluyen los ECHO 2, 4, 11, 19 y 25 y el VC A9.

Exantemas roseoliformes. Estos exantemas por EV no se caracterizan por su aspecto sino más bien por su cronología. Como en el exantema súbito (roséola) la erupción no aparece hasta la desaparición de la fiebre. El prototipo es el *exantema de Boston*, causado por virus ECHO 16. La edad media de los pacientes afectados es de 3 años. La mayor parte de estos niños se hallan discretamente enfermos con febrícula y una faringitis. La fiebre viene a durar de 24 a 36 horas y luego desaparece al mismo tiempo que aparecen unas máculas y pápulas discretas de color salmón, que no presentan prurito y que tienen un diámetro aproximado de 1 cm, en la cara y parte superior del tórax. El exantema tiene una duración de 1 a 5 días. Otros serotipos de EV como el VC B1, el VC B5 y los ECHO 11 y 25, también se han asociado a una enfermedad semejante a la roséola.

Exantemas herpetiformes. La entidad más característica asociada a este tipo es la *enfermedad boca-mano-pie*, que se expone más adelante con mayor detalle. Otros exantemas herpetiformes en forma de erupciones vesiculares generalizadas pueden ser causados por el VC A9 y el virus ECHO 11. Las lesiones son similares a las de la enfermedad boca-

mano-pie, pero aparecen en forma agrupada en la cabeza, tronco y extremidades. A diferencia de las lesiones de la varicela, las vesículas no evolucionan a pústulas y costras.

Exantemas petequiales. Se han descrito asociados a la infección por el virus ECHO 9 y el VC A9. Cuando estos exantemas tienen un componente hemorrágico, la enfermedad es fácilmente confundida con una sepsis meningocócica, sobre todo si existe una meningitis aséptica. En algunas ocasiones, las erupciones cutáneas de la infección por el VC A9 presentan una naturaleza urticarial.

ENFERMEDADES CARACTERÍSTICAS DE DETERMINADOS GRUPOS O SEROTIPOS

Herpangina

Habitualmente se observa en forma de brotes estivales que afectan a niños de 3 a 10 años de edad y, menos frecuentemente, a adolescentes y adultos jóvenes. Es debida a varios tipos de VC del grupo A (tipos 1-10, 16 y 22) y, con mucha menor frecuencia, por los VC B (tipos 1-5) y virus ECHO (tipos 3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30).

Cuadro clínico. Comienza con la brusca aparición de fiebre elevada (de 37,7 a 40,5 °C), disfagia, cefaleas, vómitos y dolor abdominal. La odinofagia y la disfagia son los síntomas más prominentes y preceden a la aparición del enantema en varias horas a un día. La inspección de la garganta revela la presencia de un eritema y leve exudado en las amígdalas, lo cual lleva al diagnóstico de faringitis o amigdalitis si el *enantema* pasa desapercibido. Éste consiste inicialmente en pequeñas máculas que, en el curso de 24 horas, evolucionan a pápulas eritematosas de 2 a 4 mm de diámetro que se vesiculan y ulceran centralmente. Son vesículas blancas rodeadas de un halo rojo, en número de 5 a 15, localizadas en los pilares anteriores, velo del paladar y úvula. La fiebre desaparece en 2 a 4 días, pero las úlceras pueden persistir hasta una semana. El paciente sólo requiere *tratamiento sintomático*.

Faringitis linfonodular aguda. Se ha descrito como variante del síndrome anterior y es debida a una infección por VC A10. Junto a la presencia de fiebre y odinofagia, se observa la aparición de unos pequeños nódulos blanco amarillentos localizados en la úvula, pilares anteriores y pared posterior de la faringe; estos elementos se diferencian de las lesiones de la herpangina, porque no están constituidos por vesículas y, en consecuencia, no se ulceran. La fiebre dura muy pocos días, pero la evolución de los nódulos puede prolongarse durante más de una semana.

Diagnóstico diferencial. La herpangina se confunde más frecuentemente con la amigdalitis bacteriana u otras faringitis de causa vírica, pero en estos casos no aparecen lesiones vesiculares. Las características clínicas de la herpangina sirven para diferenciarla de la *gingivostomatitis herpética* (véase cap 6.3). La *estomatitis aftosa* se caracteriza por lesiones ulcerativas más grandes localizadas en los labios, lengua y mucosa bucal. Es frecuente la existencia de múltiples recidivas y la enfermedad habitualmente aparece en niños mayores, adolescentes y adultos.

Pleurodinia epidémica

También se conoce como "mialgia epidémica" o "enfermedad de Bornholm". Los VC del grupo B son su causa más importante. En algunas raras ocasiones también se han implicado los virus ECHO 1, 6, 9, 16 y 19 y los VC A4, A6, A9 y A10. Es una enfermedad muscular y no de la pleura o peritoneo. Aunque es probable que sea el resultado de la invasión vírica directa de los músculos después de la viremia, no existen pruebas virológicas evidentes que avalen esta hipótesis.

Cuadro clínico. Comienza bruscamente con fiebre y escalofríos. Puede haber odinofagia y cefaleas, pero no tos ni síntomas catarrales. Rápidamente aparecen *dolores torácicos agudos*, lancinantes, localizados en la parte inferior de la pared del tórax y parte superior del abdomen, en paroxismos de corta duración que se repiten con frecuencia. El dolor es superficial y se exagera con la tos e incluso con la respira-

ción. La palpación del tórax es dolorosa. La fiebre es muy variable en su intensidad y duración. La enfermedad habitualmente dura de 4 a 6 días, pero frecuentemente se observa un patrón bifásico, con posibles recidivas varias semanas después del episodio inicial. En ocasiones, la pleurodinia se ha visto excepcionalmente asociada con una pericarditis de curso benigno, meningitis aséptica y orquitis.

Diagnóstico. El dolor torácico puede hacer pensar en una neumonía, infarto pulmonar, isquemia miocárdica y fase preeruptiva del herpes zoster y el dolor abdominal en diversas causas de abdomen agudo. La auscultación normal del tórax, junto con el carácter espasmódico y recidivante del dolor, son útiles para excluir la presencia de una neumonía. También es útil una radiografía de tórax que será normal, aunque en alguna rara ocasión puede observarse un derrame pleural. El recuento de leucocitos y la fórmula leucocitaria son, habitualmente, normales. El diagnóstico se confirma por el aislamiento de un VC B de las heces o lavados faríngeos o por la demostración de un aumento del título de anticuerpos en muestras de suero de fase aguda y de convalecencia.

Tratamiento y pronóstico. En la mayor parte de los casos la administración de analgésicos y la aplicación de calor en los músculos afectados son las medidas útiles para aliviar el dolor. En contraste con muchos otros síndromes debidos a EV, la pleurodinia es más frecuente en niños mayores y adolescentes.

Miocarditis y pericarditis

En raras ocasiones, los EV afectan al pericardio de forma exclusiva ya que, habitualmente, también se halla afectado el miocardio; por este motivo, hay autores que utilizan el término miopericarditis por considerar que describe mejor la afectación cardíaca causada por estos virus. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, a menudo predominan los signos de miocarditis o de pericarditis. En los niños mayores y adultos, la gravedad de la miopericarditis oscila de una afectación cardíaca asintomática a una enfermedad fulminante con insuficiencia cardíaca intratable y muerte. La miocarditis, que aparece asociada a la enfermedad generalizada del RN por EV, se comenta en el apartado sobre la infección neonatal.

El principal agente etiológico son todos los serotipos de VC B, sobre todo los tipos B2 a B5, aunque también se han asociado los VC A4 y A16 y los virus ECHO 9 y 22. Se admite que estos virus llegan al corazón durante la viremia que sigue a la replicación en el tracto digestivo o aparato respiratorio. La replicación de los virus se produciría en las miofibrillas, dando como resultado una necrosis y, más tarde, una infiltración focal por células inflamatorias, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, plasmocitos y macrófagos con persistencia de la respuesta inflamatoria crónica cuando ya no hay virus replicándose en el corazón. La curación se acompaña de un grado variable de fibrosis intersticial y signos evidentes de pérdida de miofibrillas.

Cuadro clínico. La miocarditis debida a EV tiene una especial predilección por adolescentes y adultos jóvenes físicamente activos. La incidencia en los varones es casi el doble que la observada en mujeres. En dos tercios de los casos, se observa una enfermedad del tracto respiratorio superior en el curso de los 7 a 14 días antes. En un 60 a 90% de los casos, los síntomas más frecuentes incluyen disnea, dolor torácico, fiebre y malestar. Habitualmente, el dolor en el área precordial es débil, pero puede asemejarse al de la angina de pecho o ser agudo, pleurítico y agravado por la reclinación cuando se halla presente una pericarditis. En el 35 al 80% de los casos se ausculta un roce pericárdico, a menudo transitorio. En cerca del 50% de los casos se observa un aumento de la silueta cardíaca en las radiografías de tórax, lo cual puede ser debido a la presencia de un derrame pericárdico o bien a una dilatación cardíaca. En un 20% de los casos hay ritmo de galope y otros signos de insuficiencia cardíaca.

De forma constante se detectan anomalías del ECG. Ante una pericarditis o una discreta miocarditis, consisten en elevaciones del segmento ST y alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T. La presencia de una afectación más grave puede inducir el desarrollo de ondas Q, taquiarritmias ventriculares y todos los grados de bloqueo cardíaco.

La ecocardiografía puede confirmar la presencia de una dilatación ventricular aguda o una disminución de la fracción de eyección. Los niveles de las enzimas miocárdicas se hallan frecuentemente elevados. En algunas ocasiones, pueden observarse otras manifestaciones clínicas de enfermedad sistémica por EV incluyendo meningitis aséptica, pleurodinia, hepatitis y orquitis.

Diagnóstico. Aunque en numerosas ocasiones se han aislado VC a partir del líquido pericárdico o músculo cardíaco en el momento de la autopsia o por biopsias, en la práctica estas muestras se hallan raramente disponibles. Ante la ausencia de identificación del virus en el tejido cardíaco, el diagnóstico etiológico se basa en la recuperación del agente en la orofaringe o en las heces o en pruebas serológicas.

Tratamiento y pronóstico. El tratamiento de soporte incluye el cuidado del dolor pericárdico, el derrame pericárdico, las arritmias y la insuficiencia cardíaca. Se recomienda el reposo en cama durante la fase aguda de la enfermedad. La globulina gamma intravenosa puede tener efectos inmunomoduladores beneficiosos. Se ha recomendado el tratamiento inmunodepresor con corticoides, a veces asociados a otros agentes inmunodepresores, pero la observación de efectos adversos en lugar de beneficiosos han llevado a desaconsejarlo. Muchos niños y adultos se recuperan sin problemas. La tasa de mortalidad es de sólo un 0 a 4%. La persistencia de alteraciones ECG, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva crónica indica que algunas veces se produce una lesión miocárdica permanente. Estas anomalías pueden llevar al desarrollo de una miocardiopatía dilatada. Se ha observado la aparición de una pericarditis constrictiva después de intervalos de 5 semanas a un año.

Enfermedad boca-mano-pie

Probablemente más frecuente de lo que parece, la propia benignidad de la enfermedad y el desconocimiento de la misma hacen que muchas veces pase desapercibida. Inicialmente se atribuyó su etiología al VC A16 pero más tarde se observó que, de forma ocasional, se ha visto asociada a los VC A5, A7, A9, A10, B2 y B5 y algunos serotipos de virus ECHO. Recientemente también se ha asociado con el enterovirus 71. También ha recibido el nombre de estomatitis vesicular con exantema. Predomina en niños menores de 5 años de edad, aunque puede observarse a todas las edades. El contagio tiene lugar por vía oral y a veces se detectan pequeñas epidemias.

Cuadro clínico. Incluye odinofagia, dolor bucal con negativa a comer, fiebre de 38 a 39 °C, que dura 1 ó 2 días e, invariablemente, un *enatema bucal vesicular*. Está constituido por elementos de un diámetro de 1 a 3 mm, localizados en cualquier punto de la cavidad bucal respetando la faringe. Las vesículas, cuyo número no suele ser superior a 6, se ulceran rápidamente, pero producen menos molestias que otras úlceras. En un 75% de los casos se asocia un *exantema* en forma de vesículas que asientan sobre una base maculopapulosa, son redondeadas u ovoides, miden de 1 a 5 mm, no son pruriginosas y su número es muy variable, de 1 a 10 en cada extremidad; se distribuye de forma periférica; las lesiones se localizan siempre en las manos y los pies, en las superficies extensoras o palmas y plantas pero en ocasiones pueden aparecer, además, en los codos y rodillas y, excepcionalmente, en otros puntos. Las lesiones cutáneas desaparecen en una a dos semanas sin dejar cicatriz. En algunas ocasiones puede observarse la presencia de adenopatías laterocervicales y, más raramente, conjuntivitis, otitis y bronquitis. Su *pronóstico* es benigno; de forma excepcional se ha descrito su asociación con una encefalitis o miocarditis por VC de evolución fatal.

Diagnóstico. Es fácil por sus características clínicas; las lesiones vesiculares cutáneas se asemejan a las causadas por el virus herpes simple o el virus varicelazoster. Los pacientes afectados de la enfermedad boca-mano-pie presentan, de forma invariable, lesiones en la mucosa oral. En contraste, las lesiones orales son menos frecuentes en los pacientes con varicela y sus lesiones cutáneas son más extensas. En los pacientes con gingivoestomatitis herpética se observa una mayor afectación del estado general y las lesiones se hallan comúnmente limitadas a la cavidad oral y no afectan a las extremidades. El enatema de la herpangina

se localiza más posteriormente. Se ha comunicado que el VC A9 y el virus ECHO 11 causan exantemas vesiculares generalizados principalmente en pacientes adultos inmunocomprometidos. El exantema asociado con el VC A9 presenta unas lesiones similares a las observadas en la enfermedad boca-mano-pie, pero aparecen en grupos en la cabeza, tronco y extremidades. A diferencia de la varicela, las lesiones no progresan a pústulas y costras.

Infecciones del recién nacido

El neonato es sensible a las infecciones por VC y ECHO (véase cap. 2.24). Aunque diversos tipos de EV pueden causar en este período los mismos síndromes clínicos limitados, como meningitis aséptica, exantemas o enfermedad boca-mano-pie, algunos serotipos son capaces de producir una enfermedad fulminante que a menudo puede ser mortal. Los EV más frecuentemente asociados a las infecciones sistémicas que ponen en peligro la vida de estos RN son los serotipos 2 a 5 de los VC del grupo B y el ECHO 11. También se ha informado sobre casos raros de enfermedad grave neonatal asociada a los VC A3, A9 y A16. La mayor parte de las infecciones neonatales por EV son adquiridas directamente de la madre (transmisión vertical), pero también pueden ser adquiridas de forma horizontal, habiéndose descrito numerosas epidemias nosocomiales. Dentro de las unidades de neonatología, se acepta la posible diseminación de la infección de un RN a otro a través de las manos del personal involucrado en actividades que requieren un estrecho contacto con el paciente.

Aproximadamente, el 60 a 70% de las mujeres que dan a luz a RN infectados presentan una enfermedad febril en el curso de la última semana de la gestación. Aunque la mayor parte de las infecciones por EV transmitidas de forma vertical probablemente son adquiridas durante el parto, algunos RN se han podido infectar antes del mismo. La evolución de la infección neonatal se halla influenciada por la presencia o ausencia de anticuerpos maternos específicos frente al serotipo de EV implicado, adquiridos de forma pasiva.

Cuadro clínico. En la mayor parte de las infecciones neonatales graves por EV, los síntomas aparecen entre los 3 y 7 días de edad. Los varones y los RN pretérmino parecen estar más expuestos. Los síntomas precoces son, generalmente, discretos e inespecíficos e incluyen apatía, anorexia y distrés respiratorio transitorio. Puede observarse o no la presencia de fiebre. En una tercera parte de los casos se observa una enfermedad bifásica con un período de 1 a 7 días de aparente bienestar entre los síntomas iniciales y la aparición de manifestaciones clínicas más graves.

La infección neonatal generalizada por EV suele presentarse en forma de uno de dos síndromes característicos, miocarditis o bien hepatitis fulminante. De forma característica, la *miocarditis neonatal*, que a menudo se acompaña de encefalitis y algunas veces por hepatitis, es una manifestación típica de la infección por los VC del grupo B y, menos a menudo, por el virus ECHO 11. Los signos de miocarditis neonatal incluyen la rápida aparición de insuficiencia cardíaca, distrés respiratorio, taquicardia a menudo superior a 200 latidos/minuto, cardiomegalia, soplos sistólicos y demostración ECG de lesión miocárdica y arritmias. La experiencia acumulada indica que, en la actualidad, la mortalidad es inferior al 50%.

La *hepatitis fulminante* se inicia con un cuadro de letargia, rechazo del alimento e ictericia progresiva y, en el curso de 1 a 2 días aparece hipotensión, hemorragias profusas y fallo multiorgánico. Las transaminasas hepáticas aumentan rápidamente y se observa una notable trombocitopenia con signos de CID. La trombocitopenia es generalmente profunda; la observación de una notable prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina es indicativa de un profundo fallo hepático. La mortalidad supera el 50% de los casos. El virus ECHO 11 es el responsable de la mayor parte de los casos, aunque se han observado casos bien documentados de hepatitis grave neonatal asociados a los serotipos 4, 6, 7, 9, 12, 14, 19, 20, 21 y 31 de los virus ECHO.

Se han comunicado varios casos de *neumonía* por EV en los primeros días de vida, todos ellos mortales. Los virus implicados han sido los serotipos 6, 9 y 11 de los virus ECHO y el serotipo 3 de los VC del grupo A.

El *diagnóstico* de la infección neonatal por EV se hace mediante la detección de ARN vírico con la técnica de la PCR o por el aislamiento en cultivo celular en secreciones faríngeas, heces y orina; a menudo, el virus se aísla de la sangre, LCR, líquido ascítico y múltiples tejidos obte-

nidos por biopsia o necropsia. Cuando se sospecha la presencia de un serotipo específico, también es posible el diagnóstico mediante pruebas serológicas.

El resultado de la infección neonatal por EV depende de la virulencia del serotipo implicado, la forma de transmisión y la presencia o ausencia de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva. Los anticuerpos IgG transferidos por la madre no previenen la infección, pero parecen proteger al RN frente al desarrollo de una enfermedad grave. En cuanto a la posibilidad de *malformaciones congénitas*, ha podido relacionarse la infección materna durante el primer trimestre por VC B4 con defectos urogenitales, los B3 y B4 con cardiopatía congénita y el A9 con otras anomalías diferentes.

Conjuntivitis hemorrágica aguda

Se caracteriza por la aparición repentina de dolor ocular intenso, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo, hemorragias subconjuntivales y visión borrosa, que, en general, remiten de forma espontánea en el curso de una semana. En ocasiones se observa la presencia de adenopatías preauriculares. Predomina en adultos jóvenes, pero también se ha descrito en niños. Es frecuente una infección bacteriana secundaria. Habitualmente no hay síntomas sistémicos. Inicialmente, se atribuyó al EV 70, pero posteriormente se observó que el VC A24 puede causar un cuadro similar. Su transmisión principal es a partir de los dedos de las manos o fómites directamente a los ojos más que por secreciones respiratorias o contaminación fecal. La enfermedad es altamente contagiosa y se disemina con rapidez. En casos graves, la queratitis puede persistir durante varias semanas, pero casi nunca deja cicatrización permanente.

Diagnóstico. Puede realizarse mediante el aislamiento de EV70 o VC A24 en frotis o material de raspado de la conjuntiva durante los 3 primeros días de enfermedad. Puede demostrarse un aumento de los títulos de anticuerpos en suero.

Tratamiento. Es sintomático. No están indicados los antibióticos a menos de que exista una sobreinfección bacteriana.

Infecciones crónicas en pacientes inmunocomprometidos

Los EV causan infecciones persistentes y, en algunas ocasiones, mortales del SNC, tracto digestivo y músculo esquelético en pacientes con defectos hereditarios o adquiridos de la función de las células B. La mayor parte de los casos se han descrito en niños con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave. También se han observado infecciones crónicas en receptores de un trasplante de médula ósea. La infección persistente del músculo esquelético causa un *síndrome semejante a la dermatomiositis* en más de la mitad de estos pacientes y muchos de ellos también presentan una hepatitis crónica. La mayor parte de estas infecciones se han asociado a los virus ECHO, pero también se han observado casos individuales debidos a VC de los tipos A4, A11, A15, B2 y B3.

Meningoencefalitis crónica. Es el síndrome clínico más frecuente en este grupo de pacientes; se presenta de forma insidiosa con cefalea, letargia, discreto meningismo, disfunción motora o convulsiones. Esta sintomatología puede fluctuar en intensidad, desaparecer o progresar lentamente. Es característica la observación de una pleocitosis del LCR y una elevada proteinorraquia. El pronóstico es, generalmente, malo. La utilización de inmunoglobulina intravenosa ha presentado resultados contradictorios e inconsistentes. Algunos pacientes han presentado una mejoría clínica cuando la inmunoglobulina ha sido administrada directamente al interior de los ventrículos.

ENFERMEDADES EN LAS QUE EL PAPEL ETIOLÓGICO DE LOS ENTEROVIRUS ES INDEFINIDO O DUDOSO

Frecuentemente se ha citado que los VC y ECHO son causa de *diarrea no bacteriana* y GEA, posiblemente por su replicación en el intestino delgado. Existen pruebas de que ciertos virus ECHO, especialmente los tipos

11, 14 y 18, en ocasiones han sido responsables de diarrea epidémica en lactantes de corta edad. Muchos de estos estudios se realizaron antes del descubrimiento de la *Escherichia coli* toxigénica, los rotavirus, los adenovirus entéricos y los calicivirus. A la vista de estos nuevos conocimientos, se precisan investigaciones epidemiológicas adicionales. El *síndrome hemolítico-urémico* ha sido temporalmente asociado con los VC A4, B2 y B4 y con el virus ECHO 22. No obstante, esta correlación etiológica es poco probable a la luz de los conocimientos sobre el papel de la infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica. Frecuentemente se observan mialgias en numerosas enterovirosis, a veces muy llamativas, pero interesa más la posibilidad de un cuadro clínico más intenso de auténtica *miositis*, a veces similar a la dermatomiositis. Sus características clínicas incluyen la presencia de fiebre, escalofríos, debilidad, hipotonía, dolorimiento y edema de los grupos musculares afectados. A menudo se observa mioglobinemia, mioglobinuria y una concentración elevada de creatinfosfocinasa. La mayor parte de los pacientes comunicados se han recuperado rápidamente. En ocasiones, se asocia artritis.

La *hepatitis y pancreatitis* se han relacionado con infecciones por EV, pero no se ha podido establecer una asociación etiológica. La *linfadenitis* por VC A de localización cervical cursa con un cuadro clínico semejante al de otras adenopatías virales inespecíficas (véase cap. 18.16). Diversos serotipos de VC B pueden ocasionar más raramente cuadros parecidos a la mononucleosis (síndrome mononucleósico), orquitis y epididimitis. Algunos casos de síndrome de Reye han sido atribuidos a diferentes cepas, tanto de VC A como B.

En el curso de los últimos años se ha acumulado un importante número de datos epidemiológicos, clínicos y experimentales, que sugieren la presencia de una correlación entre los VC del grupo B y la diabetes mellitus insulino dependiente de tipo 1.

DIAGNÓSTICO DE LAS ENTEROVIROSIS

En general, las infecciones por EV se pueden sospechar por la clínica sin la identificación ni aislamiento del EV específico, sobre todo cuando existen manifestaciones relativamente específicas, como la enfermedad boca-mano-pie o la herpangina. Otros factores que ayudan al diagnóstico de estas infecciones incluyen la estacionalidad, la presencia de una epidemia comunitaria conocida o la exposición a una enfermedad compatible con los EV. En la mayor parte de los casos el diagnóstico de laboratorio es difícil e incluye el cultivo celular, la serología y las PCR.

Aislamiento de los EV en cultivos celulares. El crecimiento en cultivo celular produce un *efecto citopático* que, cuando se presenta, permite la fundada sospecha de la presencia de EV. Con estos métodos, la detección del crecimiento vírico requiere de 4 a 8 días. Por otra parte, algunos serotipos, especialmente los VC del grupo A, crecen mal o no lo hacen en este tipo de cultivos. Los VC A se identifican con más facilidad por sus efectos patológicos en ratones lactantes, una técnica que generalmente sólo se halla disponible en laboratorios de investigación. El retraso en la disponibilidad de los resultados y la sensibilidad relativamente baja (65 a 75%) de dichos cultivos representan una limitación de su utilidad para el tratamiento de los pacientes. Por otra parte, la significación de un aislamiento a partir de una muestra de heces es escasa dada la frecuencia de la infección asintomática y la amplia circulación de estos virus en portadores asintomáticos.

Pruebas serológicas. Se encuentran con el problema de la multiplicitad de serotipos y la complejidad de la neutralización, única técnica estrictamente tipospecífica. Por otra parte, en muchos casos no se pone de manifiesto la seroconversión entre una muestra de suero de fase aguda y otra de convalecencia. Estas pruebas tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de las infecciones por los EV diferentes a poliovirus, sobre todo debido a que no es posible realizar análisis para la detección de anticuerpos frente a cada uno de los 67 serotipos de EV. En general, resulta práctico determinar sólo los títulos de anticuerpos frente al propio serotipo aislado del paciente o frente a uno o dos serotipos que se sabe que son prevalentes en la comunidad en aquel momento. El diagnóstico serológico se realiza por técnicas de fijación del complemento, ELISA IgG

y seroneutralización; se confirma infección activa al demostrar una seroconversión, lo cual se presenta en pocas ocasiones. La fijación de complemento frente a los seis tipos de VC B tiene reacciones cruzadas, por lo que el diagnóstico de tipo no es seguro aun en presencia de seroconversión. Las reacciones de ELISA IgG no aportan grandes ventajas y la seroneutralización es imposible como técnica sistemática. Recientemente se ha introducido la detección de *IgM específicas* frente a VC B (tipos 1-5) mediante un ELISA de captura. También se han desarrollado métodos similares para algunos tipos de VC A y ECHO. En el caso de los VC B, aunque se detectan reacciones cruzadas, el método permite, en muchos casos, la demostración de infección reciente en el diagnóstico de la miopericarditis y la meningitis aséptica.

Técnicas de amplificación genómica. Aprovechan el hecho de que todos los EV comparten secuencias genómicas comunes, las cuales pueden amplificarse mediante el empleo de un único conjunto de cebadores de la PCR. Las técnicas disponibles pueden proporcionar resultados en unas cinco horas. Esta metodología se ha aplicado a una variedad de muestras incluyendo LCR, suero, orina, heces y exudado conjuntival, nasofaríngeo o faríngeo. Las muestras de heces requieren métodos especiales de extracción del ARN para reducir el efecto inhibidor de la polimerasa de las heces. En Europa se halla disponible un análisis comercial RT-PCR que utiliza un sencillo sistema de detección colorimétrica. Su sensibilidad oscila de un 92 a un 100% y su especificidad, de un 97 a un 100%. Esta técnica no puede diferenciar los serotipos, lo cual aún precisa el uso de cultivos y pruebas con antisueros. No obstante, el serotipado definitivo raramente es importante desde el punto de vista clínico, pero sí lo es para la vigilancia epidemiológica.

TRATAMIENTO

Se ha desarrollado una amplia variedad de agentes antivirales e inmunomoduladores frente a EV en el laboratorio pero, por el momento, no se dispone de un tratamiento farmacológico eficaz para estas infecciones. No obstante, el *pleconaril* parecía prometedor, dado que los estudios clínicos de fase II sobre su empleo en la meningitis aséptica aportaron datos esperanzadores. Este fármaco inhibe la replicación de los EV bloqueando la adhesión de los mismos a los receptores de la célula huésped e inhibiendo la liberación de la cápside viral. Ha demostrado poseer una potente actividad frente a los EV y rinovirus y es altamente biodisponible por vía oral. Entre otros procesos en los que se ha valorado este fármaco, se incluyen infecciones neonatales graves, miocarditis, encefalitis, enfermedad paralítica y pacientes con inmunodeficiencia. Todos estos estudios no han conseguido pruebas suficientes para que la FDA aprobara su comercialización.

Inmunoglobulina. Su administración antes de la exposición a la poliomiелitis reducía el riesgo de aparición de la forma paralítica de la enfermedad. Por otra parte, dado que el aclaramiento de los EV por parte del huésped se halla mediado por anticuerpos, se ha utilizado la administración de anticuerpos exógenos en ciertas infecciones por EV. La inmunoglobulina ha sido utilizada de forma profiláctica y terapéutica en el RN y en los pacientes inmunocomprometidos. Se han comunicado informes sobre buenos resultados clínicos con la administración de plasma materno, inmunoglobulina intravenosa o la práctica de exanguinotransfusiones, frente a una amplia variedad de serotipos de EV que causan una enfermedad neonatal grave. La incidencia de una meningoencefalitis crónica y progresiva en pacientes con agammaglobulinemia ha disminuido con la utilización profiláctica de inmunoglobulina y se ha observado una estabilización o mejoría del cuadro clínico en algunos de estos pacientes durante la administración de inmunoglobulina por diversas vías incluyendo la aplicación directa al SNC. No existen pruebas de que este tipo de tratamiento sea de utilidad en otros tipos de infección por EV.

Otros agentes. Últimamente se han comunicado algunos casos puntuales de afectación neurológica grave por el EV 71 que han presentado mejorías espectaculares al recibir interferón- α . Ello sugiere un potencial beneficio terapéutico de este agente en las infecciones por EV que van

asociadas a graves manifestaciones neurológicas y apoyan posteriores investigaciones. Las estrategias farmacológicas más novedosas se enfocan al bloqueo de la replicación vírica.

PREVENCIÓN

En el contexto de una epidemia en la comunidad o ante un paciente con una enfermedad debida a EV, deben ponerse en práctica simples medidas higiénicas, como el lavado de manos y la cuidadosa eliminación o exposición a autoclave del material o ropas potencialmente contaminadas por heces. No es justificable el aislamiento de los pacientes a excepción de los RN. Las mujeres embarazadas, en especial cerca del término de la gestación, evitarán el contacto con personas sospechosas de presentar una enterovirosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Pediatr Drugs* 2004; 6: 1-10.

- Abzug MJ. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus inenigitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 335-41.

- Cherry JD. Enteroviruses: coxsackieviruses, echoviruses, and polioviruses. En: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004. p. 1984-2027.

- Cherry JD. Enterovirus and Parechovirus infections. En: Remington JS. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier 2006. p. 783-822.

- Gallart Catalá A. Enterovirosis. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 423-36 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

- Gallart Catalá A. Enterovirosis. En: Cruz M et al. *Manual de Pediatría*. Madrid: Ergon, 2003. p. 214-8.

- García Vaquero D, Merino Arribas JM, Schuffelmann Gutiérrez S et al. Meningitis por enterovirus: comparación de dos técnicas diagnósticas. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 496-501.

- Gartzonika C, Vrioni G, Levidiotou S. Evaluation of a commercially available reverse transcription-PCR enzyme immunoassay (Enterovirus Consensus kit) for the diagnosis of enterovirus central nervous system infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 131-7.

- Kawashima H, Ryou S, Nishimata S et al. Enteroviral hepatitis in children. *Pediatr Int* 2004; 46: 130-4.

- Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1904-19.

- Nigrovic LE. What's new with enteroviral infections? *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 89-94.

- Pena MJ, Bolaños M, Pérez MC et al. Importancia de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso central por enterovirus en la población pediátrica. Características clínicoepidemiológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 227-30.

- Pérez Méndez C, Oña Navarro M, Ballesteros García S et al. Meningitis por enterovirus. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en una serie de 60 niños. *An Pediatr (Barc)* 2001; 55: 11-4.

- Reina J, Ballesteros F, Ferres F et al. Características clínicas y virológicas de las infecciones respiratorias causadas por enterovirus. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56: 395-8.

- Reina J, Ballesteros F, Munar M et al. Evaluación de diferentes muestras clínicas y líneas celulares en el aislamiento de enterovirus en pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 116-9.

- Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S et al. Isolation of enterovirus strains from children with preclinical type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 156-64.

- Sawyer M. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 40-7.

- Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different european populations: results from the EPI-VIR Project. *J Med Virol* 2004; 72: 610-7.

- Webster ADB. Pleconaril - an advance in the treatment of enteroviral infection in immunocompromised patients. *J Clin Virol* 2005; 32: 1-6.

- Yin H, Berg AK, Tuvemo T et al. Enterovirus RNA found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. *Diabetes* 2002; 51: 1964-71.

6.10 Adenovirosis

E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez

Los adenovirus (ADV) fueron aislados por primera vez de tejido adenideo humano. Por ser afines al tejido linfático, se les denominó adenovirus. Son responsables de diversos procesos que afectan a casi todos los sistemas del organismo y que tienen una sintomatología común (fiebre, adenopatías, conjuntivitis, faringitis, exantema, manifestaciones respiratorias) y otra dependiendo del órgano o sistema en el que se localiza. Los niños suelen padecer infección por diversos tipos de ADV durante los primeros 5 ó 6 años de la vida. La mayoría de ellas son infecciones inaparentes, subclínicas, autolimitadas; más del 60% de los escolares presentan anticuerpos frente a diversos ADV de los denominados de tipo respiratorio, sin haber padecido síntomas. Ocasionan un 5-8% de la enfermedad respiratoria aguda de los lactantes y niños pequeños. También afectan a otros aparatos o sistemas, como se expone a continuación.

ETIOPATOGENIA

Son virus tipo ADN de tamaño intermedio que se clasifican en 6 especies de la A a la F. Actualmente se han identificado 51, todos ellos incluidos en los subgrupos A y E, a excepción de los tipos 40 y 41, que cons-

tituyen los grupos E y F. Crecen en células del riñón embrionario humano y la mayoría lo hacen en células HEP-2 y HeLa. Los tipos 40 y 41 se desarrollan en células 293, una línea de células de riñón embrionario humano en la que se han introducido diversas transformaciones por genes de ADV. Las infecciones por los distintos tipos de adenovirus se localizan en las células del epitelio de revestimiento de la mucosa del aparato respiratorio, conjuntiva y gastrointestinal. La lesión de estas barreras protectoras permiten que los virus neorreplicados pasen al torrente circulatorio y asienten en distintos tejidos del organismo; la localización depende del serotipo del adenovirus, ya que presentan tropismos tisulares específicos siendo los más frecuentes los citados en el Cuadro 6.10.1.

La lesión tisular se produce por: a) replicación del virus dentro de la célula susceptible, y b) mecanismo inmunopatológico, como la querconjuntivitis adenoviral, que se produce en ausencia de virus.

Las infecciones por ADV están extendidas por todo el mundo; son endémicas en todas las épocas del año y más frecuentes en el primer año de la vida. Pueden aparecer brotes epidémicos, que se dan con mayor frecuencia en primavera e inicio del verano. Algunos tipos pueden presentarse durante los meses de invierno. Los tipos 3 y 7 son los que con mayor

Cuadro 6.10.1. Serotipos de adenovirus según órgano o sistema

Tejido	Asiento	Serotipos
Tejido respiratorio	Frecuente	1, 2, 3, 4, 5, 7 y 21
Conjuntiva	Frecuente F. severas	3, 4, 7, 11 y 32 8 y 19
Sistema nervioso	Excepcional	1, 2, 3, 5, 6, 7, 12 y 32

frecuencia se aíslan en casos de epidemia de enfermedad respiratoria grave. Producen el 3-5% del total de las infecciones respiratorias, aunque en los niños la incidencia varía según los autores entre el 2 y el 24%. En ocasiones pueden aparecer de forma esporádica.

Afectan principalmente a *lactantes y niños menores de 5 años*, sobre todo cuando están en contacto con otros niños (guarderías, colegios, orfanatos y otros tipos de instituciones cerradas, no siendo excepcional el contagio intrahospitalario); la incidencia disminuye con la edad. Algunos RN presentan anticuerpos séricos fijadores de complemento de la madre transmitidos por la placenta. Estos anticuerpos neutralizantes, a varios tipos de los ADV conocidos, tienen acción defensiva durante los primeros meses de la vida. La infección ocasiona *formas más graves de enfermedad cuanto menor es la edad* del niño y tiene peor evolución en los RN. Con la edad aumenta la tasa de anticuerpos fijadores de complemento, al año de edad se detectan en el 44-50% de los niños.

La *propagación de la infección* se hace por las vías aérea y fecal-oral, siendo necesarios el contacto directo para que se transmita de una persona a otra. Los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 son los más contagiosos. El adenovirus tipo 7 se propaga de forma rápida y el contagio puede ser demostrado en el 80% de los niños de un centro si uno ellos presenta manifestaciones de infección o enfermedad. El *contagio* se establece por vía aérea, respiratoria, por inhalación de partículas contaminadas expulsadas al estornudar o toser, vía más frecuente en circunstancias de hacinamiento y aglomeración de personal (guarderías, campamentos). También se transmite la infección por contacto indirecto, como la conjuntivitis, lo que se favorece si la conjuntiva está inflamada por acción de los rayos solares o del cloro de las piscinas.

La *diseminación* se efectúa de forma local o por viremia (aparición de exantema maculopapuloso, morbiliforme y petequeal), afectando principalmente a las estructuras respiratorias y digestivas. Los virus asientan en el epitelio respiratorio y también en el tubo digestivo. La gravedad de las lesiones y sus secuelas están en relación con el tipo de virus. El *tipo 7 es el que produce mayores alteraciones estructurales*: destruye el manto epitelial, produciendo traqueítis, bronquitis necrosante, bronquiolitis y neumonía, apareciendo infiltrado de células mononucleares, membrana hialina y necrosis. A los tres días de producirse la infección es posible aislar el virus, en la mucosa nasal se comprueba aumento de anticuerpos y la presencia de IgA-s en las secreciones de la mucosa respiratoria. A los siete días de la infección, se detectan en la secreción de la mucosa nasal anticuerpos específicos tipo IgA e IgG; en sangre aparecen anticuerpos fijadores de complemento, inhibidores de hemaglutinación y neutralizantes séricos. A las 2-3 semanas los niveles de los anticuerpos fijadores de complemento se elevan a tasas más altas; posteriormente aparece la inmunidad específica para este tipo de infección. La enfermedad evoluciona, por lo general, con leucopenia y linfopenia, en las formas graves se detecta neutropenia. El *período de incubación* está comprendido generalmente entre 4 y 10 días (2-14).

CLÍNICA

La clínica está relacionada con el asentamiento de la infección:

Aparato respiratorio

Dentro de la gran variedad de cuadros clínicos causados por ADV en los niños, las afecciones del aparato respiratorio son las más frecuentes, presididas por la enfermedad respiratoria aguda. Destacan:

Catarro común. Un 6,4% de los casos se debe a ADV, siendo los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 los más frecuentes. Suele cursar con manifestaciones leves, aunque en ocasiones pueden complicarse. Destacan fiebre, síntomas respiratorios inespecíficos, asociados accidentalmente a otitis y gastroenteritis aguda.

Nasofaringitis y faringoamigdalitis. Resulta difícil precisar la topografía en que asienta inicialmente la infección, ya que va extendiéndose por las zonas colindantes, si bien la manifestación clínica favorece la identificación. Los niños pequeños, con mayor frecuencia, presentan faringitis aguda febril. Se manifiesta con carácter de epidemia en ambien-

tes cerrados y es posible identificar el tipo de adenovirus en el 15-20% de los casos, siendo los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 los principales aunque, en determinados casos, se han podido aislar los tipos 4, 7a, 9, 14 y 15, entre otros.

Laringitis. Suele ser leve y esporádica, producida principalmente por serotipos 1, 2, 3, 5, 6 y 7.

Enfermedad respiratoria aguda o neumonía. La neumonía producida por adenovirus es rara, sólo aparece en el 7-9% de los niños que han requerido ser hospitalizados con esta infección (véase cap. 16.14). La edad más frecuente está comprendida entre los 3 y 18 meses. En general, son casos esporádicos, sobre todo por los tipos 3, 4, 7a y 21. Son formas graves que dejan secuelas graves; la mortalidad es escasa. Las *lesiones residuales graves* son del tipo de bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y pulmón hiperclaro; los serotipos 7 y 21 son los responsables en la mayoría. Está comprobado que del 14 al 69% de los niños que presentaron "enfermedad respiratoria aguda" por adenovirus padecen algún tipo de secuela, desde leves alteraciones de la función pulmonar demostrada con las pruebas funcionales respiratorias a los cuadros graves citados (bronquiectasias y bronquiolitis obliterante). Se ha relacionado la infección por ADV con cuadros asmáticos posteriores. Las formas graves predominan en niños afectos de desnutrición, hacinamiento, déficit higiénico o con antecedentes de otra infección viral grave, como el sarampión.

Cuadro similar a la tos ferina. Las infecciones por adenovirus tipos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 12, 19 y 21, pueden presentar un cuadro toserinoso: ataques de tos en forma de crisis, sin predominio nocturno. Se presenta con mayor frecuencia en menores de 36 meses. Actualmente se valora como una infección asociada de estos virus con *Bordetella pertussis*.

Infecciones con manifestaciones oculares

Fiebre faringoconjuntival. Síndrome clínico con una entidad especial, asociado al adenovirus tipo 3, seguido por el tipo 7, aunque también han sido descritos otros más raros (1, 4, 7a y 14). El período de incubación es de 7 días. Se caracteriza por un cuadro de fiebre elevada (39,5°) de 4-5 días de duración, por afectación de la faringe, acompañada de dolor faríngeo, tos, molestias oculares, conjuntivitis, sensación de cuerpo extraño, quemazón, lagrimeo y fotofobia. La exploración demuestra la existencia de eritema faringoamigdalario y tejido hipertrófico. Estas lesiones foliculares se extienden por el paladar y las papilas linguales. Existe hipertrofia de las adenopatías cervicales y retroauriculares. La intensidad de la alteración del estado general es variable, pero caracterizándose por elevación febril y cefaleas. La enfermedad puede tener una evolución larga y, aunque el estado agudo de la misma suele remitir a los 2-4 días, algunos síntomas persisten de 2 a 3 semanas, siendo la remisión completa sin dejar secuelas. Existen formas leves en las que, aparte de los tipos citados, se han aislado ADV tipos 1, 2, 4, 6, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 20, 22 y 37. Presenta un cuadro de *conjuntivitis folicular aguda, benigna*, de localización unilateral, aunque se puede presentar de forma bilateral. Sus manifestaciones clínicas son lesiones foliculares en la superficie de la conjuntiva que producen lagrimeo, escozor, sensación de cuerpo extraño y eritema conjuntival. Los síntomas persisten durante una semana.

Queratoconjuntivitis epidémica. Producida por casi todos los tipos de ADV, en los brotes epidémicos se han aislado con mayor incidencia y gravedad los tipos 5, 8, 19 y 37. Es más frecuente en adultos que en niños. El inicio suele ser unilateral, pero posteriormente se extiende a ambos ojos. Se presenta como una conjuntivitis folicular con edema palpebral, dolor, fotofobia, adenopatías preauriculares, erosiones de la córnea con posibilidades de aparición de opacidades corneales. Existe una forma infantil, frecuente en menores de 2 años de edad, con sintomatología similar a la descrita, pero de evolución más grave, persistiendo la visión borrosa durante años.

Infecciones genitourinarias

Cistitis hemorrágica aguda. Es producida por los serotipos 11 y 21. El cuadro de disuria, polaquiuria y hematuria, suele durar de 5 a 8 días y la evolución es favorable.

Infecciones gastrointestinales

Gastroenteritis aguda. Se aíslan en un 5-9% de los casos los tipos 40 ó 41. En muchas ocasiones las infecciones gastrointestinales por ADV son asintomáticas, motivo por el cual resulta difícil precisar la verdadera incidencia. La afectación de los ganglios linfáticos del mesenterio causa invaginación intestinal, confirmada por el aislamiento de ADV en mucosa digestiva y ganglios mesentéricos. Los ADV también han sido aislados en apéndice con afectación aguda y crónica y en adenitis mesentérica.

Manifestaciones hepáticas. Las formas diseminadas y en inmunodeprimidos pueden presentar afectación inflamatoria hepática. En los niños pequeños afectos de estos cuadros se han aislado ADV de los tipos 1, 2, 3 y 7. Este último tipo también se identifica en formas graves de afectación del aparato respiratorio (neumonías, bronconeumonías) asociadas a hepatitis y manifestaciones neurológicas que simulan un *síndrome de Reye*.

Otros procesos relacionados con los ADV

Otitis serosa crónica. El porcentaje en el que intervienen los ADV es muy bajo, por lo que su papel en la patogenia se considera nulo.

Enfermedad de Kawasaki. Las infecciones agudas por ADV presentan algunos síntomas clínicos comunes en esta enfermedad. Su diagnóstico diferencial a veces sólo es posible con la determinación de anticuerpos para ADV.

Los adenovirus asientan en inmunodeprimidos, tanto con déficit de células B como de células T. En los procesos respiratorios graves causados por adenovirus, principalmente el tipo 7, se han detectado alteraciones del *miocardio* y del *pericardio*. Cuadros de *artritis inespecífica* son posibles, cuyas manifestaciones clínicas difícilmente se diferencian de las afectaciones articulares de otra etiología. También se han descrito *alteraciones inflamatorias del sistema nervioso central*, aislándose los tipos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 12 y 32. Todos comienzan con manifestaciones respiratorias.

DIAGNÓSTICO

Clínico y diferencial. Es amplio, con diversas entidades, que tienen una clínica común y, también, una etiología diversa. En la fiebre faringoconjuntival, el diagnóstico etiológico es sencillo. En cuanto a las demás formas de presentación, es difícil establecer la etiología. Las faringitis, bronquitis, laringitis, bronquiolitis y neumonía, son de variable etiología y no presentan datos clínicos capaces de diferenciarlas.

Laboratorio. Es necesario para establecer el *diagnóstico específico*. La prueba de mayor sensibilidad y especificidad es el *aislamiento del virus* en medios de cultivo apropiados o las técnicas que detectan el antígeno de forma directa. El cultivo de adenovirus se realiza en medios con células embrionarias de riñón y se practica a partir de secreciones faríngeas, heces o exudado conjuntival. La identificación del tipo de virus requiere sueros especiales. Es posible la identificación de ADV en secreción de las vías respiratorias. Las técnicas de radioinmunoensayo, inmunofluorescencia y ELISA, son las que más se utilizan. Sin embargo, la sensibilidad, en relación con otros virus, es baja y, por el contrario, la

especificidad alta. Con las técnicas ADN se obtienen buenos y rápidos resultados en las infecciones del aparato respiratorio y gastrointestinal. La reacción de PCR también facilita rápidos y fiables resultados, aunque su sensibilidad es más baja que con los cultivos. En la fase aguda de la infección se puede establecer el diagnóstico etiológico determinando los anticuerpos tipo IgM en suero. La identificación más exacta puede realizarse mediante la *fijación del complemento* y la de *hemaglutinación*, pero, no existe la posibilidad de establecer un diagnóstico inmediato ya que, entre la primera y segunda muestras debe transcurrir un período de 2-3 semanas y la primera muestra debe ser tomada durante los 5 primeros días de la enfermedad.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos son cuadros banales, que no requieren un tratamiento específico. El *tratamiento sintomático* será una medida suficiente a utilizar, como el control de la temperatura con antitérmicos. Los *antibióticos* no tienen indicación y las infecciones sobreañadidas o complicaciones bacterianas son poco frecuentes. Se establecerá una *rehidratación* adecuada en los casos que la clínica lo indique. En la afectación conjuntival se debe proceder a la higiene ocular y la administración de antibióticos de forma local, pero se evitará la aplicación tópica de corticoides. En los pacientes inmunodeprimidos está indicada la *ribavirina*, sin esperar resultados espectaculares. Los ensayos de vacunación han permitido observar una elevación de los anticuerpos y la persistencia de los mismos durante más de un año, pero no han prosperado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barone SR, Pontrelli LR, Krilov Lr. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000; 154: 453-6.
- Cherry JD. Adenoviruses. En: Feigin-Cherry. Textbook of Pediatric. Infectious diseases. 5ª. ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004. p. 1843-62.
- Escorihuela Esteban R, Fernández Merchán JA, Millán Jiménez A et al. Uso de los antibióticos en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 148-56.
- Marin J, Jeler-Kacar D, Levstek V et al. Persistence of virus in upper respiratory tract of children with asthma. *J Infection* 2000; 41: 69-72.
- Maseda E, Llorente JL, Melon S et al. Identificación de virus respiratorio sincitial y adenovirus en niños con otitis serosa. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2000; 51: 687-90.
- Mitchell LS, Taylor B, Reimels W et al. Adenovirus 7A: a community-acquired outbreak in a Children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 996-1000.
- Muñoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1194-200.
- Silvestre C, Brito MJ, Loureiro H et al. Enfermedad diseminada por adenovirus. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 241-4.
- Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clinical Microbiology* 1999; 37: 2007-9.
- Vare D, Vare B, Dauphin C et al. Acute myocarditis in children. Study of 11 clinical cases. *Arch Maladies Coeur Vaisseaux* 2000; 93: 571-9.

6.11 Gripe

J. Brines-Solanes, F. Núñez

Gripe o influenza es una enfermedad transmisible aguda, de marcada estacionalidad invernal, causada por los virus de la gripe que producen, principalmente, una inflamación del aparato respiratorio que puede extenderse desde la nariz hasta el parénquima pulmonar. La clínica suele iniciarse bruscamente e incluye, entre otras, las siguientes manifestaciones: fiebre, cefalea, astenia, tos seca, dolor de garganta, congestión nasal con estornudos y mialgias. Los lactantes y párvulos, con frecuencia, manifiestan una sintomatología en la que predominan las manifestaciones generales y las digestivas. La morbilidad en la infancia es muy alta. Son frecuentes las complicaciones, especialmente la otitis media aguda. La mortalidad en la infancia es baja y se acumula en los menores de 2 años.

ETIOLOGÍA

La gripe está causada por virus pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*, del género *Influenzavirus*. El virión está constituido por una nucleocápside viral con un diámetro entre 80 y 120 nm envuelta por una cubierta lipoproteica. Posee ARN monocatenario estrechamente asociado con la nucleoproteína (NP) formando una estructura helicoidal. Este ácido nucleico está segmentado en 8 fragmentos (7 en el tipo C) cada uno de los cuales codifica un polipéptido. La segmentación del genoma viral facilita el intercambio de segmentos de ARN mediante recombinación genética cuando dos virus gripales diferentes infectan una misma célula (coinfeción) dando origen, así, a cepas con nuevas propiedades antigénicas. Según las características de las nucleoproteínas se dividen los virus gripales en tres tipos, A, B y C. En la cubierta externa del virus se distinguen dos glucoproteínas de superficie, que permiten la clasificación en subtipos del virus A, la hemaglutinina, H, (25% del contenido proteico del virus) y la neuraminidasa, N, (5% de las proteínas virales). Mediante la hemaglutinina se fija el virus a la superficie de las células respiratorias, en concreto a sus residuos de ácido siálico. Existen 15 tipos de hemaglutininas y sólo 3 de ellas en humanos (H1, H2, H3). La neuraminidasa, de la que se conocen 9 tipos, facilita la liberación de los viriones desde las células infectadas. Estas estructuras proteicas son de gran importancia en la inmunidad frente a la gripe ya que promueven la síntesis de anticuerpos específicos.

La nomenclatura de los virus de la gripe está constituida por el tipo de virus, el origen geográfico, el número de muestra de la cepa y el año de aislamiento, seguido de la descripción antigénica del subtipo de H y N entre paréntesis. Así, A/Hong Kong/15/91(H3N2) significa que el virus aislado es del tipo A, el aislamiento se produjo en Hong Kong de la muestra nº 15 del año 1991 y que el subtipo era el (H3N2). El virus A de la gripe es el causante de las epidemias invernales y de las pandemias gripales. Se subdivide en diversos subtipos según la combinación de la hemaglutinina H y de la neuraminidasa N. Además del hombre, el virus A se aísla en las aves, en los cerdos y en los caballos. Los subtipos más comunes de virus A son el A(H1N1) y el A(H3N2). El virus influenza A(H1N1) afecta principalmente a personas jóvenes y puede asociarse a brotes epidémicos en niños; afecta raramente a los ancianos. El virus gripal B afecta sólo a humanos y no tiene subtipos. Es responsable de casos esporádicos y brotes localizados de intensidad moderada. La infección por el virus C es menos frecuente que las anteriores y se da sólo en el hombre; ocasiona una enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias superiores. No causa epidemias, sólo casos esporádicos y algún brote limitado. Estos 3 tipos de virus han tenido una distribución mundial al menos desde 1977. Los dos subtipos del virus A y el virus B están incluidos en la vacuna antigripal que se prepara cada año.

Cambios antigénicos. Los virus de la gripe pueden presentar dos tipos de cambios antigénicos: las desviaciones antigénicas menores (*antigenic drift*) y las sustituciones o cambios antigénicos mayores (*antigenic shift*). Los cambios antigénicos menores o deriva antigénica designan los pequeños cambios en la composición del virus que ocurren constantemente durante el proceso de replicación viral por mutación espontánea de los genes que codifican la hemaglutinina y neuraminidasa. Pueden producirse en los virus A y B pero son más frecuentes y se conocen mejor los del virus A dada su repercusión epidémica. Los nuevos virus, aunque pertenecen al mismo subtipo no generan una inmunidad cruzada completa. La selección de nuevas cepas acontece por la presión de selección del sistema inmunitario en el seno de una población, total o parcialmente, inmune. Por ello las epidemias ocasionadas por estas nuevas cepas no son tan extensas como las ocasionadas por los cambios genéticos mayores, dado que algunas personas poseen inmunidad parcial con reacción cruzada conferida por los anticuerpos inducidos por infecciones previas. La deriva antigénica es la causa principal de las epidemias anuales que ocurren en la mayoría de países.

Los cambios antigénicos mayores consisten en una modificación abrupta e importante del virus que adquiere una nueva hemaglutinina o una nueva hemaglutinina más una nueva neuraminidasa. La HA está siempre implicada en este cambio. Este fenómeno acontece en forma de grandes epidemias que cada 10-12 años afectan a múltiples países. El mecanismo de producción consiste en la *recombinación genética* entre dos cepas distintas (por ejemplo, una de origen humano y otra de origen aviario) durante un episodio de coinfección viral en un huésped y se observa exclusivamente entre cepas del tipo A, produciéndose por este mecanismo un nuevo subtipo de virus. Para este tipo de virus nuevo la población puede carecer de inmunidad con lo que se promueve la aparición de pandemias.

EPIDEMIOLOGÍA

Reservorio. El más importante lo constituyen las personas infectadas. También pueden actuar como reservorios del virus A, los pollos, patos, cerdos, caballos, ballenas y focas. El período de incubación de la gripe común es de unos 2 días (1-4 días). Los adultos son infectantes desde el día anterior al inicio de la enfermedad hasta 5 días después, siendo especialmente contagiosos los 3 primeros días; a veces la eliminación del virus se mantiene hasta 7-10 días tras el comienzo de la clínica. Los lactantes pueden infectar durante unos 10 días y los párvulos pueden expulsar virus desde unos 6 días del inicio de las manifestaciones clínicas. Por consiguiente un individuo, adulto o niño, puede ser contagioso antes de ser sintomático, lo que facilita la difusión de la infección. También puede darse el caso de contagiados asintomáticos que eliminan el virus siendo potencialmente contagiosos. En caso de inmunosupresión grave la contagiosidad puede extenderse durante semanas o meses.

Mecanismo principal de transmisión. Es de persona a persona, mediante gotitas de Pflügge (> 5 µm de diámetro) generadas al toser, estornudar y hablar. Estas grandes partículas pueden depositarse directamente en las mucosas del tracto respiratorio superior de las personas susceptibles si se encuentran a menos de 1 metro de distancia de la persona contagiante. Más raramente puede transmitirse la infección por contacto directo de persona a persona o por contacto indirecto (personafómite-persona) de las secreciones respiratorias de los infectados. Las manos son una importante vía de transmisión si acceden directamente a las secreciones o a un objeto contaminado por ellas y después se llevan a la nariz o a la boca antes de lavarlas. La transmisión a partir de objetos ambientales no ha sido demostrada por los estudios epidemiológicos. El virus puede sobrevivir 24-48 h sobre superficies lisas y unas 8-12 h en superficies porosas como las de los pañuelos o ropa y, desde estas superficies, cabe la posibilidad de transmisión a las personas. Algunos estudios han apuntado la posibilidad de transmisión aérea pero, de ser cierta esta vía, sería mucho menos importante que el contagio directo por partículas o de persona a persona.

Las infecciones gripales pueden afectar a *cualquier grupo de edad*, guardando relación con el hacinamiento y el estado inmunitario de la población. La presentación más típica de la gripe en los países de clima

templado del hemisferio boreal es en forma de epidemias invernales entre los meses de diciembre a marzo que, en un corto intervalo de tiempo (4-6 semanas), alcanzan un número elevado de personas de la población. Febrero es el mes de mayor incidencia de epidemias gripales. Los brotes epidémicos en una comunidad suelen durar entre 6 a 8 semanas. La *tasa de contagio* es alta en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en que la infección suele ser autolimitada y sin complicaciones. En los individuos con patología de base (cardiopatía, diabetes, FQ, broncodisplasia pulmonar, asma, insuficiencia renal, neoplasia e inmunodeficiencias) y, en los ancianos, la tasa de complicaciones, especialmente respiratorias, es mucho mayor. Conviene advertir el impacto de esta enfermedad infecciosa sobre el personal sanitario pues, con frecuencia, restringe la asistencia en hospitales y otras dependencias sanitarias.

Además de la *presentación invernal epidémica clásica* pueden darse casos esporádicos y brotes restringidos a una institución como guarderías, jardines de infancia, colegios, escuelas, etc. Por otro lado, la gripe puede extenderse a otras estaciones además del invierno. Un ejemplo de lo dicho se refleja en los datos de la campaña gripal 2003-04, de mayor extensión y gravedad que las tres precedentes: durante la misma, a nivel mundial predominaron las infecciones por el virus gripal A (H3N2), especialmente en Asia, Europa y América del Norte, detectándose también casos por el virus gripal A (H1) y por el virus B.

La gripe puede ocasionar *pandemias*. Ha habido tres grandes pandemias en el siglo XX, la de 1918, 1957 y 1968, todas ellas causadas por un tipo nuevo de virus A de origen aviario. En la primera se supone que el virus responsable surgió de una mutación simple de un virus aviario; durante esta epidemia se calcula que fallecieron unos 20-25 millones de adultos jóvenes. Los virus A responsables de las dos últimas epidemias estaban constituidos por recombinación genética de componentes de virus humanos y de virus aviarios, recombinación que se supone fue facilitada por la coinfección en un mismo huésped de dos diferentes virus.

Transmisión de los virus influenza de animales. En especial de las aves a las personas ha merecido particular atención, dada su potencial patogenicidad. Como ya hemos indicado, el virus A de la gripe se ha aislado en varias especies animales. En los pájaros y en las aves acuáticas (patos, gansos y cisnes) se han identificado los 15 subtipos de hemaglutininas y los 9 subtipos de neuraminidasa de los virus gripales A. Los pájaros son el reservorio primario natural de todos los subtipos de virus gripales A y se les atribuye el origen de todos los virus A identificados en otros animales. Las aves migratorias pueden difundir la enfermedad entre diversas regiones. La enfermedad gripal en los pájaros varía en intensidad; la mayoría de las infecciones son leves o, incluso, asintomáticas. Sin embargo, algunas cepas de virus (como ciertos subtipos H5 y H7) manifiestan mayores morbilidad y virulencia en aves domésticas en las que pueden causar una elevada mortalidad.

Además de sus cepas específicas, los *cerdos* pueden infectarse por cepas gripales humanas y aviarias ya que posee receptores para todas ellas. Por consiguiente, se ha sugerido que podría actuar como huésped de la coinfección por virus humanos y aviarios, facilitando así su recombinación genética y la aparición de nuevos subtipos virales. La transmutación génica facilita que los nuevos subtipos posean antígenos de superficie (hemaglutininas o neuraminidasas) distintos de aquellos para los que la población está inmunizada por infecciones previas y, de este modo, se facilita la difusión de la infección, que puede incluso alcanzar características de pandemia.

No es frecuente que los virus gripales de los animales contagien directamente a las personas, pero pueden ser el origen de brotes epidémicos en determinadas circunstancias, algunos de los cuales pueden ser de especial gravedad como el ocasionado por el subtipo H5N1 aviar en Hong-Kong en 1997, o los más recientes (2004) descritas en 8 países del sudeste asiático por el mismo subtipo de virus a partir de contactos con aves de corral que ocasionaron una alta mortalidad.

Recientemente han aparecido cepas de *virus aviarios* muy patógenas que han causado desastres económicos en granjas. En la última década se ha detectado la difusión de estos virus a la especie humana lo cual carece de precedentes epidemiológicos. Se ha comprobado de manera fehaciente que la *gripe aviar* se ha transmitido directamente de pollos de granja al hombre en 1997 en Hong Kong, donde el tipo aviario A (H5N1)

infectó a 18 personas y murieron 6 de ellas. Estudios serológicos entre trabajadores en granjas de pollos confirmaron la sospecha de que el problema era más amplio de lo que previamente se había supuesto, aunque la difusión ave-persona parece ser muy limitada. Desde aquella fecha a la actualidad se han observado brotes similares o incluso más graves en todo el Sudeste Asiático y en otros países del mundo por este u otros subtipos como el A(H9N2) en la misma región o el A(H7N7) en Holanda (2003). De entre todas las innovaciones virales, es el subtipo A(H5N1) el que representa una mayor amenaza global. Cambios en su genoma en el año 2003 dieron origen a lo que se ha convenido en denominar la *cepa Z*, de gran patogenicidad para el hombre y animales y que se diseminó por nueve países del Extremo Oriente mediante transmisión ave-hombre. En el primer trimestre de 2004 se confirmaron 44 casos, con una alta proporción de niños y adultos jóvenes; fallecieron 32 individuos. Esta cepa muestra resistencia a la amantadina y rimantadina. Estos brotes epidémicos, causados por nuevos subtipos que han superado la barrera de la especie, son causa de gran preocupación en las instituciones sanitarias de todo el mundo. Pero aún es mayor la inquietud generada por la posibilidad de que el genoma de estos virus mute y pueda ocurrir una transmisión fácil persona-persona, hecho publicado recientemente.

PATOGENIA

La infección gripal se adquiere principalmente por la inhalación de pequeñas gotitas de secreciones respiratorias procedentes de un individuo enfermo. Las partículas virales se adhieren a las células del epitelio respiratorio, que son ricas en receptores virales. La neuraminidasa facilita la difusión viral al promover la liberación de partículas atrapadas por el moco del sistema mucociliar. Se ha sospechado la existencia de una diseminación sanguínea, pero no existen datos concluyentes sobre la supuesta viremia y el papel que desempeñaría en la génesis de las manifestaciones sistémicas. La inmunidad antigripal se induce como respuesta del huésped a los antígenos virales de superficie HA y NA. Cuando se produce el contagio la inmunidad frente a estos antígenos disminuyen la probabilidad de la infección y, en su caso, la gravedad de la misma. Los anticuerpos anti-HA constituyen el componente más importante de la defensa específica, reduciendo la gravedad de la infección y la tasa de difusión de los contagios. Los anticuerpos anti-NA contribuyen, aunque en menor grado, a la protección de la infección gripal. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus gripal no confieren, necesariamente, inmunidad frente a otros tipos o subtipos, o ésta es limitada; por consiguiente, los anticuerpos frente a una variante del virus podrían carecer de protección frente a otra variante nueva del mismo tipo o subtipo. La frecuente aparición de nuevos caracteres antigénicos por mutación constituye el fundamento virológico de las epidemias estacionales y de la incorporación habitual de nuevas cepas en la vacunación anual.

CLÍNICA

La gripe suele iniciarse en los niños previamente sanos más o menos bruscamente e incluye manifestaciones generales de infección, mialgias, conjuntivitis y manifestaciones clínicas de vías respiratorias y parénquima pulmonar. La sintomatología general suele ser más intensa y rápida que la propia de otras infecciones respiratorias virales agudas e incluye la fiebre, con frecuencia alta, cefalea, malestar y astenia notable. Las mialgias pueden ser prominentes. La mayoría de niños presentan tos seca y manifestaciones de faringitis aguda (dolor de garganta e hiperemia faríngea) y de rinitis (congestión y secreción nasales con estornudos), síntomas oculares como fotofobia, enrojecimiento y dolor a la movilidad del ojo. Al conjunto de estas manifestaciones se le conoce habitualmente como *síndrome gripal*. En la gripe no complicada la fiebre suele persistir 2-3 días pero puede llegar a durar hasta cinco días. Puede presentar un patrón bifásico incluso sin complicaciones bacterianas. La sintomatología va cambiando durante el proceso, haciéndose más evidentes las manifestaciones respiratorias a partir del segundo y cuarto días en detrimento de las sistémicas. En ese momento la tos se hace húmeda, pudiendo persistir entre una y dos semanas.

Los *párvulos* y, sobre todo, los *lactantes* menores de 2 meses, en épocas de epidemia por el virus A, pueden presentarse con manifestaciones sugestivas de sepsis. Los lactantes afectos suelen presentar un aspecto tóxico, con hiperpirexia, secreción nasal clara, tos e irritabilidad. En este grupo de edad suelen asociarse vómitos, diarrea, otitis media, neumonía y laringotraqueobronquitis. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones cutáneas como exantema maculoso o maculopapuloso. En el 20-40% de los niños ingresados por gripe pueden presentar convulsiones febriles. Los tipos B y C causan una enfermedad similar al A pero menos intensa y de menor duración, especialmente el virus C. En *neonatos* la gripe puede sugerir una sepsis bacteriana con letargo, rechazo de tomas, petequias, mala circulación periférica y crisis de apneas. Se han presentado epidemias nosocomiales de gripe coincidiendo con enfermedad sintomática en personal de las unidades y en los padres.

COMPLICACIONES

El principal problema que plantea la gripe son sus complicaciones. De las pulmonares la neumonía es la más frecuente. Se observa con mayor frecuencia en menores de 24 meses.

Neumonía gripal primaria. Causada por el propio virus de la gripe, es la menos frecuente pero la más grave; en los casos más acusados puede adquirir las características de hemorrágica. Clínicamente se anuncia por la persistencia de la fiebre más allá de 2-5 días, disnea progresiva y tos con escasa expectoración. Puede aparecer cianosis y otros signos de insuficiencia respiratoria. La auscultación es prácticamente normal y en la radiografía de tórax se aprecian infiltrados intersticiales difusos. Esta disociación clínico-radiológica semeja la de la neumonía atípica. Los niños con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatías parecen estar predispuestos a padecer neumonía gripal.

Neumonía bacteriana secundaria. Es más frecuente que la anterior. Se caracteriza por la reaparición de la fiebre, acompañada de tos y expectoración y signos clínicos de consolidación, en un paciente cuyo proceso gripal había mejorado durante 2-3 días tras la fase aguda. Los patógenos más habituales son el *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae* tipo b en no vacunados. La infección mixta (viral y bacteriana) es la forma neumónica más frecuente.

Complicaciones extrapulmonares. Pueden presentarse otitis media aguda hasta en un 25% de los casos de gripe y, a veces, sinusitis. La infección gripal es particularmente grave en niños con enfermedades cardiopulmonares crónicas, como las malformaciones cardíacas congénitas, valvulopatías, cardiomiopatías, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma, etc. También puede ser grave en las miopatías debilitantes. La gripe puede desencadenar crisis en los niños asmáticos y puede agravar una insuficiencia cardíaca preexistente. Pueden observarse, excepcionalmente, miositis aguda localizada, con dolor en pantorrillas y muslos y mioglobinuria, en la infección por el virus B; otras veces la miositis es generalizada y se acompaña de rabdomiólisis y mioglobinuria. También son infrecuentes la miocarditis y la pericarditis. Se han descrito casos de choque tóxico en las infecciones por el virus B y subsiguiente colonización estafilocócica. Entre las complicaciones neurológicas la encefalitis y la mielitis transversa son las más frecuentes, habiéndose descrito el síndrome de Guillain-Barré en el curso de procesos gripales. También se ha descrito síndrome de Reye, posiblemente asociado a la administración de aspirina. Este síndrome suele presentarse con un proceso de náuseas y vómitos de 1-2 días de evolución seguido de clínica propia de afectación del SNC que pueden ir desde letargia a coma, delirio y convulsiones. Se acompaña de elevación de cifras de transaminasas y amonio, pero no de bilirrubina, junto con hepatomegalia.

DIAGNÓSTICO

Ofrece dos niveles de precisión, la identificación clínica del síndrome gripal y la identificación del agente causal. El síndrome gripal incluye el

conjunto de manifestaciones clínicas descritas anteriormente. Estas manifestaciones se confunden a menudo con afecciones febriles ocasionadas por otros patógenos respiratorios como el VRS, los virus parainfluenza 1, 2 y 3, los adenovirus, los rinovirus, los coronavirus (SARS) y los enterovirus. La infección por *M. pneumoniae* puede ofrecer rasgos clínicos similares pero la difusión de la infección entre los contactos, así como la secuencia del proceso clínico, son menos aparentes y discurren con mucha mayor lentitud.

Por lo común, el diagnóstico de la gripe se basa en *datos epidemiológicos y clínicos*. Durante las epidemias se puede obtener un diagnóstico de presunción a partir de las manifestaciones clínicas: la presencia de un proceso febril agudo asociado a malestar y sintomatología respiratoria puede tener un valor predictivo de infección gripal que oscila entre el 30 y el 80%. Los lactantes pueden presentar un proceso de aspecto séptico y en el 40% de los *párvulos* se observan vómitos y diarrea. Pero no hay que olvidar que ambos virus gripales A y B pueden estar circulando por la población simultáneamente y, por otra parte, que los primeros casos pueden ser el inicio de la epidemia. Las determinaciones rutinarias de *laboratorio* ayudan poco al diagnóstico de la enfermedad en los niños. Las alteraciones hematológicas son variables. En la mayoría de los casos el recuento de leucocitos es normal, aunque puede aparecer leucopenia hasta en un 25% de los casos y en lactantes puede observarse frecuentemente marcada leucocitosis. El recuento diferencial tampoco ayuda, pudiéndose encontrar desde recuentos normales a linfopenia y neutropenia relativas. La pulsioximetría transcutánea, especialmente las valoraciones secuenciales, permite identificar la hipoxemia en casos de afectación de las vías respiratorias inferiores, aun cuando el parénquima pulmonar no esté muy afectado. La radiografía de tórax no está indicada de rutina aunque puede emplearse cuando se sospeche una complicación respiratoria; en un 10% de los niños pueden apreciarse atelectasias e infiltrados.

Diagnóstico etiológico

Puede alcanzarse mediante la identificación del virus de las secreciones respiratorias nasofaríngeas en fases iniciales o por la seroconversión en la convalecencia. La investigación precoz de virus gripales se efectúa analizando las muestras de secreciones respiratorias procedentes del frotis nasofaríngeo, aspiración nasofaríngea o mediante lavado nasal. En esta fase aguda el virus de la gripe A puede identificarse mediante pruebas de diagnóstico rápido por análisis de inmunofluorescencia y enzimo-inmunoanálisis; este último resulta más fácil de interpretar que el primero. También se han desarrollado técnicas de detección de virus mediante PCR pero su aplicación clínica es todavía discutida. Estas muestras pueden sembrarse en cultivos celulares específicos (células renales de mono *rhesus*) o en la cavidad amniótica de embrión de huevos de pollo, aunque los resultados son más lentos que con las pruebas de diagnóstico rápido. Los mejores rendimientos en el cultivo se obtienen con las muestras procedentes del lavado nasal especialmente si la toma se efectúa en los primeros 3 días de la enfermedad dado que coincide con el período de máxima excreción viral. Los virus gripales aislados en cultivo celular o en huevos embrionados pueden ser identificados por técnicas serológicas, moleculares y, en ocasiones, por su efecto citopático. La *tipificación de los virus* como A, B o C se efectúa mediante técnicas de fijación del complemento contra el antígeno soluble. La clasificación ulterior en subtipos y cepas depende de técnicas especializadas en los centros de referencia de la OMS. Las *pruebas de diagnóstico rápido* son menos sensibles que los cultivos; éstos permiten, además, identificar los subtipos y cepas virales e incluso, cuando se precise, investigar la sensibilidad de la cepa a los fármacos antivirales. Por ello se recomienda en cada epidemia efectuar cultivos en algunos pacientes a fin de identificar la cepa y estudiar su sensibilidad.

Dado que no siempre se aíslan los virus gripales en las secreciones respiratorias, a efectos epidemiológicos, puede conseguirse un diagnóstico etiológico valorando el *título de anticuerpos fijadores de complemento e inhibidores de la hemaglutinación* en la fase inicial y en la de convalecencia. Las pruebas de inhibición de la hemaglutinación tienen mayor sensibilidad y especificidad que las de fijación del complemento, correlacionándose bien con la protección frente a la reinfección. Unos mayores grados de precisión y sensibilidad se consiguen, al parecer, con

la técnica modificada de hemólisis radial única (*single-radial-haemolysis*, SRH) que, se supone, sustituirá a las dos anteriores en un inmediato futuro. La distinción precisa de los virus que causan infecciones respiratorias agudas requiere técnicas de laboratorio, algunas de ellas muy especializadas, basadas en la identificación directa del virus con microscopía electrónica, su cultivo en líneas celulares específicas o en huevos embrionados y los estudios de seroconversión de anticuerpos. Estos virus solamente se pueden diagnosticar en unos pocos centros, por lo que se hace difícil precisar la contribución de estos distintos agentes en un brote epidémico concreto.

Pronóstico

La infección por el virus de la gripe suele tener buen pronóstico en niños y transcurre, en la inmensa mayoría de casos, sin secuelas. El niño suele volver a la normalidad en una semana, pero la recuperación completa puede demorarse una o dos semanas más. La muerte por gripe es muy infrecuente en niños previamente sanos. La razón entre fallecimientos en niños y en adultos por la gripe se sitúa entre 1/300 a 1/400. En pediatría los trastornos respiratorios graves predominan en niños menores de 2 años.

TRATAMIENTO

En la mayor parte de niños la gripe es un proceso autolimitado que sólo requiere tratamiento sintomático; sólo unos pocos requerirán hospitalización. Se recomienda guardar reposo, beber abundantes líquidos y usar analgésicos y antipiréticos que no contengan aspirina. La aspirina está contraindicada por el riesgo de síndrome de Reye. Si aparece tos irritativa resulta útil administrar dextrometorfano.

No está justificada la administración profiláctica de antibióticos. Si aparecen complicaciones bacterianas deben ser tratadas con el antibiótico adecuado, según estudio microbiológico de sensibilidad. Como la mayoría de las complicaciones bacterianas están causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *S. pyogenes*, es adecuado el tratamiento con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico según estado de vacunación del niño e información microbiológica local. Si la evolución no es adecuada debemos pensar en un neumococo resistente o en otro germen distinto de los anteriores y, por tanto, se tratará de identificar el germen y adecuar el tratamiento. En los casos de afectación del tracto respiratorio inferior puede ser necesario administrar oxígeno para mantener saturaciones adecuadas. Algunos lactantes y niños pequeños pueden requerir ventilación asistida.

Fármacos antivirales

Se dispone de cuatro fármacos antivirales en el tratamiento y profilaxis de la gripe: amantadina, rimantadina, oseltamivir y zanamivir. Estos fármacos se diferencian en sus indicaciones según la edad, farmacocinética, efectos secundarios y coste. Ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz en la prevención de complicaciones graves relacionadas con la gripe. El tratamiento con antivirales debe considerarse en pacientes de alto riesgo por la posibilidad de acortar o mejorar los síntomas, en niños sanos que presentan una infección grave y en personas en los que la enfer-

medad prolongada puede ser perjudicial, bien por situación ambiental, familiar o social. Tanto si se prescriben para tratar o para prevenir, su administración debe ser lo más precoz posible a fin de reducir la transmisión de la infección.

Amantadina, rimantadina. Son medicamentos químicamente relacionados que muestran actividad frente a la gripe tipo A pero no frente a la del tipo B. Inhiben el crecimiento del virus influenza A tanto en cultivos celulares como en el animal de experimentación. Su mecanismo de acción consiste en bloquear un canal iónico formado por la proteína M2, que cruza la membrana viral impidiendo la decodificación viral al inicio de la replicación. Administrados en los dos primeros días de la enfermedad reducen la duración de la gripe no complicada producida por el virus A y disminuyen la cantidad de virus en secreciones. La amantadina acorta la fiebre en unos 2 días. Algunas cepas de virus A son resistentes a la amantadina. Los principales *efectos secundarios* de la amantadina son neurológicos y de carácter leve. Se han descrito en individuos susceptibles, insomnio, desorientación, cefalea, cambios de humor y reducción de la capacidad de concentración mental. Las manifestaciones cesan al suprimir la medicación. La rimantadina, análogo de la amantadina, es menos efectiva y menos tóxica que la amantadina, a la que puede sustituir en ocasiones. Se ha observado una tasa de resistencia de hasta en el 25-35% de los pacientes tratados con amantadina y rimantadina. La resistencia se produce por cambio de un aminoácido en el canal M2 del virus. Las cepas resistentes a un antiviral también lo son al otro. La infección por cepas resistentes no es más grave que la ocasionada por cepas sensibles. Es poco probable que la aparición de un nuevo virus mantenga la resistencia pues las cepas resistentes van desapareciendo con el tiempo y son reemplazadas por las nuevas.

Oseltamivir y zanamivir. Son dos análogos del ácido N-acetilneuramínico (el receptor de la superficie celular para los virus influenza) que inhiben la neuraminidasa y que poseen actividad y efectividad similares tanto frente al virus A como al B. La neuraminidasa facilita la penetración del virus a través de la superficie celular y, además, es requerida para su liberación de la célula infectada. Por tanto, la inhibición de la neuraminidasa disminuye la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad y, además, reduce la gravedad y duración del proceso. El zanamivir y el oseltamivir pueden reducir la duración de la gripe A y B no complicada en alrededor de 1 día y pueden prevenir la enfermedad febril en alrededor del 82-84% de los casos. Está aprobado el empleo del oseltamivir en el tratamiento y profilaxis de la gripe ocasionada por los virus A y B. Zanamivir sólo está aprobado para el tratamiento de las gripes A y B en mayores de 7 años. No se recomienda su uso en individuos con enfermedad respiratoria subyacente. Oseltamivir se administra por vía oral; zanamivir se administra en forma de polvo por inhalación.

Los *efectos adversos* descritos con el empleo de estos inhibidores han sido escasos y leves y consisten en náuseas, vómitos, dispepsia, ansiedad, depresión, insomnio, alucinaciones y convulsiones en aproximadamente el 10% de los casos. Estos efectos están relacionados con las concentraciones plasmáticas y desaparecen con la interrupción del tratamiento. Las *dosis recomendadas*, vía, indicaciones y efectos secundarios se resumen en el Cuadro 6.11.1.

Cuadro 6.11.1. Fármacos antivirales en el tratamiento y profilaxis de la gripe

Fármaco	Virus	Indicación	Vía	Dosis	Efectos secundarios
Amantadina	A	Tratamiento: ≥ 1 año Profilaxis: ≥ 1 año	Oral	1-9 años: 5 mg/kg/día, en 2 fracciones al día, 5 días (dosis máx.: 150 mg/día)	Síntomas GI y del SNC, ansiedad
Rimantadina	A	Tratamiento: ≥ 13 años Profilaxis: ≥ 1 año	Oral	1-9 años: 5 mg/kg/día, en 2 fracciones al día, 5 días (dosis máx.: 150 mg)	Síntomas GI y del SNC, ansiedad
Zanamivir	A y B	Tratamiento: ≥ 7 años Profilaxis: no autorizada	Inhalado	10 mg cada 12 horas, 5 días	Broncoespasmo
Oseltamivir	A y B	Tratamiento: ≥ 1 año Profilaxis: ≥ 13 años	Oral	≤ 15 kg: 30 mg 2 veces al día, 5 días > 15 kg y ≤ 23 kg: 45 mg dos veces al día, 5 días > 23 kg y ≤ 40 kg: 60 mg dos veces al día, 5 días > 40 kg: 75 mg dos veces al día, 5 días	Síntomas GI

Duración del tratamiento. El tratamiento con bloqueantes de canales iónicos debe mantenerse 24-48 horas después tras la desaparición de los síntomas. Los inhibidores de la neuraminidasa se deben administrar durante 5 días. Debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal, excepto para el zanamivir. La resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa es menos frecuente, encontrándose sólo en 1,5% de los pacientes tratados con oseltamivir y en ninguno de los pacientes con zanamivir. Mutaciones, tanto en la hemaglutinina como en la neuraminidasa, se han descrito en un paciente inmunocomprometido con infección por virus B y tratado durante dos semanas. Los inhibidores de la neuraminidasa son más caros pero son efectivos frente al virus B, presentan menos efectos secundarios y crean menos resistencias.

PROFILAXIS

Se exponen sucesivamente la profilaxis de exposición, la de disposición y los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Profilaxis de exposición

Evitar el contagio personal y la difusión de la gripe en la población es un problema de difícil solución.

Medidas generales. Como aplicables en el niño sano y sus cuidadores en época de epidemia se incluyen evitar el trato directo con enfermos y reducir los contactos interpersonales, el lavado de manos tras tocar superficies contaminadas y alejarse más de un metro de las personas que tosan o estornuden. El enfermo debe aislarse, en su domicilio o en el hospital según el caso, y prohibir las visitas; se aconseja que los pacientes usen mascarillas y pañuelos desechables a fin de disminuir la densidad de gotitas contaminantes. Los que traten a los enfermos o toquen sus secreciones respiratorias o superficies contaminadas deberán usar mascarillas, batas desechables y guantes, y habrán de lavarse las manos antes y después de atender a los enfermos (el lavado de manos deberá ser con jabón o solución antiséptica si han entrado en contacto con secreciones; si las manos están limpias puede emplearse como alternativa mantenerlas enjuagadas con alcohol durante 15-20 segundos). Los materiales contaminados deberán depositarse en recipientes idóneos. Las madres enfermas deberán lavarse las manos antes de amamantar o dar el biberón y llevar mascarilla mientras lo alimente o cuide; en los intervalos el niño deberá permanecer en la cuna a más de un metro de distancia de la madre. Todo a ello al menos durante 7 días del inicio de la clínica.

La prevención y control de la gripe en *centros infantiles* (guarderías, jardines de infancia y parvularios), así como en las escuelas e institutos en épocas de epidemia gripal, se fundamenta ante todo en la vacunación de los niños y sus cuidadores según las indicaciones que se describen en la profilaxis de disposición. Igualmente, para los niños y sus cuidadores se insistirá en el lavado de manos con agua y jabón si se ensucian con secreciones respiratorias, bastando con frotarlas con alcohol durante 15-20 segundos si no se las han ensuciado. Estas operaciones se efectuarán siempre que se entre en contacto con los niños, antes de las comidas, tras la limpieza de la boca y la nariz, tras tocar objetos contaminados con secreciones como pañuelos, al retirar los pañales y al asistir al niño en sus necesidades.

La medida más eficaz en la prevención y control de la gripe en *instituciones sanitarias* es también la vacunación que debe incluir a todo individuo con alto riesgo de complicaciones y a todo el personal asistencial. Deben restringirse los movimientos entre salas y edificios del personal asistencial y se deben limitar los contactos entre enfermos, personal de la institución y visitantes. A nivel hospitalario en concreto, en épocas de epidemia, resulta conveniente eliminar o reducir la programación asistencial, sobre todo de cirugía; en áreas de alto riesgo (UCI, unidades de trasplante) deberá vacunarse a todo el personal sanitario; si éste no fuera el caso, se deberán controlar las manifestaciones iniciales de gripe en los no vacunados a fin de excluirlos de la asistencia durante los 5 días que siguen al inicio de la infección.

Profilaxis de disposición

Se basa en el empleo de vacunas y en la quimioprofilaxis.

Vacunas. Administradas antes de la estación gripal constituyen el procedimiento preventivo más eficaz para evitar la infección gripal individual y su difusión por la población. La vacunación reduce, además, las infecciones respiratorias asociadas a la gripe como la otitis media aguda. Sin embargo, su eficacia dista de ser completa por lo que es un tema que queda por resolver satisfactoriamente. Otro argumento a favor de su uso es la suposición de que *con la vacunación se disminuiría el riesgo de coinfección por el virus gripal humano y el aviario* impidiendo su recombinación genética. Para más datos, consultar el capítulo 5.3.

Vacunas de virus enteros inactivados. Fueron las primeras vacunas disponibles. Suelen estar compuestas por los viriones completos de dos cepas del tipo A y una del B. Se obtienen a partir de cultivos en huevos embrionados de pollo infectados con la cepa viral circulante. La protección alcanza entre el 60-90% de los vacunados y la inmunidad suele durar de 1 a 5 años, según la cepa empleada y la edad del vacunado. Las vacunas de virus enteros no deben utilizarse en niños debido a la alta incidencia de reacciones secundarias.

Vacunas de virus fraccionados (split). Son menos reactógenas que las vacunas de virus enteros inactivados y poseen la misma capacidad inmunógena. Las partículas virales se preparan mediante la acción de sustancias detergentes sobre los cultivos de virus. La vacuna contiene la HA, la NA, y parte de la nucleoproteína y del antígeno M. Son las vacunas más usadas en niños. Pueden ser utilizadas a partir de los 6 meses generando inmunidad durante 4 y 6 meses. Se administran durante los meses de octubre y noviembre.

Vacunas de subunidades víricas o vacunas con antígenos de superficie. Contienen diversa composición de los antígenos HA y NA unidos por sus extremos lipófilos. Se preparan en suspensión acuosa o absorbidas a un adyuvante. Generan menos efectos secundarios que las anteriores, especialmente las que se preparan en suspensión acuosa.

Vacunas de virus vivos atenuados. Se ha ensayado con éxito una *vacuna trivalente adaptada al frío con virus vivos atenuados* de administración intranasal. Producen la inmunidad más amplia frente al ataque por el virus gripal, tanto humoral como local. La atenuación se consigue habitualmente mediante pases de virus adaptándolos a diferentes medios y temperaturas. Su principal inconveniente es que la secuencia del proceso de atenuación puede ser demasiado larga como para poder disponerla oportunamente frente a la cepa estacional del virus. Para solucionar este problema se mezclan cepas ya atenuadas con virus salvajes a fin de promover con rapidez la recombinación entre ambas cepas; de este modo se consigue que los segmentos de ARN, que codifican para los tipos salvajes de HA y NA, queden unidos al resto del genoma de las cepas atenuadas. Apenas presenta efectos secundarios. Se está estudiando la posibilidad de emplear esta tecnología para producir vacunas combinadas incorporando otras cepas atenuadas de virus respiratorios vía nasal.

Indicaciones. La vacunación antigripal se recomienda en niños de riesgo por enfermedad respiratoria crónica (asma, FQ), enfermedades cardíacas con insuficiencia, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus e inmunodeficiencias primarias o secundarias (inmunoterapia, infección por VIH, anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías), tratamiento prolongado con AAS (artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki). Igualmente se recomienda en embarazadas en el segundo o tercer mes de gestación durante la estación gripal, personal sanitario (médicos, enfermeras, auxiliares), cuidadores de niños en instituciones educativas (guarderías, parvularios, escuelas) y sanitarias, especialmente las que se ocupan de niños de alto riesgo y niños que conviven con adultos de riesgo. A inicios de la campaña gripal 2004-2005, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendaba la vacunación anual a todos los niños de 6-23 meses de edad por su mayor riesgo de hospitalización (que en este grupo es tan alto como en las personas mayores), así como a todas las personas que estuvieran en estrecho contacto con niños menores de 2 años; igualmente recomendaba la vacunación anual a todo niño de más de 6 meses de edad que padeciera alguna afección crónica subyacente, sus contactos domiciliarios y el personal sanitario.

Cuadro 6.11.2. Vacunas antigripales

Edad	Tipo de vacuna	Dosis	Nº dosis	Vía
6-35 meses	Split o subunidades	0,25	1-2*	IM
36 meses-12 años	Split o subunidades	0,5	1-2*	IM
> 12 años	Split o subunidades	0,5	1	IM

*Se recomiendan dos dosis en niños vacunados por primera vez, con un intervalo de un mes entre ambas dosis.

La vacuna antigripal debe administrarse en la cara anterolateral del muslo en niños pequeños y lactantes y en la región deltoidea en niños mayores y adultos.

Contraindicaciones. Se considera que la vacuna gripal no debe administrarse a niños con hipersensibilidad a las proteínas del huevo o del pollo. En ellos puede recurrirse alternativamente a la quimioprofilaxis. También se desaconseja la vacunación en presencia de una enfermedad febril. La dosificación y vía se muestran en el Cuadro 6.11.2.

Antivirales. Aunque la vacunación es la medida profiláctica más eficaz para evitar el contagio individual y controlar la difusión de la gripe, existen algunas circunstancias en que es aconsejable el uso de antivirales. Aunque no tan efectivos como la vacunación para controlar la epidemia constituyen una importante medida profiláctica especialmente útil en instituciones asistenciales. Tomados diariamente durante el período de exposición son tan efectivos como las vacunas inactivadas. La respuesta inmunitaria a la vacunación con virus inactivados no es interferida por la quimioprofilaxis. Los beneficios son mayores si se administran antes de las 48 horas del comienzo de los síntomas.

La *amantadina* y la *rimantadina* están indicadas como profilaxis en niños mayores de un año con infección por el virus A, disminuyendo en un 70-90% la diseminación del virus. Si se administran como profilaxis previa a la exposición previenen el 50% de los contagios y un 70-90% de las manifestaciones de la enfermedad. Las dosis son las mismas que las indicadas en el tratamiento. De los inhibidores de la neuraminidasa sólo el *oseltamivir* está aprobado para profilaxis en niños mayores de 13 años, aunque se dispone de menos información que para los dos anteriores.

Indicaciones. Las indicaciones de la quimioprofilaxis viral son: 1) niños de alto riesgo no vacunados; 2) niños de alto riesgo vacunados después del comienzo de la epidemia. Se debe administrar profilaxis durante las dos semanas después de la vacunación, mientras se desarrolla la respuesta inmunológica; 3) niños con riesgo aumentado de infección o complicaciones graves en los cuales la vacuna está contraindicada; 4) contactos próximos no inmunizados de niños de alto riesgo; 5) niños con inmunodeficiencias; 6) personas no vacunadas en contacto o conviviendo con niños de alto riesgo, bien mientras persista gripe en la comunidad o hasta que se desarrolle la inmunidad tras la vacunación; 7) control de los brotes de gripe en instituciones cerradas; 8) profilaxis en personas en las que la vacunación está contraindicada; 9) cuando las cepas incluidas en la vacuna no se corresponden con las del brote epidémico.

Los niños que necesiten profilaxis por contraindicación de la vacuna deben recibirla durante toda la epidemia (aproximadamente 6 semanas).

Programas de vigilancia epidemiológica. Dada la repercusión social de las epidemias gripales, esta infección se ha convertido en uno de los mayores problemas de Salud Pública, desbordando con mucho el ámbito de la prevención individual. Para disponer de datos de la máxima actualidad y así hacer frente a esta amenaza, se han constituido sistemas de vigilancia epidemiológica a nivel internacional, nacional y autonómico que permiten diagnosticar precozmente los casos aislados y los brotes epidémicos así como seguir su evolución y detectar los cambios antigénicos de las cepas circulantes. Estos sistemas utilizan indicadores directos e indirectos que facilitan la estimación del impacto gripal. Entre los indicadores indirectos se incluyen los valores de las tasas de mortalidad (tanto la general, que aumenta en las epidemias gripales, como la específica por neumonía y gripe) y los de morbilidad (número de visitas atendidas en centros de atención primaria y en servicios de urgencia, número de síndromes gripales o de infecciones respiratorias agudas diagnosticadas por los grupos centinelas o por todos los médicos). Menos frecuentemente se usan las tasas de absentismo escolar y laboral, y las cifras de hospitalización por neumonía o por patología respiratoria aguda.

Para identificar las nuevas cepas gripales potencialmente patógenas se recurre a la toma aleatoria de muestras de secreciones de enfermos y a los estudios serológicos lo que facilita la información sobre la prevalencia anual de subtipos. Estos datos permiten establecer las recomendaciones vacunales de cada campaña y tomar las medidas preventivas ante el riesgo de epidemia o pandemia. Con este fin, la OMS mantiene una red internacional de un centenar de centros de seguimiento y diagnóstico viral (tres se encuentran en España, el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda en Madrid, el del Hospital Clínico de Barcelona y Centro de la Gripe del Hospital Clínico de Valladolid). Estos centros remiten regularmente los nuevos datos de cepas gripales para su análisis en 4 laboratorios de referencia ubicados en Estados Unidos, Reino Unido, Japón y Australia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I et al. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr* 2005; 63: 22-8.
- Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343: 1178-87.
- Glezen WP. Influenza viruses. En: Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ y Kaplan S. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 2252-69.
- Lipatov AS, Govorkova EA, Webby, RJ et al. Influenza: Emergence and control. *J Virol* 2004; 78: 8951-9.
- Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42.
- Poehling KA, Edwards KM. Prevention, diagnosis, and treatment of influenza: current and future options. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 60-4.
- Stöhr K. Avian influenza and pandemics. Research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005; 352: 405-7.
- Tracy CS, Upshur RE, Daar AS. Avian influenza and pandemics. *N Engl J Med* 2005; 352: 1928.
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-40.
- Update: Influenza activity—United States and Worldwide, 2003-04 season, and composition of the 2004-05 influenza vaccine. *MMWR* 2004; 53: 547-52.
- Uyeji TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful test and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-77.

6.12 Infecciones por virus lentos y priones

R. Jiménez

Son un grupo de enfermedades que afectan al SNC, llamadas encefalopatías espongiformes transmisibles, de evolución lenta, con período de incubación superior a un año, motivadas por degeneración esponjosa de la sustancia gris cerebral. Los agentes que motivan estas enfermedades difícilmente crecen en cultivos celulares a dosis infectantes, por lo que el estudio se hace inoculando tejido cerebral de los infectados a animales susceptibles y comprobando el tipo de lesión que desencadenan a nivel encefálico; esta característica, unida a la gran resistencia que muestran los tejidos infectados a diferentes intentos terapéuticos, tanto químicos como físicos, y su sensibilidad a tratamientos modificadores de proteínas y la estrecha unión con una proteína amiloidea anormal, hicieron pensar en la hipótesis de un tamaño del agente subviral y compuestos de proteínas pero sin ácidos nucleicos.

En 1982 Prusiner, premio Nobel en 1997, introdujo el nombre de prión (*proteinaceous infectious agent*), habiéndose descrito PrP (proteína prión) anormales que serán las encargadas de la codificación por el huésped a través del ácido nucleico, de tal forma que, si está infectado, es capaz de transmitir la enfermedad, a diferencia de si no lo está. De todas formas, cualquiera que sea la forma de propagación, lo que es seguro es que la PrP ocupa un papel primordial ya que se han encontrado en las fibrillas típicas que aparecen en las zonas de lesión (*scrapie associated fibrils*). En la actualidad se investiga si estas moléculas proteicas contienen algunos genomas de ácido nucleico difíciles de detectar con los medios actuales, con lo cual serían como virus atípicos por lo que se propone el nombre de "virino". Las principales enfermedades que se incluyen dentro de este capítulo son las que se resumen en el Cuadro 6.12.1.

CLÍNICA

En general son de observación poco frecuente en la infancia si bien todas ellas han sido descritas en la adolescencia. Tienen una evolución progresiva en más o menos tiempo y todas conducen a la muerte en un tiempo variable en general no superior al año.

Kuru

De aparición en Nueva Guinea motivada por la ingestión de tejidos contagiados por práctica de canibalismo, prácticamente desaparecido, por lo que en este momento no hay descrito ningún caso, lo que reafirma más la hipótesis de la forma de contagio. Afecta básicamente al cerebelo y tronco cerebral. Por ello, inicialmente presenta ataxia e incoordinación progresiva, acompañado de escalofríos intensos y afectación de pares craneales con trastornos de visión y deglución. No hay afectación mental ni tendencia al coma.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Es la más conocida de las encefalopatías espongiformes y su distribución es universal. El inicio es similar al del Kuru pero acompañado de trastornos del comportamiento, evolucionando finalmente al coma. La forma esporádica clínicamente es semejante; acontece en el 85% de los casos y su evolución es mortal en el primer año de enfermedad. La forma yatrogénica aparece en trasplantes corneales, en intervenciones de microcirugía por injertos de duramadre y en pediatría se ha descrito por administración de extracto hipofisario como tratamiento de la ausencia de GH con un período de incubación muy variable, de 5 a 38 años inclusive. La forma variante es la más conocida ya que se transmite por la ingestión de carne de vaca contaminada, es decir, la enfermedad de las vacas locas.

En esta forma, son especialmente frecuentes los cambios de conducta y la demencia al que se añade la ataxia, discinesias y mioclonias; en este tipo es constante la presencia de PRNP 129 Met/met (codón 129 codificador de la metionina de un PRNP, proteína prión) presente en el cromosoma 20. En la mayoría de ocasiones se confunde inicialmente con enfermedad mental.

Síndrome de Gerstmann-Straussler-Sheinker

Es un síndrome familiar con herencia AD y con presencia de una mutación en el gen PrP^c; se presenta raramente en la edad pediátrica. Es parecida a la encefalopatía espongiforme familiar pero en el que predominan los fenómenos atáxicos acompañados de demencia, la cual aparece tardíamente. Es de evolución más prolongada.

Síndrome de insomnio fatal

Puede ser familiar o esporádico, el primero con herencia autosómica dominante motivado por una mutación en el gen de la PrP^c. Suele aparecer en edades posteriores, no habiéndose descrito ningún caso en edad pediátrica. Clínicamente se caracteriza por insomnio, disautonomía y alteraciones motoras. Son especialmente significativas el gran número de placas amiloideas a nivel de los núcleos talámicos, tanto mediodorsal como ventral anterior.

Otras entidades

Se incluyen en este capítulo otras enfermedades al parecer causadas por agente similar, como son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Alpers o polidistrofia cerebral progresiva, que se presenta como síndrome convulsivo asociado a hemiatrofia y degeneración esponjosa localizada en la sustancia gris. Hay datos para sospechar que los priones pueden afectar a otros órganos, como hígado, páncreas y riñón.

DIAGNÓSTICO

No hay pruebas generales específicas para el diagnóstico, por lo que es muy importante el conocimiento de los antecedentes por la posibilidad de exposición a productos contaminados. El diagnóstico *pre mortem* definitivo requiere biopsia con una histopatología compatible con posibilidad de la presencia de anticuerpos PrP estudiados mediante inmunocitobioquímica y *Western blot*. La resonancia nuclear magnética muestra un aumento de señales T2 en el cuerpo estriado y tálamo, alteraciones propias de las enfermedades por priones. El EEG es característico pero no diagnóstico, encontrándose ondas lentas de bajo voltaje y elementos bifásicos y trifásicos paroxísticos.

Cuadro 6.12.1. Encefalopatías espongiformes transmisibles

Huésped	Enfermedad
Humano	Kuru
Humano	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob • Esporádica • Yatrogénica • Infecciosa • Familiar • Variante
Humano	Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Sheinker
Humano	Síndrome de isoimmunio fatal • Familiar • Esporádico
Oveja-cabras	Tembladero (scrapie)
Visón	Encefalopatía transmisible
Ciervo-alce	Enfermedad del adelgazamiento crónico
Vacas y ungulados	Encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas)
Gatos y felinos de zoológico	

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento efectivo. Se ha sugerido cómo determinados agentes, rojo Congo, amfotericina B, poliaminas y derivados fenotiazínicos impiden, en cierto modo, pero no totalmente la formación de derivados infectivos de PrP. Por ello lo práctico son las medidas preventivas, sobre todo en las formas yatrogénicas, básicamente la hormona de crecimiento de origen hipofisario y la incineración de productos presuntamente infectados capaces de transmitir la enfermedad.

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Se incluye en este capítulo por ser debida al virus del sarampión persistente o con un crecimiento lento y por incluirse en el diagnóstico diferencial de las encefalitis espongiiformes. También denominada encefalitis de Davison, es una enfermedad rara, con un riesgo con 8,5 casos por millón en niños que padecen el sarampión y 0,7 casos por millón de vacunados. La universalización de la vacuna lógicamente ha disminuido su frecuencia. En todos los casos el antecedente es claro, el intervalo de aparición es prolongado, de 12 años para el sarampión y de 7-8 años para la vacuna. La edad más frecuente es la adolescencia, habiéndose descrito en niños que han padecido la enfermedad incluso en el primer año de la vida. La característica patológica es la presencia en el cerebro de zonas de inflamación, necrosis y regeneración. Las neuronas presentan campos de inclusión intranucleares rodeadas de un halo claro, demostrándose dentro de ellas antígeno del virus del sarampión. Se ha sugerido que este comportamiento se debería a una mutación del virus del sarampión.

Clinica. Se inicia por deterioro escolar con escaso rendimiento, cambios en el comportamiento, los cuales se van acentuando progresivamente hasta que se instaura una verdadera demencia. Neurológicamente aparecen movimientos anormales, mioclonias, distonías, siendo posible la apa-

rición de ataxia cerebelosa. La velocidad de progresión es variable pero se establece su letalidad entre los 1 y 3 años.

Diagnóstico. Se efectúa con los siguientes parámetros: a) presencia de valores elevados de anticuerpos IgG antiviral del sarampión con ausencia de anticuerpos frente al virus del herpes simple y varicela zoster; b) clínica compatible; c) exploraciones complementarias como un EEG con descargas periódicas de ondas de gran amplitud con lentas asociadas a espasmos mioclónicos. Edema papilar como expresión de aumento de la presión intracraneal. Posible presencia de coriorretinitis o atrofia óptica.

Tratamiento. La única medida eficaz por ahora es la prevención mediante la vacunación. Se ha utilizado el inosiplex (100 mg/kg/día) que, si bien no cura la enfermedad, la estabiliza a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1449-57.
- Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 906-19.
- Honarmand S, Glaser CA, Chow E et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology* 2004; 63: 1489-93.
- Iwasaki Y, Igarashi O, Ichikawa Y et al. Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease: magnetic resonant imaging and clinical findings. *Neurology* 2005; 64: 1318.
- Sol-Caubel J, Castela F, Brousse V et al. Prion diseases in Pediatrics. *Arch Pediatr* 1999; 6: 293-301.
- Te Water Naude J, Verity CM, Will RG et al. Is variant Creutzfeldt-Jacob disease in young children misdiagnosed as Alpers' syndrome? An analysis of a national surveillance study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 910-3.
- Whitley RJ, MacDonald N, Asher DM. American Academy of Pediatrics. Technical report: transmissible spongiform encephalopathies: A review for pediatricians. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2000; 106: 1160-5.

7.1 Infecciones estreptocócicas

V. Salazar, R. Escribano

Los estreptococos constituyen un grupo heterogéneo de bacterias que son responsables de cuadros clínicos diferentes dependiendo de varios factores: a) características propias del tipo de estreptococo responsable; b) su puerta de entrada; y c) características del huésped, como son la edad y situación inmunitaria. Son causantes de enfermedades tan distintas como faringitis y amigdalitis, escarlatina, infecciones de la piel y tejidos blandos, shock estreptocócico, sepsis neonatal, infección urinaria, endocarditis, caries y enfermedad periodontal, junto a otras de carácter inmunológico, entre las que destacan fiebre reumática y glomerulonefritis postestreptocócica. En las últimas décadas existe un aumento de formas invasoras graves de elevada mortalidad (shock tóxico) y también se han aclarado muchas de las propiedades biológicas, inmunológicas y patológicas de los estreptococos. Al mismo tiempo, las clásicas enfermedades estreptocócicas, como fiebre reumática, glomerulonefritis y escarlatina, han experimentado un importante descenso en los últimos 20 años, mientras que otras formas invasoras, como el shock séptico y la fascitis necrotizante (la "bacteria asesina" de la prensa no especializada), han aumentado su frecuencia. Las especies más frecuentes en patología infantil corresponden al grupo A de la clasificación de Lancefield y a ellas se dedica este capítulo. Las entidades clínicas causadas por otros grupos de estreptococos se abordan en otros capítulos de la obra.

Los estreptococos comprenden un numeroso grupo de bacterias grampositivas, de las cuales unas son habitualmente saprófitas, mientras que otras son causa frecuente de infecciones humanas. Se comportan como aerobios o anaerobios facultativos; su metabolismo es de tipo fermentativo y, excepto los enterococos, tienen un crecimiento óptimo a temperaturas entre 35 y 37 °C. Su forma es ovoide, su diámetro oscila entre 0,5 y 0,75 micras y tienden a formar cadenas de longitud variable. Cuando se cultivan en agar-sangre, muchos de ellos producen hemólisis; esta propiedad es utilizada para clasificarlos en alfa-hemolíticos cuando provocan una destrucción de hemáties solamente parcial (a esta circunstancia se alude con la clasificación de *S. viridans*), beta-hemolíticos si la hemólisis es completa y gamma-hemolíticos cuando no se produce hemólisis. Los beta-hemolíticos son, todos ellos, patógenos. Aunque la mayoría de los alfa y gamma son saprófitos, algunos también son altamente patógenos.

CLASIFICACIÓN

La más utilizada es la de Lancefield (Cuadro 7.1.1), que distingue una serie de grupos de estreptococos clasificados por la presencia de un antígeno polisacárido en la pared celular, antígeno que es específico para cada grupo. El grupo A, llamado *S. pyogenes*, causa la mayoría de las infecciones estreptocócicas humanas; de ellas se va a tratar en este capítulo. Entre los estreptococos del grupo B, el *S. agalactiae* fue considerado un agente patógeno excepcional, hasta que se descubrió su importancia en las infecciones neonatales. Los estreptococos del grupo D, saprófitos habituales del intestino, se clasifican en "enterococos" —los

más frecuentes— y "no enterococos"; siguen en importancia a los grupos A y B. En pediatría son causa relativamente frecuente de sepsis y meningitis del RN; provocan infecciones urinarias, especialmente en niños con malformaciones de vías urinarias y son el agente etiológico de algunas endocarditis bacterianas de la edad escolar. La frecuencia de infecciones por estreptococos D ha aumentado en los últimos años.

Los estreptococos *viridans* son agentes saprófitos que pueden transformarse en patógenos. Provocan una alfa-hemólisis y pueden pertenecer a varios de los grupos de Lancefield. En pediatría son los agentes principales de la endocarditis bacteriana. Los restantes grupos de estreptococos son excepcionalmente patógenos, aunque algunos actúen como tales en situaciones de déficit inmunitario. El *S. pneumoniae* o neumococo, aunque propiamente es un estreptococo, se estudia independientemente y, como no posee el antígeno polisacárido específico de los restantes estreptococos, queda fuera de la clasificación de Lancefield.

Cuadro 7.1.1. Grupos inmunológicos de estreptococos patógenos para la especie humana

Grupo	Especie	Hemólisis	Cuadro clínico
A	<i>S. pyogenes</i>	Beta	Faringitis. Amigdalitis Piodermitis Fiebre reumática Glomerulonefritis aguda Endocarditis aguda (Sepsis puerperal)
B	<i>S. agalactiae</i>	Beta	Sepsis neonatal Endocarditis aguda Meningitis
C	<i>S. equi</i> y otros	Beta	(Sepsis puerperal) Endocarditis aguda
D	Enterococos: <i>S. faecalis</i> <i>S. faecium</i> <i>S. durans</i> No enterococos: <i>S. bovis</i> <i>S. equinus</i>	Alfa, beta o no hemolíticos	Endocarditis subaguda Infecciones urinarias
F	<i>S. mitis</i>	Beta	Infección raíz dental Meningitis Sinusitis
G	<i>S. anginosus</i>	Beta	Endocarditis aguda (Sepsis puerperal)
H	<i>S. sanguis</i>	Alfa	Endocarditis subaguda Enfermedad periodontal
K	<i>S. salivarius</i>	Alfa	Endocarditis subaguda Meningitis Sinusitis
Miembros de otros grupos, encontrados ocasionalmente		Alfa o no hemolíticos	Endocarditis subaguda Meningitis
Sin grupo antigénico	<i>S. mutans</i> (serotipos: a, b, c, d, e, f, g)	Alfa o no hemolíticos	Endocarditis subaguda Caries dental Enfermedad periodontal
Especies anaeróbicas (sin catalogación inmunológica)	Peptostreptococos	No hemolíticos	Abscesos de pulmón y cerebro Endocarditis Empiema (Sepsis puerperal)

Tomado de Slade HD, 1980.

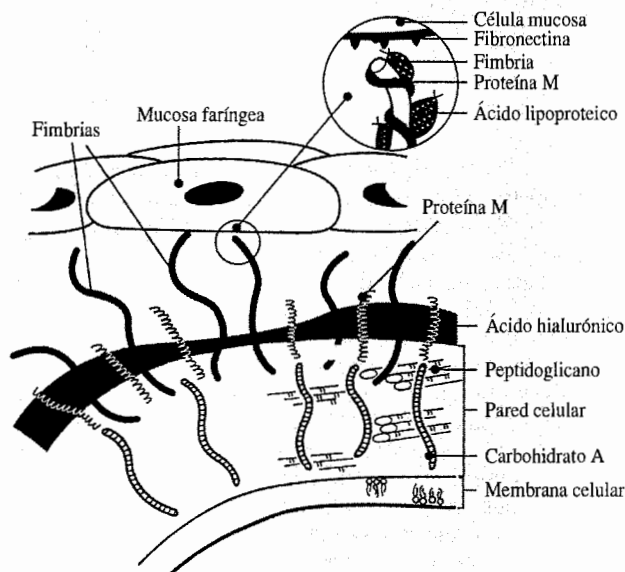


Figura 7.1.1. Estructura del estreptococo y fenómeno de adherencia a la mucosa (según Ryan, 1990).

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Los *estreptococos del grupo A* (EGA) son gérmenes grampositivos, con tendencia a crecer formando cadenas, cuyo número de bacterias va a depender del entorno en que se encuentran: en exudados purulentos, cadenas generalmente largas; en tejidos, diplococos e incluso cocos aislados. A la microscopía electrónica muestran una estructura (Fig. 7.1.1) similar a otras muchas bacterias grampositivas. La capa más externa constituye la *cápsula*, en la que “flotan” las fimbrias, cuyo extremo proximal se hunde en la pared celular, para perderse en la membrana citoplasmática que encierra núcleo, ribosomas, plásmidos y gránulos citoplasmáticos. La cápsula, constituida por ácido hialurónico, posee *acción antifagocitaria*. También sintetiza *hialuronidasa*, que vierte al medio externo. Las fimbrias son portadoras de componentes *antigénicos específicos* (Fig. 7.1.2), ligados a la proteína M y ácido lipoteicoico en su extremo distal, y son responsables del proceso de adherencia. La *pared celular* es esencial para que el estreptococo mantenga su integridad y es la “diana” de varios antibióticos. Está constituida por peptidoglicano, polisacáridos, proteínas y ácidos teicoico y lipoteicoico. El *polisacárido* –en este caso A– diferencia los grupos de la clasificación de Lancefield.

De las proteínas, la *proteína M* es el mayor *antígeno de virulencia* de los estreptococos del grupo A y la poseen todas las cepas de *estreptococos patógenos*. Se utiliza para establecer la diferenciación serológica de las diversas cepas, que se distinguen entre sí por el tipo de antígeno M, diferente en todas ellas. Esta proteína M está codificada por el *gen emm*, cuya secuenciación, con ayuda de técnicas moleculares, ha permitido identificar a más de 100 tipos de proteína M. Esta tipificación ha permitido fundamentar como algunas enfermedades estreptocócicas están asociadas a determinados tipos de proteína M. Sin embargo, el carácter reumatógeno de un determinado estreptococo no depende exclusivamente de su serotipo sino que es una característica de cepa, específica dentro de un determinado serotipo. Así, unas pocas cepas *faríngeas* se han asociado con glomerulonefritis, mientras que son muchas las cepas *cutáneas* que se consideran nefritógenas. Por otro lado, ninguna de las cepas *cutáneas* se asocia a fiebre reumática mientras que sí lo hacen serotipos faríngeos.

Una propiedad de la proteína M es la de hacer al estreptococo que la contiene más *resistente a la fagocitosis*, siendo así uno de los factores determinantes de la mayor o menor gravedad de la infección estreptocócica. Además, la proteína M es el antígeno que desencadena la producción de anticuerpos antibacterianos y, en este sentido, es el determinante de la inmunidad antiestreptocócica. La proteína M también se ve impli-

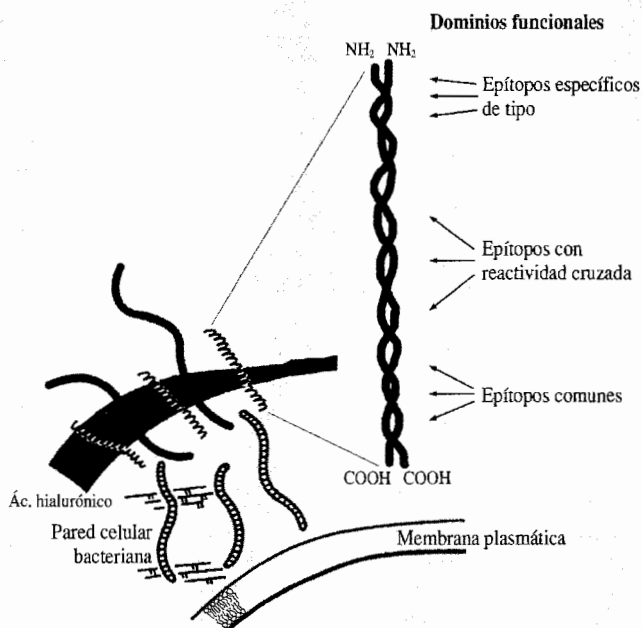


Figura 7.1.2. Región variable N-terminal de la proteína M: localización de epítomos específicos y de reacción cruzada.

cada en el mecanismo patogénico de carácter inmunológico de la fiebre reumática: este antígeno tiene *reacción cruzada* con las miofibrillas cardíacas, músculo esquelético, músculo liso de las paredes vasculares, endocardio y ciertos componentes del tejido conjuntivo (Fig. 7.1.2). Un *segundo antígeno*, con reacción cruzada con la vaina sarcolémica de la fibra cardíaca y del músculo liso, lo constituye una proteína distinta de la proteína M y compartida también por otros estreptococos de los grupos C y G. Un *tercer antígeno*, constituido por glicoproteínas de la pared, presenta reacción cruzada con el tejido conjuntivo de las válvulas cardíacas, piel, cartílago y cristalino (Fig. 7.1.3).

También sintetiza y libera al medio externo una amplia variedad de productos extracelulares del estreptococo; se pueden aislar múltiples sustancias con propiedades tóxicas o enzimáticas, entre ellas la *exotoxina pirogénica estreptocócica* (SPE) de la escarlatina (antes toxina eritrogénica). De ésta se han descrito diferentes tipos antigénicos (A, B y C). La estructura molecular de estas exotoxinas se conoce cada vez mejor como, asimismo, la práctica identidad de una de éstas (exotoxina pirogénica, tipo A) con otra que eventualmente produce el estafilococo. Así se explican algunas formas de evolución clínica de las estreptococias que en principio, se presentan como sorpresivas, por su parecido estafilocócico y viceversa (Cuadro 7.1.2). También producen estreptolisinas con capacidad hemolizante, de las cuales hay dos (O y S), *desoxirribonucleasa*, *hialuronidasa*, *estreptocinasa*, etc. Conviene recordar la importancia de la antiestreptolisina O para el diagnóstico retrospectivo de la estreptococia, siempre que la localización de la infección no haya sido cutánea, donde prácticamente no se eleva. El estudio del resto, su carácter tóxico o enzimático, tienen interés diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos demuestran que la prevalencia de *estreptococos β-hemolíticos del grupo A* en las vías aéreas superiores de los niños en edad escolar no ha descendido a pesar del uso, intensivo en ocasiones, de penicilina y macrólidos. Sin embargo, es evidente una regresión espectacular de la fiebre reumática en los países desarrollados –con algún brote epidémico ocasional– y de ello no puede ser única responsable la utilización de penicilina.

En cuanto a la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, también destaca el descenso llamativo de las formas secundarias a piodermitis porque han desaparecido prácticamente estas últimas con una buena higiene colectiva.

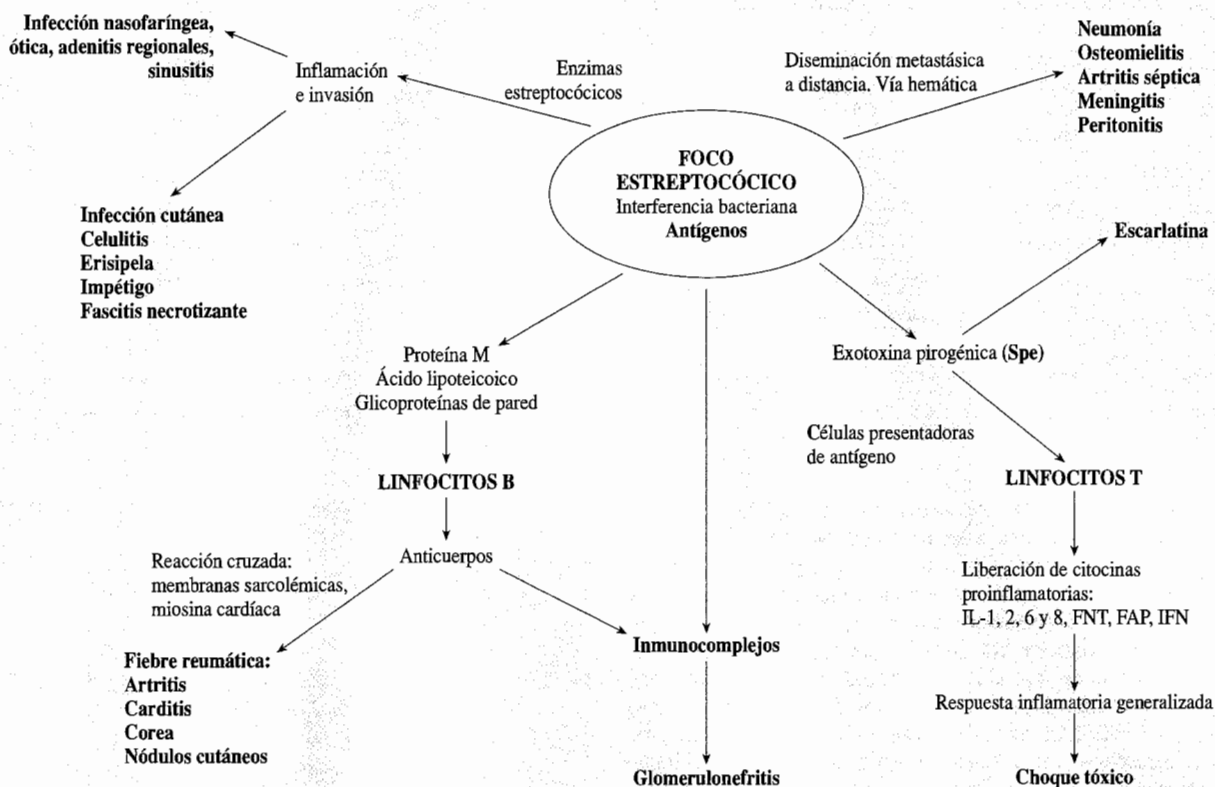


Figura 7.1.3. Patogenia de las estreptococis.

Cuadro 7.1.2. Clasificación clínica de las infecciones por estreptococos del grupo A

A. Infecciones no invasoras

Presencia de estreptococos en sitios no estériles:

- Infecciones en mucosas: faringoamigdalitis, otitis, vaginitis
- Infecciones cutáneas: impétigo, piel lesionada, sobreinfecciones (varicela)

B. Infecciones invasoras

Presencia de estreptococos en lugares normalmente estériles (excepto síndrome de shock tóxico)

- Bacteriemia sin puerta de entrada
- Erisipela, infección de tejidos blandos, fascitis, neumonía, meningitis, endocarditis, hepatitis...

C. Síndromes tóxicos

Escarlatina (véase cap. 7.2)

Shock tóxico estreptocócico (véase cap. 7.5)

D. Secuelas no supurativas, "segunda enfermedad"

Infección reciente de estreptococo grupo A y signos clínicos específicos:

- Fiebre reumática (véase cap. 7.3)
- Glomerulonefritis aguda (véase cap. 20.2)
- Corea
- Síndromes postestreptocócicos incompletos o menores
- PANDAS
- Síndrome de Schönlein-Henoch
- Eritema nodoso

Factores epidemiológicos favorecedores. Su importancia varía según la localización de la infección. En todas las edades de la infancia puede ocurrir infección por *estreptococo A* pero, según la edad, varía la frecuencia de las manifestaciones clínicas: los primeros meses de vida predominan las rinofaringitis de apariencia banal, pero es también la edad de las manifestaciones más graves: sepsis y meningitis; la edad preescolar es la de máxima incidencia de manifestaciones cutáneas en las que el agente habitual es el estreptococo del grupo A, aunque también, ocasionalmente, de los grupos C y G; en la edad escolar destaca faringoamigdalitis con o sin escarlatina. El sexo y raza no son causa de diferencias

epidemiológicas valorables. En cuanto a los factores climáticos y estacionales, las faringoamigdalitis son más frecuentes en climas templados y fríos, sobre todo al final del invierno y primavera. La piodermitis predomina en climas tropicales o calurosos, y en climas templados durante el verano.

Contagio. En las infecciones de vías respiratorias altas (concretamente la faringoamigdalitis) se produce por *vía aérea*, a partir de las gotas expectoradas por el enfermo o, más raramente, por un portador sano. Los estreptococos del grupo A son casi exclusivamente patógenos humanos, y prácticamente el *hombre es su único reservorio*. Las infecciones cutáneas requieren la previa existencia de una lesión de la piel (traumatismo, picadura de insecto, dermatosis diversas) para la penetración del *estreptococo* y el mecanismo habitual de contagio es el contacto con otro niño afecto de piodermitis estreptocócica. La contagiosidad, en ausencia de tratamiento, se prolonga en la faringoamigdalitis durante días o semanas. Los portadores contagian preferentemente durante las dos primeras semanas consecutivas al comienzo del estado de portador. El tratamiento penicilínico elimina el estreptococo de la faringe en dos o tres días, haciendo desaparecer la contagiosidad. No siempre las cosas resultan tan simples y más adelante se insistirá en comportamientos que se apartan de la generalidad.

Inmunidad antibacteriana. La provocada por el *antígeno M* es específica de tipo (no evita la infección por otro tipo diferente del estreptococo A), va disminuyendo con el tiempo (se describen raramente segundas infecciones por un mismo tipo) y es independiente de la inmunidad antitóxica, que dura toda la vida. La inmunidad frente a la *exotoxina pirogénica (SPE)* del estreptococo causante de la escarlatina explica que sea excepcional, aunque posible, el padecimiento por segunda vez.

PATOGENIA

No son conocidos con exactitud los motivos del tropismo de los *estreptococos* por algunos tejidos y la razón por la cual unos tipos desencadenan infecciones respiratorias altas mientras otros producen infecciones

Cuadro 7.1.3. Diferencias clínicas entre faringitis estreptocócica y faringitis no bacteriana

	<i>Faringitis estreptocócica</i>	<i>Faringitis no bacteriana</i>
Epidemiología	Máximo de noviembre a abril Mínimo en verano	Variable según agente
Predominio según edad	5 a 10 años	Cualquier edad, preferentemente menor de 5 años
Comienzo	A menudo súbito, con fiebre moderada 38-39,5 °C	Gradual. Subfebril o fiebre alta > 40 °C
Síntomas de comienzo	Habitualmente síntomas sistémicos: dolor de cabeza, abdominalgia, náuseas, vómitos	Sintomatología más localizada, dolor de garganta
Signos respiratorios	Adenopatías cervicales "blandas", voz "gangosa"	Congestión nasal, estornudos, laringitis, tos
Faringoscopia	Edema y marcado eritema de úvula, exudado amarillento, petequias	Eritema medio o moderado; exudado blanquecino, úlceras, vesículas, pápulas; ocasionalmente, petequias
Signos asociados	Erupción escarlatiniforme, lengua aframbuesada	Conjuntivitis, otitis, erupción maculopapular
Número de leucocitos	Usualmente elevado > 12.000/mm ³ , con desviación izquierda	Normal o bajo, con linfocitosis relativa

cutáneas. Al llegar los *estreptococos* patógenos a la faringe tienen que superar el fenómeno de interferencia bacteriana opuesto por la flora saprófita y, en especial, el *S. viridans*. Sin contar con otras posibles alteraciones de la inmunidad, el padecimiento previo de una faringoamigdalitis viral o una terapéutica antibiótica reciente pueden anular el factor de interferencia bacteriana, favoreciendo la invasión por el estreptococo A (Fig. 7.1.3). La invasión tisular se produce merced a diversas toxinas estreptocócicas que producen alteraciones de los leucocitos y células de la mucosa faríngea, facilitando la penetración del germen. La proteína M tiene propiedades antifagocíticas y, en ausencia de anticuerpos anti-M, acciones citotóxicas. El ácido hialurónico de la cápsula puede ser igualmente un importante factor patogénico. Los estreptococos patógenos poseen también toxinas antileucocitarias: al ponerlos en contacto con polinucleares se produce, por una parte, fagocitosis y destrucción de los gérmenes pero, al mismo tiempo, puede demostrarse una destrucción de leucocitos por acción de una toxina, al parecer la estreptolisina S. Es habitual la propagación a los ganglios linfáticos (adenitis regionales con tendencia a la supuración) y al oído medio y senos paranasales. Más rara es la difusión por vía hemática, motivando septicemias, meningitis, neumonías y osteomielitis, complicaciones casi exclusivas de RN y lactantes.

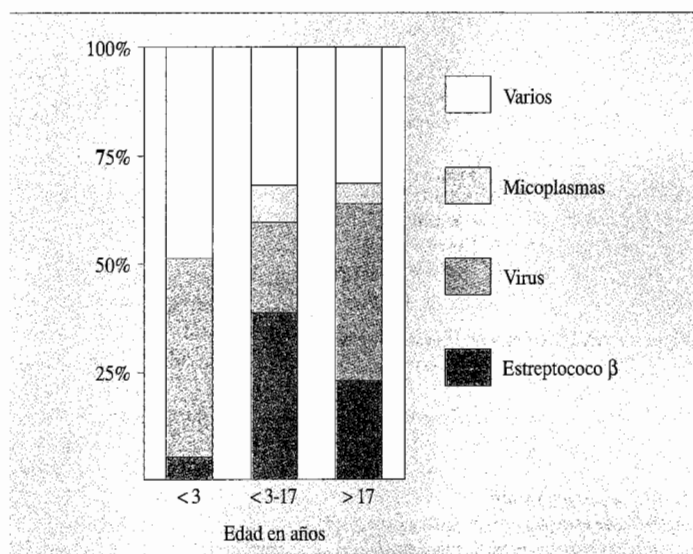
La aparición del exantema de la escarlatina se atribuye a un fenómeno de hipersensibilidad frente a la exotoxina pirogénica fijada en la piel. Las manifestaciones no supuradas, glomerulonefritis y fiebre reumática, se deben a una reacción inmunoalérgica frente al estreptococo o alguno de sus componentes. Existen tipos de estreptococos que tienen especial predilección para desencadenar fiebre reumática: cepas mucoides de los serotipos M 3, 5 y 18, así como los que tienen especial carácter nefritógeno: M 8 y 12, entre otros con menor frecuencia. En el desencadenamiento de estas formas no supuradas, no sólo es importante cuál es la cepa del estreptococo infectante, sino también cuál es la constitución genética del paciente, puesto que la reacción por parte del mismo está en relación, tanto con sus antígenos HLA, como con otros receptores de membrana de sus poblaciones linfocitarias.

CLÍNICA

El estudio clínico de las infecciones por estreptococos A comprende dos grupos principales de enfermedades: 1) las producidas por acción directa del germen y 2) las desencadenadas por un mecanismo inmunoalérgico, de presentación retardada. Entre estas últimas: la fiebre reumática, la glomerulonefritis aguda y otras enfermedades postestreptocócicas, de mecanismo inmunológico, como síndrome PANDAS, el eritema nodoso y la púrpura anafiláctica de Schönlein-Henoch. Las infecciones por acción directa del germen afectan principalmente a las vías respiratorias altas, a la piel y, más raramente, a otros órganos (Cuadro 7.1.2).

Faringoamigdalitis

Las vías respiratorias altas son el territorio orgánico donde con mayor frecuencia se localizan las infecciones por estreptococo A y la *faringoamigdalitis* es la más frecuente entre ellas. La distinción de una faringi-

**Figura 7.1.4. Etiología de la faringoamigdalitis en relación con la edad.**

tis aguda de naturaleza estreptocócica de otra de distinta naturaleza no es definitiva con criterios exclusivamente clínicos (Cuadro 7.1.3), por lo que resulta recomendable ayudarse de argumentos bacteriológicos e inmunológicos. El cultivo faríngeo y otras pruebas de laboratorio encaminadas a demostrar la presencia del estreptococo en faringe son las más útiles, con la limitación de que el estreptococo hemolítico también puede encontrarse frecuentemente en la nasofaringe del niño *portador sano*. Por otra parte, niños con infección viral también pueden tener cultivos positivos para el estreptococo beta hemolítico, por lo que los resultados de los cultivos deben valorarse dentro de sus posibles limitaciones. Pueden aparecer a cualquier edad, pero la máxima incidencia se sitúa en la edad escolar (Fig. 7.1.4).

Cuadro clínico. Comienza *bruscamente* después de un período de incubación, variable de 1 a 4 días, con fiebre elevada y malestar general, dolor de garganta y, con frecuencia, náuseas y vómitos; los niños de edad preescolar se quejan además de dolor abdominal y cefalea. A la exploración se halla la faringe roja, edematosa y con petequias; sobre las *amígdalas hipertrofiadas* se aprecia, en más de la mitad de los casos, un exudado blanco-amarillento que las cubre total o parcialmente, y que se desprende con facilidad. En el velo del paladar, se observan a veces manchas o estrías rojas (*enantema flammeus*). Los *ganglios regionales* están hipertrofiados y son dolorosos a la palpación; en los casos más intensos se produce una infiltración periadenopática con tumefacción visible de la región cervical y la adenitis simple puede evolucionar hacia la formación de un adenoflemón. Excepto por la ausencia del exantema, en nada difiere de la escarlatina. Esta amigdalitis evoluciona hacia la curación espontánea en la mayor parte de los casos; las complicaciones supurati-

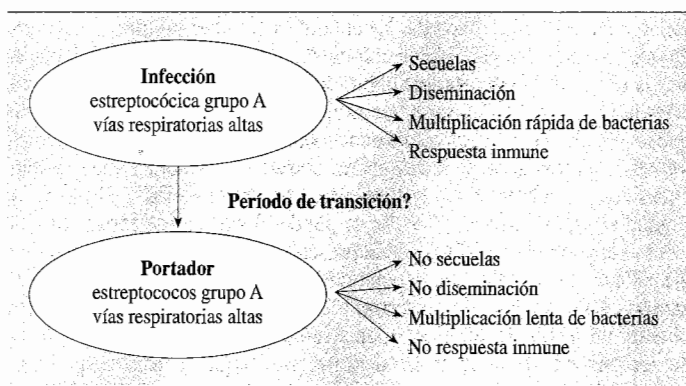


Figura 7.1.5. Esquema de la transición de infección estreptocócica al estado de portador.

vas son raras, pero la infección puede propagarse por continuidad al tejido periamigdal, ocasionando un *absceso periamigdalino* o ascender al oído medio o senos paranasales provocando otitis o sinusitis, localizaciones a veces primitivas sin previa infección faríngea. A distancia también pueden dar focos metastásicos supurativos: artritis, osteomielitis, abscesos (Fig. 7.1.3).

Cuando la edad del niño es inferior a los 3 años, el cuadro clínico usualmente no es tan expresivo, y tanto menos cuanto menor es su edad. El comienzo es insidioso, la fiebre no es tan elevada y los signos generales, como los faringoamigdalares no tan acentuados, y algunos, incluso, ausentes. La rinorrea puede resultar purulenta. La sinusitis y la otitis media son complicaciones frecuentes y los ganglios cervicales grandes y edematosos. La evolución puede prolongarse durante 3-4 y aun más semanas, y se necesita cultivo nasofaríngeo para un diagnóstico etiológico correcto. Si el paciente tiene una verdadera infección estreptocócica corre el riesgo de padecer *complicaciones*, tanto supurativas, como no supurativas, así como transmitir a terceros el estreptococo beta-hemolítico grupo A y por ello debe ser tratado con antibiótico apropiado. Por contra, pacientes que son portadores estreptocócicos sanos, en principio no tienen el riesgo de complicaciones, supuradas o no supuradas, y raramente van a transmitir el estreptococo beta hemolítico a terceros (Fig. 7.1.5).

La *respuesta serológica* a la infección por estreptococo beta hemolítico grupo A puede tardar en aparecer incluso varias semanas y por ello su valoración necesariamente es retrospectiva para diferenciar los portadores de aquellos otros verdaderamente infectados. No puede mantenerse que la respuesta serológica pueda verse modificada si la utilización terapéutica del antibiótico fue muy precoz. Por todo esto, utilizar la respuesta de anticuerpos antiestreptocócicos para distinguir entre portador y paciente verdaderamente infectado, resulta cuanto menos tardía y, en ocasiones, engañosa. En términos convencionales, se acostumbra a considerar portador al paciente que, aun estando asintomático, su cultivo faríngeo continúa siendo positivo a las tres semanas de un tratamiento correcto con penicilina G benzatina intramuscular. Naturalmente, el estreptococo encontrado durante la fase aguda y el de tres semanas después debe ser el mismo. Las modificaciones serológicas acompañantes, en este caso, tendrían poco valor. En la práctica diaria, tampoco parece necesaria la *identificación sistemática de portadores*, que debe reservarse para situaciones tales como historia familiar de fiebre reumática, o diseminaciones intrafamiliares en *ping-pong* de infecciones estreptocócicas grupo A, o con gran carga familiar ansiógena frente al estreptococo, o de predisposición genética que incrementa el riesgo de padecer fiebre reumática y también en brotes de infecciones en el seno de comunidades cerradas o en el caso de que la amigdalectomía se plantea por motivo del carácter de *portador crónico de estreptococo grupo A*. Otras posibilidades evolutivas son las mismas que para la escarlatina y se comentarán en su momento.

Otras manifestaciones respiratorias. Además de la faringoamigdalitis, incluyen la neumonía y el empiema, antiguamente frecuentes y graves; hoy, merced a la antibioterapia, son raras, propias de estados de inmunodeficiencia, o bien, elementos integrantes del fracaso multisistémico que acompaña al choque tóxico estreptocócico.

Infecciones cutáneas

Impétigo contagioso. Es la más frecuente de las *piodermitis estreptocócicas*. Ciertas características clínicas pueden ayudar a su diferenciación con el impétigo estafilocócico: en este último, las lesiones cutáneas son más ampollas y las costras muy delgadas y de color blanquecino. El impétigo estreptocócico es más bien vesiculoso y forma costras duras y melicéricas (véase Lámina de color V, Fig. 7). No obstante, el diagnóstico etiológico de seguridad sólo puede conseguirse mediante cultivo de las secreciones, teniendo además en cuenta la posibilidad de sobreinfección estafilocócica en un impétigo primitivamente estreptocócico. Las cepas de estreptococo aisladas en estas infecciones de la piel también colonizan la faringe, aunque no la infecten. De hecho, en ocasiones, pueden ser responsables de glomerulonefritis estreptocócica, pero no de fiebre reumática.

Erisipela. Es una infección estreptocócica cutánea de características especiales, frecuente antes de la era antibiótica. Se localiza con mayor frecuencia en la cara (véase Lámina de color V, Fig. 6), aunque no de forma exclusiva. Aparece siempre alrededor de una efracción de la piel: herida, dermatosis diversas o cicatriz umbilical en el RN. El comienzo de la enfermedad es brusco, con fiebre elevada y acusadas manifestaciones toxiinfecciosas. La lesión erisipelatosa se caracteriza por una gran placa eritematosa, elevada, con un borde muy preciso y algo edematoso, que se va extendiendo de manera progresiva. Sin tratamiento puede durar días o semanas. Entre otras manifestaciones cutáneas de la infección estreptocócica se encuentra la dermatitis perianal estreptocócica (véase Lámina de color V, Fig. 4), que afecta a niños con edades generalmente inferiores a los 5 años, en la que las manifestaciones locales de inflamación perianal se acompañan de disquécia muy expresiva.

Infecciones necrotizantes de tejidos blandos: fascitis y miositis

Las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos se han descrito con muy variada terminología y, a su vez, están causadas, no sólo por estreptococos del grupo A, sino también por otros muchos microorganismos: estreptococos de otros grupos, estafilococos, enterobacterias, clostridios, bacteroides, peptoestreptococos y, en otros casos, flora poli-microbiana o mixta.

Fascitis necrotizante. Debida al estreptococo y conocida durante mucho tiempo como *gangrena estreptocócica*, ha incrementado relativamente su frecuencia en la última década y con frecuencia asocia a su evolución el *choque tóxico* y el *fracaso multisistémico*. Aun así, en niños es poco frecuente y entre los factores previos predisponentes se encuentran la varicela, heridas penetrantes y también superficiales, quemaduras, cuerpos extraños (astillas), procedimientos quirúrgicos, picaduras de insectos y traumatismos incluso cerrados. La utilización de antiinflamatorios no esteroideos puede retrasar el diagnóstico al blanquear las manifestaciones cardinales de la inflamación e incluso propiciar la evolución hacia cuadros más graves, porque se va deteriorando la fagocitosis y la posterior respuesta inmune.

El comienzo es febril, con una zona cutánea edematosa, eritematosa y dolorosa, seguida de la aparición de lesiones purpúricas y bullas de contenido claro y rápidamente marrón o violáceo con formación de costras negruzcas y zonas de necrosis (véase Lámina de color V, Fig. 1). No existe crepitación, ni formación de gas, como puede acontecer en otras formas de gangrena (*clostridios*). La catalogación del estadio evolutivo en que se encuentra resulta fundamental porque, si solamente se trata de una celulitis incipiente, puede abordarse el tratamiento con solamente terapéutica antiinfecciosa mientras que, si ya evolucionó hacia la fascitis necrotizante, la terapéutica antibiótica es insuficiente y se necesita, además, el desbridamiento del tejido necrosado. TC y RM son de gran utilidad para valorar el lugar exacto y profundidad de la lesión. La cirugía puede establecer el diagnóstico definitivo obteniendo material para tinción de Gram, cultivo y examen anatomopatológico.

Choque tóxico estreptocócico

Por primera vez en 1987 se describe el síndrome de *choque tóxico* estreptocócico de forma individualizada que, a causa de su semejanza con el producido por el *estafilococo* (TSS), aparece en la bibliografía

1. Aislamiento del estreptococo del grupo A

- A. De un lugar normalmente estéril (p. ej., sangre, LCR, líquido peritoneal, biopsia tisular, herida quirúrgica, etc.)
- B. De lugar no estéril (p. ej., garganta, esputo, vagina, lesión cutánea superficial, etc.)

2. Signos clínicos de gravedad

- A. Hipotensión (tensión arterial sistólica inferior al P5 correspondiente a su edad) y
- B. Dos o más de los siguientes signos:
 - Deterioro renal: mayor o igual a dos veces el límite máximo correspondiente a la edad
 - Coagulopatía: plaquetas inferiores a 100.000 y/o CID
 - Afectación hepática: alanina aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa sérica (AST) o concentración de bilirrubina total mayores o igual al doble de los valores para la edad
 - Síndrome de insuficiencia respiratoria
 - Exantema macular escarlatíniforme que puede presentar descamación
 - Necrosis de tejidos blandos: fascitis y/o miositis necrosante, gangrena
 - Si se cumplen los criterios 1A y 2 (A y B) puede considerarse como caso evidente
 - Si se cumplen los criterios 1B y 2 (A y B) puede definirse como caso probable si no se identifica otra etiología para esa enfermedad

como “*toxic shock-like syndrome* (TSLs)”. Se caracteriza por su comienzo brusco, con fiebre alta, excepcionalmente hipotermia, afectación multi-sistémica, exantema escarlatíniforme y choque. Una característica del TSLs por estreptococos es la aparición del choque acompañando al fracaso multiorgánico ya desde los primeros momentos de la infección (Cuadro 7.1.4). El choque estreptocócico habitualmente asocia hipotensión grave (*shock*), afectación renal, coagulopatía con trombocitopenia y/o coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria, exantema y destrucción tisular local, pudiendo alcanzar una mortalidad del 70%. Para más datos, véase el capítulo 7.5.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones estreptocócicas se basa en los siguientes datos: infección estreptocócica en hermanos o personas próximas, antecedente de contagio en período previo menor de una semana, aparición posterior de descamación laminar o glomerulonefritis, presencia de estreptococos hemolíticos en exudado faríngeo y elevación de antiestreptolisinas. Algunos factores deben considerarse antes de decidir la realización de un *frotis faríngeo*. Entre ellos están la edad del paciente, minucioso análisis de signos y síntomas clínicos, estación del año, momento epidemiológico familiar y comunitario donde se incluye, tanto el contacto con casos de EGA comprobada, como la presencia familiar tanto de fiebre reumática aguda como de glomerulonefritis aguda postestreptocócica. La infección por EGA no es común en niños menores de tres años a no ser que residan en instituciones de acogida infantil. Por otra parte, también debe considerarse la posibilidad de ser portador asintomático de EGA en hermanos y contactos domésticos de un niño con fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda postestreptocócica, en cuyo caso se instauraría tratamiento independientemente de que el contacto presente síntomas en ese momento o los haya presentado en los días previos.

Exámenes complementarios

Existen diferentes pruebas rápidas para el diagnóstico de la faringitis producida por EGA. Varían en cuanto a metodología pero, si se realizan de forma rigurosa, con especial atención a la técnica de realización y comportamiento en controles, tienen una especificidad elevada y una sensibilidad no tan alta. La alta especificidad de las mismas hace que los resultados positivos no requieran la confirmación con cultivo. Nuevas técnicas, tales como el inmunoanálisis óptico o las ondas quimioluminiscentes de ADN, son tan sensibles como pueda ser el cultivo faríngeo y superan a otras pruebas de diagnóstico rápido. Sin embargo, se requieren datos adicionales antes de su recomendación rutinaria.

El aislamiento del *estreptococo* β -hemolítico de grupo A en el cultivo faríngeo es el test de confirmación más importante. También puede

aislarse en la herida infectada. La cuantificación del número de *estreptococos* grupo A formadores de colonias ayuda a diferenciar la infección activa del estado de portador: habitualmente mucho menor número en éste que en aquélla. Cuando la estreptococia es cutánea es frecuente que en el cultivo aparezca estafilococo simultáneamente. En el mejor de los casos, el resultado se hace esperar entre 18 y 48 horas, que resultan excesivas para comenzar el tratamiento. Con unas sensibilidad y especificidad altas, en torno al 85-90%, se puede identificar de forma directa en el exudado del frotis faríngeo la presencia de *antígeno estreptocócico* grupo A en 5 a 70 minutos, dependiendo del método utilizado. La realización en la cabecera del enfermo y el corto intervalo de tiempo para obtener un resultado suficientemente fiable, tiene gran interés a la hora de comenzar el tratamiento sin demora, por lo que debería ser práctica rutinaria.

La determinación de *antiestreptolisina* O sérica es de gran interés. Más que el valor de una determinación aislada, lo tiene su evolución a lo largo del tiempo. Un aumento significativo durante la convalecencia indica infección estreptocócica. La rápida erradicación del estreptococo por la terapéutica puede suprimir el desarrollo de anticuerpos, con lo que el título de antiestreptolisinas no se elevaría. Si la lesión es cutánea (impétigo estreptocócico, erisipela) también es raro que la antiestreptolisina O se eleve. Otros anticuerpos (antihialuronidasa, antiestreptocinasa, antiADN-asa, etc.) tienen comportamiento parecido, pero se utilizan menos en la práctica diaria. En el *hemograma* la característica es una leucocitosis muy marcada, que se acompaña de polinucleosis y eosinofilia, o al menos un número normal de eosinófilos

EVOLUCIÓN

Las complicaciones postestreptocócicas pueden acontecer precozmente, de forma concomitante con la propia enfermedad o bien, después de un intervalo libre de sintomatología, de una a tres semanas de duración. Incluso, en ocasiones, aparecen después de *estreptococias* “*desconocidas*” y en este caso su presentación aclara el diagnóstico retrospectivamente.

Complicaciones precoces. En general, son el resultado de la extensión a territorios vecinos de la infección estreptocócica, ocurriendo normalmente durante la primera semana de la enfermedad. Así, aparece la *linfadenitis cervical*, con voluminosa tumefacción dolorosa del cuello —*cuello proconsular*— provocando tortícolis o el flemón leñoso del suelo de la boca —“*angina de Ludwig*”—. Con tratamiento correcto, aunque la supuración no llegue a producirse, su regresión se hace muy lentamente. La invasión de los senos paranasales y del oído medio desemboca en sinusitis, otitis media y otitis media. La posibilidad de complicación bronconeumónica no es frecuente y tampoco la aparición de focos metastáticos a distancia: artritis, osteomielitis, como consecuencia de bacteriemia o sepsis (Fig. 7.1.3).

Secuelas no supurativas. Entre ellas se encuadran las que corresponden a la clásicamente llamada “*2ª enfermedad*”. Son, entre otras, la *glomerulonefritis* y la *fiebre reumática*. Su incidencia no guarda relación con la gravedad de la infección inicial y pueden presentarse después de formas leves e inaparentes. La glomerulonefritis es complicación más frecuente que la fiebre reumática, pero su incidencia es variable, ya que no todos los *estreptococos* β -hemolíticos del grupo A son *nefrítógenos*. A diferencia de lo que ocurre en la fiebre reumática, la glomerulonefritis también aparece después de estreptococias de localización cutánea (véase cap. 20.2).

Síndromes postestreptocócicos. Entre ellos han cobrado interés en las últimas épocas la observación de pacientes pediátricos con *trastornos neuropsiquiátricos* autoinmunes relacionados con infecciones estreptocócicas (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection*: PANDAS). La clínica que presentan estos enfermos está limitada inicialmente a la presencia de *tics* y *síntomas obsesivo-compulsivos*. Con posterioridad, esta expresividad clínica se ha visto ampliada a la presencia de *hiperactividad*, *déficit de atención*

y *anorexia*, de aparición preferente entre los 3 y los 12 años. De gran utilidad para su identificación también resulta la presentación brusca de la sintomatología. Sin embargo, la etiología del PANDAS sigue siendo una hipótesis no probada, aunque parece satisfactoriamente documentado que un rápido tratamiento de las infecciones estreptocócicas y de los síntomas neuropsiquiátricos con terapias farmacológicas y conductuales conlleva una rápida disminución de los síntomas obsesivo-compulsivos de algunos niños de grupo PANDAS. Para esta situación se propone un modelo patogénico de carácter inmunológico (Fig. 7.1.6) y, consecuentemente, con esta sospecha se preconiza una terapéutica de segunda línea o coadyuvante, de carácter inmunomodulador con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis que se ha mostrado de utilidad en niños intensamente afectados.

PROFILAXIS

La profilaxis de exposición es poco eficaz. En realidad, si se realiza un correcto tratamiento antibiótico del enfermo, desaparece el *estreptococo* de su faringe en el curso de 3 a 4 días, por lo que se hace innecesario prolongar más su aislamiento. El único recurso profiláctico verdaderamente eficaz es la *quimioprofilaxis*, practicada a todas las personas que conviven con el enfermo y, especialmente, a los hermanos. Una inyección de penicilina G benzatina de 600.000 U es suficiente, repitiéndose a los 8 días si continúa el riesgo de contagio. Se puede sustituir por penicilina oral durante una semana o por eritromicina en caso de alergia a la penicilina.

Existen investigaciones para obtener una *vacuna antiestreptocócica* fundamentalmente obtenida a partir del antígeno de mayor intervención en la inmunidad frente a estos gérmenes, es decir, la *proteína M*. Aunque la multiplicidad de antígenos M en este momento superan los 100, la mayoría de las infecciones por EGA se deben a un número relativamente escaso de serotipos de tal forma que, aproximadamente el 84% de todos los *estreptococos* aislados en cultivos faríngeos, pertenecen a no más de 19 serotipos distintos. En la actualidad, la forma de evitar episodios, tanto iniciales como de recaída de infección estreptocócica, se limita a la utilización de *antibioterapia* que, aunque se presenta sumamente eficaz, los resultados globales podrían mejorarse con el uso de vacunas seguras y eficaces contra el EGA. Se están desarrollando *vacunas experimentales* de diferentes tipos y formas de actuación. Prácticamente, las únicas utilizadas actualmente en ensayos clínicos corresponden a *vacunas multivalentes basadas en la proteína M* y diseñadas a estimular anticuerpos bactericidas contra los serotipos de estreptococo más prevalentes, los "reumatógenos", entre ellos. Estos anticuerpos así producidos actuarían bloqueando la adherencia del estreptococo a la superficie mucosa, uniéndose a enzimas esenciales que, o intervienen en la patogenia del EGA o estimulan la opsonización y posterior fagocitosis.

En la porción amino-terminal de la proteína M (Fig. 7.1.2), por la que el estreptococo se adhiere a la mucosa, se encuentra una zona de gran variabilidad donde se encuentran los *epítomos específicos*, diferentes para cada tipo de estreptococo, que estimulan la síntesis de anticuerpos protectores bactericidas. Cercanos a este tipo de epítomos protectores, existen otros con *reactividad cruzada* para diferentes tejidos humanos. Separar estos epítomos con reactividad cruzada de los epítomos protectores sería el reto para la obtención de una vacuna eficaz. En el presente resultan prometedores los resultados obtenidos en el terreno experimental con una vacuna que incluye hasta 26 fragmentos de proteína M procedentes de 26 serotipos diferentes de EGA, que desencadenan la síntesis de anticuerpos opsonicos en el animal de experimentación, sin que hayan estimulado la aparición de anticuerpos con actividad tisular cruzada. Entre estos 26 serotipos de la vacuna que se ensaya se incluyen hasta el 78% de todas las formas invasoras, el 80% de todos los casos de faringitis sin complicación y, teóricamente, el 100% de los *serotipos reumatógenos*.

Portador faríngeo asintomático de estreptococo del grupo A. No está indicada la terapéutica antibiótica para la mayoría, aunque sí existen unas situaciones concretas en las que es recomendable la erradicación del estado de portador: durante los brotes de fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica, si existen antecedentes familiares de

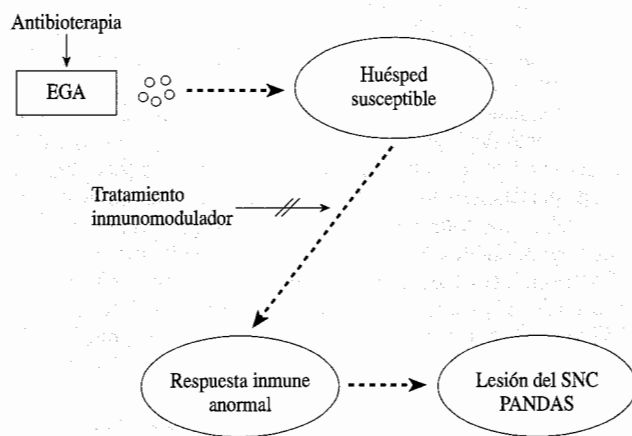


Figura 7.1.6. Patogenia del síndrome neuropsiquiátrico postestreptocócico (PANDAS). EGA: estreptococo de grupo A.

fiebre reumática, cuando se considera la indicación de una amigdalectomía como consecuencia de ser portador crónico, y si aparecen brotes de faringitis estreptocócica en una comunidad cerrada o en el seno de una familia a pesar del tratamiento adecuado, o bien hay gran carga de ansiedad a consecuencia de las infecciones estreptocócicas. Probablemente resulta más difícil erradicar el EGA de la faringe de un portador crónico asintomático que el tratamiento de una infección aguda estreptocócica. Para eliminar el estado de portador crónico, se ha demostrado que diversos antibióticos (clindamicina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas, dicloxacilina y penicilina-rifampicina) son más eficaces que la penicilina. El *Comité de Enfermedades Infecciosas* de la AAP de los EE.UU. se pronuncia por el uso de clindamicina oral, 20 mg/kg./día, repartido en tres tomas, sin sobrepasar 1,8 g/día, durante 10 días.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS

Pretende: 1) erradicar el EGA y evitar el estado de portador; 2) acortar el curso agudo de la enfermedad; 3) reducir la difusión de estreptococos a posibles contactos; 4) evitar complicaciones supurativas de la enfermedad y 5) disminuir la incidencia de complicaciones tardías no supurativas.

Penicilina. Sigue siendo el *antibiótico de elección* para el tratamiento inicial de las estreptococias del grupo A, excepto cuando el paciente es alérgico a la misma. Puede administrarse, tanto por vía IM, como por vía oral. Por vía IM se utiliza penicilina G benzatina, en administración única de 600.000 unidades si el niño pesa menos de 30 kg. y de 900.000-1.200.000 unidades si el peso es mayor. Si se utilizan asociaciones de penicilina G procaina y penicilina G benzatina, la inyección puede resultar menos dolorosa, pero no deben contener menor cantidad de penicilina G benzatina que la indicada. Por otra parte, el componente procaínico puede ser origen de reacciones alérgicas. Por VO, se utiliza penicilina V, que no disminuye su eficacia aunque se administre con alimento. La dosis es de 400.000 U (250 mg) de penicilina V potásica por toma, tres veces al día, durante 10 días, para niños con menos de 2 años de edad. En mayores de 2 años, la dosis será de 20-25 mg/kg/día, repartidos en 3 tomas, durante 10 días. Es importante que la duración del tratamiento por VO no sea nunca inferior a 10 días. En los primeros días el niño suele quedar asintomático y con frecuencia se abandona el tratamiento y falla la erradicación del estreptococo, convirtiéndose el niño en portador o aparece una recurrencia estreptocócica. Si se sospecha falta de cumplimiento, se prefiere la terapéutica IM con penicilina G benzatina. En las formas invasoras graves, se asociará clindamicina.

El EGA persiste en la faringe de los niños tratados con penicilina en el 5 al 30% de los casos. Varias son las teorías que se proponen para explicar este hecho: la coexistencia con otras bacterias de nasofaringe

capaces de producir beta-lactamasa –*Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*–, interferencia bacteriana con estreptococos beta-hemolíticos, “tolerancia” del estreptococo a la penicilina por la que es inhibido, pero no muerto, porque la concentración mínima bactericida (CMB) está muy por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), el efecto inóculo o efecto Eagle y la falta de cumplimiento del tratamiento. Otra causa recientemente investigada y de gran verosimilitud reside en la posibilidad de que algunos estreptococos portadores de determinados genes –*prtF1* y *sfbl*– que codifican la síntesis de proteínas fijadoras de fibronectina y responsables de la adherencia del estreptococo a las diferentes células epiteliales tengan la posibilidad de entrar y sobrevivir en el interior de la célula del tracto respiratorio. En estas circunstancias, la penicilina puede tener poco efecto toda vez que su alta polaridad limita su actividad preferentemente al fluido extracelular.

Alergia a la penicilina. La alternativa de elección es la *eritromicina*. Para el estolato de eritromicina la dosis es de 20 a 40 mg/kg/día –sin sobrepasar 0,750 g/día– y con otras sales de eritromicina la dosis es de 40 a 50 mg/kg/día –sin sobrepasar 1 g/día–, repartido en 4 tomas, durante 10 días. Otros macrólidos, como *claritromicina* (10 días) o *azitromicina* (5 días), son sucedáneos válidos de la eritromicina. El porcentaje de cepas de *estreptococos* resistentes a los macrólidos va en aumento y, cuando hay resistencia a la eritromicina, también la hay para el resto de antibióticos macrólidos. Esta resistencia es tanto más frecuente cuanto mayor es la utilización de estos macrólidos.

Cefalosporinas. Son alternativa cuando no puedan utilizarse *penicilina* ni *eritromicina*. Si el motivo de elección de las cefalosporinas fuese la alergia a la penicilina, tampoco deben utilizarse éstas si la hipersensibilidad a la penicilina es inmediata y de carácter anafiláctico. Aunque las cefalosporinas constituyen una alternativa de similar eficacia a la penicilina, su mayor coste económico y su mayor espectro de actividad en comparación con la penicilina posponen utilización sistemática. No son recomendables sulfadiazina, trimetoprim-sulfametoxazol ni tetraciclinas.

A las 8-24 h de comenzar el tratamiento, usualmente se obtiene respuesta en estreptococias no complicadas: faringitis, escarlatina. El niño debe permanecer en cama durante el período febril hasta que aparece la respuesta al tratamiento antibiótico; la utilización de analgésicos o anti-térmicos mejora el dolor de garganta y desciende la fiebre. El aislamiento más allá del 4º-5º día tiene poco interés. Si el tratamiento se hace correctamente, rara vez aparecen recaídas. Se ha postulado la conveniencia de retrasar en 24 horas el comienzo del tratamiento antibiótico de las estreptococias y así disminuir el riesgo de recurrencias, pensando que esta demora mejoraría la respuesta inmunológica. En la actualidad tal conducta no puede mantenerse.

Los pacientes con frecuentes y repetidos episodios de faringitis aguda asociados a cultivos faríngeos positivos para EGA plantean problemas

terapéuticos. Puede tratarse de paciente portador de estreptococos que experimenta episodios repetidos de faringitis víricas intercurrentes, que es lo que suele ocurrir en la mayoría de los casos, por lo que es necesario establecer lo siguiente: ¿los hallazgos clínicos son sugerentes de etiología vírica o estreptocócica?, ¿los factores epidemiológicos de la comunidad son sugestivos de etiología viral o estreptocócica?, ¿cómo ha sido la respuesta a los antibióticos?, porque en la faringitis estreptocócica suele ser muy rápida; si los cultivos siguen siendo positivos entre dos episodios de faringitis aguda, o si se ha producido respuesta serológica a antígenos extracelulares estreptocócicos, por ejemplo: elevación de antiestreptolisina O. La serotipificación de los estreptococos eventualmente aislados no es de fácil realización pero, si pudo realizarse, la homogeneidad de los aislamientos sugiere el estado de portador, mientras que la heterogeneidad sugiere repetición de infecciones. En la mayoría de los portadores no va a estar indicada la terapia antibiótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bisno AL. Acute Pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205-11.
- Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 2093-94.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
- Dale JB. Desarrollo de vacunas contra el estreptococo del grupo A. En: *Vaccines: Children & Practice*. Vol. 5; n. 4, 4-8; Adis Internacional, 2002.
- Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Auñón Martín L et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. *An Pediatr* 2005; 62: 475-8.
- Herwald H, Cramer H, Morgelin M et al. M protein, a classical bacterial virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induce vascular leakage. *Cell* 2004; 116: 367-79.
- Hu M, Walls M, Stroop S et al. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infect Immun* 2002; 70: 2171-7.
- Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). Etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: Hypothesis or Entity? Practical considerations for the clinician, *Pediatrics* 2004; 113: 883-6.
- Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (Pandas). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 356-61.
- Peterson BS, Leckman JF, Tucker D et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 364-72.
- Salazar V. Infecciones estreptocócicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 442 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 113: 907-10.

7.2 Escarlatina

V. Salazar, R. Escribano

Para que una infección estreptocócica se exprese clínicamente como escarlatina deben darse las siguientes premisas: 1) estreptococo infectante productor de exotoxina pirogénica (SPE), antigua toxina eritrogénica; 2) que el huésped no tenga inmunidad antibacteriana, y 3) que tampoco la tenga antitóxica. La escarlatina es rara en el lactante. Puede deberse al paso transplacentario de anticuerpos frente a la exotoxina pirogénica desde la madre al niño. Las formas tóxicas graves de escarlatina de épocas pasadas, en las que el exantema no era sino un síntoma más aña-

dido a un fracaso circulatorio y multiorgánico, en el presente parece más lógico incluirlas dentro del síndrome tóxico estreptocócico (*Streptococic toxic-like syndrome*, STLS). Además de la escarlatina estreptocócica típica se han descrito casos de *escarlatina quirúrgica* que aparecen, sobre todo, complicando heridas. Esta clase de escarlatina en la que falta la faringoamigdalitis, aunque es ocasionada habitualmente por estreptococos del grupo A, se acepta su posible origen *estafilocócico* productor, ocasionalmente, de una exotoxina, idéntica a la producida por el estreptococo.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente destaca la disminución de la enfermedad, tanto en frecuencia como en gravedad, debido al amplio uso de antibióticos, sobre todo penicilina, a la que el *estreptococo* es muy sensible, aunque ya mucho antes de la llegada de la penicilina, retrospectivamente, en estu-

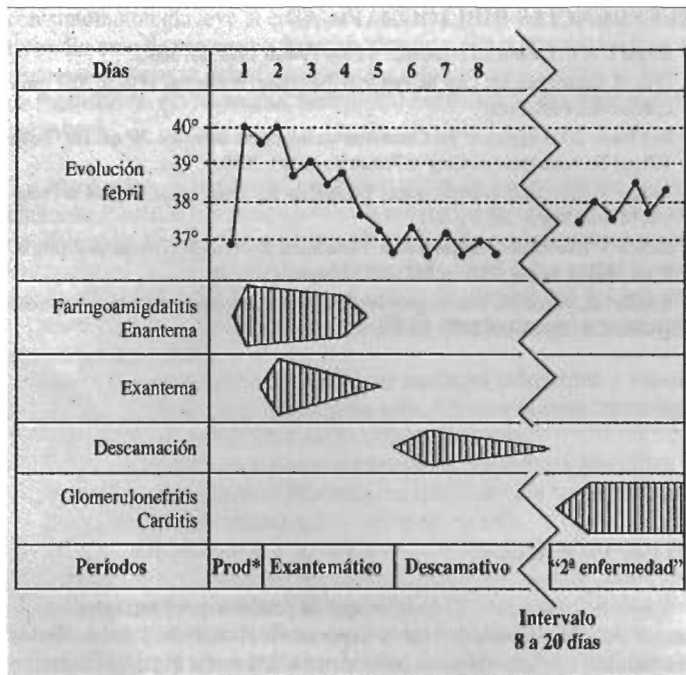


Figura 7.2.1. Evolución clínica de la escarlatina. *Prod: prodrómico.

dios epidemiológicos rigurosos, se ha podido comprobar cómo, tanto su frecuencia como su gravedad, habían ido decreciendo. No obstante, sigue existiendo de *forma endémica* en las grandes poblaciones, pudiendo aparecer pequeños brotes epidémicos, especialmente en invierno y en primavera. La *edad* de máxima incidencia es de 5 a 10 años, aunque se da a veces en adultos y también en niños más pequeños, especialmente en los grandes núcleos de población. No hay diferencia en relación al sexo. El contagio directo a través de las gotitas expectoradas es el más importante, como en las restantes infecciones estreptocócicas de vías respiratorias altas, y la contagiosidad en ausencia de tratamiento antibiótico dura varias semanas. La receptividad es menor que para otras enfermedades. En algún brote epidémico se ha calculado que solamente el 7% de los niños eran receptivos a la escarlatina. Esta receptividad se puede determinar, mediante la *prueba cutánea de Dick*, con inyección intradérmica de exotoxina pirogénica que desencadena exantema local. La inmunidad es duradera, pero se ha de tener en cuenta que la escarlatina sólo produce inmunidad frente a la SPE, de manera que el niño podrá volver a presentar infecciones producidas por otros estreptococos (amigdalitis, erisipela, otitis) e incluso de forma excepcional, una segunda escarlatina si la exotoxina de un segundo *estreptococo* fuese distinta de la primera.

CLÍNICA

Se admiten, en general, varios periodos. Después de un periodo de incubación que dura entre 2 y 4 días, se inicia un breve periodo prodrómico de 12 a 24 horas de duración (Fig. 7.2.1). La sintomatología es la de una faringoamigdalitis aguda de especial gravedad, que en nada difiere de la anteriormente descrita. Rápidamente, después de 12 a 24 horas, se pasa al periodo exantemático.

Exantema. Casi siempre comienza en el cuello: el primer día ocupa la parte inferior del cuello y el tronco y más tarde se extiende hacia las extremidades. Predomina en los pliegues, sobre todo en la región inguinal y codo; recibe el nombre de *signo de Pastia* cuando se aprecian en los pliegues pequeños elementos purpúricos lineales (véase Lámina de color V, Fig. 5). El exantema es micropapuloso: está típicamente constituido por unas pequeñas pápulas, con cierto relieve, que suelen tener como centro un folículo piloso y son confluentes, quedando apenas piel libre entre una y otra pápula. La erupción tiene un color rojo escarlata que da nombre a la enfermedad. El *fenómeno de extinción* (Schultz-Charl-

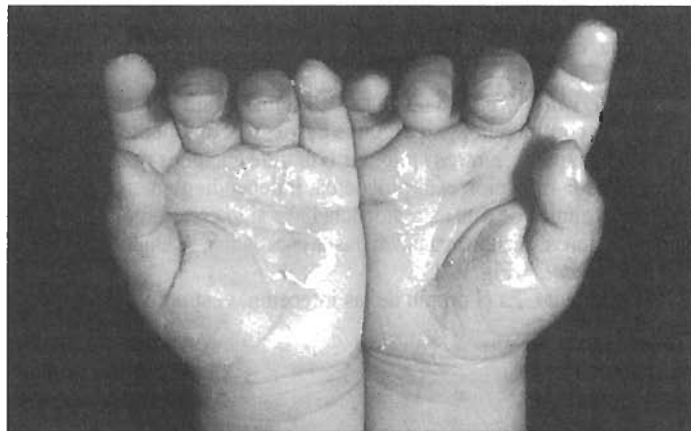


Figura 7.2.2. Descamación laminar en manos en la escarlatina.

ton) consiste en que la inyección intradérmica de 0,5 mL de suero de convaleciente o antitoxina escarlatina provoca al cabo de unas 6 horas la extinción del exantema. Si se comprime el exantema se verá que, al palidecer la piel, aparece un ligero tinte subcítico porque, como en otras infecciones estreptocócicas, existe una ligera hiperbilirrubinemia por hemólisis aumentada. La urobilinuria puede ser positiva. La prueba del *lazo de Rumpel-Leede* suele ser ligeramente positiva. La erupción es, con frecuencia, pruriginosa.

Otros síntomas de interés se refieren a la facies y lengua. En la cara, más que el exantema propiamente dicho, se aprecia sólo un enrojecimiento difuso que respeta el *triángulo perinasobucal*, por lo cual la fisonomía de los niños con escarlatina es bastante típica (*signo de Filatow*). La lengua en el periodo prodrómico es simplemente saburral, con la punta roja, pero conforme avanza la enfermedad se produce una descamación intensa, desaparece la saburra y queda un color rojo intenso, con las papilas prominentes (*lengua aframbuesada*) que tiene valor diagnóstico.

En ocasiones el aspecto es menos típico y puede motivar confusiones diagnósticas. Así, puede observarse un exantema micropapuloso y miliar, donde la piel aparece sembrada de vesículas cristalinas, motivadas por infiltración de los espacios intercelulares del corion por extravasación serosa. Otras veces es máculo-papuloso, con aspecto morbiliforme en algunas regiones. A veces se observa solamente un eritema rojo violáceo generalizado. Las formas benignas, que hoy son las más frecuentes, tienen escasa afectación general y exantema poco manifiesto. En ellas el peligro de complicación posterior es quizá mayor por el riesgo de pasar desapercibidas y no ser tratadas correctamente. Las formas malignas, que antaño se describían con *exantema cianótico* (*escarlatina azul*), necrosis en amígdalas, afectación vascular y neurológica, hoy parece que pueden asimilarse al síndrome de choque tóxico estreptocócico.

El exantema persiste de tres a cuatro días, en los casos no sometidos a tratamiento. A continuación se atenúa, mejora el estado general y aparece el periodo de *descamación*. Suele ser *furfurácea* en el tronco, pero en las extremidades y, sobre todo, en las manos es *laminar* (Fig. 7.2.2). Es curioso observar descamación en zonas de piel en las cuales no existió exantema previo. La presencia de descamación es muy útil para hacer el diagnóstico retrospectivo de las formas atípicas. Los casos de descamación intensa se acompañan de flujo vaginal, debido a idénticas lesiones en la mucosa vaginal.

Diagnóstico diferencial del exantema. Se plantea con una serie de enfermedades que pueden cursar con exantema máculo-papuloso. Los *exantemas virales* se acompañan de manifestaciones catarrales respiratorias que la escarlatina no presenta y el hemograma también es diferente. Las *intoxicaciones e intolerancias* medicamentosas fundamentan su diagnóstico diferencial en el resto del cuadro clínico y el antecedente de la administración del fármaco. La *enfermedad de Kawasaki* asocia las manifestaciones cutáneas, mucosas, ganglionares y exantema, a una fiebre mantenida. Las participaciones cardíaca y articular pueden recordar un síndrome postestreptocócico. También quiere verse en su patogenia un síndrome por superantígenos, pero nada se ha confirmado al respecto.

(véase cap. 4.14). El *eritema solar* predomina en partes descubiertas y la sudamina, en el tronco, cara y junto a la implantación del cabello en la frente.

El *intervalo libre* dura de una a tres semanas sin ninguna sintomatología. A continuación, en algunos casos, y actualmente con menor frecuencia, aparecen otros síntomas o manifestaciones que son consecuencia de la infección estreptocócica, independientemente de que la expresión clínica de esta estreptococia haya sido escarlatina o no. Estas complicaciones, cuando aparecían tras la escarlatina, se englobaban como "2ª enfermedad" (Fig. 7.2.1).

Tratamiento. Es el propio de las infecciones estreptocócicas (véase cap. 7.1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Casaní C et al. Escarlatina recurrente. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 300-2.
- Cruz M. Escarlatina. En: Cruz M. *Pediatría*. Barcelona: Romargraf 1976. p. 2051 (para clínica clásica detallada).
- Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics (AAP), 2003.
- Salazar V. Infecciones estreptocócicas. Escarlatina. En: Cruz M et al. *Manual de Pediatría*. Madrid: Ergon, 2003. p. 221.
- Salazar V. Infecciones estreptocócicas. Escarlatina. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 442 (con bibliografía previa).
- Sneider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Op Neurol* 2003; 16: 356-61.

7.3 Fiebre reumática

A. Gil-Sánchez, V. Salazar

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad multisistémica, en relación con una infección previa del tracto respiratorio superior por estreptococo β -hemolítico del grupo A, en algunas personas que tienen una predisposición genética para padecerla. El proceso patológico fundamental es una inflamación difusa del tejido conectivo, característica común a otras enfermedades del colágeno vascular. Sin embargo, difiere de otras enfermedades vasculares del colágeno en tres aspectos: a) el agente que inicia la enfermedad ha sido reconocido y está bien definido; b) la afectación cardíaca se asocia con mucha más frecuencia a la FR que a otras enfermedades del colágeno, y a nivel mundial la FR es todavía la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en el niño y adulto joven, y c) posiblemente la más convincente, la FR es una enfermedad evitable.

Afecta preferentemente al corazón, articulaciones, sistema nervioso, piel y tejido subcutáneo. Su incidencia es más frecuente entre los 6 y 16 años, siendo más precoz en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados. La patogenia no está definitivamente establecida, aunque se acepta un mecanismo inmunológico, de carácter autoinmune. Sus manifestaciones clínicas principales, artritis, carditis y corea, pueden presentarse de forma aislada o asociadas, siendo la carditis la más importante ya que, mientras las demás curan sin dejar huella, ésta deja a menudo secuelas graves, generalmente, en forma de valvulopatías (mitral, aórtica).

EPIDEMIOLOGÍA

La FR ha llegado a ser excepcional en los países industrializados. Su incidencia ha disminuido de forma considerable, a partir de los años que siguieron a la Segunda Guerra Mundial, hasta prácticamente desaparecer en la actualidad en Europa y algo menos en América del Norte (incidencia inferior a 1/100.000 niños), con raros brotes regionales en los años 1980 en Utah, Ohio y Pennsylvania. La incidencia se mantiene en los países en vías de desarrollo, habiéndose detectado en algunos países de Asia, América del Sur y África incidencias de 100-150/100.000 habitantes/año. En cuanto a la raza, hawaiana y maorí (ambas descendientes de Polinesia) tienen una alta incidencia de 13,4 por 100.000 niños hospitalizados por año. Generalmente, se da en niños en edad escolar, al menos cuando se trata del primer brote. La afectación es igual en niños que en niñas, a pesar de que en las niñas predominan ciertas formas de carditis, como estenosis mitral y corea.

ETIOPATOGENIA

Agente etiológico. El germen que la produce es el estreptococo β -hemolítico. Sus características se exponen en el capítulo anterior. Todos los estudios epidemiológicos coinciden en demostrar el papel exclusivo de los estreptococos β -hemolíticos del grupo A, y que la presencia prolongada del germen en la faringe es una condición necesaria para la aparición de FR; no obstante, ello no es suficiente, ya que el riesgo de padecer FR no existe más que en presencia de una reacción inmunológica sistémica, que se objetiva en la respuesta inmunitaria circulante (anticuerpos antiestreptocócicos, ASLO y anti-ADNasa B; por el contrario, no hay unanimidad sobre la existencia de cepas reumatógenas, a pesar del aislamiento de ciertas cepas mucoides de estreptococo cuyos serotipos (M1, M3, M5, M6 y M18) son responsables de los brotes más recientes de FR.

Factores genéticos. El concepto de predisposición genética para la FR fue sugerido por las observaciones que indicaban que solamente desarrollan FR un 2 ó 3 por ciento de los individuos tras padecer una faringitis por estreptococo del grupo A. Los datos que avalan el papel hereditario sobre la susceptibilidad para la FR se deben al hallazgo de un marcador aloantígeno en los linfocitos B, reconocido como un anticuerpo monoclonal (D8/17), presente en los linfocitos de casi todos los pacientes afectados de FR y sólo en el 14 por ciento de los controles normales. El riesgo de padecer FR se manifiesta en los niños que desarrollan una respuesta inmune a los antígenos estreptocócicos significativamente mayor que la observada en la media de la población; los factores propios del huésped, que condicionan esta hiperreactividad patógena, son sin duda múltiples, genéticos en la mayor parte. Varios trabajos se han dedicado a la búsqueda de la relación entre FR y los antígenos tisulares HLA, encontrando una correlación significativa de los antígenos DR4, DR2, DR1 y DR3 con la mayor susceptibilidad para padecer FR.

Factores del entorno. Los factores que más claramente favorecen la incidencia son las condiciones deficientes de vida, el nivel social bajo y la falta de cumplimiento en la medicación. El papel del tratamiento profiláctico de la faringoamigdalitis es indudable, pero quizás no exclusivo, puesto que la incidencia de FR había comenzado a disminuir antes de la puesta en marcha de los tratamientos profilácticos con penicilina.

PATOGENIA

Son numerosos los serotipos del estreptococo β -hemolítico que pueden desencadenar FR. El foco inicial es casi siempre una *faringoamigdalitis*, siendo más raros los casos en que la colonización estreptocócica tiene lugar en una sinusitis, mastoiditis u otitis media. El intervalo de dos o tres semanas entre la infección estreptocócica inicial y la crisis de FR, se explicaría por un *mecanismo autoinmune*, hipótesis sobre la que se han basado multitud de trabajos. Los dos factores bacterianos que

han sido identificados, son los factores de adherencia a la mucosa y los factores de virulencia. La capacidad de adherencia a las células de la mucosa faríngea es debida a la presencia de las fimbrias, siendo el ácido lipoteicoico, componente de su extremo distal, el principal factor de adherencia. La proteína M, componente también de la estructura de las fimbrias, sería el factor condicionante de la virulencia. Los fenómenos autoinmunes están relacionados con la similitud entre el estreptococo y los productos de la pared celular. Los complejos inmunes encontrados al comienzo de la enfermedad explicarían las afecciones articulares, mientras las reacciones cruzadas (humorales y, sobre todo, celulares) entre estreptococo y tejido cardíaco intervendrían en la formación de las lesiones cardíacas. Es probable que en los niños afectados de FR o susceptibles de padecerla se cree una *inmunidad antiestreptocócica acumulativa*. Es necesario quizás un cierto número de infecciones para presentar un primer brote pero, una vez que la FR se declara, cualquier nueva infección puede dar lugar a una recaída. Este esquema explica por qué se observan muy pocos casos antes de los 5 años de edad, ya que la inmunidad acumulativa no ha podido establecerse antes de esta edad. Los productos tóxicos del estreptococo β -hemolítico se difunden a partir del foco inicial, se ponen en contacto con células linfoides y desencadenan una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos. La respuesta inmune a los estreptococos se amortiguaría, al ser sus antígenos incorrectamente identificados por los linfocitos; sobre el propio huésped el resultado sería un error de identificación que conduciría a un proceso de autoinmunidad, mecanismo de producción de la carditis.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Existen fenómenos inflamatorios exudativo-degenerativos, proliferativos y cicatriciales que afectan, fundamentalmente, al tejido colágeno. Las lesiones iniciales (fase exudativa-degenerativa) no son específicas y son reversibles; se trata de lesiones exudativas que pueden afectar las articulaciones, pulmones, miocardio y, ocasionalmente, otros órganos. La lesión específica (fase granulomatosa proliferativa) es el *nódulo de Aschoff* (Fig. 7.3.1, Lámina de color V, Fig. 7), lesión patognomónica de la fiebre reumática; se trata de nódulos microscópicos redondos o fusiformes, constituidos por células características, cuyo citoplasma es basófilo, de límites irregulares y con núcleos relativamente grandes en número de uno a cinco; entre estas células se encuentra el colágeno alterado de aspecto granulomatoso, y en la periferia del nódulo se observa un infiltrado de polinucleares, linfocitos, plasmocitos y eosinófilos.

Hay diferencias según el tejido afectado: en las articulaciones existe edema de la sinovial, necrosis focal de la cápsula, inflamación periarticular y derrame articular, que tienen tendencia a desaparecer. Las *lesiones cardíacas* a nivel valvular son con diferencia las más frecuentes; la valvulitis, el rasgo característico de la fiebre reumática, afecta generalmente a la válvula mitral. La afectación aórtica exclusiva ocurre con menos frecuencia. La afectación simultánea de las válvulas mitral y aórtica se debe a fiebre reumática en el 95% de los casos. La inflamación del endocardio produce esencialmente los mismos cambios que provocan la miocarditis; los cambios más groseros dan lugar a degeneración hialina con formación de verrugas, pequeños nódulos traslúcidos de 1-2 mm de diámetro, situados en el borde libre de las valvas, sobre la cara auricular de las valvas de la mitral y tricúspide y sobre la cara ventricular de las valvas aórticas. Esta lesión impide el cierre completo valvular, dando lugar a una regurgitación. En el curso de la evolución, estos nódulos se hacen opacos, de color rojo grisáceo, volviéndose duros y adherentes. Por otra parte, se aprecia un engrosamiento de las valvas, sobre todo a nivel de su borde libre. Durante la evolución y, en especial, con ocasión de recidivas, se aprecia una acentuación de este engrosamiento, fusión de las comisuras, acortamiento y esclerosis de las cuerdas tendinosas y músculos papilares de las válvulas auriculoventriculares y retracción de las sigmoideas. Dependiendo del predominio de los fenómenos de fusión comisural o, al contrario, de engrosamiento y retracción valvular, se observa un predominio de la estenosis o insuficiencia, respectivamente. La afectación mitral es con mucho la más frecuente, seguida de la aórtica, siendo menos frecuente la afectación tricuspídea y la pulmonar.

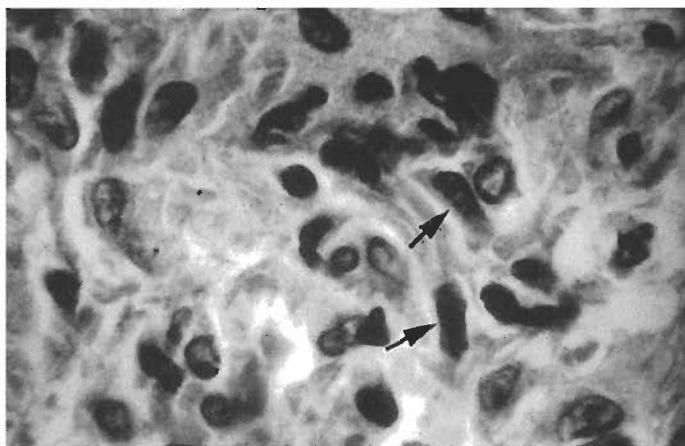


Figura 7.3.1. Nódulo de Aschoff.

Las *alteraciones miocárdicas* son más raras, siendo el nódulo de Aschoff el único elemento específico, pero con carácter inconstante. Puede observarse en ocasiones un aspecto de miocarditis intersticial difusa o, más raramente, lesiones degenerativas de las fibras miocárdicas. Si las cicatrices se forman a nivel del tejido de conducción, pueden producir alteraciones de la conducción auriculoventricular.

La *afectación pericárdica*, mucho menos frecuente, se caracteriza por una inflamación simple que ocasionalmente produce un derrame serofibrinoso, rico en fibrina y alfa-2 globulinas. Estas lesiones son las que mejor y más rápidamente responden al tratamiento sin dejar secuelas.

CLÍNICA

Las manifestaciones de la FR aguda suelen comenzar aproximadamente 2-3 semanas después del episodio de faringoamigdalitis. Durante este período de latencia el paciente está asintomático. El comienzo de la enfermedad suele estar marcado por la presencia de fiebre acompañada por una rica variedad de síntomas que reflejan la inflamación de ciertos órganos.

Signos generales de actividad reumática. La fiebre, al principio, es alta, 39-40 °C, pero habitualmente desciende pronto, sobre todo con tratamiento; durante dos o tres semanas puede persistir un estado febricular, alternando con fases de apirexia. La palidez es frecuente y llamativa y a veces precede a los demás signos. Persiste mientras haya actividad y es paralela a la gravedad. El cansancio, en los casos que cursan con carditis, aparece precozmente y en ocasiones es el primer síntoma que atrae la atención de los padres. La anorexia es constante y paralela a la gravedad, así como la pérdida de peso, que ocurre desde los primeros días. También son frecuentes las epistaxis y la sudoración, sobre todo en la fase de fiebre elevada. El más común de estos síntomas es la artritis de carácter migratorio, que afecta a las grandes articulaciones. Tiene lugar en el 70% de los pacientes. La carditis, sin embargo, afecta a un 50% de los pacientes. Corea de Sydenham aparece en el 10-15%; y, a diferencia de otras manifestaciones mayores de FR, puede aparecer entre 2 y 12 meses después del inicio del cuadro de faringoamigdalitis. Otras *manifestaciones mayores* de FR incluyen el eritema marginado y los nódulos subcutáneos, estas manifestaciones se aprecian en menos del 5% de los pacientes. Cualquiera de estas manifestaciones mayores puede verse aisladamente o asociada con una o más de las otras manifestaciones durante la fase aguda de la enfermedad.

Las *manifestaciones menores y biológicas* son menos específicas y se encuentran frecuentemente asociadas a un gran número de enfermedades, particularmente a otras alteraciones vasculares del colágeno.

Manifestaciones mayores

Artritis. Es la más común de las manifestaciones mayores. Habitualmente aparece al comienzo de la enfermedad y se asocia con frecuencia a carditis; cuanto más pequeño sea el niño menor será la proba-

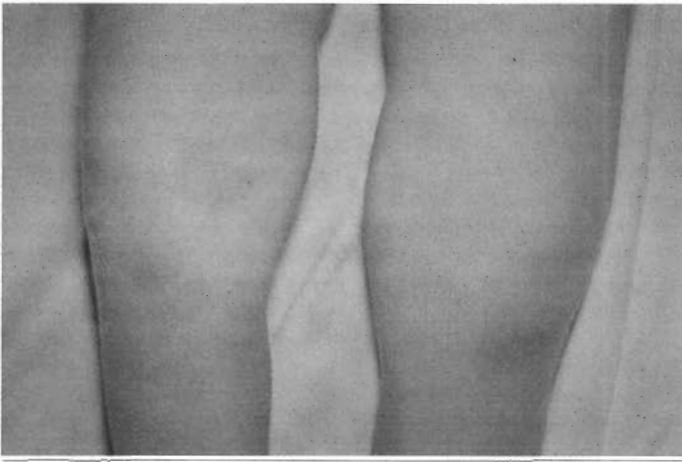


Figura 7.3.2. Poliartritis reumática con afectación de las rodillas.

bilidad de que la afectación articular se presente con claridad. Típicamente en la FR se presenta una poliartritis migratoria, que salta de unas articulaciones a otras. Se afectan con preferencia las grandes articulaciones de extremidades inferiores (rodillas, tobillos), pero puede producirse también artritis de las pequeñas articulaciones de manos, pies y columna vertebral. El derrame articular que se produce es moderado y se reabsorbe en poco tiempo. El dolor articular es espontáneo y muy intenso; se exagera con la movilización y la presión sobre la interlínea articular. La tumefacción es moderada, pero bien visible, sobre todo en las grandes articulaciones de rodilla, tobillo, codo y muñecas. El enrojecimiento y calor local suelen ser poco manifiestos, la impotencia funcional es acusada (Fig. 7.3.2). Otra característica de la artritis de la FR es la excelente respuesta que suele tener a los salicilatos, de forma que los pacientes suelen experimentar una rápida resolución de la artritis a las 48-72 horas del inicio del tratamiento salicílico. Asociada a la artritis de algunas articulaciones se aprecian artralgiás en otras, es decir, simples dolores articulares sin alteraciones inflamatorias objetivables; tienen un valor diagnóstico inferior al de la artritis y representan un signo menor en los criterios diagnósticos de Jones.

Carditis. Es la manifestación más seria de la FR, ya que puede ser fatal durante la fase aguda o causar una lesión valvular permanente. Se observa más entre los 6-16 años y su frecuencia es mayor cuanto menor es la edad, contrariamente a lo que sucede con la poliartritis, que es más frecuente en los mayores. No suele haber paralelismo entre la gravedad de la afectación articular y la carditis, incidiendo esta última con más frecuencia en pacientes con formas pauciarticulares, hecho que va a dificultar el diagnóstico, pudiendo afectarse aisladamente cada una de las capas del corazón o las tres al mismo tiempo, realizando una *pan-carditis*, rara en la actualidad.

Afectación endocárdica. Debe buscarse sistemáticamente en la auscultación, pudiendo reconocerse por la constatación de soplos valvulares, con la particularidad de que, en la fase aguda, sólo se pueden apreciar los soplos en relación con una fuga valvular, es decir, una insuficiencia mitral o aórtica. El soplo sistólico típico de insuficiencia mitral tiene su máxima intensidad en la punta, irradia selectivamente a la axila y espalda, siendo habitualmente holosistólico, de intensidad variable, de un grado II/VI. Con frecuencia, a este soplo sistólico apical se le asocia un tercer ruido y un soplo corto mesodiastólico (*soplo de Carey-Coombs*), que acompaña a la insuficiencia mitral grave, se relaciona con una estenosis mitral relativa en la fase de llenado rápido ventricular, por el paso a través de la válvula del flujo que previamente había pasado a la aurícula izquierda. Este soplo suele desaparecer pasada la fase aguda, por lo que no debe confundirse con el soplo diastólico de una estenosis mitral constituida, cuya aparición dentro de la historia natural de la enfermedad es mucho más tardía. La ecocardiografía Doppler color en la carditis reumática aguda permite identificar y cuantificar la insuficiencia valvular y la disfunción ventricular. Las características más importantes de la regurgitación mitral en la valvulitis aguda reumática son el engrosamiento del borde libre, la dilatación del anillo, la elongación de las cuerdas de la valva anterior y el flujo de regurgitación dirigido posterolateralmente (Fig. 7.3.3, Lámina de color V, Figs. 8 y 9). El soplo diastólico de insuficiencia aórtica plantea menos problemas en su reconocimiento, se localiza en protodiástole y su timbre es dulce. Este tipo de soplo generalmente es definitivo, teniendo un papel preponderante en su diagnóstico el Doppler color.

Afectación pericárdica. Es demostrable clínicamente en un 15% de los casos; se traduce únicamente, en los casos sin derrame, por un frote y alteraciones en la repolarización en el ECG.

Afectación miocárdica. Es la más difícil de reconocer, ya que los signos clínicos, radiológicos o ECG de miocarditis, tales como apagamiento de los ruidos, taquicardia con ritmo de galope, aumento del volumen cardíaco, microvoltaje en el ECG o trastornos de la repolarización, son poco específicos y en ocasiones se pueden atribuir a la afectación endocárdica o pericárdica. Por ello, la ecocardiografía puede aportar datos específicos para su diagnóstico (dilatación de ventrículo izquierdo con alteración de su contractilidad), al mismo tiempo que permite descartar un derrame por afectación pericárdica. En el ECG, también se puede apreciar trastornos del ritmo secundarios a inflamación miocárdica, siendo frecuente el bloqueo AV de primer grado. Se ha descrito disociación auriculoventricular de diferentes grados (Fig. 7.3.4), incluso bloqueo AV de segundo y de tercer grados transitorios, que suelen evolucionar a la resolución espontánea con la mejoría de la enfermedad.

Afectación del sistema nervioso. Está presidida por la corea reumática, llamada también *corea menor* o de Sydenham (véase cap. 23.13). Afecta de preferencia al sexo femenino y la incidencia es mayor en la edad prepuberal. Puede coexistir con cualquiera de las otras manifesta-

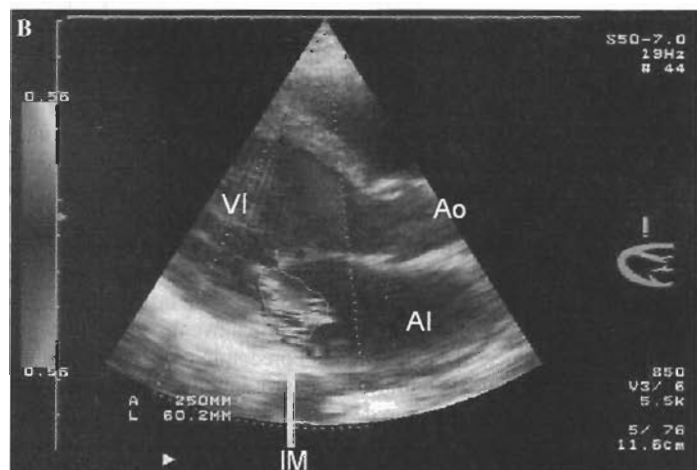
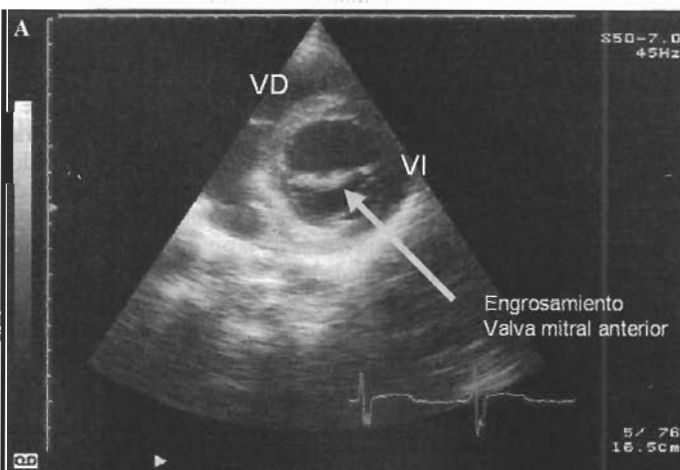


Figura 7.3.3. Ecocardiograma. Valvulitis mitral. A) Engrosamiento valva anterior mitral. B) Insuficiencia mitral.

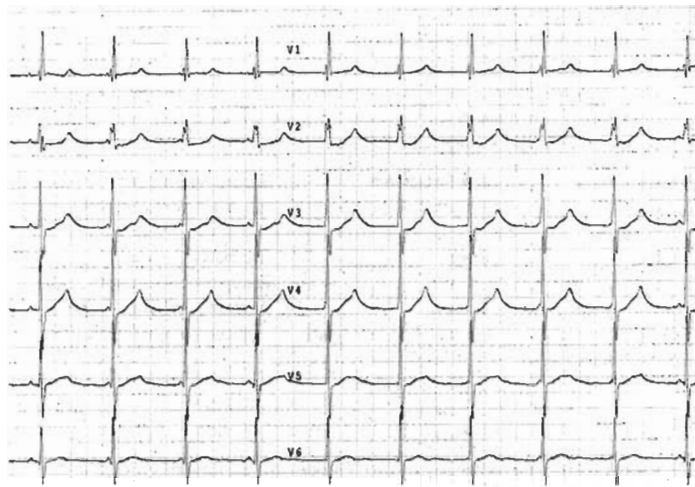


Figura 7.3.4. ECG de enfermo con carditis reumática. Se observa disociación AV, ritmo de escape supraventricular.

ciones reumáticas, pero habitualmente no se presenta en el primer brote, sino como manifestación aislada en un brote ulterior. El intervalo entre el primer brote y el comienzo de la corea puede ser solamente de unas semanas, pero en ocasiones es de varios años. Más raramente se presenta como primera y única manifestación. La carditis es la manifestación reumática que con mayor frecuencia se asocia con corea. Como primeros síntomas el niño muestra un estado de irritabilidad y nerviosismo, pronuncia mal las palabras, hace muecas, se vuelve torpe para escribir o se le caen los objetos de las manos. Poco a poco van apareciendo los síntomas típicos, fáciles de reconocer, que están presididos por los movimientos coreicos. La única posibilidad de confusión es con los grandes tics de los niños muy nerviosos, con conducta hiperkinética. Cuando la corea es leve, se consigue evidenciar haciendo ejecutar al niño movimientos finos, como mantener la lengua inmóvil fuera de la boca, asir objetos pequeños, abrochar botones, escribir o apretar la mano del médico, produciendo la sensación de numerosas presiones rápidas ("mano de ordeñador").

Síntomas cutáneos. Los *nódulos subcutáneos de Meynet* (Fig. 7.3.5) casi siempre se presentan en casos de afectación cardíaca y, más concretamente, en formas graves, resistentes o de evolución prolongada. Aparecen en el tejido celular subcutáneo, preferentemente sobre las prominencias óseas cercanas a las articulaciones de las rodillas, tobillos, codos, muñecas y dedos de manos y pies, poniéndose especialmente de manifiesto al flexionar la articulación. También son visibles sobre los tendones extensores de los dedos de la mano y pie. Su tamaño es variable, de 1 a 10 mm. La piel se mueve libremente sobre ellos, su consistencia es firme, pero elástica, y no son dolorosos. Tienen tendencia a la distribución simétrica. Su aparición es rápida, mientras que tardan semanas o meses en desaparecer. El *eritema anular o marginado de Leiner-Lehndorff* es otra importante alteración cutánea reumática. Aparece en forma de manchas eritematosas anulares, muy tenues, transitorias, migratorias, no pruriginosas, que a menudo pasan inadvertidas. Se hallan especialmente en el tronco y parte proximal de las extremidades, respetando la cara. Otras *manifestaciones cutáneas de menor interés* son el exantema urticariado o papuloso (Kundrat), el eritema nudoso reumático, el eritema exudativo multiforme reumático y lesiones purpúricas.

Manifestaciones menores

Además de fiebre, artralgia y antecedente de FR previa, comprenden los signos biológicos, que proporcionan dos tipos de datos: unos que van a traducir la infección estreptocócica, y otros que van a reflejar el estado inflamatorio y van a depender de la alteración del tejido conjuntivo.

Signos de infección estreptocócica. El cultivo faríngeo para el aislamiento del estreptococo en la faringe suele ser decepcionante en cuanto a su positividad, 10% aproximadamente, como consecuencia de que cuando se manifiesta la FR ya ha desaparecido el estreptococo de la faringe. Recientemente se han desarrollado tests de detección rápida de

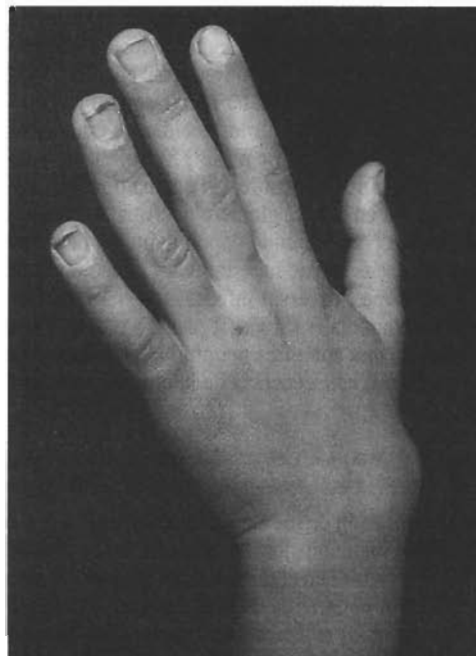


Figura 7.3.5. Nódulo reumático de Meynet sobre la región carpiana.

antígeno de estreptococo de grupo A, con una especificidad superior al 95% y una sensibilidad entre el 60-90%.

Mayor constancia presenta la elevación de los anticuerpos antiestreptocócicos, títulos de antistreptolisina O (ASLO), por encima de los valores límite de 200 unidades, situándose la media entre 400-600 y pasando con frecuencia de las 1.200 unidades. No existe paralelismo entre la elevación del título de ASLO y la gravedad, ni tampoco constituye un test evolutivo de la enfermedad. Otras pruebas, tales como determinación de anticuerpos anti-DNasa B, antihialuronidasa, antiestreptocinasa y anti-ADN, aumentarían la sensibilidad diagnóstica al practicarlas de forma sistemática. Para detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos somáticos, el más sensible es la detección de anticuerpos frente al carbohidrato del grupo A (ACHO). La elevación del título de ACHO ocurre con más frecuencia que la elevación de los títulos de ASLO y anti-DNasa B.

Signos inflamatorios generales. Los datos hematológicos son poco característicos, siendo frecuente anemia moderada, coexistiendo con leucocitosis y neutrofilia. La proteína C-reactiva aparece elevada de manera muy constante. La aceleración de la VSG es el test más simple; se presenta en casi todos los pacientes, con cifras que superan los 50 mm a la primera hora, suele normalizarse progresivamente y de forma bastante rápida bajo la influencia del tratamiento en 3-4 semanas. Los signos de desequilibrio proteínico secundarios a la alteración del conjuntivo; comprenden: hiperfibrinemia, ocasionada por liberación del fibrinógeno del tejido colágeno y el aumento de su síntesis en las células reticulares; elevación de las alfa-2-globulinas, del índice de haptoglobina y del orosomucoide, que traducen un aumento de mucopolisacáridos secundarios a la despolimerización de las proteínas del tejido conjuntivo; hay que resaltar que ninguno de estos exámenes complementarios es específico de FR aguda, ya que pueden estar elevados en cualquier estado inflamatorio intenso, por lo que no puede hacerse el diagnóstico de FR únicamente por el laboratorio, sino valorando éste dentro del contexto clínico general de la enfermedad.

COMPLICACIONES

Aparte las valvulopatías y las consecuencias de la pericarditis, que forman parte del cuadro clínico de la enfermedad, las principales son: 1) insuficiencia cardíaca: manifestada por hepatomegalia, edema, ascitis, crepitantes de congestión pulmonar y disnea creciente; 2) fibrilación auricular: rara, generalmente aparece en niños mayores con lesiones mitrales crónicas; es de grave significación pronóstica; 3) endocarditis bac-

teriana subaguda o endocarditis lenta: producida por anidamiento del estreptococo sobre las válvulas previamente lesionadas en el curso de la fiebre reumática; 4) embolia: poco frecuente en el niño, generalmente se da en casos de fibrilación auricular con desprendimiento de trombos que pasan a la circulación general; los accidentes embólicos cerebrales son característicos de la estenosis mitral; 5) trombosis venosa: es más frecuente en los miembros superiores, el edema limitado a una extremidad debe hacer pensar en ella; 6) glomerulonefritis: se considera más bien como manifestación concomitante dependiente de la misma infección estreptocócica de la vías aéreas superiores; 7) infecciones: la insuficiencia cardíaca predispone a diversas infecciones, siempre más graves que en otros niños; la neumonía es la más frecuente y plantea siempre la cuestión de si se trata de una auténtica neumonía reumática o de un infarto pulmonar o atelectasia, consecuencia de la propia cardiopatía.

DIAGNÓSTICO

Requiere la valoración de los datos clínicos y exámenes complementarios anteriormente mencionados; no obstante, hay que señalar dos circunstancias muy diferentes en el diagnóstico: a) raramente existe un cuadro típico de FR, con poliartritis, fiebre, palidez, astenia, en los que en la exploración sistemática se descubran signos típicos de afectación cardíaca, en cuyo caso la etiología reumática no plantearía dudas diagnósticas, y los exámenes complementarios no tendrían otro objeto que la confirmación diagnóstica; b) con mayor frecuencia, actualmente en nuestro medio, se encuentran casos clínicos poco evocadores, con simples artralgias, o síndrome febril aislado dentro de un cuadro inflamatorio. El hallazgo en el curso de una exploración de signos de afectación cardíaca obliga a pensar en la posible etiología reumática del proceso. Es en estas formas donde los exámenes complementarios van a tener importancia fundamental para el diagnóstico. No obstante, dada la poca especificidad que tienen estos exámenes complementarios, existe el peligro de valorarlos inadecuadamente con lo que aumentaría el porcentaje de falsos diagnósticos positivos. Se requiere para un diagnóstico de seguridad la aplicación estricta de los *criterios de Jones*, evitando la sobrevaloración de los mismos, no dando el rango de criterio mayor a una simple manifestación menor, que contribuiría a errores por exceso en el diagnóstico (Cuadro 7.3.1). Los síntomas de la FR han sido catalogados, como se ha visto, en criterios mayores y menores, siendo su correcta valoración la base del diagnóstico.

La eficacia del tratamiento obliga a efectuar un diagnóstico precoz y plantea el problema del diagnóstico de la *infección estreptocócica de vías aéreas superiores*. Hablan a su favor la intensa tumefacción de las amígdalas y, en especial, la presencia de exudado, un gran enrojecimiento del paladar blando, la disfagia y la adenitis angulomaxilar intensa y dolorosa a la presión. La tos irritativa y la afonía son datos en contra de la etiología estreptocócica. El *diagnóstico clínico de carditis* se basa en los datos de exploración cardíaca enumerados antes y especialmente en la aparición de un soplo de naturaleza orgánica, no apreciado con anterioridad. La cardiomegalia, pericarditis y aparición de signos de insuficiencia cardíaca, son otros datos de carditis. Junto a ellos se valorará el resto de la sintomatología: palidez, fiebre, epistaxis, etc. Hay que recordar que la carditis reumática no se acompaña necesariamente de poliartritis. El *diagnóstico de artritis reumática* surgirá ante la evidencia de fenómenos inflamatorios y, especialmente, tumefacción, calor e impotencia funcional a nivel de las articulaciones afectas. También se debe conceder valor a la afectación poliarticular y al carácter migratorio de las artritis, pero no puede olvidarse la existencia de formas monoarticulares. Las artritis reumáticas deben diferenciarse claramente de las simples artralgias cuya valoración es muy diferente en el diagnóstico de fiebre reumática. El *diagnóstico de corea* es meramente clínico gracias al conocimiento de los datos anteriormente expuestos y no suele ofrecer dificultades. Para el diagnóstico diferencial de las artritis, se debe consultar el capítulo 24.4 de infecciones osteoarticulares. En la diferenciación de la corea se recordará ante todo la conducta hiperkinética y los tics. En cuanto a la carditis, obliga a tener presente otras endocarditis (bacteriana aguda y subaguda, lupus), pericarditis (artritis reumatoide, estafilocócica, tuberculosa, viral, urémica, idiopática), miocarditis (viral, diftérica, Kawasaki) y cardiopatías congénitas no cianóticas, descubiertas en un período tardío de la infancia.

Cuadro 7.3.1. Criterios de Jones revisados como guía para el diagnóstico de fiebre reumática

La presencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores indica una alta probabilidad de fiebre reumática aguda, si se apoya en la evidencia de una infección estreptocócica del grupo A que precede al cuadro

Manifestaciones mayores	Manifestaciones menores	Signos evidentes de infección estreptocócica
Carditis	Fiebre	Escarlatina reciente
Poliartritis	Artralgia	Estreptococo A en frotis faríngeo
Corea	FR previa	Aumento de ASLO y otros anticuerpos estreptocócicos
Eritema marginado	Reactantes de fase aguda:	
Nódulos subcutáneos	- VSG acelerada	
	- Proteína C elevada	
	- Leucocitosis	
	- PR alargado	

Adaptado del Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association (Pediatrics 1995; 96: 758-64).

Diagnóstico diferencial. Debido a la ausencia de una simple prueba para el diagnóstico de la enfermedad y dada la gran variedad de presentaciones de la FR, múltiples enfermedades se plantean en el diagnóstico diferencial, según se vio antes. Sin embargo, la importancia del diagnóstico de FR deriva de la necesidad de prevenir las recurrencias con la aplicación del tratamiento antibiótico específico. El Cuadro 7.3.2 describe las enfermedades más importantes, cuya forma de presentación clínica puede confundirse con la FR. Las enfermedades que con más frecuencia se van a considerar en el diagnóstico diferencial son: artritis reumatoide juvenil, borreliosis de Lyme, lupus eritematoso, endocarditis infecciosa, artritis séptica y postinfecciosa y una variedad de exantemas víricos. Con menos frecuencia el diagnóstico diferencial deberá hacerse con: púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad del suero y ciertas hemoglobinopatías. No obstante, la necesidad de la confirmación de la infección previa por un estreptococo, para el diagnóstico de FR, obviaría el planteamiento de un diagnóstico diferencial tan amplio.

PROFILAXIS

La incidencia de FR después de infecciones estreptocócicas en pacientes con FR previa es mucho más alta que en la población general. Por tanto, una vez hecho el diagnóstico de FR, se debe comenzar una *profilaxis antiestreptocócica* para prevenir posibles nuevas infecciones y recaídas de la fiebre reumática. La prevención de nuevas infecciones por estreptococo del grupo A se realiza mediante la inyección IM de 1.200.000 unidades de penicilina G-benzatina cada 3-4 semanas, mostrándose esta terapéutica como la profilaxis más eficaz. Alternativamente puede utilizarse la penicilina V por vía oral a dosis de 200.000-400.000 unidades dos veces al día. Su inconveniente es el fácil olvido de la medicación y que da lugar a la aparición de estreptococos resistentes en la cavidad oral, con el consiguiente riesgo de endocarditis bacteriana en enfermos con enfermedad cardíaca reumática previa. En los pacientes alérgicos a la penicilina se suele utilizar sulfadiazina a dosis de 0,5-1 g/día. En raros casos de pacientes alérgicos a penicilina y sulfamidas se puede considerar eritromicina, 250 mg dos veces al día.

El tiempo que debe durar la profilaxis es muy discutido, influyendo en tal decisión múltiples factores. El riesgo estadístico más elevado está entre los 5 y 10 años que siguen al primer ataque de FR. Sin embargo, en pacientes en los que ha transcurrido mucho más tiempo desde la afectación inicial, pero en los que la exposición al estreptococo sea mayor por diferentes circunstancias sociales, económicas o de trabajo, la *duración de la profilaxis* se debe considerar de por vida. Asimismo, los pacientes con enfermedad valvular reumática deben realizar profilaxis durante toda la vida. Por ello, el médico deberá individualizar la duración del tratamiento profiláctico para cada caso particular.

Cuadro 7.3.2. Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática

Presentación	Diagnóstico diferencial
Poliartritis	Artritis idiopática juvenil Artritis séptica Artritis postinfecciosa Lupus eritematoso sistémico Crisis de células falciformes Enfermedad del suero Borreliosis (enfermedad de Lyme) Gota Sarcoidosis
Carditis	Endocarditis infecciosa Miocarditis vírica Endocarditis marasmática Enfermedad de Kawasaki Miocardiopatía falciforme
Nódulos subcutáneos	Artritis reumatoide Sarcoidosis Xantomatosis
Eritema marginado	Borreliosis (enfermedad de Lyme) Púrpura de Schönlein-Henoch Artritis reumatoide juvenil Sífilis Herpes circinado micótico Enfermedad del suero Eritema multiforme
Corea	Enfermedad de Wilson Enfermedad de Huntington Reacción de ansiedad. Tics Temblor familiar Temblor idiopático benigno

TRATAMIENTO

Comprenderá unas medidas generales de soporte, tales como reposo, cuidado de la nutrición y tratamiento hidroelectrolítico, junto con una terapéutica antibacteriana, antiinflamatoria y de la posible insuficiencia cardíaca.

El *reposo en cama* va a depender fundamentalmente del estado cardiológico. En los pacientes con artritis sin evidencia de signos de carditis sólo será de algunos días, iniciando la actividad física en cuanto su estado inflamatorio articular se lo permita, mientras que en los niños afectos de carditis sin cardiomegalia, se prolongará por espacio de 2-3 semanas, con gradual incremento de su actividad física a lo largo de las cuatro semanas siguientes. Cuando exista cardiomegalia o carditis activa, se observará durante 6 semanas, con aumento gradual de la actividad en otras 6 semanas pero, si hay insuficiencia cardíaca, será instituido de forma estricta hasta la resolución de la insuficiencia cardíaca, con deambulación e incremento del ejercicio durante los siguientes meses.

Terapéutica antibacteriana. No es posible un tratamiento antibacteriano en sentido estricto ya que, cuando aparecen los síntomas de FR, la infección estreptocócica ya ha remitido, y el tratamiento antibiótico no puede impedir la elevación de anticuerpos y el ciclo inmunológico de la enfermedad. Los antibióticos son útiles en la erradicación de los estreptococos que aún pudieran existir en la faringe, al tiempo que prevendrían las posibles reinfecciones. En consecuencia es necesario este tratamiento como se expresa en profilaxis y en el capítulo 7.1.

Terapéutica antiinflamatoria. Es efectiva en la supresión de las manifestaciones inflamatorias de la FR aguda. Los pacientes con artritis o con carditis leve sin cardiomegalia deben tratarse con *salicilatos*: 100 mg/kg/24 h durante dos semanas, bajando a 75 mg/kg/24 h durante las siguientes cuatro a seis semanas. Ocasionalmente, en la fase aguda inicial se podrían utilizar dosis superiores para controlar la artritis, hasta 120 mg/kg/24 h. En los niños con riesgo de síndrome de Reye se puede

Cuadro 7.3.3. Antiinflamatorios en el tratamiento de la FR aguda, según sus manifestaciones

Clínica	Tratamiento
Artralgia o artritis leve sin carditis	No tratamiento o un analgésico sin actividad antiinflamatoria: paracetamol
Artritis moderada o grave y/o carditis leve sin cardiomegalia o insuficiencia cardíaca	Salicilatos, 100 mg/kg/día, 2 semanas; 60-70 mg/kg/día las siguientes 4-6 semanas
Carditis moderada o grave con cardiomegalia, pericarditis o insuficiencia cardíaca	Prednisona, 2 mg/kg/día 2-3 semanas con reducción progresiva otras 2-3 semanas Salicilatos, 60-70 mg/kg/día al comenzar la reducción continuando 4-8 semanas

considerar como alternativa el *ibuprofeno*. Los pacientes con carditis y cardiomegalia deben tratarse con *prednisona* a dosis de 2 mg/kg/24 h hasta un máximo de 60 mg/día. A las dos semanas se puede iniciar la reducción gradual, disminuyendo la dosis inicial a razón de 5 mg cada 2-3 días. Cuando se inicia la disminución de corticoides, deben asociarse salicilatos a 75 mg/kg/24 h, continuando varias semanas después de la retirada de la prednisona, lo cual disminuirá la incidencia de fenómenos de rebote (Cuadro 7.3.3). De acuerdo con la exposición del cuadro anterior, el uso de corticoides quedaría limitado a los pacientes con carditis moderada o grave. Esto se debe a la impresión clínica de que con la administración de corticoides estos pacientes responden más rápidamente y pueden tener un menor riesgo de muerte durante la fase aguda de la enfermedad. No obstante, no se ha podido demostrar de forma concluyente que el tratamiento con corticoides disminuya la incidencia de la afectación cardíaca residual.

Insuficiencia cardíaca. En estos casos puede haber indicación para la utilización de diuréticos y digoxina, teniendo precaución por el peligro de intoxicación digitalica en pacientes con miocarditis aguda.

Corea. Su aparición, en ausencia de poliartritis o carditis, no requiere tratamiento antiinflamatorio. Estos pacientes suelen beneficiarse de un ambiente tranquilo, con reposo relativo y disminución de estímulos audiovisuales. Dependiendo de la gravedad puede ser necesaria la utilización de fenobarbital a 3-5 mg/kg/24 h, dividido en dos dosis o carbamazepina 15-24 mg/kg/día. En ocasiones un tranquilizante mayor como el haloperidol puede ser de utilidad, a dosis inicial de 0,2-0,4 mg/día en dos dosis, aumentando cada 3 días, a razón de 0,1-0,5 mg/año de edad/día hasta la aparición de los efectos deseados. Se han obtenido buenos resultados con valproato sódico a dosis de 15-20 mg/kg/día, apreciándose la desaparición de la sintomatología a la semana de iniciado el tratamiento, con una duración media del tratamiento de 6-7 semanas (véase cap. 23.13).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Group A streptococcal infections. Red Book. 2003. p. 573-91.
- Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 306-10.
- Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Gil A, Salazar V. Fiebre reumática. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 452 (bibliografía de años anteriores).
- Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart* 2005; 91: 3-4.
- Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 31: 11.
- Veasy LG, Tani LY, Daly JA et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004; 113: 168-72.
- Weisz JL, McMahon WM, Moore JC et al. D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 330-6.

7.4 Infecciones estafilocócicas

J. Roca-Martínez, S. Ferrer-Pi

La frecuencia de algunas localizaciones de infecciones estafilocócicas ha disminuido en las últimas décadas. Además, en otros capítulos han sido expuestos aspectos parciales importantes, como la sepsis, choque tóxico, osteomielitis y artritis, pero es conveniente hacer una revisión de conjunto que abarque la etiología y la patogenia. En los medios hospitalarios son especialmente temibles las cepas patógenas resistentes a los antiestafilocócicos clásicos (MRSA: *S. aureus* meticilín resistentes) que se mantienen de forma constante a través de portadores, frecuentes entre el personal sanitario, aunque cada vez se detectan más casos de MRSA en infecciones adquiridas en la comunidad. Se han detectado cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina, probablemente por el excesivo uso que se ha hecho de este antibiótico por temor al MRSA. También se describen gérmenes meticilín resistentes aislados de infecciones adquiridas en la comunidad, aunque en este caso, los patrones de sensibilidad son distintos a los hospitalarios.

ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El género *Staphylococcus* pertenece a la familia de las *micrococáceas*. Los estafilococos son bacterias de forma esférica, de 0,6 a 0,9 micras, que se cultivan fácilmente en agar común y que se agrupan en forma de racimos. Se distinguen muchas especies de estafilococos, pero sólo unas pocas tienen importancia en patología humana, siendo con mucho la más patógena el *S. aureus* o dorado. El *S. epidermidis* es habitual saprófito de la piel, es germen oportunista y su papel patógeno ha aumentado notablemente en los últimos años. Otros estafilococos raramente patógenos son *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* y *S. simulans*. Dentro del *S. aureus*, mediante bacteriófagos se distinguen varios fagotipos que pueden tener interés en estudios epidemiológicos.

El *Staphylococcus aureus* posee una serie de propiedades que le confieren carácter patógeno y que no posee el *S. epidermidis* ni otros habitualmente no patógenos. La propiedad que más le define es la de ser *coagulasa positivo*, es decir, el *S. aureus* produce la enzima extracelular coagulasa capaz de coagular el plasma. También tiene la capacidad de fermentar el manitol. Entre las propiedades más importantes del *S. aureus* está la de elaborar una *exotoxina* soluble, filtrable y termolábil que ocasiona necrosis tisular, produce la muerte en los animales de experimentación y es responsable en el hombre de la tendencia destructiva de las lesiones. Algunas cepas elaboran además *enterotoxinas*, causantes de la gastroenteritis aguda por intoxicación estafilocócica alimentaria. De entre ellas (A, B, C₁, C₂, D, E) destaca la *enterotoxina estafilocócica B* que, por su estabilidad en el medio ambiente, se podría utilizar como arma biológica en aerosol. Varias cepas coagulasa positivas producen también dos *toxinas exfoliativas* causantes del síndrome de la piel escaldada (B) y del impétigo (A). Otra toxina es la responsable del síndrome del *choque tóxico* y se la reconoce como la *TSST-1*. Otras enzimas presentes en los cultivos y que intervienen en la patogenia de las infecciones por *S. aureus* son: *leucocidina* que es capaz de destruir leucocitos *in vitro*, *fibrinolisisina*, *hemolisinas* (alfa, beta y delta) y un factor de difusión semejante a la hialuronidasa. Finalmente, muchas cepas elaboran enzimas como la conocida *penicilinas* (beta-lactamas), que anulan la actividad de algunos antibióticos. Las cepas que tienen el *aglutinógeno* (proteína A) pueden originar reacciones de hipersensibilidad, existiendo otros antígenos de propiedades diferentes.

Epidemiología. El *S. aureus* y otros estafilococos se hallan ampliamente difundidos en la naturaleza y pueden formar parte de la flora saprófita humana sobre todo en axila, periné y fosas nasales. La fuente de infec-

ción más probable son los gérmenes situados en la propia mucosa nasal, que es el principal reservorio en el portador sano. La *tasa de portadores* en la mucosa nasal varía de un área a otra, pero oscila entre el 10 y el 25% de la población. La prevalencia de portadores persistentes es mayor en los niños que en los adultos. Se han descrito tres tipos de portadores, un: 20% que siempre son portadores de la misma cepa, otros que son portadores intermitentes y van cambiando la cepa, es el grupo más numeroso, con un 60%, y un 20% que nunca es portador. A las dos semanas de edad, la mayoría de los niños han sido ya colonizados por estafilococos y la colonización se favorece en caso de permanencia prolongada en la época de RN y lactante en las maternidades y clínicas pediátricas. En éstas es muy elevado el porcentaje de portadores, con la circunstancia agravante de tratarse de gérmenes con frecuencia patógenos y resistentes a los antibióticos de uso más común. Además, el germen está muy difundido en el medio ambiente hospitalario, pudiendo encontrarse en polvo, aire, ropas, instrumentos, termómetros, alimentos e incluso en algunos medicamentos. En relación con las infecciones del lactante, es importante recordar que se detectan con frecuencia estafilococos en la leche, tanto materna como de vaca.

Factores epidemiológicos dependientes del huésped. La *edad* modifica la predisposición a padecer algunas enfermedades estafilocócicas. Así, la sepsis se observa de preferencia en el RN, decreciendo luego progresivamente con la edad. El penfigoide es típico de la edad neonatal. La estafilococia pulmonar se observa en todas las edades, pero es más frecuente en la primera infancia. La osteomielitis aparece a lo largo de toda la época de crecimiento, hasta los 15 años. La causa de la mayor afinidad para ciertas edades se explica en muchos casos por inmadurez de los mecanismos inmunitarios; en el caso de la osteomielitis intervienen además las condiciones derivadas de la estructura del hueso en formación. Es frecuente comprobar una mayor incidencia en varones, en todas las edades. Parecen existir *otros factores constitucionales favorecedores* de la infección estafilocócica. Aparte circunstancias predisponentes como administración de corticoides e inmunodepresores, heridas, cateterizaciones, infecciones virales previas, acidosis, inmunodeficiencias y malnutrición, es probable que exista una predisposición individual a las estafilococias, lo que tiene un papel más importante en el niño mayor y en el adulto que en el lactante y niño pequeño; se puede decir que, en la etiología de las estafilococias, el centro de gravedad se desplaza progresivamente en el curso de la infancia desde el germen al huésped. El padecimiento de una infección estafilocócica no deja inmunidad, si bien las características tan diversas de las estafilococias según la edad hacen suponer que a lo largo de los años se va adquiriendo un cierto grado de inmunidad específica. La presencia de catéteres, prótesis o cualquier cuerpo extraño, dificultan la acción de las defensas del huésped y favorecen la persistencia de la infección.

En cuanto a los *mecanismos de transmisión*, el contagio tiene lugar generalmente por contacto con personas afectas de estafilococia cutánea aguda o a partir de portadores sanos, niños o adultos, que albergan estafilococos patógenos en las fosas nasales y en la piel. La transmisión se verifica habitualmente a través de pequeñas heridas cutáneas, sea por contacto directo, gotas y, secundariamente, polvo u objetos contaminados a partir de un enfermo o portador. La transmisión directa del portador a receptor mediante gotitas expectoradas es excepcional y sólo se produce cuando el sujeto contagiante está enfermo de estafilococia pulmonar. Como puerta de entrada, además de la piel, hay que tener en cuenta las mucosas y en el RN, la herida umbilical.

El *mecanismo de defensa* más importante es la integridad de la barrera cutáneo-mucosa; cuando ésta falla, la función de los granulocitos es determinante para contener y eliminar la infección. De ahí la frecuencia de infecciones estafilocócicas en las neutropenias y disfunciones.

Patogenia. El *S. aureus* actúa por dos mecanismos distintos: la invasión tisular directa y una acción a distancia mediante la liberación de toxinas, que pueden presentarse de forma simultánea o aislada, dependiendo del predominio de una acción sobre la otra. Es característica de los estafilococos la formación de abscesos tanto en la puerta de entrada como en los focos metastásicos. El germen se multiplica rápidamente en el lugar donde se ha localizado, produce un mucopéptido inhibidor de la qui-

motaxis y la hialuronidasa eliminada aumenta la permeabilidad del tejido conectivo y favorece la difusión de la infección. A su vez llega al foco un exudado plasmático que contiene abundantes granulocitos y se produce una trombosis vascular seguida de rápida necrosis tisular, de manera que se forma una zona central necrótica con abundantes leucocitos y gérmenes destruidos, rodeada por una pared de fibroblastos. Cuando esta barrera es atravesada se produce *bacteriemia o sepsis* con metástasis en órganos alejados. Por otra parte, la acción de filtro de la pared de fibroblastos dificulta que los mecanismos defensivos del organismo actúen adecuadamente e impide que los agentes antimicrobianos lleguen al foco en suficiente concentración, fracasando fármacos que *in vitro* muestran una marcada actividad antiestafilocócica. Además, los antibióticos que llegan pueden tener una actividad disminuida por las alteraciones metabólicas existentes en el foco inflamatorio: descenso de la glucosa, pH y oxígeno y aumento del CO₂. Se ha comprobado que el *Staphylococcus aureus* puede vivir largo tiempo dentro del citoplasma de los leucocitos y monocitos que lo han fagocitado, lo cual sería un factor adicional en la génesis de resistencia a los antibióticos, si bien se destaca el papel de la PB2A: proteína A ligadora de penicilina.

CLÍNICA

Pueden afectarse todos los órganos, aparatos y sistemas, y en cada uno de ellos el cuadro clínico y la evolución adoptan aspectos muy diferentes. Un resumen de las manifestaciones clínicas se ofrece en el Cuadro 7.4.1.

Estafilococias cutáneas. En la infancia constituyen el 50% de todas las formas y, aunque suele tratarse de procesos banales, a veces son el punto de partida de infecciones generalizadas o de metástasis (tromboflebitis, osteomielitis, pleuroneumonía). En el RN y lactante la piel pierde parte de su capacidad de resistencia por varios motivos: pequeños traumatismos cutáneos, calor excesivo con aumento de la secreción sudoral, maceración de la piel, o modificaciones del pH. La "insuficiencia anatómica de la piel del RN y lactante", estará acentuada en la malnutrición por la pérdida de grasa y la desaparición del tejido celular subcutáneo. También es posible que los microorganismos lleguen a la piel como metástasis a partir de un foco lejano (rinofaringe), por continuidad a partir de infecciones profundas (osteoartritis) o realicen su acción patógena por un mecanismo antígeno-anticuerpo, actuando el estafilococo exclusivamente como antígeno.

Según el estrato cutáneo interesado se distinguen en las estafilococias cutáneas tres tipos de localizaciones: epidermo-dérmicas, de los anejos cutáneos y dermohipodérmicas. Entre las primeras están el *impétigo vulgar*, que en un 60% reconoce una etiología exclusivamente estafilocócica, pero a menudo coexiste una infección estreptocócica, el *penfigoide* del RN y el llamado *síndrome de la piel escaldada*, que a su vez está constituido por cuatro entidades distintas; la enfermedad de Ritter, el síndrome de Lyell estafilocócico, el *impétigo bulloso* y la *escarlatina estafilocócica*. Todas éstas son producidas por cepas de estafilococos productoras de toxina exfoliativa que es la principal responsable de la afectación cutánea. En su cuadro clínico destaca habitualmente un estado toxiinfeccioso grave, acompañado de extensa exfoliación cutánea con signo de Nikolsky positivo. La *enfermedad de Ritter* es la forma de dermatitis exfoliativa propia del RN. Conviene no confundir estos cuadros clínicos con la *necrosis tóxica epidérmica o enfermedad de Lyell*, que puede ser desencadenada por varios agentes y es muy parecida a la dermatitis exfoliativa debida a la toxina estafilocócica, pero con frecuencia es causada por factores toxoalérgicos y predomina en el niño mayor; algunos clínicos admiten la posibilidad de etiología estafilocócica. Es preferible reservar para tales casos el diagnóstico de enfermedad de Ritter, dermatitis exfoliativa estafilocócica o síndrome estafilocócico de la piel escaldada, con predominio en RN y lactantes. La *escarlatina estafilocócica* se asemeja al principio a la *escarlatina verdadera* o estreptocócica; las principales diferencias son la falta de amigdalitis, lengua aframbuesada y enanema bucal, la descamación muy precoz y la ausencia de la segunda fase de la *escarlatina*. Su parecido con la enfermedad de Kawasaki puede ser llamativo.

Cuadro 7.4.1. Infecciones estafilocócicas. Manifestaciones clínicas

Generalizadas

Sepsis neonatal, del lactante y niño mayor
Choque tóxico estafilocócico
Síndrome de Job y otros en inmunodeficiencias

Cutáneas

Epidermo-dérmicas: Impétigo vulgar. Otitis externa. Penfigoide del RN. Síndrome de la piel escaldada (dermatitis exfoliativa de Ritter). Impétigo bulloso. Escarlatina estafilocócica
Dermohipodérmicas: Panadizo. Abscesos cutáneos y del cuero cabelludo. Celulitis. Erisipeloide. Forunculosis. Ántrax. Adenoflemón. Mastitis. Onfalitis
De anejos cutáneos: Foliculitis. Periporitis. Perionixis

Mucosas

Rinitis. Conjuntivitis. Dacriocistitis. Faringo-amigdalitis. Otitis

Digestivas

Enterocolitis. Intoxicación alimentaria. Sialoadenitis. Infección de gérmenes dentarios

Urinarias

Perinefritis. Infección urinaria

Respiratorias

Neumonía. Pleuroneumonía. Neumatocele. Neumotórax. Empiema. Pionemotórax. Fibrotórax

Circulatorias

Pericarditis. Endocarditis. Insuficiencia cardíaca aguda. Choque

Osteoarticulares

Osteomielitis. Osteoartritis. Artritis supurada

Nerviosas

Meningitis. Absceso cerebral

Otras

Miositis. Infecciones de catéteres y prótesis valvulares

De las infecciones de los anejos cutáneos (folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas) interesan en el lactante la foliculitis y la periporitis (a esta edad sólo funcionan las glándulas sudoríparas ecrinas). Finalmente, las infecciones dermo-hipodérmicas comprenden el panadizo, las perionixis, los abscesos cutáneos y la celulitis difusa; ésta es muy próxima al llamado erisipeloide por su gran parecido con la erisipela. A todos estos cuadros clínicos es preciso unir las onfalitis, tan frecuentes en el RN en sus variadas manifestaciones sintomatológicas. Incluyen desde las totalmente inaparentes (destacado reservorio de estafilococos en el período neonatal), hasta las formas flemosas y necróticas y las arteritis y tromboflebitis, que tienen repercusión en órganos próximos (hígado, sistema venoso portal) y sobre el organismo en general (sepsis). Algunos procesos son descritos en el capítulo 26.2 de Dermatología.

Estafilococias de mucosas. Son poco frecuentes. En los portadores sanos, los estafilococos anidan habitualmente en las fosas nasales sin producir manifestaciones patológicas; raramente desarrollan una *rinitis*. Cabe destacar la *conjuntivitis*, frecuente en el RN con tendencia a evolucionar hacia una *dacriocistitis*. En la boca interesa recordar las *sialoadenitis* o infecciones estafilocócicas de las glándulas submaxilares, originadas por vía hemática o canalicular ascendente.

Infecciones urinarias. Son poco frecuentes y no suelen presentarse de forma aislada. La localización más importante en el aparato urinario es el *absceso perinefrítico*, predominando los síntomas generales septicémicos o los locales: empastamiento, tumoración, signos de psófitis y dolor abdominal.

Estafilococias osteoarticulares. El *Staphylococcus aureus* es causante de diversas infecciones osteoarticulares supuradas: osteomielitis, osteoartritis, artritis supurada primitiva. En general se presentan como manifestación estafilocócica aislada, pero no es raro que coincidan con otras localizaciones; en estos casos las lesiones óseas pueden ser la consecuencia de una sepsis estafilocócica o pueden haber constituido el punto de partida de la sepsis. El estudio de las osteomielitis y artritis corres-

ponde al capítulo 24.4. La *piomiositis* cursa con abscesos, generalmente en músculos diversos. Hay elevación de las enzimas musculares séricas. Puede ser primaria o secundaria a sepsis.

Meningitis estafilocócica. Es una de las formas más graves de meningitis y su frecuencia es escasa. Aunque el estafilococo puede alcanzar las meninges a partir de un foco a distancia en el curso de una sepsis, o como metástasis de una infección cutánea o de otra localización, lo más frecuente es que lo haga por propagación de vecindad a partir de afecciones próximas (otitis, rinitis), en intervenciones neuroquirúrgicas, fistulas congénitas dermomeníngeas, espondilitis estafilocócicas con epiduritis consecutiva, superinfección en traumatismos craneales, a consecuencia de un absceso cerebral estafilocócico, o por superinfección de una punción lumbar en el curso de una meningitis tuberculosa o de otra etiología. El cuadro clínico de la meningitis estafilocócica es semejante al de las demás meningitis supuradas (véase cap. 23.10); en el RN el diagnóstico clínico presenta las dificultades habituales a esta edad.

Sepsis estafilocócica. En el lactante su frecuencia relativa es mayor que en edades posteriores. Aparece fundamentalmente en niños malnutridos, con déficit vitamínicos, y en prematuros. Las puertas de entrada principales son la cutánea, umbilical, intestinal y rinofaríngea; otras veces se inicia a partir de un foco secundario: osteoarticular, pulmonar, etc. Cursa con afectación grave del estado general, fiebre elevada y continua, aunque en el RN y sobre todo en prematuros puede faltar o ser poco manifiesta, anorexia, coloración grisácea de la piel, a veces ictericia (menos frecuente que en la sepsis estreptocócica), manifestaciones digestivas frecuentes (vómitos, diarrea, meteorismo), esplenomegalia moderada, hepatomegalia, pérdida de peso, respiración rápida e irregular, metástasis diversas y oliguria. Los exámenes de laboratorio muestran proteinuria y cilindruria, anemia, leucocitosis con neutrofilia y hemocultivo positivo. La evolución en unos casos es aguda y rápidamente mortal, sin dar tiempo a que se manifiesten las metástasis en órganos; otras veces es subaguda, en cuyo caso las manifestaciones metastásicas predominan sobre la sintomatología general. Con frecuencia las infecciones estafilocócicas localizadas en diferentes órganos son la expresión de sepsis no diagnosticadas en la fase aguda. Algunas metástasis frecuentes son la sinusitis maxilar, parotiditis supurada y el absceso renal o yuxtarenal; son menos frecuentes las miocarditis y pericarditis (para tratamiento de la sepsis véase cap. 5.8).

Choque tóxico estafilocócico. Se expone en el capítulo 7.5.

Estafilococias intestinales. Es frecuente el hallazgo de estafilococos en las heces de lactantes diarreicos, incluso con predominio sobre el resto de la flora, pero no es raro encontrarlos también en niños sanos o después de curar de una dispepsia aguda. Por otra parte, el estafilococo interviene en la patogenia de algunas diarreas agudas acompañantes de infecciones parenterales, puede provocar una enterocolitis pseudomembranosa consecutiva a tratamientos antibióticos y es el agente etiológico de muchas diarreas agudas por intoxicación alimentaria.

La *enterocolitis pseudomembranosa*, casi siempre consecutiva a tratamiento antibiótico, suele sobrevenir en lactantes con mal estado general previo. No basta con que el estafilococo se halle en las heces; es preciso que exista un cultivo puro, para lo que se requiere la intervención de factores predisponentes (inmunodeficiencia, virulencia de la cepa) y factores desencadenantes (desaparición de la restante flora intestinal por la acción de antibióticos de amplio espectro). En esta forma de enterocolitis las asas intestinales aparecen dilatadas, con hiperemia, edema, lesiones profundas que afectan a todas las capas de la pared intestinal y típicas pseudomembranas. En algunos casos se han descrito también lesiones en el estómago. El *cuadro clínico* comienza típicamente cuatro a diez días después de haberse iniciado la administración de un antibiótico de amplio espectro por VO. Aparece diarrea intensa con numerosas deposiciones líquidas, muchas veces con pseudomembranas. Hay también hipertermia, vómitos, dolor abdominal y síntomas de deshidratación. El estado general empeora rápidamente y, si no se trata precozmente, aparecen cianosis, temblor, hipotensión y síntomas de choque que conducen al *exitus* en unos 4 días. A pesar de un tratamiento correcto, la mortalidad es elevada, sobre todo en los lactantes.

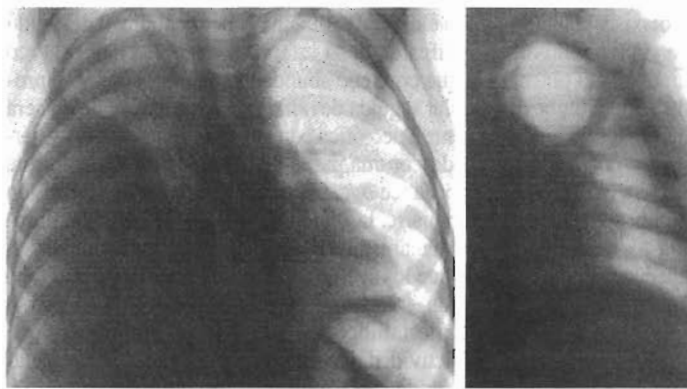


Figura 7.4.1. Pleuroneumonía estafilocócica. A) Derrame pleural intenso inicial. B) Neumatocele residual.

La *intoxicación alimentaria estafilocócica* es una de las causas más frecuentes de gastroenteritis ocasionadas por la ingestión de alimentos en mal estado. Los alimentos más frecuentemente incriminados son la leche y los huevos; se consideran especialmente peligrosos los pasteles preparados con estos alimentos contaminados cuando, después de su preparación, son mantenidos durante muchas horas a temperatura ambiente calurosa; en estas condiciones constituyen un excelente caldo de cultivo para el estafilococo. La enfermedad es desencadenada por alimentos contaminados con cepas enterotoxigénicas de *S. aureus* y, con menor frecuencia, de *Staphylococcus coagulans* negativos. La enterotoxina A es la más frecuente. A veces intervienen las enterotoxinas C y D (leche), así como la B, E y F. No actúan sobre el intestino, sino en el SNA. Los gérmenes no intervienen en la génesis de la gastroenteritis, toda la sintomatología es ocasionada por la toxina ingerida. El período de incubación es muy breve, al cabo de unas tres horas aparecen náuseas, vómitos incoercibles, diarrea profusa a veces hemorrágica, dolor abdominal y, en los casos más graves, hipotensión, colapso cardiocirculatorio y oliguria. No existe fiebre y, a diferencia de la enterocolitis pseudomembranosa, la evolución suele ser rápidamente favorable en 1 a 3 días. Los casos más graves, incluso mortales, ocurren en lactantes. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico sugestivo junto con un período de incubación muy breve; es de gran ayuda diagnóstica el conocimiento de la aparición de numerosos casos al mismo tiempo. El estafilococo productor raramente es detectado en las heces y debe ser buscado, cuando sea posible, en los restos del alimento responsable.

Estafilococias pleuropulmonares. Representan un pequeño porcentaje de todas las afecciones pleuropulmonares agudas de la infancia, pero la mortalidad es superior a la de los demás tipos. Junto a su gravedad, las características principales son: tendencia abscesificante de las lesiones pulmonares, formación frecuente de neumatoceles y elevada incidencia de complicaciones pleurales en forma de empiema o pionesumotórax. Desde el punto de vista clínico se distinguen diferentes cuadros, que constituyen etapas evolutivas de un mismo proceso. La *neumonía abscesificante* inicial se presenta con el cuadro clínico de un síndrome neumónico, pero con signos toxiinfecciosos muy importantes. El estudio radiológico precoz sólo muestra en este momento una imagen hiliofugal parecida a la predominante en las neumonías habituales del lactante, con pequeños infiltrados de predominio parahiliar y zonas de enfisema más o menos manifiestas. Pueden existir áreas lobares de infiltración, atribuibles a fenómenos atelectásicos más que a una verdadera hepatización. Si el proceso no es yugulado en esta fase inicial, como ocurre a menudo por la resistencia del estafilococo a la antibioterapia, continúa su evolución dando lugar a las diferentes formas de *estafilococia pleuropulmonar*: neumopatía bullosa aislada (Fig. 7.4.1), pionesumotórax inicial, empiema pleural sin evolución ulterior a pionesumotórax o, lo que es más frecuente, empiema transformado pronto en pionesumotórax (véase cap. 16.14).

Estafilococias cardíacas. Predominan las *pericarditis* y *endocarditis* (véase cap. 17.11), unas veces asociadas a las formas respiratorias, otras a la sepsis. Se acompañan frecuentemente de signos de sufrimiento

miocárdico, insuficiencia cardíaca o choque. La *endocarditis* estafilocócica de la válvula tricúspide afecta de manera preponderante a los adolescentes adictos a drogas por vía venosa.

Infecciones de catéteres de derivación y válvulas. Se exponen en el capítulo 5.6.

DIAGNÓSTICO

El conocimiento de las diferentes *formas clínicas* permite muchas veces sospechar la etiología (manifestaciones cutáneas, osteomielitis, pneumotórax, neumatoceles). También ayuda el conocimiento de la existencia de infecciones estafilocócicas en el *ambiente*. La sospecha diagnóstica se refuerza por la presencia de lesiones cutáneas precedentes o concomitantes y por las alteraciones del hemograma (leucocitosis, polinucleosis). El diagnóstico etiológico de seguridad lo proporciona la *investigación directa* del estafilococo en los exudados patológicos cutáneos, rinofaríngeos, pleurales, meníngeos, óseos y en las heces; si se encuentra, su papel etiológico apenas ofrece dudas. Se practicará *cultivo* y pruebas para determinar el tipo de estafilococo y, especialmente, su carácter de coagulasa positivo o negativo. Siempre será practicado el antibiograma. La determinación del título de *antiestafilolisinas* o la elevación del nivel sérico de ácido teicoico, dan un elevado porcentaje de resultados dudosos; los títulos más altos de antiestafilolisinas se encuentran en las pleuroneumonías y de ácido teicoico en las endocarditis estafilocócicas. La identificación por fagotipo sólo será solicitada por razones epidemiológicas. Sí es habitual determinar la reactividad para la proteína A.

Diagnóstico diferencial. Los problemas son frecuentes en la estafilococia pleuropulmonar, aunque un cuadro clínico típico asociado a una imagen radiológica de neumatoceles debe sugerir en primer término una etiología estafilocócica. El estafilococo es el agente más frecuente de las pleuritis purulentas y pneumotórax en el lactante. La diferenciación frente a un absceso pulmonar, quiste hidatídico, tuberculosis cavitaria o imágenes quísticas de otras neumopatías bacterianas o micóticas es relativamente fácil con los datos clínicos y exámenes complementarios. Más difícil puede ser la diferenciación con algunos quistes congénitos del pulmón; los datos fundamentales siguen siendo los antecedentes patológicos y la evolución del proceso. En las formas neumónicas iniciales, las dificultades diagnósticas son importantes, debiéndose sospechar la etiología estafilocócica si se trata de un lactante o pálido cuya sintomatología toxoinfecciosa es detectada, si existen otros focos estafilocócicos en el organismo o si la radiografía muestra imágenes infiltrativas densas y abigarradas y zonas de enfisema. El diagnóstico diferencial de las osteomielitis, artritis, enteritis y meningitis será expuesto en los capítulos correspondientes.

PROFILAXIS Y EDUCACIÓN SANITARIA

El *pronóstico* de las infecciones estafilocócicas en muchos casos es grave, sobre todo en el lactante, existiendo formas clínicas con una mortalidad elevada como la enteritis, la meningitis y el pneumotórax valvular. De ahí que se conceda destacada importancia a la profilaxis de estos procesos, sobre todo en las colectividades infantiles. Para ello se tropieza con dificultades, ya que el estafilococo es un germen ampliamente difundido en el organismo infantil y su ambiente. Un punto fundamental de actuación es la *higiene alimentaria*, referida principalmente a la leche, tanto de mujer como de vaca, teniendo en cuenta que el estafilococo se desarrolla con facilidad en ellas y que la enterotoxina resiste temperaturas de 100 °C. Para evitar la contaminación estafilocócica de la leche materna se investigará si la madre padece mastitis, galactoforitis, forúnculos de la areola o infecciones estafilocócicas de otra localización. Con la leche de vaca habrá que extremar igualmente las precauciones habituales de higiene. Además, se investigará la existencia de portadores entre el personal encargado de la preparación del alimento de los lactantes. Igualmente tiene gran importancia la *profilaxis ambiental*, referida al

ambiente propiamente dicho y a las personas que rodean al lactante. Es necesario eliminar y esterilizar el polvo atmosférico frotando con aceite suelos y muebles. Se han utilizado las lámparas germicidas de rayos ultravioleta (fundamentalmente en los servicios de prematuros) y las nebulizaciones con trietilenglicol, que hace precipitar el polvo, habiéndose mejorado los resultados con la adición de detergentes de amonio cuaternario y otras sustancias antibacterianas (clorhexidina). La medida profiláctica principal no es otra que el correcto *lavado de manos*. Se debe recordar que los familiares o el personal de la clínica suelen ser el origen del contagio directo y de la contaminación del ambiente. Se investigará, en consecuencia, a los portadores, se usarán mascarillas, con todas las normas necesarias para que su uso sea útil, se utilizarán pomadas y jabones antisépticos en los cuidados del lactante, y los enfermos se aislarán rigurosamente, con esterilización de heces y ropa.

Ha gozado de predicamento el baño de los niños dos veces al día con *hexaclorofeno* en solución al 3%. Este método ha demostrado eficacia, pero no debe utilizarse en prematuros, por los posibles efectos tóxicos generales. También se han utilizado cremas y polvos con hexaclorofeno en el cuidado sistemático de las manos de enfermeras y del ombligo y piel próxima del niño. Asimismo, la esterilización de las ropas ejerce una acción beneficiosa. Se insiste en el papel de la vagina de las madres como reservorio; un 15% de las mujeres investigadas los presentan, apareciendo en sus hijos en el 82% de los casos en boca y rinofaringe. De ello se deduce la necesidad de incluir en las medidas profilácticas el diagnóstico y *tratamiento sistemático de las vaginitis estafilocócicas maternas*. Todas las medidas anteriores dan resultados discutibles. La administración sistemática de antibióticos en el RN debe desecharse, porque contribuye a agravar el problema de las resistencias y superinfecciones; por ello sólo se hará cuando el RN se considere de elevado riesgo. Se han ensayado vacunas antiestafilocócicas en grupos de riesgo, como la hemodíalisis. La interferencia bacteriana por contaminación del niño con cepas avirulentas de estafilococo está en fase experimental.

TRATAMIENTO

En las infecciones estafilocócicas graves debe ser precoz, enérgico y prolongado, practicado de preferencia en medio hospitalario.

Tratamiento etiológico. La antibioticoterapia constituye la base de la terapéutica; en las formas iniciales de neumonía, sepsis u osteomielitis, en algunos neumatoceles y, más raramente, en formas pleuríticas, consigue la curación, sin acudir a otros recursos. Dada la resistencia del estafilococo a muchos antibióticos, conviene practicar un antibiograma siempre que sea posible, pero en las formas graves, antes de conocer el resultado del mismo, se iniciará el tratamiento asociando dos antibióticos habitualmente dotados de actividad antiestafilocócica. La *penicilina G* se empleará solamente previo un antibiograma que demuestre una alta sensibilidad, pues actualmente en las infecciones hospitalarias el porcentaje penicilín-resistente llega al 90% en algunas estadísticas. Las *penicilinas antiestafilocócicas* son los antibióticos de primera elección. La metilicina es activa solamente EV, mientras que la cloxacilina, dicloxacilina y nafcilina pueden administrarse EV, IM y VO, siendo generalmente bien toleradas. La más utilizada entre nosotros es la *cloxacilina* a razón de 100 a 200 mg/kg/día EV en los casos graves, fraccionada en cuatro o seis dosis. Posteriormente se pasa a la VO, que se puede emplear desde el principio en las formas de menor gravedad. Motivo de preocupación actual es el aumento del porcentaje de cepas resistentes a estas penicilinas, que llegan a ser del 20%.

De las *cefalosporinas* de primera generación, la cefalotina, cefaloridina y cefazolina son activas por VE o IM y la cefalexina, por VO. Frente al estafilococo tienen una acción bactericida algo menor que las penicilinas antiestafilocócicas y es habitual que presenten resistencia cruzada con la penicilina. Las dosis oscilan entre 50 y 100 mg/kg/día. Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones no son recomendables porque su actividad antiestafilocócica es muy reducida. La *clindamicina* es otro de los antibióticos de primera elección que se utiliza especialmente para el tratamiento de las osteomielitis por su gran afinidad por el tejido óseo, aunque con facilidad se crean resistencias. Está indicada cuando apa-

Cuadro 7.4.2. Principales antibióticos antiestafilocócicos

Antibiótico	Vía	Dosis mg/kg/día	Observaciones
Penicilina G	EV o IM	500.000 a 1.000.000 U	No emplear sin antibiograma Resistencia en la mayoría de cepas
Meticilina	EV	100-200	Son de elección antes del antibiograma
Cloxacilina	EV u oral	100-200	Resistencias raras
Dicloxacilina	EV o oral	50-100	
Nafcilina	EV	100	
Cefalotina	EV o IM	100	Muy eficaces. Frecuente resistencia cruzada con penicilinas antiestafilocócicas
Cefaloridina	EV o IM	100	
Cefazolina	EV o IM	50-100	
Cefalexina	Oral	50-100	En formas leves y en 2ª fase del tratamiento de formas graves
Clindamicina	EV, oral	25-50	Antiestafilocócica. No recomendable en RN
Eritromicina	Oral	25-50	Frecuente resistencia adquirida precoz
Gentamicina	EV o IM	5-7	Frecuente sensibilidad inicial, pero resistencia adquirida precoz
Tobramicina	EV o IM	5-7	
Rifampicina	EV u oral	10	No administrar sola
Cotrimoxazol	EV u oral	8-12 de trimetoprim	No administrar aislado
Ácido fusídico	Oral	25-50	No administrar solo
Cloranfenicol	EV u oral	50-100	Toxicidad elevada. Frecuente resistencia
Vancomicina	EV	40 (60 en meningitis)	Posible toxicidad. Administración muy lenta De elección si hay resistencia a la meticilina
Teicoplanina	EV	12	
Linezolid	EV u oral	10	En caso de resistencia a la vancomicina
Synercid	EV	7,5	Resistencia a vancomicina

Otros: rifampicina, quinolonas, quinupristina/dalfopristina, ticarcilina, imipenem, meropenem, mupirocina (véase texto)

rezca intolerancia a las penicilinas antiestafilocócicas y cefalosporinas. Las dosis son de 20-40 mg/kg/día en 3-4 dosis por EV o IM y a 10-30 mg/kg/día en 3-4 dosis por VO.

Los estafilococos plasmacoculosa negativos y en general todos los no sensibles a penicilinas antiestafilocócicas y cefalosporinas serán tratados sistemáticamente con *vancomicina*, a la dosis de 40 mg/kg/día, repartida cada 6 horas (en meningitis, 60 mg/kg/día), por VE muy lenta. En 1997 se describió la aparición de casos con sensibilidad disminuida a este antibiótico y en 2002 se detecta alguna resistencia completa, por ello se han desarrollado nuevos antibióticos especialmente útiles en estos casos de resistencia como son el *linezolid* y la combinación *quinupristina/dalfopristina*. El *linezolid* es una oxazolidinona que se puede administrar tanto por VO como parenteralmente; las dosis utilizadas en niños son 10 mg/kg/día en 3 dosis para cualquiera de las presentaciones (en mayores de 12 años se puede administrar cada 12 horas).

En *resumen*, mientras el antibiograma o la clínica no indiquen otra cosa, el tratamiento antibiótico de las estafilococias graves del niño se debe realizar inicialmente con una penicilina antiestafilocócica (cloxacilina) asociada de preferencia a una cefalosporina de primera generación, clindamicina o gentamicina. El *estafilococo áureo resistente a la meticilina*, cuando es adquirido en la comunidad, debe ser tratado con clindamicina, tetraciclina y, a veces con rifampicina, cotrimoxazol, quinolonas o eritromicina. El adquirido en el hospital es sensible a vancomicina y su derivado teicoplanina, linezolid y quinupristina/dalfopristina. En el Cuadro 7.4.2 se recopilan los principales antibióticos, su forma de administración y su grado de eficacia.

Tratamiento local. En las formas con empiema o pnoneumotórax el tratamiento local de elección es la toracotomía precoz para la colocación de un catéter intrapleural y drenaje por aspiración continua. En las formas crónicas de pnoneumotórax, además de la antibioterapia general, se ensayará un tratamiento antibiótico local. La posibilidad de practicar una decorticación pulmonar se tendrá en cuenta en los casos de fibrotórax, cuando pasado un mínimo de seis meses no se haya producido la reexpansión total del pulmón. Las indicaciones quirúrgicas en las osteomielitis serán señaladas en el capítulo 24.4. En las artritis, abscesos y pericarditis estafilocócicas, la evacuación del pus es imperativa. En las infecciones de catéteres y válvulas es obligada la retirada temporal de los

mismos si la infección no cede con antibioterapia. Para sepsis y choque tóxico véanse los capítulos 5.8 y 7.5.

Terapéutica coadyudante o general. En las estafilococias respiratorias son con frecuencia necesarias las distintas medidas conocidas en las neumonías (véase cap. 16.14). En las infecciones generalizadas (sepsis y choque tóxico) el tratamiento general tiene la mayor importancia (véase cap. 5.8). En la intoxicación alimentaria destaca la rehidratación.

Erradicación de portadores nasales. En ocasiones puede ser necesaria, especialmente cuando se trata de evitar transmisión de gérmenes resistentes a las penicilinas antiestafilocócicas. Se utiliza la mupirocina (pomada tópica al 2%) en dos aplicaciones nasales al día durante 5 días. En caso de *S. aureus* resistente a las penicilinas antiestafilocócicas será conveniente asociarla a la combinación rifampicina más cotrimoxazol por VO durante el mismo período.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bradley JS. Newer antistaphylococcal agents. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 71-7.
- Buescher ES. Community methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 67-70.
- Deresinskiy S. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolutionary, epidemiologic and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 562-73.
- Govenstein A, Gross E, Houri S et al. The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease. *Pediatrics* 2000; 106: E87.
- Gubbay AJ, Isaacs D. Pyomyositis in children. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 1009-12.
- Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP et al. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative Staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 22-7.
- Roca J, Ferrer Pi S, Romanos A. Infecciones estafilocócicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 459 (con citas bibliográficas de años previos).
- Shinefield H, Black S, Fattom A et al. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491-6.
- Varios. Staphylococcus aureus infections. En: Red Book. 26ª Ed. AAP. 2003. p. 561-73.
- von Eiff C, Becker K, Machka K et al. Nasal Carriage as a Source of Staphylococcus aureus Bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 334: 11-6.

7.5 Síndrome de choque tóxico estafilocócico y estreptocócico

F.J. Ruza-Tarrío, F. Alvarado-Ortega

El síndrome de choque o *shock* tóxico es una enfermedad multisistémica, en la que se produce un compromiso hemodinámico grave que en ocasiones tiene un pronóstico letal, en relación con una infección por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A –GAS–). De acuerdo con estos gérmenes, se han descrito dos tipos de síndrome de *shock* tóxico, el causado por el *Staphylococcus aureus* (síndrome del *shock* tóxico –SST–) y el provocado por *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus* del grupo A (SSTS). El SST fue descrito por Todd y colaboradores en 1978, en una serie de 7 niños con sintomatología de fiebre elevada, eritrodermia, confusión, diarrea y *shock* con fallo de varios órganos vitales. Más tarde, en 1980, se describió el mismo síndrome en mujeres en edad menstrual, habiéndose referido entre 3 y 14,4 casos por 100.000 mujeres/año, reconociéndose desde entonces un SST relacionado con mujeres jóvenes menstruales (SST menstrual) y otro en pacientes jóvenes sin relación con la menstruación, SST no menstrual. El SSTS se conoció en 1987, en relación con infecciones de la piel, acompañadas o no de fascitis necrotizante, con choque y fallo multiorgánico.

AGENTES ETIOLÓGICOS

El *Staphylococcus aureus* (fago tipo I) y el *Streptococcus pyogenes* del grupo A (EGA; GAS: sigla en inglés) son microorganismos que colonizan habitualmente al ser humano, localizándose a nivel de la piel, mucosas nasal y faríngea, cavidad oral y otras mucosas (vaginal), sin producir infección y con poca capacidad de diseminar e infectar a otras personas sanas, salvo cuando la transmisión se realiza desde un foco infeccioso activo. Esta colonización está en relación habitualmente con *S. aureus* meticilín sensibles, en pacientes fuera del área del hospital (comunidad); sin embargo, en pacientes incluidos en algunos programas de atención sanitaria, como los pacientes crónicos que han recibido antibioterapia previa, o en los pacientes hospitalizados (nosocomial), no es raro encontrar una colonización por *S. aureus* meticilín resistentes (SAMR), que puede llegar hasta una incidencia del 10-15%, dependiendo de la flora nosocomial, hábitat o presión antibiótica. Las cepas aisladas del EGA son predominantemente del tipo M 1 y 3, que producen la exotoxina pirogénica A, B o ambas (véase cap. 7.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia. El SST es una enfermedad poco frecuente. En la actualidad su incidencia oscila entre el 1-2/100.000 de mujeres en edad menstrual, con edades comprendidas entre los 14 y 44 años (EE.UU.). Existe una distribución racial, de tal forma que la mayoría de los casos se han referido en personas de raza blanca y, aunque la mayoría de los mismos se producían en pacientes jóvenes menstruales, cada vez se describen más en pacientes portadores de otros procesos patológicos como abscesos subcutáneos, osteomielitis, linfadenitis, empiema, neumonía, infección de dispositivos intravasculares, etc. En EE.UU., en 1999, se han descrito hasta 9.400 casos de enfermedad invasora por el EGA, de los cuales un 3,1% fueron diagnosticados como SSTS. Es considerada por algunos como una enfermedad emergente, habiendo sido recientemente acuñada con una nueva denominación: *flesh-eating bacteria* –bacteria que come carne–, debido a su gran capacidad invasora y necrosante.

La experiencia de los autores desde 1985 hasta 2004 es de 4 pacientes con SST, de edades comprendidas entre los 22 meses y 12 años, uno de origen menstrual; otro, un SSTS con hemocultivo positivo y grave necrosis a nivel de los músculos del antebrazo derecho, por una fascitis necrotizante; los otros dos con focos iniciales diversos (sinusitis). La evolución clínica ha sido buena en todos los pacientes, no habiéndose registrado ningún caso de fallecimiento.

Transmisión. Mediante gotitas de Pflüge es extremadamente rara, siendo la vía más habitual el contacto con exudados-secreciones de un foco a nivel de piel o tejidos blandos, así como la penetración de la bacteria desde un área de la piel o de la mucosa lesionada.

Población de riesgo. Niños y ancianos. Mujeres jóvenes con menstruación. Pacientes quirúrgicos, en tratamiento con esteroides, con enfermedad crónica renal, pulmonar, cardíaca, diabéticos, inmunodeprimidos o con VIH.

Factores de riesgo. La infección por *Staphylococcus aureus* aparece en relación con antecedentes de uso de tampones vaginales hiperabsorbentes y de material anticonceptivo intravaginal (diafragmas o esponjas anticonceptivas), antecedentes de cirugía e infección de herida quirúrgica, infección del lecho quirúrgico, de reservorios intravasculares de larga duración, infección de la herida quirúrgica, microtraumatismos e infección local de piel o de tejidos profundos, quemaduras, antecedentes de alumbramiento o aborto.

La infección por *Streptococcus pyogenes* surge como complicación de la varicela, contusiones de piel, infección de herida quirúrgica, microtraumatismos e infección de piel o tejidos blandos, etc. Es de destacar que en un importante número de casos no está claramente documentada la puerta de entrada.

PATOGENIA

El síndrome de choque tóxico es una enfermedad mediada por superantígenos (TSST-1, exotoxina pirogénica; proteínas M tipo 1 y 3 –EGA–) que son capaces de activar el sistema inmune, saltando ciertos pasos en la secuencia usual de la respuesta inmune mediada por antígenos, activándose entre un 5-30% del total de la población de células T y una masiva liberación de citocinas (TNF, interleucinas 1 y 6). En el caso de SST estafilocócico, el cuadro clínico está en relación con la liberación de la toxina TSST-1 y enterotoxinas. La TSST-1 es encontrada en más del 90% de los casos menstruales y en el 50% de los no menstruales. Las enterotoxinas A y B se han encontrado en el 50% de los pacientes no menstruales. A favor de la participación de varias enterotoxinas en el desencadenamiento del cuadro de respuesta inflamatoria está el que, con la sola administración de TSST-1 purificada, no se ha podido reproducir el cuadro multisistémico sobre varios grupos celulares.

CLÍNICA

Los cuadros clínicos del SST y SSTS son muy similares. Después de un período de incubación de 1-2 días, el paciente presenta de forma brusca un cuadro caracterizado por fiebre igual o superior a 39 °C, con escalofríos y taquicardia; malestar general, fatiga, vértigos, dolores musculares, muy evidentes en el SSTS; erupción de piel roja no prominente (eritrodermia tipo escarlatiniforme) –menos evidente en el SSTS (10%)–, que cubre la mayor parte del cuerpo, con predominio a nivel del tronco y de pliegues inguinales y axilares, con descamación una o dos semanas después del comienzo de la enfermedad, en forma de láminas, sobre todo a nivel de palmas de manos y plantas de pies. Pérdida de uñas y pelo tardías, en la fase de convalecencia.

La hipotensión grave y en ocasiones refractaria es precoz, relacionándose con la vasodilatación masiva y con el paso de agua y de albúmina al espacio extravascular. La alteración hemodinámica puede conducir a una disfunción multisistémica por hipoperfusión a niveles del riñón, hígado, pulmón, etc. En el SSTS, la hipotensión suele estar pre-

sente al ingreso hasta en el 50% de los pacientes, si bien también puede manifestarse algo más tardíamente (4 horas). Es posible la afectación cardíaca: arritmias, miocarditis, pericarditis.

Otros síntomas son: vómitos, diarrea y dolor muscular. Hiperemia conjuntival, oral, vulvo-vaginal, etc. Insuficiencia renal, inicialmente de tipo prerrenal, secundaria al componente hipovolémico con disminución de la perfusión renal y de la diuresis, con posibilidad de trastornos hidroelectrolíticos concomitantes. Afectación pulmonar con clínica compatible con el síndrome de distrés respiratorio agudo. Alteración de la función hepática. Hematomas como consecuencia de la plaquetopenia y, en ocasiones, síndrome de CID. Desorientación y confusión por hipoperfusión e hipoxia cerebral.

En la infección por EGA es llamativa la necrosis de la piel, con flictenas e incluso necrosis de tejidos profundos, como expresión de una fascitis necrotizante o miositis.

Diagnóstico

Se realizará haciendo una valoración del cuadro clínico, estudio de los factores de riesgo y datos de laboratorio. *En sangre*: hemograma (anemia, leucocitosis con desviación a la izquierda), coagulación (hipoprotrombinemia, plaquetopenia, CID), función hepática (aumento de AST, ALT, γ GT, bilirrubina), función renal (aumento de la creatinina, BUN, trastornos hidroelectrolíticos) y enzimas musculares (CPK alta). Marcadores de infección: PCR, procalcitonina. *En orina*: pH, bioquímica y sedimento. Si hay fallo renal o prerrenal, añadir índices de excreción renal. *Estudio bacteriológico*: hemocultivos, raramente positivos en infecciones por *S. aureus* (3%) y hasta en un 50-60% en *S. pyogenes*, y cultivos de herida quirúrgica y/o focos donde se sospeche la infección. Si existe sintomatología clínica compatible con el diagnóstico de otro síndrome clínico con componente séptico meníngeo o neurológico, puede estar indicada la realización de una punción lumbar.

El CDC ha establecido una serie de criterios para definir el SST; sin embargo, pueden existir casos de menor gravedad sin cumplir todos los criterios establecidos (Cuadro 7.5.1).

Diagnóstico diferencial. Los principales cuadros clínicos con los que se debe realizar el diagnóstico diferencial son: choque séptico por *N. meningitidis*, donde existe un cuadro séptico de comienzo agudo con compromiso hemodinámico y exantema petequeal. En esta patología no existe la erupción roja típica del shock tóxico. *Enfermedad de Kawasaki* que, si bien presenta una clínica muco-cutánea, se diferencia claramente por presentar trombocitosis y evolución más prolongada, así como complicaciones cardíacas del tipo de aneurismas de los vasos coronarios. *Síndrome estafilocócico de la piel escaldada* con ausencia de compromiso hemodinámico y existencia del signo de Nikolski. Enfermedades hemorrágicas (rickettsiosis) o máculo-papulosas (escarlatina, sarampión, eritema exudativo multiforme), que presentan evidentes diferencias clínicas.

La existencia de un síndrome tóxico infeccioso de comienzo agudo/hiperagudo con fiebre elevada, hipotensión intensa y erupción eritodérmica generalizada con factores de riesgo asociados, hacen muy sugestivo el diagnóstico clínico de síndrome de choque tóxico.

TRATAMIENTO

Debe ir dirigido a la corrección del trastorno hemodinámico, limpieza del foco de infección y administración de antibióticos.

Medidas generales. Se debe mantener al paciente en el ámbito de una asistencia intensiva, con monitorización de las constantes vitales, administración de oxígeno, manteniendo el hematocrito por encima del 30% para favorecer el transporte de oxígeno y la oxigenación celular. Se controlará el medio interno, corrigiendo las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas que pudieran existir.

Soporte hemodinámico. En un primer momento, las medidas irán dirigidas a favorecer y mantener la perfusión tisular, con especial atención a los órganos nobles de la economía. Se establecerá una monitori-

Cuadro 7.5.1. Criterios diagnósticos del SST

Criterios mayores (debe cumplir los cuatro criterios)

- Fiebre igual o superior a 38,9 °C
- Rash eritodérmico difuso
- Descamación 1-2 semanas después del comienzo de la enfermedad, especialmente en palmas, plantas, dedos de manos y pies
- Hipotensión. Presión sistólica menor-igual a 90 mmHg

Afectación multisistémica (debe presentar tres o más criterios)

- Afectación gastrointestinal. Vómitos o diarrea al comienzo de la enfermedad
- Afectación muscular. Dolor muscular intenso con CPK > 2 veces estándar
- Hiperemia de membranas mucosas. Vaginal, orofaríngea o conjuntival
- Insuficiencia renal
- Plaquetas $\leq 100.000 \text{ mm}^3$
- Afectación del SNC: desorientación o alteración de conciencia sin signos neurológicos focales cuando la fiebre y la hipotensión están ausentes

Resultados negativos de los siguientes tests (si son realizados)

- Cultivo de sangre, garganta o LCR. El hemocultivo puede ser positivo a *S. aureus*
- Test serológicos para la fiebre de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión

Clasificación de casos

- Probable: presentación de 5 ó 6 hallazgos clínicos
- Confirmado: presentación de 6 de los hallazgos clínicos incluyendo descamación, a menos que el paciente fallezca antes de que la descamación tenga lugar

zación hemodinámica adecuada (frecuencia cardíaca, presión venosa central, presión arterial, perfusión periférica, temperatura diferencial, diuresis y gasto cardíaco, si fuese necesario) para determinar la situación del paciente. Si se detecta una hipovolemia, se corregirá de forma precoz y enérgica para prevenir los efectos deletéreos de la hipoperfusión sistémica, realizando una expansión rápida del volumen intravascular mediante soluciones salinas isotónicas, iniciándola con 20-40 mL/kg en 10-15 minutos, pudiendo llegar a alcanzar los 60-120 mL/kg, si fuese necesario. Tras la expansión, si la situación hemodinámica persiste inestable, se utilizan fármacos con acción vasoconstrictora e inotrópica con el fin de corregir la hipotensión y mantener la perfusión sistémica (dopamina y/o noradrenalina, si hay hipotensión refractaria). En los pacientes muy críticos, se pueden realizar simultáneamente la expansión y la perfusión de inotrópicos. Durante todo el tratamiento hemodinámico se vigilará muy de cerca la función cardíaca y la perfusión tisular.

Limpieza del foco de infección. La debridación y limpieza precoz del foco responsable de la infección, drenaje de abscesos y retirada de cuerpos extraños –dispositivos vasculares–, son una medida terapéutica primordial, así como eliminación inmediata del tampón o del material intravaginal que pueda existir, tan pronto se objetive la aparición de fiebre o de la erupción. En los casos de existencia de un foco de necrosis por EGA, se debe realizar una debridación quirúrgica amplia y precoz, con eliminación de los tejidos necróticos.

Administración de antibióticos. La instauración de un tratamiento antibiótico adecuado por EV, aunque no afecta de forma significativa a la evolución, es importante en orden a erradicar la bacteria y prevenir la síntesis de TSST-1 y de las recidivas. Penicilinas antiestafilocócicas del tipo de la cloxacilina estarían indicadas cuando el origen del SST sea comunitario y se sospeche infección por *S. aureus* metilín sensible; sin embargo, si el síndrome tiene su origen en pacientes que hayan tenido algún tipo de hospitalización o que hayan recibido antibióticos con anterioridad, es más adecuada la administración de un glucopéptido del tipo de la vancomicina, hasta comprobar la sensibilidad del estafilococo. En pacientes alérgicos a la penicilina, una alternativa son las cefalosporinas de primera generación por vía EV (cefalotina, cefazolina). El tratamiento debe mantenerse entre 10-15 días.

En la infección estreptocócica el antibiótico de elección es la penicilina, administrada precozmente; sin embargo, se han detectado fallos a la misma en SSTs con fascitis, en relación fundamentalmente con el tamaño del inóculo y estado de crecimiento de la bacteria. En experimentación animal, la administración de eritromicina ha mostrado unos buenos índices de éxito terapéutico en torno al 80-100%. La clindami-

cina (potente supresor de la síntesis de la toxina bacteriana y moduladora de la respuesta inmune) ha sido considerada de gran eficacia. La utilización de uno u otro antibiótico debe estar en relación con la sensibilidad y resistencia del EGA.

Otros tratamientos. Si se produce una *insuficiencia respiratoria aguda*, por los compromisos pulmonar y neurológico subyacentes, puede ser necesaria la intubación endotraqueal y la asistencia respiratoria mecánica, con el fin de garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas. En estas situaciones, se debe programar una ventilación que mantenga la PCO₂ a nivel normal, instaurando igualmente una presión positiva al final de la espiración (PEEP) para favorecer la oxigenación y prevenir el pulmón de perfusión. Si se genera un *fallo renal agudo*, puede estar indicado el establecimiento de medidas de depuración extrarrenal, tipo hemodiafiltración veno-venosa, con el fin de mantener el equilibrio del medio interno e incluso favorecer la eliminación de los mediadores de la respuesta inflamatoria y toxinas circulantes.

Prevención y pronóstico

Un alto índice de sospecha del síndrome de choque tóxico y la aplicación de medidas de prevención deben ser considerados elementos clave para su control. La frecuencia y pronóstico del SST menstrual ha mejorado desde que se instauraron normas de higiene en el cuidado y aplicación de los tampones, así como la realización de cambios en su composición y estructura, con presentaciones menos absorbentes. Como medidas adicionales de prevención se han referido, igualmente, el lavado de manos antes y después de la aplicación del tampón; el cambio frecuente de los mismos –al acostarse y levantarse a la mañana siguiente–, y su almacenamiento en lugar seco. Debe evitarse el uso de tampones en niñas que menstrúan, así como la implantación de dispositivos intrauterinos. Existe una tendencia a la recidiva, por lo que en niñas que hayan padecido el SST está contraindicada la utilización posterior de tampones

o dispositivos. Igualmente, es muy importante el manejo adecuado de las heridas quirúrgicas, vigilando los signos de infección, así como el tratamiento meticuloso, con una atención y cuidados apropiados de las heridas de piel, estableciendo las medidas oportunas ante la aparición de fiebre, signos inflamatorios o exudados. Se debe realizar siempre lavado de manos antes y después de manipular a los pacientes. Otro aspecto importante es la disminución de la presión antibiótica en las áreas de hospitalización.

En el SST estafilocócico la mortalidad está en torno al 5%, habiéndose referido cifras de hasta el 30-70% en el SSTs, a pesar de las modernas medidas terapéuticas. Quedan como *desafíos futuros* definir factores de riesgo no menstruales, para diseñar estrategias de prevención en pacientes con riesgo de SST y SSTs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castillo Martín F. Síndrome de Shock tóxico. En: F. Ruza et al. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Vol. II. 3ª ed. Madrid: Ediciones Norma-Capitel, 2003. p. 1828-34.
- Chesney PJ, Davis JP. Toxic Shock Syndrome. En: Feigin & Cherry. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Vol. I. 5ª ed. Filadelfia: WB. Saunders Company, 2004.
- Hajjeh RA, Reingold A, Weil A et al. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis J* 1999; 5: 807-10.
- Hawley LA, Fridkin SK, Whitney CG. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1358-9. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no10/03-03-0454.htm>.
- Issa NC, Thompson RL. Staphylococcal toxic shock syndrome: suspicion and prevention are keys to control. *Postgrad Med* 2001; 110: 50-62.
- Stevens DL. Streptococcal Toxic-Shock Syndrome: Spectrum of Disease, Pathogenesis, and New Concepts in Treatment. *EID*. Volumen 1, número 3, 1995. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol1no3/stevens.htm>.
- Toxic Shock Syndrome (TSS). University of Virginia. Health System. http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/peds_infectious_sp/toxic.cfm.

7.6 Infecciones neumocócicas

F.A. Moraga-Llop, C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad, hospitalización y mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad neumocócica constituye una de las diez causas principales de mortalidad y representa, particularmente en los países de baja renta, el 40% de los 2,6 millones de muertes anuales por infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años, con una cifra de más de un millón de fallecimientos. Se estima una mortalidad anual de 1,2 millones incluyendo también la originada por la meningitis y la bacteriemia neumocócicas. *Streptococcus pneumoniae* es uno de los microorganismos más frecuentes y relevantes de las enfermedades infecciosas en el lactante y en el niño. La patomorfosis de la infección neumocócica ocurrida en las últimas décadas se ha circunscrito de manera importante a cambios en las formas y las manifestaciones clínicas, a variaciones en la sensibilidad del neumococo a los antibióticos y al progreso en la prevención, con la difusión de la vacuna conjugada heptavalente.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae o neumococo es un diplococo grampositivo aislado por primera vez por Sternberg y Pasteur en 1880 y que se identificó como primer agente etiológico de la neumonía lobar durante el decenio pos-

terior. Tiene una estructura y un comportamiento biológico complejo, ya que existen 90 polisacáridos capsulares química e inmunológicamente diferentes y con una patogenicidad y virulencia variables. Los anticuerpos protectores van dirigidos contra los polisacáridos capsulares y son específicos de tipo, por lo que la inmunización frente a un determinado serotipo no protege de las infecciones causadas por otros serogrupos/serotipos. A diferencia de lo que sucede con *Haemophilus influenzae*, del cual el serotipo b es el causante de la mayoría de cuadros clínicos, en el neumococo se han descrito 90 serotipos –65 de ellos incluidos en 21 serogrupos–, muchos de los cuales dan lugar a infecciones en el niño y el adulto. No obstante, sólo 16 de los 90 serogrupos/serotipos causan el 85% de enfermedad neumocócica en España.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde la disminución de la incidencia de enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b, debido a la vacunación sistemática, *S. pneumoniae* ocupa el segundo lugar como agente etiológico de enfermedad invasora y meningitis en la infancia, después de *N. meningitidis*, aunque la incidencia de ésta ha disminuido debido a la vacunación sistemática frente al serogrupo C (2000), por lo que en la actualidad el serogrupo B es el más frecuente. En Estados Unidos la enfermedad neumocócica invasora ocupa el primer lugar por delante de la meningocócica. Además, el neumococo es el microorganismo causante de otitis media aguda bacteriana más frecuente en el niño y el que presenta menos curaciones espontáneas, y también de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y de las que cursan con derrame pleural y requieren hospitalización.

Los distintos serotipos de neumococo se comportan de forma diferente con respecto a su inmunogenicidad, al cuadro clínico que producen, a la capacidad de colonización de las mucosas y a la virulencia que provocan. Además, su distribución varía en relación con la edad, el tiempo,

Cuadro 7.6.1. Grupos de riesgo de enfermedad neumocócica invasora

Riesgo elevado (> 150 casos/100.000 habitantes/año)

- Drepanocitosis, asplenia anatómica o funcional
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Riesgo elevado estimado (tasa de ataque no calculada)

- Inmunodeficiencias congénitas
- Inmunodeficiencias adquiridas: tratamientos inmunosupresores, neoplasias y trasplante de órganos sólidos
- Enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas
- Fístulas de LCR
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
- Diabetes mellitus

Riesgo moderado (> 20 casos/100.000 habitantes/año)

- Todos los niños de 24 a 35 meses
- Niños de 36 a 59 meses que acuden a guarderías
- Niños de 36 a 59 meses que pertenecen a determinadas etnias

el área geográfica y la resistencia a los antibióticos; las infecciones son más frecuentes en el lactante, en el niño pequeño y en el anciano. Fenoll y Casal (2001) analizan 13.674 neumococos aislados en los laboratorios de microbiología de 100 hospitales encontrando 48 serogrupos/serotipos diferentes, aunque el 85% de los neumococos incluía sólo 16 serotipos. Los seis más frecuentes en orden decreciente fueron el 19, 6, 23, 3, 14 y 9, que representaron el 60% de todas las cepas estudiadas en niños y adultos. Los serotipos 6, 14 y 19 representaron el 55% de los aislados de sangre y LCR, y el 70% de los aislamientos de otitis en niños menores de 2 años. El serotipo 3, el más común en infecciones sistémicas en el adulto, apenas se aisló de sangre y LCR en la población pediátrica, aunque causó un porcentaje importante de otitis en niños mayores de 2 años. Más del 80% de las cepas resistentes a la penicilina pertenecían a los serotipos 6, 9, 14, 19 y 23. En los últimos años se observa un incremento del serotipo 1 como causante de neumonía con empiema, de evolución tórpida.

La *transmisión de la infección* es de persona a persona a través de las gotitas respiratorias y por contacto directo con las secreciones respiratorias. El *período de contagio* dura mientras el neumococo está presente en las secreciones respiratorias; éste desaparece aproximadamente 24 horas después del inicio de la antibioticoterapia efectiva. Las infecciones respiratorias virales, incluida la gripe, predisponen al padecimiento de infecciones neumocócicas. El *período de incubación* varía según el tipo de infección y puede ser breve, entre 1 y 3 días.

Grupos y factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasora. Los niños que presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad neumocócica invasora se clasifican en tres grupos según el riesgo esté cuantificado por la tasa de ataque (riesgo elevado y moderado) o no (riesgo elevado estimado) (Cuadro 7.6.1). Además, en el niño menor de 5 años de edad existen factores de riesgo de padecer una infección neumocócica invasora: edad inferior a 2 años, presencia de enfermedades de base o subyacentes, asistencia a guardería, antibioticoterapia previa, padecimiento de una otitis media reciente y ausencia de lactancia materna. Los grupos y los factores de riesgo hay que valorarlos y priorizar la inmunización con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, mientras no esté incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas.

PATOGENIA

Las infecciones por *S. pneumoniae* pueden dar lugar a una enfermedad invasora o no invasora a partir de la colonización de la nasofaringe. Desde ésta el microorganismo puede pasar a la sangre (bacteriemia o, a veces, septicemia) o invadir las mucosas adyacentes o la respiratoria, y originar otitis, sinusitis, mastoiditis y neumonía. Los focos metastásicos de la bacteriemia o de la sepsis más frecuentes son meningitis, neumonía, osteoartritis y celulitis. La neumonía puede ser, por tanto, de dos tipos, no bacteriémica o aerógena y bacteriémica, pero la primera es mucho más frecuente.

Cuadro 7.6.2. Espectro clínico de las infecciones neumocócicas

Enfermedad invasora

- Bacteriemia
- Septicemia
- Meningitis
- Neumonía bacteriémica
- Artritis y osteomielitis
- Celulitis
- Endocarditis y pericarditis
- Peritonitis
- Mastoiditis

Enfermedad no invasora

- Neumonía no bacteriémica
- Meningitis no bacteriémica
- Otitis media aguda
- Sinusitis
- Mastoiditis
- Conjuntivitis
- Vulvovaginitis

Coinfección y sobreinfección**Estado de portador nasofaríngeo**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumococo causa una gran variedad de manifestaciones clínicas en el niño, desde el estado de portador asintomático o colonización nasofaríngea hasta la sepsis fulminante. Las manifestaciones clínicas de las infecciones neumocócicas en el niño se resumen en el Cuadro 7.6.2:

- **Bacteriemia y septicemia.** *S. pneumoniae* es el segundo microorganismo causante de enfermedad invasora y meningitis en nuestro medio, después del meningococo serogrupo B. En este apartado hay que destacar la bacteriemia oculta y la neumonía bacteriémica, en las que el neumococo es el agente etiológico más frecuente. La *bacteriemia oculta* se presenta en niños de 3 a 36 meses de edad y se manifiesta con fiebre de corta evolución, sin foco evidente de infección y con el estado general conservado; en el hemocultivo se aísla neumococo sin que haya signos de sepsis, pero hasta en el 6-10% de los casos puede progresar a una infección bacteriana grave, con meningitis en el 2 a 5% de los casos.
- **Meningitis.** La letalidad, que oscila del 10 al 20%, pero sobre todo las complicaciones y las secuelas neurológicas, que varían del 20 al 40%, son más frecuentes en la meningitis neumocócica que en la meningocócica. Las secuelas más habituales son: hidrocefalia (Fig. 7.6.1), hipoacusia, convulsiones y retraso psicomotor. Además de la meningitis que aparece en el curso de una enfermedad invasora, hay que considerar también la que se puede presentar, muchas veces de forma recidivante, en pacientes con fístulas de LCR, como complicación de una fractura de cráneo o una intervención neuroquirúrgica. Los enfermos portadores de fístulas se incluyen en los grupos de riesgo que deben vacunarse.
- **Enfermedades menos frecuentes.** En el curso de una bacteriemia o una sepsis: artritis, osteomielitis (Fig. 7.6.2), celulitis, endocarditis, pericarditis, peritonitis; esta última casi siempre secundaria a una vulvovaginitis, y mastoiditis.
- **Neumonía adquirida en la comunidad** (Fig. 7.6.3). Puede cursar con derrame pleural o empiema. La neumonía neumocócica es la más frecuente de las bacterianas y de las que requieren hospitalización. Hasta el 38% de las neumonías extrahospitalarias son de etiología neumocócica a pesar de la escasa sensibilidad de las pruebas diagnósticas sistemáticas. La forma no bacteriémica, originada por vía aerógena a partir de la nasofaringe es la más frecuente, pero en ocasiones (alrededor del 20% de los casos) da lugar a una bacteriemia (neumonía bacteriémica). La neumonía también se puede presentar en el curso de una bacteriemia neumocócica.
- **Otitis media aguda.** *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no serotificables son los microorganismos etiológicos más frecuentes en la etiología de la otitis media aguda bacteriana. La otitis neumocócica tiene una mayor incidencia (28-55%), sobre todo en niños menores de un

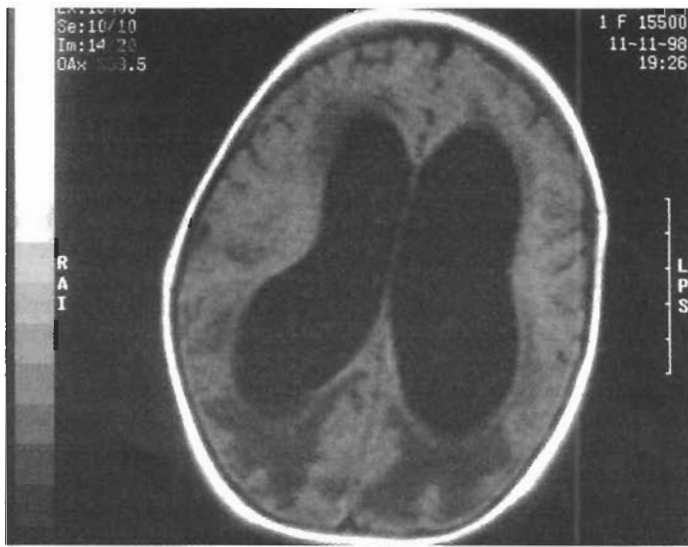


Figura 7.6.1. RM cerebral: dilatación de los ventrículos laterales con signos de hidrocefalia activa a las 3 semanas de una meningitis neumocócica.

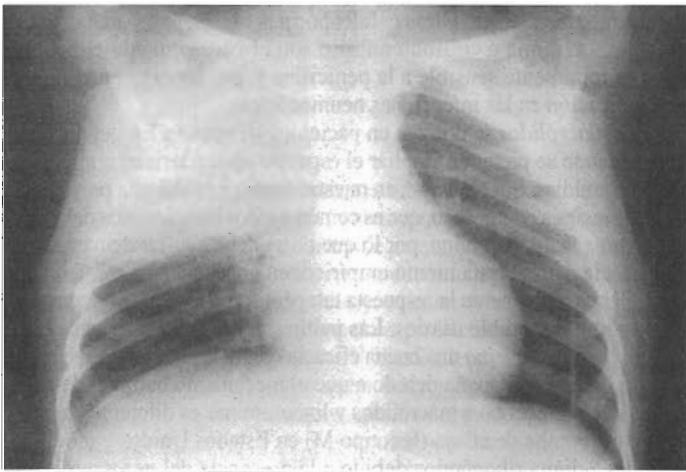


Figura 7.6.3. Radiografía de tórax: condensación en el lóbulo superior derecho que corresponde a una neumonía neumocócica bacteriémica. Hemocultivo: *S. pneumoniae* serotipo 14.

año, presenta menos curaciones espontáneas (20%) y da lugar a más complicaciones, como hipoacusia y sinusitis, en el curso de una infección de vías respiratorias altas y, más excepcionalmente, a mastoiditis, parálisis facial y meningitis.

- **Sinusitis y mastoiditis.** La bacteriología de estas dos infecciones es similar a la de la otitis media aguda. La exploración de elección de diagnóstico por la imagen es la TC, sinusal o de peñasco. La mastoiditis puede ser a veces bacteriémica.
- **Conjuntivitis.** Neumococo es el tercer agente etiológico de conjuntivitis bacteriana en nuestro medio, después de *H. influenzae* no serotificables y *Staphylococcus aureus*, aunque también existen infecciones mixtas por dos de estos tres microorganismos.
- **Vulvovaginitis.** En ocasiones puede dar lugar a una peritonitis.
- **Coinfección o sobreinfección.** Aparece en el curso de una enfermedad viral, como la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, y se presenta como una bacteriemia o una neumonía.
- **Colonización nasofaríngea.** El estado de portador nasofaríngeo tiene una prevalencia que varía con la edad, alcanzando el 60% a los 2 años en los niños que acuden a la guardería. Se considera que el 80% de los niños se han colonizado en algún momento de los primeros 18 meses de vida. En el adulto, la incidencia del estado de portador es más baja, pero es hasta cinco veces superior si convive con niños (18-29%) que si en el domicilio sólo hay adultos (6%). El estado previo de portador nasofaríngeo es condición indispensable para desarrollar una enfermedad neumocócica.

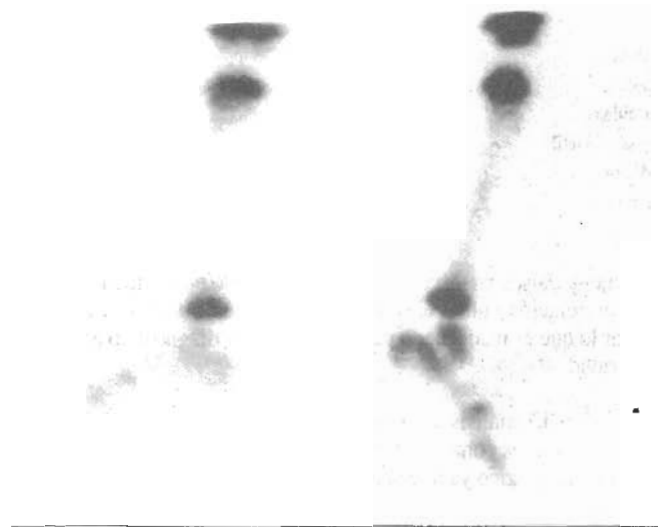


Figura 7.6.2. Gammagrafía ósea: aumento de captación en metáfisis y epífisis distales de la tibia, y en el astrágalo y el calcáneo izquierdos, en la fase tardía. Cultivo de líquido articular: *S. pneumoniae* serotipo 14. Diagnóstico: artritis de tobillo y osteomielitis de astrágalo y calcáneo.

DIAGNÓSTICO

Hay que distinguir el diagnóstico microbiológico para confirmar la etiología de la infección y el diagnóstico por la imagen para determinar la extensión lesional, las características y las posibles complicaciones y secuelas de la enfermedad.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico definitivo de las infecciones neumocócicas se establece por el aislamiento de *S. pneumoniae* en una muestra de exudado o líquido corporal habitualmente estéril. La observación de diplococos grampositivos en la tinción de Gram supone una importante ayuda diagnóstica; la detección de antígeno neumocócico en orina u otros especímenes y la serología son pruebas complementarias de variado valor diagnóstico (véase cap. 5.2). Además, un cuadro clínico característico, aunque nunca es exclusivo ni patognomónico, también permite sospechar con alto grado de probabilidad la etiología. Así, una sintomatología caracterizada por una importante respuesta inflamatoria local o sistémica (clínica o biológica) sugiere una etiología neumocócica en el caso de otitis media purulenta, sinusitis aguda o neumonía lobar; la existencia de una pleuroneumonía también debe hacer sospechar un origen neumocócico.

Cultivo. La presencia de *S. pneumoniae* en un hemocultivo define la existencia de una bacteriemia oculta o una enfermedad invasora según el cuadro clínico. Los actuales sistemas automáticos de hemocultivos permiten el crecimiento e identificación rápida de los neumococos, en un plazo de unas 5-10 horas. El volumen de sangre extraído se relaciona de forma directa con la probabilidad de aislamiento del neumococo. El cultivo de LCR, pleural, sinovial o peritoneal –según el caso–, de un exudado procedente de oído medio, conjuntiva o espacio subperióstico, o de una colección purulenta de cualquier localización, establece sin lugar a dudas la causa de la infección. No son fiables para el diagnóstico etiológico, en cambio, las muestras nasales o nasofaríngeas; y son discutibles –y sólo indican posibilidad o probabilidad etiológica–, los aislamientos efectuados en esputo (véase cap. 5.2).

Antígeno neumocócico. La presencia de antígeno de neumococo en una muestra de orina tiene distinto valor según el método empleado para la determinación. Así, la detección de antígeno capsular de neumococo mediante contraelectroforesis tiene una elevada especificidad, pero adolece de falta de sensibilidad (aunque es superior a la del hemocultivo en enfermedades focales como la neumonía). En cambio, la investigación de polisacárido C por inmunocromatografía tiene un elevado

Cuadro 7.6.3. Resistencias de los neumococos a los antibióticos en España

Penicilina	20-30% (en infecciones graves)
Cefotaxima	5-10% (en infecciones graves)
Amoxicilina	5-10% (en infecciones leves)
Cefuroxima axetil	40-50% (en infecciones leves)
Macrólidos	30-40% (en todo tipo de infecciones)
Vancomicina	0

porcentaje de falsos positivos en niños, sobre todo en los menores de 2-3 años, en relación con el elevado porcentaje de portadores nasofaríngeos, por lo que es inadecuado para establecer un diagnóstico etiológico de seguridad.

Serología. El análisis de la producción de anticuerpos antineumocócicos específicos es complejo y engorroso, y tiene un interés exclusivamente epidemiológico ya que no permite hacer el diagnóstico durante el proceso agudo.

Estudio de ácidos nucleicos mediante amplificación genética (PCR). Como sucede con un número cada vez mayor de microorganismos, existe la posibilidad de identificar la presencia de *S. pneumoniae* en muestras clínicas mediante el análisis de material genético específico amplificado con el método de la PCR.

Serotipado. Los diferentes antígenos del polisacárido capsular del neumococo permiten su clasificación en serotipos utilizando antiserosos específicos. La existencia de vacunas frente a un número limitado de serotipos y la asociación de determinados serotipos con resistencia a los antimicrobianos avala el interés epidemiológico de esta técnica en la actualidad.

Diagnóstico por la imagen

La radiología y el diagnóstico por la imagen en general tienen gran importancia en el diagnóstico de las diferentes formas clínicas de las infecciones neumocócicas. La radiografía simple de tórax continúa siendo la técnica de elección para el diagnóstico de la neumonía. Si se sospecha o existe un derrame pleural se debe realizar una ecografía torácica para determinar la cantidad y las características del líquido pleural; esta exploración tiende a sustituir a las radiografías en decúbito lateral. Las características ecogénicas del líquido y la existencia de septos y tabiques en su interior son de gran utilidad para determinar la conducta a seguir, una videotoroscopia con limpieza quirúrgica, y/o la colocación de un drenaje pleural. La TC y la RM cerebral están indicadas en la meningitis para el diagnóstico de complicaciones en la fase aguda de la enfermedad (edema, infarto, colecciones subdurales, abscesos) o de secuelas (hidrocefalia). La TC de peñascos se ha de realizar si se sospecha una mastoiditis, ya que la radiografía simple tiene escaso valor. La TC pulmonar tiene unas indicaciones muy concretas, para casos seleccionados de mala evolución de una pleuroneumonía. Si se quiere descartar la afectación osteoarticular en el curso de una bacteriemia o una sepsis, la gammagrafía ósea es la exploración de elección.

TRATAMIENTO

Se ha complicado a lo largo de los últimos 20 años debido a la progresiva aparición de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes a los antibióticos. Así, hasta finales de los años 1970, prácticamente todos los neumococos eran sensibles a la penicilina y la eritromicina; durante los años 1980 empezaron a surgir resistencias a los macrólidos y a los betalactámicos, que llegaron a ser del orden del 10% a comienzos de los 1990, con un incremento sustancial en los años siguientes hasta alcanzar unas cifras que se mantienen bastante estables en los últimos años (Cuadro 7.6.3).

Otitis media, sinusitis y neumonía. Cuando exista evidencia o sospecha de infección neumocócica, el antibiótico de elección es *amoxici-*

Cuadro 7.6.4. Marcadores de neumococo resistente a penicilina

Administración reciente de un betalactámico, especialmente para tratar una otitis media
Asistencia a guardería
Hospitalización, sobre todo con hacinamiento
Edad menor de 18 meses
Infección por el VIH
Meningitis

lina por VO. Si se desea ampliar la cobertura, por la posibilidad de implicación de otros patógenos bacterianos, se puede utilizar la asociación *amoxicilina con ácido clavulánico* sin que se modifique su actividad frente al neumococo. La dosis oscilará entre 40-50 mg/kg/día y 80-90 mg/kg/día, repartida cada 8 horas; las dosis más bajas se emplean cuando, por criterios clínicos y epidemiológicos, es improbable que la concentración mínima inhibitoria (CMI) sea elevada, y las dosis altas cuando es probable que haya una disminución de la sensibilidad (Cuadro 7.6.4). La duración media del tratamiento es de 5 a 10 días en la otitis media y de 7 a 10 días en la sinusitis y la neumonía.

Cefuroxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefdinir y cefprozil son otros betalactámicos de administración oral con buena actividad contra el neumococo, aunque menor que la de la amoxicilina, por lo que son menos recomendables. Otras cefalosporinas orales, como cefadroxilo, cefaclor, cefixima o ceftibuteno sólo son eficaces cuando el neumococo es totalmente sensible a la penicilina y, por consiguiente, no tienen indicación en las infecciones neumocócicas.

Los *macrólidos* se utilizan en pacientes alérgicos a los betalactámicos o cuando se pretende ampliar el espectro antibacteriano a micoplasmas o clamidias. Sin embargo, en nuestro medio hay una alta prevalencia de resistencias a neumococo, que es común a todos los miembros del grupo, así como a la clindamicina, por lo que no se debe confiar demasiado en su eficacia para el tratamiento empírico; en consecuencia, se tiene que controlar estrechamente la respuesta terapéutica de los pacientes en quienes sea imprescindible usarlos. Las publicaciones norteamericanas atribuyen a la *clindamicina* una buena eficacia contra los neumococos, hecho que no sucede en España debido a que el mecanismo habitual de resistencia del neumococo a macrólidos y lincosaminas es diferente en uno y otro país: bomba de eflujo (fenotipo M) en Estados Unidos y modificación de la diana ribosómica debido a la presencia del gen *erm* (*erythromycin ribosomal methylase*) que confiere el fenotipo de resistencia MLS_B (*Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B*) en España.

No existe ninguna otra alternativa válida por vía oral, con excepción de las quinolonas de última generación, cuyo empleo no está, al menos por ahora, recomendado en niños.

Si se requiere tratamiento parenteral, debido a que el cuadro clínico reviste mayor gravedad, puede usarse generalmente bencilpenicilina (penicilina G sódica), a dosis de entre 200.000 UI y 400.000 UI/kg/día (según la CMI), repartidas cada 4-6 horas por vía endovenosa. La ampicilina EV a 200-300 mg/kg/día repartidos cada 6 horas es una alternativa correcta.

Cefotaxima y ceftriaxona son, junto con los penems, los betalactámicos con mayor actividad intrínseca frente a los neumococos resistentes a penicilina, por lo que son de elección cuando existe —o se sospecha— una CMI a penicilina ≥ 4 mg/L, o cuando se quiere ampliar el espectro antimicrobiano.

La existencia de un empiema obliga a la inserción de un drenaje pleural y, en ocasiones, a la práctica de limpieza quirúrgica mediante videotoroscopia o, excepcionalmente, por toracotomía.

Mastoiditis, peritonitis primaria e infecciones osteoarticulares. Estas infecciones —mucho menos frecuentes— se tratan con las mismas pautas antibióticas y aplicando los mismos criterios, y únicamente varían las posibles actuaciones terapéuticas asociadas (p. ej., drenaje o limpieza quirúrgica) y la duración del tratamiento, que dependen de cada situación clínica concreta.

Bacteriemia oculta. Los niños que cumplen los criterios diagnósticos de bacteriemia oculta neumocócica pueden ser tratados con amoxicilina, con las pautas señaladas anteriormente, si están asintomáticos o

con sintomatología leve al establecer el diagnóstico (hemocultivo positivo). En caso de seguir con fiebre moderada o alta o presentar signos o síntomas sépticos se deben completar los estudios diagnósticos en busca de focalidad (p. ej., neumonía, meningitis) e instaurar tratamiento por vía parenteral.

Meningitis. El tratamiento empírico inicial de las meningitis potencialmente causadas por neumococo es la asociación de cefotaxima, a dosis de 300 mg/kg/día y vancomicina, a 60 mg/kg/día, ambas administradas cada 6 horas. La duración del tratamiento es de 10 a 14 días según la evolución clínica. Cuando se conozca el patrón de sensibilidad del neumococo a los betalactámicos (es decir, la CMI) se adecuará el tratamiento de la siguiente forma:

- Neumococo sensible a penicilina: se sustituirá cefotaxima y vancomicina por penicilina endovenosa sola. Algunos autores recomiendan continuar con cefotaxima (o ceftriaxona) sola.
- Neumococo con sensibilidad intermedia o resistente a penicilina y sensible a cefotaxima/ceftriaxona: se suspenderá la vancomicina y se continuará con cefotaxima (o ceftriaxona) sola.
- Neumococo resistente a penicilina y a cefotaxima/ceftriaxona: se mantendrá el tratamiento con cefotaxima y vancomicina, dado que esta asociación posee un efecto sinérgico, incluso en esta situación, que hace que sea más eficaz que la vancomicina sola. En casos con una CMI muy alta a todos los betalactámicos podría estar indicado el empleo de rifampicina junto con vancomicina.

En el Cuadro 7.6.5 se indican los puntos de corte de la CMI aceptados actualmente para catalogar a los neumococos como sensibles, intermedios o resistentes frente a diversos antibióticos betalactámicos.

Corticosteroides. La decisión de usar dexametasona en la meningitis neumocócica como antiinflamatorio es controvertida. Por un lado, es recomendable dada la gran respuesta inflamatoria inducida por las infecciones neumocócicas, que se incrementa al iniciarse la destrucción bacteriana por la antibioticoterapia, y resulta nociva en el SNC. Por otro lado, los corticoides reducen el paso de algunos antibióticos a través de la barrera hematoencefálica y, en adultos, se ha comprobado una disminución de la eficacia de la vancomicina, aunque no así de la rifampicina, que atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica incluso en ausencia de meninges inflamadas. De todas formas, se carece de estudios concluyentes en niños a favor o en contra del empleo de dexametasona o acerca del uso de rifampicina en vez de vancomicina en esta situación. Por consiguiente, a falta de nuevos datos, la actuación ha de individualizarse en cada caso, partiendo de la recomendación general de la utilización, tanto de dexametasona como de la asociación de cefotaxima y vancomicina.

Los pacientes graves deben ser ingresados en una UCI y ser sometidos a los pertinentes controles y actuaciones terapéuticas de soporte.

PROFILAXIS

Quimioprofilaxis antineumocócica. Sólo está indicada en los pacientes con drepanocitosis y en otros niños con asplenia anatómica o funcional, además de la vacunación antineumocócica (véase cap. 5.3).

Vacunas antineumocócicas. La prevención de la enfermedad neumocócica se basa en la inmunización (véase cap. 5.4). Hasta hace cinco años sólo estaba disponible una vacuna neumocócica no conjugada 23-valente, eficaz únicamente en niños mayores de 2 años de edad y que no induce memoria inmunitaria. La vacuna conjugada heptavalente, que se puede administrar a partir de los 2 meses, se ha incorporado al grupo de vacunas conjugadas destinadas a la prevención de las enfermedades invasoras más frecuentes en el niño. Esta primera vacuna neumocócica conjugada fue aprobada por la Unión Europea en febrero de 2001 y se comercializó en España en junio de 2002, al año siguiente de su aprobación por la FDA en Estados Unidos, donde está incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas de 2001 a partir de los 2 meses de edad.

Los CDC acaban de analizar (septiembre 2005) el impacto de la vacuna conjugada sobre la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en el período 1998-2003 en la población de Estados Unidos. Anteriormente ya

Cuadro 7.6.5. Sensibilidad de los neumococos a betalactámicos: puntos de corte

Antibiótico		En meningitis (µg/mL)	En neumonías (µg/mL)
Penicilina	Sensible	≤ 0,06	≤ 2
	Intermedia	0,1-1	4
	Resistente	≥ 2	≥ 8
Cefotaxima	Sensible	≤ 0,5	≤ 1
	Intermedia	1	2
	Resistente	≥ 2	≥ 4
Amoxicilina	Sensible		≤ 2
	Intermedia		4
	Resistente		≥ 8
Cefuroxima axetil	Sensible		≤ 1
	Intermedia		2
	Resistente		≥ 4

se habían publicado los datos correspondientes a los años 2001 y 2002, que demostraron una importante disminución de la enfermedad neumocócica invasora en niños y adultos, en relación con los años prevacunales. Los resultados de este análisis indican que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en 2003 (por serotipos vacunales y la total) continúa disminuyendo de forma estadísticamente significativa en el grupo objeto de la vacunación sistemática, y también en los niños mayores (5-17 años) y los adultos. Además los casos de enfermedad invasora por serotipos vacunales evitados por el efecto indirecto de la vacunación fueron más del doble que los evitados por la acción directa de protección de los niños vacunados. El efecto indirecto o de grupo se debe a la disminución del número de portadores nasofaríngeos de cepas vacunales de neumococo en los niños vacunados, que da lugar a una disminución de su transmisión a los niños y adultos no vacunados. El incremento de enfermedad invasora causada por serotipos no vacunales, es decir, la enfermedad por reemplazo, ocurrió en ciertas poblaciones, pero fue pequeño en comparación con la disminución de la enfermedad invasora por serotipos vacunales. No obstante, se insiste en la necesidad de seguir controlando la epidemiología para valorar si se mantiene su reducción, y si la enfermedad por reemplazo puede en algún momento mermar los importantes beneficios de la vacunación sistemática con vacuna conjugada heptavalente.

Actualmente están en estudio dos vacunas conjugadas de mayor número de serotipos: una 10-valente y otra 13-valente. Sin embargo, el futuro de la vacunación antineumocócica se basa en las vacunas de proteínas comunes que permitirían una cobertura muy amplia, frente a todos o casi todos los serotipos de neumococo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. En: Pickering LK, ed. Reed Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 490-500.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362-6.
- Ball P, Baquero F, Cars O et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 31-40.
- Barroso Pérez C, Moraga Llop FA. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2003. 6ª ed. Barcelona: Prous Science, 2003. p. 1-292.
- Black S, Shinefield H, Fireman B et al, and The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR* 2005; 54: 894-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49: 1-35.

- Domínguez J, Blanco S, Rodrigo C et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2161-3.
- Lucaya J, Strife JL. Pediatric chest imaging. Chest imaging in infants and children. Berlín: Springer, 2002. p. 1-306.
- Moraga Llop FA. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001. p. 1-144.
- Moraga Llop FA, Campins Martí M. Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el niño: luces y alguna sombra. *Vacunas* 2003; 4: 65-8.
- Moraga Llop FA. Espectro clínico de la infección neumocócica. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl 1): 31-9.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-40.
- Rodrigo C. Uso de los antibióticos en las infecciones respiratorias infantiles. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Suppl 5): 423-8.
- Shinefield H, Black S, Ray P et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-6.
- Tan TQ. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 271-7.
- Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA et al. The pneumococcus. Washington, D.C.: American Society of Microbiology 2004. p. 1-427.

7.7 Difteria

J. Roca-Martínez

Sin tratamiento es una enfermedad grave, con frecuencia mortal, mientras que con terapéutica adecuada y precoz se consigue, habitualmente, la curación. En España, como en la mayoría de los países de sanidad avanzada, ha sido eliminada prácticamente gracias a la vacunación sistemática. Sin embargo, persiste en algunas áreas geográficas en las que hay una abundante población no vacunada o sólo de forma incompleta. Con motivo de viajes o a través de inmigrantes es posible la presentación de pacientes, en especial adultos y adolescentes. El temor de una posible propagación de la enfermedad está justificado porque, en los países industrializados, una gran parte de la población adulta está mal inmunizada contra la difteria. De hecho, no hace muchos años se detectó un recrudecimiento en los países del Este de Europa.

ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El agente causal es el *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo gram-positivo, pleomórfico, inmóvil, no esporulado y no encapsulado; por examen directo se agrupa en forma de letras chinas, empalizada o formando ángulos agudos entre sí.

Epidemiología. Antes de la introducción de la inmunización vacunal, la difteria era una enfermedad extendida por todo el mundo, apareciendo en forma de epidemias; actualmente se ha conseguido la casi total erradicación en todos los países desarrollados, pero persisten bolsas endémicas en áreas de África, Asia y América del Sur. Se presenta en épocas frías del año (hacinamiento). El bacilo diftérico es patógeno facultativo, apareciendo en la faringe en el período de incubación de la enfermedad, en convalecientes y portadores sanos. El contagio es directo, a partir de un enfermo, convaleciente, portador sano o de una persona en período de incubación, a través de las gotitas de Pflügge. La posibilidad de contagio por medio de portadores sanos hace que las medidas de aislamiento no sean totalmente eficaces. La edad de máxima incidencia es de 1 a 5 años.

Patogenia. El *C. diphtheriae* tiene escaso poder de diseminación y no provoca bacteriemia; es su exotoxina la que se disemina por el organismo a través de los sistemas circulatorios sanguíneo y linfático. Los bacilos proliferan rápidamente en el foco de entrada, generalmente la mucosa faríngea, produciendo gran cantidad de exotoxina que provoca localmente una necrosis celular. En el foco de necrosis aparece una invasión leucocitaria y una exudación fibrinosa, todo lo cual, junto con restos celulares

necrosados, forma una membrana (o pseudomembrana). Los tejidos que circundan la membrana están edematosos y tumefactos. El tejido necrosado subyacente a la membrana sangra con facilidad al intentar desprenderla.

Además de ocasionar las principales manifestaciones locales, la *exotoxina* se disemina por vía hemática al resto del organismo, afectando particularmente al sistema nervioso periférico y al miocardio, donde produce las manifestaciones más graves. La lesión miocárdica se caracteriza por tumefacción de las mitocondrias, degeneración grasa, edema y fibrosis intersticial, y la del sistema nervioso periférico por alteración de la vaina mielínica de las fibras nerviosas. El padecimiento de difteria no confiere una inmunidad antitóxica cierta. Por ello en la convalecencia conviene inyectar toxoide diftérico. El mínimo inmunitario para no contraer la enfermedad es de 0,01 UI/mL de antitoxina, pero es deseable que sea 10 veces más. En los estudios epidemiológicos se consideran protectores niveles de 0,16 UI/mL.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras el período de incubación que dura de uno a seis días, aparecen manifestaciones clínicas variables según la localización anatómica de la enfermedad: difteria nasal, difteria faríngea o angina diftérica, difteria laríngea o *crup* diftérico.

Difteria nasal. El comienzo es insidioso, semejando una rinitis inespecífica, unilateral o bilateral. Se acompaña de escasa sintomatología general; a lo sumo existe una ligera febrícula. Al principio la secreción es serosa, luego se vuelve sanguinolenta y, posteriormente, mucopurulenta con escoriaciones en las ventanas nasales y labio superior. Se pueden visualizar las membranas en el tabique nasal. La escasa absorción de toxina a partir de la mucosa nasal explica que no exista habitualmente una sintomatología general grave; sin embargo, puede ser una fuente importante de propagación de la infección, ya que su misma benignidad hace que se demore el diagnóstico etiológico. En ocasiones puede tener un carácter progresivo y extenderse a faringe y laringe. Es más frecuente en lactantes.

Difteria faríngea, faringoamigdalal o angina diftérica. Se inicia con fiebre poco elevada que suele mantenerse así durante todo el proceso, taquicardia en discordancia con la elevación térmica moderada, palidez, disfagia y voz gangosa; existe una reacción adenopática en el ángulo submaxilar uni o bilateral que puede ser muy importante, dando lugar al llamado cuello proconsular. Existe una breve fase de angina diftérica roja, pero rápidamente se forma un punteado blanco sobre las amígdalas (angina diftérica lacunar), que confluye en pocas horas formando las *pseudomembranas* típicas de la enfermedad que, si bien pueden quedar localizadas en una amígdala, lo más frecuente es que invadan ambas y se extiendan a los pilares anteriores, faringe, paladar blando y úvula. Pueden extenderse hacia la nariz o laringe, asociando entonces la sintomatología propia de estas localizaciones. Tienen color blanco nacarado,

pero se tornan blanco-grisáceas o negruzcas cuando existen fenómenos hemorrágicos intensos; se adhieren intensamente a las mucosas y si se intentan desprender sangran con facilidad. Si la absorción de toxina es muy intensa, se agrava la *sintomatología general* apareciendo palidez acentuada, pulso filiforme, obnubilación del sensorio, hemorragias, colapso circulatorio, coma y muerte del enfermo.

Difteria laríngea o crup diftérico. Suele ser consecutiva a la propagación de una difteria faríngea o nasal, aunque puede ser la única localización de la enfermedad; en este caso son poco intensos los trastornos tóxicos ya que se absorbe poca toxina por la laringe. Si es secundaria a una difteria faríngea, a los fenómenos de obstrucción laríngea se asociarán los de toxemia grave. La sintomatología se esquematiza en tres estadios: disfónico, disneico y asfíctico, que se suceden muy rápidamente. En el *estadio disfónico*, junto a algunos de los síntomas propios de la difteria faríngea (fiebre, palidez, reacción adenopática, disfagia, rinolalia), destaca la disfonía y la tos laríngea, es decir, ronca, “perruna”, apagada. Menos evidente es la disfagia laríngea. En el *período disneico*, a los síntomas anteriores se suma disnea de carácter inspiratorio. Aparece tiraje supraclavicular, intercostal y subcostal, que se acompaña de estridor. El ritmo respiratorio se suele hacer lento (bradipnea) y la facies expresa angustia. En el *período asfíctico* aparece cianosis, al descompensarse los mecanismos respiratorios. Se aprecia sobre todo en manos, labios, nariz y pabellones auriculares. La piel está sudorosa, fría, y la agitación de los primeros momentos, por la sed de aire, da paso poco a poco a un estado de depresión, con sopor y coma que conduce a la muerte. En raras ocasiones, las lesiones membranosas descienden a tráquea y bronquios (difteria laringo-traqueobronquial).

Complicaciones

Corresponden a las principales manifestaciones tóxicas:

Miocarditis. Puede presentarse durante el período comprendido entre la primera y sexta semanas de enfermedad y es una de las más frecuentes causas de muerte en estos niños. La sintomatología se caracteriza por taquicardia intensa (a veces bradicardia si está alterado el sistema de conducción), palidez, marcada postración y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva: hepatomegalia, pulso muy débil, tonos cardíacos apagados, ritmo embriocárdico o de galope y soplos funcionales. El ECG muestra un bajo voltaje en todas las derivaciones, depresión del espacio ST, inversión de la onda T y diversos tipos de bloqueo. En el laboratorio se demuestra un aumento de las enzimas que denuncian afectación miocárdica, como las transaminasas y las isoenzimas de la lactodeshidrogenasa. Si el paciente supera la fase aguda suele recuperarse sin secuelas.

Alteraciones renales. La presencia de albuminuria aislada es hallazgo habitual y tiene poco valor. Mucho más raramente puede desencadenarse una glomerulonefritis o un síndrome nefrótico.

Polineuritis. Es debida a la afectación de los nervios periféricos y sus raíces por la toxina diftérica, lo que ocurre en el 5-10% de los pacientes. Se instaura, en consecuencia, una parálisis de aparición tardía y predominio en regiones próximas al lugar donde se localizaron las lesiones diftéricas iniciales, aunque se observa también la afectación de territorios lejanos. En la difteria faríngea las parálisis más frecuentes son las del velo del paladar y de la acomodación, seguidas por las del motor ocular externo y facial; más raramente se afectan las extremidades inferiores u otros territorios. Se trata de parálisis flácidas, hipotónicas e hiporrefléxicas. Van acompañadas de trastornos de la sensibilidad y suelen regresar completamente. La *parálisis del velo del paladar* aparece al final de la primera semana o en la segunda. Se manifiesta por rinolalia y dificultad para la deglución, con regurgitación nasal. A la inspección se observa la inmovilidad total o parcial del velo del paladar al provocar el reflejo nauseoso. La *parálisis de la acomodación* coexiste con normalidad del reflejo de la luz (signo de Argill-Robertson invertido). La parálisis diafragmática y las de las extremidades inferiores pueden ser de aparición muy tardía, incluso en la tercera o cuarta semana de evolución.

DIAGNÓSTICO

Ha de hacerse precozmente para salvar la vida del niño y limitar las complicaciones. El *diagnóstico clínico* se basará en la clínica descrita y en la falta de vacunación correcta. El *diagnóstico de seguridad* se logra mediante el estudio bacteriológico del *frotis* obtenido de las pseudomembranas. El examen directo tiene poco valor. Siempre se recurrirá al cultivo (agar-cistina-telurito). Las colonias tardan 24-48 horas en ser identificadas. Se han intentado métodos rápidos como pueden ser la tinción del frotis con *anticuerpos fluorescentes* o el *microcultivo sobre porta*. Se han descrito tests rápidos para poner en evidencia la toxina diftérica, mediante PCR y también por técnicas de coaglutinación. Sin embargo el tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica, incluso en ausencia de confirmación etiológica. Si el comienzo del tratamiento antibiótico impide la obtención del cultivo, el diagnóstico de presunción se puede apoyar en el aislamiento de *C. diphtheriae* en los contactos íntimos y en la obtención de niveles no protectores de anticuerpos frente a la difteria en un suero obtenido antes de la administración de antitoxina (inferiores a 0,1 UI).

Diagnóstico diferencial. La *rinitis* diftérica se diferencia de las rinitis virales por el carácter serohemorrágico de la secreción. La rinitis de la sífilis congénita también es crónica y hemorrágica, pero faltan las pseudomembranas, es más propia de RN y se acompaña de otras manifestaciones que hacen fácil la diferenciación. La rinitis por cuerpos extraños produce una secreción crónica, hemorrágico-purulenta y fétida pero, excepcionalmente, es bilateral. En la *angina* diftérica existe posibilidad de confusión con todas las amigdalitis que cursan con un importante componente toxiinfeccioso y presentan “amígdalas blancas”. Los principales problemas se pueden presentar con las amigdalitis pultáceas estreptocócicas, la angina ulceronecrotica de Plaut-Vincent y la amigdalitis de la mononucleosis infecciosa, aunque se han de tener en cuenta otras afecciones como leucemia, agranulocitosis, candidiasis y primoinfección tuberculosa amigdalal. El hemograma en la difteria muestra leucocitosis, entre 10 y 20 mil/mm³, con algunas células inmaduras. Éstas, lo mismo que la leucocitosis, aumentan con la gravedad. En la *laringitis diftérica* el diagnóstico diferencial comprende las laringitis agudas estenosantes (véase cap. 16.8), las afecciones de la laringe no inflamatorias (laringoespasma, edema de glotis, cuerpos extraños, papilomas laríngeos) y algunas afecciones no laríngeas que producen dificultad respiratoria alta, como el absceso retrofaríngeo. A menudo será necesaria la laringoscopia. Las *parálisis* diftéricas se diferenciarán especialmente de la poliomiелitis y de otras polineuritis: carencial, Guillain-Barré, etc. El LCR presenta disociación albúmino/citológica lo mismo que en el síndrome de Guillain-Barré idiopático.

Prevención y educación sanitaria

Profilaxis de exposición. Se basa en el aislamiento del enfermo, que permanecerá en su casa o, mejor, en un hospital, el tratamiento de los portadores con penicilina o eritromicina durante una semana y la declaración obligatoria, para que las autoridades sanitarias pongan en marcha las medidas pertinentes. La profilaxis de exposición se debe extender también al ambiente: los hermanos serán examinados, se les practicará un frotis faríngeo y no irán a la escuela hasta que se haya aplicado un tratamiento profiláctico con penicilina. Cuando aparece un caso de difteria en una colectividad infantil conviene hacer una investigación del bacilo en la faringe de todos los niños y administrar penicilina a los que han estado en contacto íntimo con el enfermo. La profilaxis con antitoxina tiene la ventaja de que actúa desde su aplicación, pero sus efectos son transitorios. Si un hermano u otro niño en contacto muy estrecho no está vacunado, se le pueden administrar 500 unidades de antitoxina.

Profilaxis activa. Consiste en la vacunación con toxoide diftérico, que debe ser aplicado a todos los niños a partir de los dos meses de edad, siguiendo las pautas de vacunación establecidas en el calendario vacunal. La inmunización debe mantenerse en la adolescencia y en el adulto con dosis de recuerdo cada 10 años, en forma de Td (toxoides tetánico y diftérico, este último de tipo adulto). La vacunación (véase cap. 5.4) no previene totalmente el riesgo de la enfermedad, pero sí las formas más graves. Las personas correctamente vacunadas pueden ser portadoras.

TRATAMIENTO

Se basa en la *antitoxina diftérica*: suero antidiftérico purificado obtenido de caballos a los que se ha inyectado toxina en dosis progresivas; actúa neutralizando la toxina circulante en la sangre, pero no tiene acción sobre la que está fijada en los tejidos, por lo que el tratamiento debe iniciarse precozmente. La vía usual de administración es IM. Existen preparados para la administración por vía EV, que tienen la ventaja de una acción más rápida, aunque con mayor riesgo de desencadenar un choque anafiláctico. Caso de disponer de ella, se empleará esta antitoxina en formas graves, diluida en suero fisiológico al 1/20, y se administrará muy lentamente gota a gota. Se aconseja inyectar 0,1 a 0,3 mL de epinefrina al 1/1.000 y se estará preparado para actuar en caso de emergencia.

La *dosis de antitoxina* depende de la forma clínica: en la difteria nasal, 10 a 15.000 unidades, en la faringoamigdal, 15 a 25.000, en las laringitis o faringitis de más de 48 horas de evolución, 20 a 40.000 y en la nasofaringea 40 a 60.000. Si hay signos de malignidad general, tumefacción difusa del cuello o lleva más de tres días de evolución, la dosis debe ser de 80.000 a 120.000 unidades. La dosis total se administrará de una sola vez y sólo en las formas tóxicas se pueden añadir pequeñas dosis en días sucesivos para neutralizar la toxina circulante que pueda aparecer. Si el niño ha recibido previamente suero heterólogo, y siempre que se pretenda realizar tratamiento endovenoso, se realizará un control para determinar la posible sensibilización. Esta prueba es realizada por vía conjuntival o intradérmica con 0,1 mL de toxina diluida al 1/1.000. En caso de positividad se hará un *tratamiento desensibilizante* rápido por vía primero intradérmica (ID), luego subcutánea (SC) y, finalmente, intramuscular (IM) en 13 dosis administradas cada 15 minutos, según la pauta aconsejada por el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría de la siguiente forma:

1ª dosis ID, 0,1 mL de antitoxina diluida al 1/1.000; 2ª dosis ID, 0,3 mL al 1/1.000; 3ª dosis SC, 0,6 mL al 1/1.000; 4ª dosis SC, 0,1 mL al 1/100; 5ª dosis SC, 0,3 mL al 1/100; 6ª dosis SC, 0,6 mL al 1/100; 7ª dosis SC, 0,1 al 1/10; 8ª dosis SC, 0,3 mL al 1/10; 9ª dosis SC, 0,6 mL al 1/10; 10ª dosis SC, 0,1 mL sin diluir; 11ª dosis SC, 0,3 mL sin diluir; 12ª dosis IM, 0,6 mL sin diluir; 13ª dosis IM, 1 mL sin diluir. Después se procede a aplicar el resto de la dosis total de antitoxina por vía IM. Se tendrá siempre a punto de empleo una inyección de adrenalina. A pesar de todas estas precauciones es posible que surja la *enfermedad del suero*, que se mani-

fiesta por fiebre, artralgias, edemas y un exantema urticariforme. Actualmente es menos frecuente, por la utilización de sueros purificados (véase cap. 4.9). En la convalecencia se vacunará al niño contra la difteria, porque el padecimiento de la enfermedad no deja inmunidad duradera.

Para erradicar el bacilo diftérico son muy eficaces la *penicilina procaina* a dosis de 600.000 U diarias durante 14 días o la *eritromicina* a 40 mg/kg/día en 4 dosis durante 7-10 días. Además de contribuir a la curación, evitan que el niño se convierta en portador.

En la *miocarditis* el reposo del niño será absoluto, se administrará oxígeno y se actuará (véase cap. 17.12) como en insuficiencia cardíaca. Algunos clínicos han utilizado los corticoesteroides y más recientemente se ensaya, la carnitina, que favorecería la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, importante fuente de energía en el tejido cardíaco, con lo que disminuiría la frecuencia y gravedad de la *miocarditis*. En las *parálisis diftéricas* las medidas terapéuticas son prácticamente las mismas preconizadas en la poliomielitis. Ante un *crup diftérico* se colocará al niño en tienda de oxígeno, con máxima humidificación. Se procurará una buena hidratación y la alimentación se hará mediante sonda. Si, a pesar de estas medidas, la situación de estenosis laríngea se agrava, hay que recurrir a la intubación y, más rara vez, a la traqueotomía, antes de llegar al período asfíctico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bisgard KM et al. Respiratory diphtheria in the United States. *Am J Public Health* 1998; 88: 787.
- Centers for Disease Control and Prevention: Leads from the Morbidity and Mortality Weekly Report: Diphtheria epidemic - New Independent States of the former Soviet Union, 1990-1994. *JAMA* 1995; 273: 1250-1.
- Gupta RK et al. Diphtheria antitoxin levels in US blood and plasma donors. *J Infect Dis* 1996; 173: 1493.
- Kneen R, Giau PN, Solomon T et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 845-50.
- Marston CK, Jamieson F, Cahoon F et al. Persistence of a distinct *Corynebacterium diphtheriae* clonal group within two communities in the United States and Canada where diphtheria is endemic. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1586-90.
- Roca J, Ferrer Pi S, Roldán L. Difteria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 471 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

7.8 Listeriosis

R. González-Montero, T. Revilla-Lorenzo

Listeria monocytogenes fue descrita por Murray en 1926 con el nombre de *Bacterium monocytogenes* como causante de enfermedad en animales de laboratorio y en 1929 se publicó el primer caso de enfermedad en humanos. La infección neonatal por *Listeria* se describió en 1936. Se produjo un considerable aumento en la documentación de casos a partir de 1980, principalmente en Europa y América del Norte. Es un patógeno poco frecuente, con grupos de riesgo bien definidos en los que la incidencia de la enfermedad es mucho mayor; éstos son: pacientes inmunodeprimidos, neonatos, ancianos, mujeres embarazadas. La expresión clínica es variable, dependiendo del huésped y del momento de la infección. Son características la invasión del SNC, bacteriemia, parto prematuro, aborto y diferentes formas de enfermedad neonatal.

MICROBIOLOGÍA

Es un bacilo grampositivo aerobio y anaerobio facultativo, corto, no productor de esporas, que puede agruparse en pequeñas cadenas. En

ocasiones puede mostrar el aspecto de difteroides, cocos o diplococos. Tiene de 1 a 5 flagelos que le confieren motilidad a temperatura de entre 25 y 28 °C. Forma pequeñas colonias con β-hemólisis poco amplia; al iluminar las colonias con un ángulo de 45° (luz de Henry) muestran reflejos azulados. Es catalasa-positivo y oxidasa-negativo. El mejor crecimiento se da entre 30 y 37 °C, aunque crece bien entre 4 y 10°, y a un pH neutro o levemente alcalino y en medios con alta concentración de sal. El género *Listeria* tiene 6 especies, pero sólo *L. monocytogenes* se considera patógena habitual para los humanos, aunque se han descrito ocasionalmente casos de enfermedad producidos por *L. ivanovii* y *L. innocua*. Se han identificado al menos 17 serotipos de acuerdo con los antígenos somáticos y flagelares de los que 4b, 1/2a y 1/2b forman la mayor parte de los aislamientos en la enfermedad humana.

EPIDEMIOLOGÍA

Listeria monocytogenes puede aislarse en multitud de sitios, siendo su hábitat natural el suelo con material vegetal en descomposición. Se ha aislado, en diferentes productos para el consumo humano como carnes (especialmente pollo) frescas y congeladas, salchichas de Frankfurt, pescados, verduras frescas y setas, en productos precocinados, en diversos embutidos y en quesos (fundamentalmente, los frescos) y derivados lácteos. Se ha aislado en polvo, aguas residuales, en residuos de mataderos y en el tracto digestivo de animales. Hasta en un 5% de las heces de humanos sanos puede aislarse. Dada la ubicuidad de este microorganismo

y su capacidad de crecimiento a las temperaturas a las que habitualmente se conservan los alimentos (entre 0 y 8 °C), tanto en domicilios como en la industria, es muy fácil la contaminación cruzada, lo que hace que su ingestión sea frecuente. En estudios de los CDC de Atlanta (EE.UU.), hasta el 11% de los alimentos conservados en nevera están contaminados y un 64% de los enfermos de listeriosis tienen algún alimento contaminado en su refrigerador o frigorífico.

Contagio. La ingestión de *L. monocytogenes* es la vía habitual de contraer la enfermedad en el adulto; el neonato adquiere la enfermedad intraútero o en canal del parto. La mayoría de los casos se producen en mujeres embarazadas, pasando la infección al feto, en sus hijos RN y en ancianos; los casos en edades intermedias de la vida se dan básicamente en situación de inmunosupresión celular, lógicamente, dada la naturaleza intracelular de la infección por *L. monocytogenes*. Así se infectan pacientes de SIDA, trasplantados (fundamentalmente, de riñón), pacientes crónicamente tratados con corticoides, pacientes con neoplasias linforreticulares y, en general, pacientes con cáncer tratados con citotáticos. A pesar de ser considerada la listeriosis como la primera causa de meningitis bacteriana en los pacientes neoplásicos, parece ser infrecuente en la edad pediátrica; en un estudio realizado en un gran centro para cáncer infantil durante un período de 16 años sólo se detectaron 5 casos, mientras que en otro gran estudio durante un período de seguimiento de 18 años, de los 44 casos encontrados de meningitis en pacientes pediátricos con cáncer, ninguno se debió a *Listeria*; además, más de la mitad de los casos pediátricos de listeriosis fuera de la edad neonatal se producen en niños sin patología subyacente.

La infección puede contraerse mediante la ingestión de gérmenes, dando lugar a brotes epidémicos o a casos esporádicos y mediante contagio persona-persona en el contexto de transmisión vertical de madre a hijo o, de forma menos importante, como infección nosocomial en unidades neonatales o en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados. La incidencia anual global de la enfermedad puede estar entre 0,3 a 0,8 por 100.000 habitantes, mientras que los casos perinatales tendrían una tasa de ataque de 8 a 9 casos por cada 100.000 partos. La mortalidad en la enfermedad neonatal está entre el 20 y el 30%. El período de incubación puede ser desde 10 horas hasta 3 meses, estando con mayor frecuencia en torno a 3 semanas; en la infección neonatal es variable siendo, probablemente, más corto.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La *Listeria* entra en el organismo a través del intestino o de las mucosas, pudiendo alcanzar el torrente circulatorio y desde allí diseminarse a otros puntos del organismo. Es un patógeno con unas características únicas que le permiten sobrevivir y multiplicarse en el medio intracelular, tanto en los macrófagos de bazo e hígado, como en otras células con capacidad fagocítica como enterocitos, fibroblastos y hepatocitos. *L. monocytogenes* posee una proteína en la superficie celular, la internalina, que interacciona con la E-caderina, receptor en la célula del huésped, estimulando la fagocitosis; dentro de la célula escapa de la vacuola fagocítica mediante la secreción de listerolisina O, citotoxina similar a la hemolisina de los estreptococos del grupo A, moviéndose libremente por el citoplasma, donde puede multiplicarse. La bacteria polimeriza y ensambla la actina intracelular con la concurrencia de la proteína Act-A en la superficie bacteriana y la proteína intracitoplasmática profilina desplazándose por el interior celular y llegando a la membrana donde se forman pseudópodos que, al ser ingeridos por células adyacentes, permiten la infección de una nueva célula, evitando la exposición al medio extracelular y eludiendo así la acción de los anticuerpos.

Por razones no bien entendidas, *Listeria* tiene predilección por el SNC y por la placenta, que es fácilmente cruzada durante la bacteriemia materna, infectándose el feto. El examen de la placenta infectada puede revelar múltiples granulomas. El hecho de que existan diferentes expresiones clínicas y que la inmensa mayoría de los casos se deban a 3 serotipos concretos (1/2a, 1/2b y 4b) indica que la enfermedad está condicionada por la diferente virulencia de la cepa, el estado basal del huésped y el tamaño del inóculo. El hierro es un importante factor de virulencia para *L. monocytogenes*, favoreciéndose *in vitro* el crecimiento de la bacteria cuando se añade este elemento.

Cuadro 7.8.1. Síndromes clínicos producidos por *L. monocytogenes*

Infección durante el embarazo
Enfermedad neonatal
Granulomatosis infantiséptica
Enfermedad neonatal precoz
Enfermedad neonatal tardía
Septicemia
Infección del SNC
Meningoencefalitis
Rombencefalitis
Absceso cerebral
Gastroenteritis
Otras infecciones focales

La defensa frente a *Listeria* descansa en la inmunidad celular y mediante algunas quimocinas promueve la llegada de macrófagos y formación de granulomas, donde las bacterias son destruidas: los linfocitos T de memoria proporcionan resistencia adquirida. En pacientes con alteración de la inmunidad celular puede observarse una mayor frecuencia de listeriosis, como se ha comentado anteriormente. La mayor frecuencia en embarazadas, población en la que pueden llegar a concentrarse hasta un tercio del total de casos, podría explicarse por el deterioro leve de la inmunidad. Los procesos que afectan a otras ramas de la inmunidad, como alteración en la funcionalidad o número de los neutrófilos, esplenectomía, déficit de complemento o alteración en las inmunoglobulinas, no se asocian a una mayor frecuencia de listeriosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La listeriosis puede expresarse clínicamente de formas muy diversas, quedando siempre patente la especial predilección que esta bacteria tiene por la placenta y por el SNC (Cuadro 7.8.1).

Infección durante el embarazo. Se produce habitualmente en el tercer trimestre y durante la bacteriemia los síntomas son semejantes a los de una gripe, con fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor de espalda y cefalea. La bacteria se disemina, alcanzando la placenta, donde prolifera relativamente protegida del sistema de defensa. La infección por *Listeria* puede desencadenar el trabajo de parto, con un nacimiento prematuro de un niño muerto o infectado. La bacteriemia suele ser autolimitada, mientras que, cuando se produce una amnionitis, la fiebre no cede si no hay tratamiento antibiótico adecuado o se finaliza el embarazo con un aborto o parto prematuro. La pérdida del feto o nacimiento de un niño muerto puede suponer hasta un 22% de las infecciones perinatales; el diagnóstico de listeriosis durante el embarazo, seguido de un tratamiento antibiótico adecuado, puede conseguir el nacimiento de un niño sano por lo que, ante un cuadro febril no filiado en el tercer trimestre de gestación, es obligado descartar esta infección.

Infección neonatal. La forma más grave se conoce como *granulomatosis infantiséptica*, en la que el niño está críticamente enfermo, con abscesos y granulomas diseminados con especial predominio en hígado, bazo, pulmones y cerebro, y lesiones ulcerativas y papulares en la piel. En este cuadro pueden observarse abundantes listerias en la tinción de Gram del meconio; el líquido amniótico puede mostrar un color sucio verdoso. En la forma de enfermedad neonatal precoz, donde la infección se ha producido probablemente en el útero, la sintomatología aparece en la primera semana y está dominada por un cuadro de sepsis, con fiebre, letargia, dificultad respiratoria y apnea; pueden encontrarse infiltrados parcheados en las radiografías de tórax, quizá por aspiración de líquido amniótico infectado. Raramente pueden aparecer meningitis y miocarditis. Estas formas pueden tener una mortalidad del 30%.

La *enfermedad neonatal tardía* es más frecuente y menos grave. La sintomatología aparece entre la 1ª y la 8ª semanas de vida y el contagio se ha producido probablemente en el canal del parto, encontrándose las mayores concentraciones de bacterias en tracto digestivo y pulmón, indicando que la infección se ha adquirido por ingestión o inhalación; se han descrito casos tras nacimiento por cesárea en que el contagio puede haber sido nosocomial. El cuadro más frecuente es meningitis, con letargia, rechazo del alimento e irritabilidad. Mortalidad inferior al 10%.

Septicemia. Es la forma más frecuente en inmunocomprometidos y sus manifestaciones no difieren de las producidas por otras bacterias, con fiebre, escalofríos y posibilidad de desarrollar cuadro de hipotensión y choque.

Infección del SNC. La *meningitis por Listeria*, fuera del período neonatal, puede presentar algunas peculiaridades diferenciadoras de otras meningitis bacterianas y a menudo constituye una meningoencefalitis. El curso puede ser subagudo, puede faltar rigidez de nuca y hay trastornos motores, debido al componente cerebriático; son frecuentes las convulsiones y el estado de conciencia variable.

La *rombencefalitis*, de la que no se conocen casos en RN, presenta a menudo un curso bifásico, y un cuadro inicial de cefalea, vómitos y fiebre; le sigue al cabo de algunos días un cuadro abigarrado con parálisis de pares craneales, ataxia, temblores y disminución de la conciencia. Este cuadro tiene una elevada mortalidad y con frecuencia deja importantes secuelas. Como en la meningitis suelen ser parálisis cerebral o hidrocefalia.

En el 10% de las infecciones por *Listeria* puede desarrollarse un *absceso cerebral* que suele ser subcortical y localizarse en el tálamo, protuberancia y médula. La mortalidad es muy alta y las secuelas son importantes.

Gastroenteritis. Independientemente del cuadro intestinal que con frecuencia aparece antes del desarrollo de otras formas más frecuentes de enfermedad, como meningitis o bacteriemia, se describió en 1997 un cuadro de GEA con diarrea, fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias y dolor abdominal cólico, que afectó a 60 personas que consumieron leche chocolateada contaminada con *Listerias*. El período medio de incubación fue de 20 horas; la tasa de ataque, de un 75% y la duración de los síntomas, de unas 48 horas.

Otras infecciones localizadas. Se han descrito casos aislados o pequeñas series de infección localizada, que suelen aparecer en pacientes inmunodeprimidos. Se pueden producir por inoculación directa como conjuntivitis e infecciones cutáneas o por diseminación hematogénica como linfadenitis, neumonía, empiema, miocarditis, pericarditis, endocarditis, artritis, osteomielitis, endoftalmítis, colecistitis, peritonitis, hepatitis y absceso esplénico.

DIAGNÓSTICO

Se basa en el aislamiento del germen a partir de muestras biológicas apropiadas. En el momento actual la serología no se utiliza en el diagnóstico clínico, aunque pueden detectarse anticuerpos anti-listeriolisina O que tienen cierta utilidad en estudios epidemiológicos y, ocasionalmente, se han empleado para casos con cultivo negativo.

Debe tenerse en cuenta el diagnóstico de listeriosis en las situaciones descritas como de riesgo para listeriosis (Cuadro 7.8.2). Las muestras adecuadas para cultivar *Listeria* son sangre, LCR, líquido amniótico, secreciones del tracto genital, placenta y tejido fetal. Las muestras deben procesarse lo más pronto posible y pueden conservarse a 4 °C hasta un máximo de 48 horas. En la sospecha de sepsis neonatal precoz o granulomatosis infecciosa es útil la tinción de Gram del meconio, donde pueden recuperarse grandes cantidades de bacterias. Puede haber un gran parecido en la tinción de Gram con algunas bacterias como los difteroides, que son habitualmente informados como "contaminantes". *L. monocytogenes* produce β -hemólisis y, además, puede observarse motilidad a 28 °C en medios líquidos. Actualmente no se usa la PCR para el diagnós-

Cuadro 7.8.2. Situaciones en las que es obligado descartar *L. monocytogenes*

Sepsis o meningitis neonatal
Meningoencefalitis
Meningitis en paciente con neoplasias linforreticulares
Meningitis o cerebritis en pacientes con inmunodepresión celular
• SIDA
• Inmunodeficiencias congénitas
• Tratamiento con corticoides, inmunosupresores o citostáticos
Absceso cerebral (especialmente si es subcortical)
Cuadro gripal febril en el tercer trimestre del embarazo
GEA febril de origen alimentario en ausencia de otros patógenos más comunes

Cuadro 7.8.3. Duración mínima del tratamiento antibiótico en listeriosis

Cuadro clínico	Semanas
Bacteriemia	2
Meningitis	3
Absceso cerebral/rombencefalitis	6

Cuadro 7.8.4. Medidas preventivas en listeriosis

Medidas de control dirigidas a la población general y, de manera especial, a las gestantes

- Cocción adecuada de los productos crudos de origen animal
- Lavado de los productos vegetales previo a su consumo
- Calentar hasta la obtención de vapor de los productos precocinados
- No consumir derivados lácteos no pasteurizados
- Lavado de cuchillos y superficies que hayan estado en contacto con productos no cocinados
- Limpieza y desinfección periódica del interior de frigoríficos
- Evitar el contacto entre carnes no cocinadas y alimentos listos para consumir

Medidas dirigidas a pacientes inmunodeprimidos

- No deben consumir quesos frescos
- Los pacientes con inmunosupresión celular pueden beneficiarse de la toma de trimetoprim-sulfametoxazol

tico en la práctica clínica aunque puede tener su valor en el futuro. En el diagnóstico de la meningitis es de señalar la alta rentabilidad de los hemocultivos (más de un 70%); las características del LCR pueden presentar algunas peculiaridades, como la gucorraquia, que puede ser normal, y la celularidad, de predominio linfocítico hasta en la tercera parte de los casos.

TRATAMIENTO

La utilización precoz de antibióticos es fundamental en la enfermedad invasora por *Listeria* para prevenir la muerte o secuelas importantes. No se han realizado estudios controlados que establezcan cuál es la mejor pauta antibiótica y durante cuánto tiempo. Es raro encontrar resistencia *in vitro* a los antibióticos habitualmente usados, pero no hay que olvidar que es un patógeno intracelular y que las concentraciones que los diferentes antibióticos alcanzan en LCR son variables. La pauta actualmente de elección incluye *ampicilina* y *gentamicina*; se considera que esta combinación es sinérgica frente a *L. monocytogenes*. El *trimetoprim-sulfametoxazol* tiene una buena actividad anti-listeria y, además, tiene la ventaja de una aceptable penetración intracelular; constituye una buena alternativa fuera del período neonatal, para las personas alérgicas a penicilina; no obstante, hay que tener en cuenta que se ha descrito alguna cepa resistente a este fármaco y que se han comunicado fracasos terapéuticos. Imipenem y meropenem muestran muy buena actividad *in vitro* y han sido utilizados con éxito en el contexto clínico. Las cefalosporinas, frecuentemente usadas en el tratamiento empírico de la meningitis en pediatría, son ineficaces frente a *Listeria*. Las quinolonas no tienen actividad

in vitro. Rifampicina y vancomicina son activas, aunque se han descrito algunos fracasos terapéuticos.

Duración de la terapia antibiótica. Depende del tipo de infección y del paciente (Cuadro 7.8.3). En pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento debe ser de 6 a 8 semanas como mínimo y, si la inmunodepresión es farmacológica, sería deseable, aunque no imprescindible, disminuir las dosis de inmunosupresores. En los casos de meningitis se ha de repetir una punción lumbar a las 48 horas de iniciado el tratamiento para comprobar la evolución. En pacientes con absceso cerebral o rombencefalitis es conveniente hacer un seguimiento con TC o RM.

PRONÓSTICO

La mortalidad es variable según el cuadro y el estado basal del paciente.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Consisten en impedir que los alimentos se contaminen con *Listeria*. Otras son medidas específicas aplicables a los grupos de riesgo (Cuadro 7.8.4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bennett L. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2004. p. 2478-84.
- Braden CR. Listeriosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 745-6.
- Hof H. Listeriosis: therapeutic options. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 203-5.
- Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 151-9.
- www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis_g.htm.
- www.invs.sante.fr/beh/2001/34/index.htm.

7.9 Infecciones por enterococos

F.J. García-Martín, D. Moreno-Pérez

Los enterococos ("cocos entéricos") se clasificaron inicialmente dentro del grupo D de los estreptococos de la clasificación de Lancefield, porque poseen el antígeno de la pared celular del grupo D, un ácido teicoico con glicerol que se asocia a la membrana citoplasmática. Actualmente se sabe que son distintos de otros estreptococos del grupo D, conocidos como "no entéricos" (p. ej., *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus*). En 1980 se demostró que los enterococos diferían lo suficiente de los estreptococos como para ser clasificados dentro de su propio género, el grupo *Enterococcus* (E), del que se describen en la actualidad hasta 16 especies. Los enterococos con mayor repercusión clínica y, por ello, más frecuentemente aislados, son *E. faecalis* (80-90%) y *E. faecium* (5-10%) (Cuadro 7.9.1). La notable mejora en los cuidados médicos de los pacientes críticos con el consiguiente incremento de la supervivencia y la estancia hospitalaria, lleva habitualmente consigo un empleo prolongado de dispositivos médicos y el uso de antibióticoterapia de amplio espectro. Esto ha contribuido al aumento progresivo de las infecciones por enterococos y de sus resistencias.

ETIOLOGÍA

Microbiología. Los enterococos son cocos grampositivos que típicamente se disponen en parejas o en cadenas cortas. Con frecuencia son difíciles de distinguir de los neumococos. Son anaerobios facultativos capaces de crecer bajo condiciones un tanto extremas, pudiendo sobrevivir, incluso 30 minutos a 60 °C, creciendo óptimamente a 35 °C. El hábitat más frecuente de estos microorganismos es el tracto gastrointestinal de los seres humanos y de los animales, constituyendo parte de la flora intestinal normal. También se aíslan en orofaringe, piel y vagina, sobre todo en el área perineal.

Patogénesis. Son microorganismos pertenecientes a la flora microbiana habitual, presentando inicialmente un poder patógeno limitado. En general, no pueden evitar ser englobados y destruidos por las células fagocíticas. Pero, a pesar de esta falta de virulencia, pueden producir enfermedades graves en ciertas situaciones, como pacientes con enfermeda-

des graves y técnicas agresivas. Los enterococos, que presentan a menudo resistencia a múltiples antibióticos, tanto intrínseca (oxacilina, cefalosporinas) como extrínseca o adquirida (aminoglucósidos, vancomicina), pueden proliferar en pacientes graves tratados con antibióticos de amplio espectro. Se conoce poco sobre qué factores contribuyen a dotar de virulencia a los enterococos para causar infección en seres humanos. Los enterococos son capaces de adherirse a las válvulas cardíacas y a las células epiteliales renales, lo que contribuye a causar endocarditis en el tracto urinario. Hemolisinas mediadas por plásmidos contribuirían también a la virulencia de estos agentes, cuya mortalidad para la bacteriemia enterocócica en global se estima del 31 al 37%.

Epidemiología. Los enterococos colonizan el tracto intestinal, aislándose normalmente en las heces de los humanos y de gran variedad de animales. También se encuentran en el tracto genitourinario. *E. faecalis* es más frecuentemente aislado que *E. faecium*. En adultos sanos, *E. faecalis* se aísla en más del 90% de ocasiones. Aproximadamente, el 50% de los neonatos se colonizan por *E. faecalis* a la semana de vida. La colonización por *E. faecium* de todos modos está experimentando un incremento paulatino, actualmente cercano al 25% en adultos. La mayoría de las enfermedades producidas son originadas a partir de la flora endógena del paciente, aunque los microorganismos también pueden ser transferidos de persona a persona o adquirirse con el consumo de agua de alimentos contaminados; sin embargo, el contagio directo es raro y casi todas las infecciones enterocócicas se producen en pacientes hospitalizados. Son la tercera causa de infecciones intrahospitalarias en los Estados Unidos. Los factores de riesgo de infección intrahospitalaria por enterococos incluyen la colonización gastrointestinal, la existencia de enfermedad subyacente grave, la estancia prolongada hospitalaria, la presencia de sondas vesicales o vasculares, la permanencia en unidades de cuidados intensivos, la insuficiencia renal, la neutropenia y el trasplante (especialmente hígado o médula ósea). Los antibióticos que más fre-

Cuadro 7.9.1. Enterococcus y Streptococcus del grupo D no enterocócicos

Asociación a enfermedad en niños	
Enterococcus	
<i>E. faecalis</i>	+++
<i>E. faecium</i>	+
Otras especies enterocócicas	
<i>E. durans</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. dispar</i> , <i>E. flavescens</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. hirae</i> , <i>E. pseudoavium</i> , <i>E. raffinosus</i> , <i>E. solitarius</i>	-
Streptococcus del grupo D (no enterocócicos)	
<i>Streptococcus bovis</i>	+
<i>Streptococcus equinus</i>	-

Cuadro 7.9.2. Resistencia de los enterococos a los antibióticos

Resistencia intrínseca	
• Aminoglucosídico aminociclitoles (bajo nivel)	
• Betalactámicos (CIM relativamente alta)	
• Lincosamidas (bajo nivel)	
• Trimetoprim-sulfametoxazol (sólo <i>in vivo</i>)	
Resistencia adquirida	
• Aminoglucosídico aminociclitoles (alto nivel)	
• Betalactámicos (PLP alterada)	
• Agentes activos contra la pared celular (tolerancia)	
• Fluoroquinolonas	
• Lincosamidas (alto nivel)	
• Macrólidos	
• Penicilina y ampicilina (β -lactamasa)	
• Rifampicina	
• Tetraciclinas	
• Vancomicina	

CIM: concentración inhibitoria mínima; PLP: proteína ligadora de penicilina.

cuentemente inducen sobreinfección por enterococo son vancomicina, cefalosporinas y aminoglucósidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neonatos. Suponen aproximadamente el 10% de todas las sepsis en esta edad, normalmente de origen nosocomial. La mayoría de los casos se deben a *E. faecalis*. La incidencia va en aumento, debido fundamentalmente a la mayor supervivencia de los RN extremadamente prematuros. En éstos, la infección suele acontecer tras la primera semana de vida (catéteres intravasculares, enterocolitis necrotizante, cirugía reciente).

Lactantes y niños mayores. Igualmente suelen acontecer en pacientes hospitalizados. En este grupo de edad, *E. faecalis* es también el más frecuente como productor de enfermedad, con un 80-90% de casos. Para la bacteriemia los factores de riesgo más frecuentes son el uso de accesos venosos centrales y enfermedades de base como inmunodeficiencia, enfermedad gastrointestinal, cardiovascular o hematológica maligna. Una complicación especialmente grave de la bacteriemia enterocócica es la endocarditis, con una tasa de mortalidad muy elevada. Para las infecciones urinarias, el sondaje vesical y la patología genitourinaria malformativa son los factores precipitantes más importantes. Los escasos casos de infección originada en la comunidad suelen acontecer en lactantes con reflujo vésico-ureteral. Los enterococos también aparecen implicados en los abscesos intra-abdominales secundarios a perforación intestinal, habitualmente de etiología polimicrobiana.

Infecciones urinarias. Son las formas más comunes. Casi todas las infecciones urinarias enterocócicas son intrahospitalarias y se asocian con sondajes urinarios. La bacteriemia es una complicación relativamente rara por infección enterocócica del tracto urinario.

Bacteriemia y endocarditis. Sólo 1 de cada 50 casos de bacteriemia enterocócica presentan endocarditis, más frecuentemente adquirida en la comunidad que intrahospitalaria. Las bacteriemias enterocócicas intrahospitalarias suelen ser polimicrobianas. La vía de entrada de las bacteriemias enterocócicas incluyen las vías urinarias, la sepsis intraabdominal (o pélvica), las heridas (especialmente quemaduras) y los catéteres intravasculares. En la mayor parte de las series los enterococos son responsables de aproximadamente el 5 al 15% de todos los casos de endocarditis infecciosa, afectando a la válvula mitral con un curso subagudo.

Meningitis. La mayoría de los casos ocurren en pacientes con defectos anatómicos del SNC, neurocirugía previa o traumatismo de cráneo. La meningitis es una complicación rara y suele cursar con recuento bajo de leucocitos en LCR (usualmente menos de 200/mm³).

Cuadro 7.9.3. Sensibilidad de los enterococos a los antibióticos

Antibióticos	Enterococcus faecalis		Enterococcus faecium	
	CIM ₅₀ (μ g/mL)	CIM ₉₀ (μ g/mL)	CIM ₅₀ (μ g/mL)	CIM ₉₀ (μ g/mL)
Ampicilina	1	1	8	32
Penicilina	2	4	16	64
Piperacilina	2	4	16	64
Imipenem	2	2	16	32
Vancomicina	2	2	1	2
Teicoplanina	0,5	1	0,5	1
Tetraciclina	> 16	> 16	> 16	> 16
Cloranfenicol	8	>16	4	16
Eritromicina	> 256	> 256	> 256	> 256
Ciprofloxacina	1	2	4	16

CIM: concentración inhibitoria mínima.

DIAGNÓSTICO

Los enterococos crecen con facilidad en medios no selectivos como el agar sangre y el agar chocolate. A pesar del hecho de que los enterococos pueden parecerse a *S. pneumoniae* en las muestras teñidas con Gram, estos microorganismos se pueden diferenciar mediante reacciones bioquímicas sencillas. Son necesarios tests fenotípicos y bioquímicos para distinguir entre *E. faecalis*, *E. faecium* y otras especies de enterococos. Las infecciones urinarias con un test de nitritos positivo es improbable que estén producidas por un enterococo como germen único.

TRATAMIENTO

Estas infecciones son actualmente un importante problema en el ámbito de la antibióticoterapia, debido al incremento progresivo de aislamientos resistentes a los antibióticos habitualmente empleados. Este fenómeno se aprecia sobre todo con *E. faecium*, aunque no es despreciable con *E. faecalis* (Cuadros 7.9.2 y 7.9.3). Presentan resistencia de alto nivel frente a cefalosporinas, penicilinas semisintéticas (como cloxacilina), macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol, resistencia moderada hacia beta-lactámicos de espectro expandido como ticarcilina, y resistencia leve frente a aminoglucósidos. La asociación de un aminoglucósido y un beta-lactámico o un glucopéptido confiere un efecto sinérgico. Antibióticos como penicilina, ampicilina, carbapenemes (imipenem, meropenem) y glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) son generalmente activos. Para *E. faecalis* la penicilina o la ampicilina continúan siendo los antibióticos de primera elección y para microorganismos con altos niveles de resistencia como *E. faecium* la alternativa sería la vancomicina o la teicoplanina asociada a gentamicina. La mayor parte de las cepas permanecen sensibles a nitrofurantoína y fosfomicina, siendo ambas una buena alternativa para las infecciones del tracto urinario. Debido a la resistencia intrínseca y a la tolerancia de los enterococos a los agentes antimicrobianos que inhiben la síntesis de la membrana celular, la terapia combinada de agentes activos contra la membrana celular más aminoglucósidos es actualmente el tratamiento de elección para infecciones enterocócicas como la endocarditis y la meningitis.

La vancomicina ha sido muy efectiva frente a enterococos multiresistentes pero, desde hace algunos años, existe un aumento progresivo de los enterococos vancomicina-resistentes (ERV), tanto *E. faecium* como *E. faecalis*. Se han descubierto varios fenotipos resistentes a la vancomicina; así, las cepas que presentan el fenotipo VanA muestran alto nivel de resistencia a la vancomicina y teicoplanina y las cepas VanB presentan un nivel de moderado a alto a la vancomicina, pero son sensibles a la teicoplanina. Recientemente han aparecido nuevos antibióticos con actividad frente a enterococos multiresistentes a antibióticos,

incluidos los ERV. *Quinupristina-dalfopristina* es activo frente a *E. faecium*, pero no frente a *E. faecalis*. *Linezolid* (oxazolidinona), cuenta con la ventaja de ser bacteriostático frente a *E. faecium* como *E. faecalis* resistentes a vancomicina. La experiencia en niños con ambos antibióticos es aún escasa. Todavía no cuentan con la aprobación de la FDA para su empleo en niños, por lo que sus indicaciones clínicas son, por tanto, muy restringidas y siempre como medicación de carácter compasivo.

PREVENCIÓN

Entre las estrategias para prevenir estas infecciones se incluyen: reemplazamiento de los catéteres intravasculares y transuretrales periódicamente, o la supresión de los mismos cuando dejan de ser necesarios; uso racional del tratamiento antibiótico en pacientes críticos; aislamiento de los pacientes con infección por enterococos multirresistentes, incluido el ERV. El problema de los ERV ha alcanzado proporciones alarmantes desde que fueran comunicados por primera vez en 1988. El CDC establece recomendaciones para el control de la infección ERV intrahospitalaria. Éstas incluyen la ubicación de tales pacientes en cuartos separados o compartiendo habitación con otros pacientes infectados con ERV junto con el empleo de guantes, batas y lavado completo de manos. También debe realizarse una limpieza y desinfección completa de la habitación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bilikova E, Babela R, Krcmery V. Nosocomial enterococcal bacteremia in children. *Pediatrics* 2003; 111: 445-6.
- Bilikova E, Koprna J, Hafed BM et al. Nosocomial enterococcal infection in neonates. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 127-9.
- Gray JW, Darbyshire PJ, Beath SV et al. Experience with quinupristin/dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 234-8.
- Gray JW, George RH. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children's hospital. *J Hosp Infect* 2000; 45: 11-8.
- Haslam DB, St Geme III JW. *Enterococcus* species. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious disease. 2ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2003. p. 730-3.
- Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1143-51.
- Lin PC, Chiu NC, Li WC et al. Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 35-8.
- Pintado V, Cabellos C, Moreno S et al. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 346-64.
- Singh-Naz N, Rakowsky A, Cantwell E et al. Nosocomial enterococcal infections in children. *J Infect* 2000; 40: 145-9.
- Urrea M, Pons M, Serra M et al. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 490-4.
- Urrea M, Rives S, Cruz O et al. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004; 32: 205-8.

7.10 Actinomicosis

E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío

Esta infección, debida a un grupo de bacterias anaerobias grampositivas es, a menudo, olvidada en pediatría. La infección por *Actinomyces israeli*, *Actinomyces naeslundii* o *A. propionicus* es rara en niños menores de 10 años y, por otro lado, perdió identidad, ya que estaba incluida en otro tiempo dentro de las micosis (por su parecido clínico y bacteriológico) de la que fue desplazada. En la clínica pocas veces se encuentran infecciones puras o aisladas por *Actinomyces*, atribuyéndose el cuadro a algunos patógenos asociados. Finalmente, su incidencia es baja y suele responder al tratamiento penicilínico. Sin embargo, debe ser tenida en cuenta ante algunos síndromes donde destaque la supuración crónica o la formación de fístulas. Las infecciones se producen a través de una herida o lesión de la mucosa oral o gastrointestinal inferior. La aspiración puede dar lugar a actinomicosis pulmonar.

FORMAS CLÍNICAS

Actinomicosis cervicofacial. Se trata de la manifestación más frecuente (60%); predomina una sintomatología de inflamación subaguda en el ángulo del maxilar inferior, dolorosa y tumefacta, con escasa fiebre; puede ser única o múltiple pero comunicándose entre sí (abscesos piógenos), tardando varios meses en configurar el síndrome característico, con adenitis y fistulización, pudiendo atravesar la corteza ósea, dando la consecuente osteomielitis, cuadro difícil de ver hoy en día. Como en las otras formas es posible una diseminación bacteriémica, a veces con endocarditis que agrava el pronóstico.

Actinomicosis torácica. Se produce por la aspiración de exudado de la lesiones bucofaringeas o por extensión de la forma cervicofacial. La

actinomicosis pulmonar suele aparecer en el 15% de los pacientes en forma de consolidación pulmonar, con destrucción del tejido pulmonar y la formación de abscesos y empiema, siguiendo la tendencia habitual de la enfermedad; además de su curso tórpido y prolongado, acabará por buscar una salida al exterior en forma de fístula, cosa excepcional en los demás tipos de pleuritis supuradas. Puede haber fístulas e invasión de costillas y vértebras. Aparte de la complicación de una forma cervicofacial, puede desencadenarse por una afectación de la vía respiratoria en el curso de una exploración endoscópica o una intervención quirúrgica, que deprimen las defensas locales y permiten la acción patógena de esta bacteria que forma parte de la flora endógena normal.

Actinomicosis abdominal. En otros pacientes (20%) pueden apreciarse síntomas digestivos o abdominales, predominando en pediatría los relacionados con las apendicitis complicadas o su intervención y, más rara vez, por lesiones de la pared intestinal a otro nivel, incluida la agresión por cuerpos extraños. La clínica y el diagnóstico por imagen (TC) ofrecerán el cuadro de un absceso o peritonitis localizada. Cuando se le permite seguir su evolución propia, cosa excepcional en la clínica pediátrica de nuestro medio, acabará produciendo una fístula, con secreción purulenta característica, de curso tórpido y rebelde al tratamiento quirúrgico exclusivo. La infección abdominal puede afectar al hígado, vértebras lumbares, abscesos de pared abdominal y diseminación por el tracto urinario (cistitis o pielonefritis).

La actinomicosis genital es rara en la infancia.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial. Debe ser muy amplio, por el polimorfismo sintomatológico. En el cuadro pulmonar habrá que descartar histoplasmosis y otras infecciones micóticas verdaderas, la tuberculosis, nocardiosis y procesos neoplásicos. En el síndrome abdominal interesa la diferenciación con la enfermedad de Crohn, tuberculosis abdominal y otras complicaciones de la apendicitis. A nivel cervicofacial hay que descartar diversas infecciones de esta zona, incluidas otitis y sinusitis rebeldes, lo mismo que abscesos tuberculosos, infecciones por micobacterias atípicas y diversas infecciones de curso lento o crónico.

Diagnóstico etiológico. Viene dado por la identificación de los numerosos tipos del género. *Actinomyces*: *israeli*, *meyeri*, *naeslundii*, *odontolyticus*, *pyogenes* o *viscosus*, así como el ahora denominado *Propionibacterium propionicus*. El pus, que presenta los típicos gránulos de azufre, al ser cultivado muestra unas bacterias anaerobias grampositivas de forma filamentosas y ramificadas. Hay que recordar que los *Actinomyces* son saprofitos endógenos, de poca virulencia, presentes en el tubo digestivo, boca y genitales femeninos. Pueden efectuarse cultivos en medios especiales. El diagnóstico microbiológico se completará con la determinación de anticuerpos específicos marcados con fluorescencia, útil para reconocer la presencia de especies de *Actinomyces*.

TRATAMIENTO

Quirúrgico. El recurso a la cirugía es excepcional si se efectúa un adecuado tratamiento con antibióticos, precoz y prolongado. Deben extirparse los abscesos que sean fácilmente abordables, lo mismo que los trayectos fistulosos y las neoformaciones de tejido fibroso. La recidiva de las lesiones en caso de terapia quirúrgica aislada es la regla.

Antibioticoterapia. Se aplicará en todos los casos, siendo una de las infecciones donde menos cuenta la resistencia a la penicilina, que es el

antibacteriano de elección. Después de confirmar la sensibilidad, se comenzará administrando la *penicilina G sódica* por vía EV a dosis elevadas (250.000 U/kg/día) y prolongadas, durante 2 a 6 semanas, según la forma clínica. La dosis se divide en fracciones cada 4 horas. Se pasa a la vía oral con penicilina V a dosis de 100 mg/kg/día, dividida en 4 tomas durante un mínimo de 4 meses y, a veces, hasta un año (la supresión precoz produce recaídas). En el caso de alergia a la penicilina se recurre a la eritromicina o similares. También son eficaces: tetraciclinas (si la edad lo permite), cloranfenicol y clindamicina.

No hay que olvidar atender a la posible situación de inmunodeficiencia, que puede haber favorecido la infección, lo mismo que la erradicación de los focos que pueden establecerse o mantenerse: amigdalitis crónica, periodontitis o caries complicada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cintron JR, del Pino A, Duarte B et al. Abdominal actinomycosis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 105-8.
- Whitworth S, Jacobs R. Actinomycosis. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious disease. Filadelfia: WB Saunders, 2004. p. 1776-80.
- Ramos CP, Falsen E, Álvarez N et al. *Actinomyces graevenitzi* sp nov. isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 885-8.
- Reddy I, Ferguson DA Jr, Sarubbi FA et al. Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1476-7.

7.11 Nocardiosis

J. Roca-Martínez

La nocardiosis es una infección aguda, subaguda o crónica supurativa, circunscrita a una puerta de entrada cutánea, acompañada o no, de reacción ganglionar regional. En niños sanos muy raramente disemina y es causa de enfermedad sistémica. En pacientes con inmunosupresión se comporta como un agente oportunista, afectando a órganos profundos, como el pulmón, y da lugar a diseminaciones que pueden alcanzar a cualquier lugar del organismo.

Etiopatogenia y epidemiología

Agente causal. *Nocardia* es una bacteria patógena aeróbica de la familia de los actinomicetáceos, grampositiva y ácido alcohol resistente. *Nocardia brasiliensis* es la causa más frecuente de la forma localizada cutánea, mientras que *N. asteroides* se aísla con mayor frecuencia en las formas invasoras de la enfermedad.

Epidemiología. *Nocardia* es un contaminante del suelo que se halla ampliamente distribuido por todo el mundo y es capaz de infectar al ser humano a través de pequeñas heridas de la piel o por inhalación. No tiene especial predilección por ninguna edad.

CLÍNICA

Nocardiosis cutánea. Puede adoptar tres formas clínicas diferentes. La más frecuente es la celulitis abscesificada, de características semejantes a las producidas por el estafilococo o estreptococo, con posible reacción de los linfáticos regionales. Otra forma de afectación cutánea es la linfonodular, en la que predomina la linfangitis con diseminación a los ganglios linfáticos a partir de una puerta de entrada que puede resultar poco aparente. Por último, puede manifestarse como una lesión cutánea profunda,

de evolución crónica, progresivamente destructiva, que puede afectar al músculo y también al hueso y que se conoce con el nombre de micetoma. *N. brasiliensis* es la causa más frecuente de micetoma, pero puede ser debido a otras nocardias (*N. asteroides*, *N. madurae*) e incluso a otras bacterias filamentosas (*Streptomyces* y *Actinomyces*) y también a hongos. Una picadura de insecto o un arañazo de animal son, a menudo, la puerta de entrada cutánea para cualquiera de las tres formas, aunque no se conoce si estos agentes actúan propiamente como vectores o si la infección se produce por contaminación de la herida con la suciedad ambiental.

Enfermedad invasora pulmonar. En enfermos inmunodeficientes por recibir tratamientos antineoplásicos o corticoides, receptores de trasplantes o pacientes de enfermedad granulomatosa crónica o con neoplasias del sistema linforreticular, las nocardias pueden ser causa de enfermedad invasora pulmonar. La más frecuente es *Nocardia asteroides* complex, que comprende tres especies: *N. asteroides* propiamente dicha, *N. farcinica* y *N. nova*. Este grupo va seguido por *N. brasiliensis*, *N. otitidiscavarium* y *N. transvaliensis*. La inhalación del germen produce la lesión del pulmón, siendo lo más frecuente la formación de múltiples abscesos que tienden a confluir, aunque también pueden presentar infiltrados neumónicos de diversa magnitud y derrame pleural, o una combinación de estas lesiones.

Diseminación hematógena. Se produce cuando el parénquima pulmonar no es capaz de contener la infección. Este agente muestra una predilección específica por el cerebro, los riñones y el hígado, en donde se desarrolla dando lugar a múltiples abscesos. El SNC se afecta en el 20-40% de las infecciones diseminadas y se manifiesta como un absceso cerebral con o sin meningitis.

DIAGNÓSTICO

La clínica de la afectación cutánea es totalmente superponible a una infección producida por cualquiera de los gérmenes piógenos comunes (estafilococos o estreptococos) y debe sospecharse cuando una celulitis o un absceso subcutáneo no mejora con el tratamiento antibiótico habitual, especialmente si se presentan varias lesiones a la vez. El diagnóstico lo dará el cultivo del exudado. El síndrome linfonodular es clínica-

mente indistinguible de la esporotricosis (*Sporothrix schenckii*), salvo que esta micosis tiene un curso menos doloroso y con menos signos inflamatorios que la nocardiosis. La localización más característica del micetoma es en el pie, pero también puede encontrarse en la pierna, el brazo o la mano. El aspecto de los gránulos, que se desprenden del micetoma a través de múltiples tractos fistulosos, permite una primera orientación sobre cuál es el agente etiológico.

Tanto la clínica como el estudio radiológico de la neumopatía por *Nocardia* pueden ser parecidas a las que deparan otras infecciones pulmonares por gérmenes más comunes, como el *S. aureus*, micobacterias u hongos, que también son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, por ello debe practicarse el estudio de una muestra obtenida por lavado broncoalveolar de forma precoz ya que el pronóstico es infausto si no se instaura rápidamente el tratamiento apropiado. Cuando se establece el diagnóstico de una infección pulmonar por nocardias debe efectuarse un estudio de neuroimagen para descartar un foco en el SNC. En caso de meningitis el LCR presenta un patrón típicamente bacteriano.

Las muestras obtenidas de secreciones respiratorias, biopsias cutáneas, biopsias ganglionares o supuración de abscesos son los especímenes habituales utilizados para identificar las nocardias. La tinción de Gram muestra una coloración positiva débil y unas estructuras filamentosas con ramificaciones fácilmente reconocibles. Con la tinción Ziehl-Neelsen muestran una ácido-alcohol resistencia de forma variable. Las tinciones de Brown y Brenn y la metamina argéntica son adecuadas para el examen de muestras biopsicas. El hemocultivo raramente es útil a menos que se obtenga en plena fase de diseminación bacteriémica. *Nocardia* es un germen de crecimiento lento, no apareciendo en los cultivos antes de los tres o cuatro primeros días, por lo que puede pasar desapercibida si se desechan antes de este tiempo. Se debe alertar al laboratorio de microbiología de la sospecha de nocardiosis para que mantengan los cultivos durante un mínimo de 10 días antes de descartar esta etiología. No se disponen de técnicas serológicas para el diagnóstico de esta enfermedad.

TRATAMIENTO

Las sulfamidas son los antimicrobianos de primera línea en la nocardiosis y han sido ampliamente usados; de entre ellas, la sulfadiazina y el sulfisoxazol, con preferencia esta última por presentar menos problemas a nivel renal. La asociación trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) ha demostrado un efecto sinérgico y mayor eficacia que las sulfamidas solas en el tratamiento de la nocardiosis sistémica grave. No se han descrito cepas resistentes a las sulfamidas, aunque sí algunos fracasos clí-

nicos. Las penicilinas y cefalosporinas son poco activas frente a las nocardias, ya que algunas son productoras de betalactamasas. Se ha usado el imipenem para el tratamiento de la enfermedad sistémica; en la misma línea se recomienda el meropenem, sobre todo cuando hay una afectación del SNC; sin embargo, el 70% de las cepas de *N. brasiliensis* son resistentes a este antibiótico por lo que no debe utilizarse en caso de infección cutánea. La asociación de amoxicilina-ácido clavulánico se ha mostrado útil para el tratamiento de *N. brasiliensis* tanto por VO como parenteral. En los casos graves se recomienda asociar imipenem con un aminoglicósido; el más usado es la amikacina, que se muestra activa frente a la mayoría de las nocardias, incluyendo *N. farcinica*, que es resistente a los otros antibióticos de este grupo.

En caso de alergia a la sulfamidas se puede utilizar la minociclina o la doxiciclina si el paciente es mayor de 8 años. La eritromicina se ha utilizado en tratamientos combinados y también el ciprofloxacino muestra actividad *in vitro* frente a las nocardias, pero existe poca experiencia clínica. La mayoría de los autores recomiendan efectuar estudios de sensibilidad para decidir el tratamiento óptimo, en caso de no poder utilizar las sulfamidas. Para dosificación, véase el capítulo 27.12.

El tratamiento de la infección cutánea puede realizarse por vía oral y en régimen ambulatorio, si no existe compromiso importante del estado general. Todas las demás formas deben tratarse por vía parenteral y con el paciente hospitalizado. El aspecto más controvertido en el tratamiento de la nocardiosis es la duración. La infección cutánea por *N. brasiliensis* en pacientes inmunocompetentes debe tratarse durante 6-12 semanas. Los pacientes inmunodeprimidos deben recibir tratamiento al menos tres meses después de obtener la curación, por la tendencia a las recaídas. El drenaje quirúrgico de los abscesos cutáneos facilita su resolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Nocardiosis. En: AAP. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 2003.
- Nolt D, Wadowsky RM, Green M. Lymphocutaneous *Nocardia brasiliensis* infection: a pediatric case cured with amoxicillin/clavulanate. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1023-4.
- Dinulos JG, Darmstadt GL, Wilson CB. *Nocardia* asteroides septic arthritis in a healthy child. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 308-10.
- Fergie JE, Purcell K. Nocardiosis in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 711-4.
- Shetty AK, Arvin AM, Gutiérrez KM. *Nocardia farcinica* Pneumonia in Chronic Granulomatous Disease. *Pediatrics* 1999; 104: 961-4.
- Van Burik JA, Hackman RC, Nadeeni SQ et al. Nocardiosis after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1154-60.

7.12 Carbunco

F.A. Moraga-Llop, J. Roca-Martínez

Carbunco (o carbúnculo), nombre derivado del latín *carbunculus*, que significa carbón, es la denominación en castellano de la infección por *Bacillus anthracis*, término que procede del griego *anthrakis* y que también equivale a carbón. El aspecto negruzco de la pústula, semejante al carbón, da el nombre a la enfermedad. Carbunco en inglés se denomina *anthrax*, que se traduce al castellano de forma errónea por ántrax, cuando este término indica una foliculitis estafilocócica profunda (confluencia de furúnculos), que en inglés se denomina *carbuncle*. En algunos textos al carbunco se le denomina ántrax maligno para evitar confusiones con el ántrax estafilocócico. No obstante, el anglicismo ántrax no debe emplearse para designar al carbunco.

El carbunco es una enfermedad conocida desde el año 1491 a. C. —fue la quinta plaga de los egipcios citada en el libro del Génesis—, y, en el siglo

XVII, una pandemia de carbunco conocida como la “peste negra” azotó Europa. El carbunco es la primera enfermedad infecciosa bacteriana en la que se demostró que su etiología es un microorganismo, *B. anthracis*, y es la primera infección que se logró reproducir experimentalmente. En 1876, Koch publicó su trabajo sobre la etiología del carbunco y formuló sus postulados sobre la enfermedad infecciosa. En 1881, Pasteur demostró la resistencia de los animales al carbunco cuando previamente se les inoculaba *B. anthracis* de virulencia atenuada por efecto del calor; a este método preventivo de una enfermedad infecciosa se le denominó vacuna en homenaje a Jenner. Los hechos ocurridos en Estados Unidos a finales de 2001, iniciados con los atentados del 11 de septiembre y que continuaron con la aparición de casos de carbunco relacionados con ataques de bioterrorismo, a partir del 4 de octubre, pusieron de actualidad esta enfermedad.

ETIOLOGÍA

B. anthracis es un microorganismo grampositivo, inmóvil, aerobio, esporulado y productor de exotoxinas letales, que pertenece a la familia *Bacillaceae*, género *Bacillus* y grupo del *B. cereus* (junto con *B. mycoides* y *B. thuringiensis*). En presencia de oxígeno forma gran cantidad de esporas que son las formas infectivas del bacilo y muy resistentes al medio.

La esporulación requiere oxígeno a diferencia de la germinación de las esporas, y sólo ocurre cuando se agotan los nutrientes locales. Las esporas resisten la desecación, el calor, la luz ultravioleta, las radiaciones gamma y la acción de muchos desinfectantes convencionales. Las formas vegetativas de *B. anthracis* tienen dos factores de virulencia, el polipéptido capsular antifagocítico y la exotoxina carbuncosa; ésta se compone de tres fracciones proteicas: el antígeno protector (AP), el factor de edema o factor edematoso (FE) y el factor letal (FL). Las esporas son la principal fuente de contagio, pueden permanecer viables durante 30-40 años, germinan rápidamente en contacto con la sangre y se convierten en la fase vegetativa que se multiplica con facilidad. Esta característica facilita el almacenamiento y la difusión lo que, unido a la gran letalidad de las formas respiratoria y digestiva, hacen que este microorganismo sea un agente idóneo para el bioterrorismo. El carbunco es una *enfermedad limitada a profesionales relacionados con el ganado y con escasa repercusión en la infancia*; sin embargo, la utilización como *arma biológica* puede afectar a toda la población sin diferencias de edades.

EPIDEMIOLOGÍA

B. anthracis es el agente causal de una zoonosis que afecta principalmente a animales herbívoros (corderos, ovejas, cabras, vacas, caballos) –denominada bacera, fiebre carbuncular–, pero que puede ser transmitida e infectar al hombre en contacto con ellos, por tres vías diferentes –cutánea, digestiva e inhalada–, determinando una forma clínica de carbunco según el lugar de inoculación. No se han descrito formas de contagio humano-humano. Los animales se infectan por la ingestión de esporas del suelo. Los programas de vacunación y el control de los animales enfermos han disminuido la mortalidad; sin embargo, las esporas están muy diseminadas por el suelo y en todo el mundo. La enfermedad aún es endémica en algunas zonas de Asia y África. Actualmente no es una enfermedad de declaración obligatoria en España; en 1945, primer año de notificación, se declararon 1.975 casos, de ellos 53 mortales y, en 1996, sólo 51 casos. A partir de 1997, el carbunco pasó a ser de vigilancia en zonas endémicas con la creación de la red nacional. En los países industrializados la mayoría de casos observados se origina a partir de productos animales infectados importados de países endémicos.

Desde un punto de vista epidemiológico se distinguen las *formas agrícola e industrial*, que hacen referencia a la enfermedad adquirida a través del contacto directo con animales enfermos o contaminados, y al carbunco que sigue a la manipulación de productos derivados de los mismos. Una tercera forma se debe añadir, la que aparece como consecuencia de un *ataque bioterrorista*.

Vía cutánea. Es la más frecuente, el 95% de los casos de carbunco son cutáneos, y da lugar a una lesión pápulo-ulcerosa negruzca. Aparece por contacto con animales infectados e inoculación directa a través de heridas de la piel, en sujetos relacionados con los mismos, como veterinarios, labradores, pastores, vaqueros, matarifes, curtidores, cardadores, traperos y cepilleros.

Vía digestiva. Es poco frecuente y da lugar a una gastroenteritis hemorrágica; es la forma más frecuente en los animales. Aparece como consecuencia de la ingestión de carne contaminada y poco cocida de animales enfermos, o de agua contaminada por esporas.

Vía inhalada. Es muy poco frecuente y da lugar a una mediastinitis hemorrágica. Ocurre en trabajadores de la lana y curtidores. Es la vía con mayor potencial como arma biológica mediante la utilización de aerosoles con esporas y polvo.

Bioterrorismo. En el último siglo se ha investigado mucho sobre el carbunco como agente de bioterrorismo. *B. anthracis* se ha utilizado como arma biológica en varias ocasiones, como en Manchuria, en China (1940), en la isla de Gruinard, cerca de Escocia (1941), en Sverdlovsk, al este de los Urales (1979), en la Guerra del Golfo (1990-1991), en el metro de Tokio (en los años 1990) y en Estados Unidos (2001). Estados Unidos, Japón, Reino Unido e Iraq, han reconocido que desarrollaron en diferentes épocas y almacenaron esporas de *B. anthracis*.

Cuadro 7.12.1. Enfermedades y bioterrorismo

Bacterianas

Carbunco
Peste
Tularemia
Brucelosis
Fiebre Q
Muermo
Salmonelosis y otras enfermedades de transmisión alimentaria o hídrica
Tuberculosis multirresistente

Virales

Viruela
Encefalitis equina venezolana
Virus Nipah
Hantavirus
Fiebres hemorrágicas virales
Virus de la encefalitis por garrapatas
Fiebre amarilla

Mediadas por toxinas

Botulismo
Intoxicación por enterotoxina B estafilocócica
Intoxicación por toxina de *C. perfringens*
Intoxicación por ricinio

B. anthracis tiene unas características que lo hacen adecuado para ser utilizado con fines bioterroristas: la espora es poco visible, de alta potencia, accesible, de fácil dispersión y de enorme posibilidad de distribución, y puede producir una enfermedad letal en el hombre. Además, un aerosol de *B. anthracis* es incoloro e inodoro después de su liberación, y es capaz de depositarse a muchos kilómetros.

En el Cuadro 7.12.1 se indican las enfermedades que pueden ser transmitidas por ataques bioterroristas. Viruela, carbunco, peste, tularemia, infecciones por *Filovirus* y *Arenavirus* y botulismo se clasifican en la categoría A según los CDC (Agentes biológicos y bioterrorismo, 2000), grupo que incluye los agentes de mayor prioridad en cuanto a su detección y control, ya que pueden poner en riesgo la seguridad nacional. Unos años antes, en 1997, los CDC regularon el transporte de material biológico peligroso e identificaron 24 agentes infecciosos y 12 toxinas que suponían un riesgo importante para la salud pública. Antes y después de esta fecha, han visto la luz otras normativas destinadas a prevenir lo que se conoce como guerra biológica y bioterrorismo.

Período de incubación

El período de incubación en las tres formas clínicas del carbunco acostumbra a ser corto, de 2 a 5-7 días. La mortalidad de la forma cutánea es inferior al 20%, en la forma digestiva oscila entre un 20-60% y en la inhalada es superior al 90%. La muerte se debe principalmente al efecto del FL, que es el factor de virulencia más importante del *B. anthracis*.

PATOGENIA

La forma infectiva del bacilo es la espora. La infección se produce cuando las esporas invaden el organismo, a través de una abrasión de la piel, en el tejido celular subcutáneo; en la mucosa intestinal, o en el espacio alveolar pulmonar. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos, germinan en los ganglios linfáticos regionales al encontrarse un medio rico en nutrientes y después se desarrolla la enfermedad. La liberación de toxinas produce edema, hemorragia y necrosis ganglionar; la linfadenitis necrotizante hemorrágica es la lesión característica del carbunco. El AP se adhiere a la superficie del macrófago aumentando la permeabilidad del mismo y facilitando así el paso a su interior de los otros dos factores; el FE provoca edema y altera la función fagocítica y oxidativa de los polimorfonucleares y el FL estimula la capacidad inflamatoria de los macrófagos. Las formas digestiva y respiratoria presentan casi siempre afectación sistémica, o sepsis masiva, por diseminaciones linfática y hematogena, mientras que en el carbunco cutáneo las complicaciones sistémicas son muy infrecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres vías de transmisión de la infección—cutánea, digestiva e inhalada—determinan las formas clínicas de la enfermedad según el lugar de inoculación. Los tres tipos de carbunco, sobre todo el gastrointestinal y el respiratorio, pueden evolucionar hacia la diseminación que cursa con un cuadro septicémico con toxemia y choque. Si el microorganismo alcanza las meninges se producirá una meningitis hemorrágica.

Carbunco cutáneo. También se denomina pústula maligna o edema maligno. La forma cutánea, que se produce por inoculación directa a través de heridas de la piel, es fácil de curar, aunque el 80-90% de los casos se resuelve espontáneamente. En principio aparece una pápula pruriginosa indolora que se transforma en una vesícula serosanguinolenta con un importante edema perilesional, que se ulcera formando un cráter de unos 2-3 cm de diámetro, y a los 7-10 días aparece una necrosis central que se seca y se cubre por una *escara negra* que acabará por desprenderse en una o dos semanas (Fig. 7.12.1). A menudo se acompaña de linfangitis o linfadenopatías regionales dolorosas que a veces perduran después de la desaparición de la escara. Pueden aparecer también fiebre y cefalea.

Carbunco digestivo (gastrointestinal y orofaríngeo). La forma gastrointestinal o enteritis carbuncosa se presenta como una *gastroenteritis hemorrágica* con fiebre, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos e incluso hematemesis y diarrea sanguinolenta. Si la puerta de entrada se localiza en la mucosa bucofaríngea se presenta el *carbunco orofaríngeo*, que se caracteriza por la aparición de una úlcera con pseudomembranas, edema local y linfadenopatía cervical.

Carbunco respiratorio (mediastínico). También se denomina neumonía o enfermedad de los traperos, aunque el carbunco no produce un bloque neumónico a pesar de que los pulmones son la puerta de entrada. La forma respiratoria se produce por inhalación de las esporas que se depositan en los alvéolos, son fagocitadas por los macrófagos de la mucosa respiratoria y transportadas a los ganglios mediastínicos e hiliares. En éstos, germinan, se multiplican, se desarrollan, las formas vegetativas y se libera toxina dando lugar a mediastinitis y linfadenitis hemorrágicas. El cuadro clínico es bifásico. Se inicia con manifestaciones inespecíficas de infección de las vías aéreas superiores, que recuerdan la gripe, con fiebre moderada, tos y un dolor retroesternal característico. Tras un breve período de mejoría de estos síntomas, aparece un rápido empeoramiento con fiebre alta, escalofríos, tos, disnea, cianosis, hemoptisis, insuficiencia respiratoria aguda y dolor torácico intenso que corresponden a una *mediastinitis hemorrágica*. La radiografía de tórax puede mostrar, además del ensanchamiento mediastínico, un derrame pleural hemorrágico pero sin infiltrado pulmonar, ya que el carbunco no produce neumonía. La inhalación masiva de esporas evoluciona rápidamente hacia un cuadro de mediastinitis grave, que se acompaña de choque séptico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico del carbunco cutáneo puede hacerse con una *tinción de Gram* del exudado de la úlcera. *B. anthracis* puede aislarse mediante *hemocultivo* y *cultivo del exudado de la úlcera, del derrame pleural o del LCR*, pero debe tenerse cuidado en distinguirlo de otros *Bacillus* contaminantes. Las muestras deben tratarse como material de riesgo biológico, advirtiendo de ello al personal del laboratorio, que deberá tomar las precauciones pertinentes. El diagnóstico necrópsico es el hallazgo de una linfadenitis necrotizante hemorrágica. *Otras pruebas diagnósticas* son la titulación de anticuerpos frente a la toxina letal mediante ELISA, que tiene utilidad epidemiológica más que diagnóstica; un test cutáneo, y la PCR, útil en la fase inicial de la infección. La PCR permite un diagnóstico rápido.

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse con otras enfermedades como la *peste bubónica* o la *tularemia úlcero-glandular*. En la peste bubónica se encuentran bubones que son adenopatías dolorosas sin úlcera. La tularemia úlcero-glan-

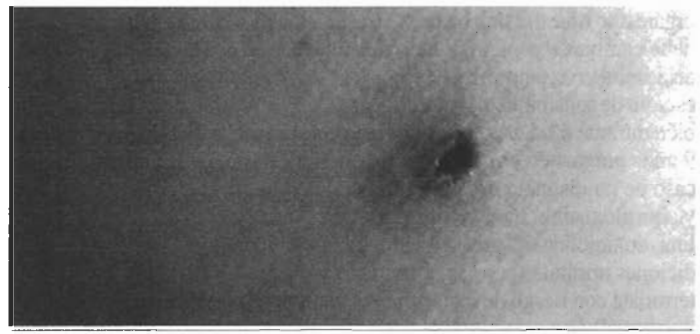


Figura 7.12.1. Carbunco cutáneo.

dular cursa con úlceras que son dolorosas, a diferencia de la del carbunco, que es pruriginosa pero no duele, y tampoco suele existir el halo edematoso característico del *B. anthracis*. El examen del exudado de las úlceras permite la identificación del microorganismo causal. El carbunco intestinal es muy difícil de distinguir de otros cuadros *disentéricos* como los provocados por *Shigella* o la disentería amebiana. El examen de las heces y el coprocultivo son los únicos medios para diferenciar estas enfermedades. La mediastinitis del carbunco respiratorio puede confundirse con una *mediastinitis bacteriana de otra etiología*. En este caso, existe el antecedente de una perforación esofágica o bien de una intervención quirúrgica, y no suele existir hemoptisis o dolor retroesternal tan intenso como en el caso del carbunco. La tularemia pulmonar cursa como una neumonía con adenopatías hiliares, lo que no ocurre en el carbunco, y también puede acompañarse de derrame pleural hemorrágico.

TRATAMIENTO

Está condicionado por el tipo de contagio. La infección a partir de las fuentes naturales de contagio permite un enfoque distinto de la ocasionada por un ataque bioterrorista, ya que en este caso hay que temer una infección por cepas sometidas a modificaciones mediante procedimientos de bioingeniería para que sean resistentes a los antibióticos habituales. Además, la afectación masiva de la población puede hacer inviable desde un punto de vista estratégico la administración de antibióticos por vía EV. Otro aspecto a tener en cuenta es que, en los estudios en animales, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico impide la respuesta inmunitaria por lo que, aunque el paciente sobreviva a la infección, sigue siendo susceptible a recaídas por la persistencia de esporas que pueden permanecer en los ganglios linfáticos durante 60 días después de la infección.

Un *anticuerpo monoclonal humano* (PAmAb) contra *B. anthracis* parece ser seguro y bien tolerado según las investigaciones del *Human Genome Sciences* de Estados Unidos (2005).

Antibioticoterapia

La mayoría de cepas son sensibles a la *penicilina* por lo que, en este caso, es el tratamiento de elección junto con la *doxiciclina*. También el ciprofloxacino se ha mostrado útil en modelos animales; en los ataques terroristas de 2001 en Estados Unidos se utilizó ciprofloxacino, y los CDC lo recomiendan en forma de *bi* y *triterapia* en las formas de *carbunco inhalado*. Otros antibióticos a los que el *B. anthracis* es sensible *in vitro* son: ampicilina, cefalosporinas de primera generación, eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, aminoglicósidos y vancomicina. *B. anthracis* es resistente a cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, cotrimoxazol y aztreonam (Cuadro 7.12.2). En 1996 se publicó la existencia de cepas modificadas artificialmente con resistencias a penicilina y tetraciclinas y, mientras el laboratorio no demuestre lo contrario, se debe suponer que son las que se utilizarían en un ataque bacteriológico. El Grupo de Trabajo para la Biodefensa Civil de Estados Unidos recomienda iniciar el tratamiento del *carbunco no cutáneo* con *ciprofloxacino* en todos los casos, incluso en los niños. Si las condiciones lo permiten, la vía de elección es la EV, mientras el paciente no presente una remisión de los síntomas, para continuar por VO *hasta cumplir 60 días*, debido a la persistencia de las esporas durante este tiempo. Si el micro-

organismo muestra una buena sensibilidad a penicilina y tetraciclinas, se debe cambiar a penicilina o doxiciclina. En un *contagio masivo*, la vía de administración preferible es la oral, utilizando *ciprofloxacino* y, si el estudio de sensibilidad lo permite, pasar a amoxicilina o doxiciclina, también durante 60 días. La doxiciclina no debe usarse en niños menores de 9 años por sus efectos secundarios; sin embargo, es una alternativa en caso de no disponer de otros antibióticos o si existe alergia a penicilina y ciprofloxacino. Para la forma cutánea el tratamiento oral con amoxicilina, doxiciclina o ciprofloxacino durante 7-10 días es suficiente en condiciones normales pero, si el contagio se ha producido en un ataque bioterrorista con riesgo de inhalación, se recomienda mantener el tratamiento durante 60 días para evitar el desarrollo de esporas eventualmente depositadas en los ganglios mediastínicos.

PROFILAXIS

Control de animales y de sus productos. Es la primera medida para la prevención del carbunco en el hombre. Incluye los siguientes aspectos: vacunaciones masivas, control de los animales enfermos y fallecidos, descontaminación de las zonas de trabajo de sus productos, mejora de las condiciones laborales de los trabajadores que manufacturan estos productos y vigilancia de las importaciones de países endémicos.

Quimioprofilaxis. En las personas expuestas al contagio se recomienda *tratamiento quimioprofiláctico* con los mismos antibióticos que en el caso de un contagio masivo, y también durante un período de 60 días. El fármaco de elección es ciprofloxacino y, en segundo lugar, doxiciclina, por vía oral durante 60 días. La profilaxis puede reducirse a 30-45 días, si se administra concomitantemente con tres dosis de vacuna, a las 0, 2 y 4 semanas.

Vacunación

La vacuna frente al carbunco para utilización en humanos sólo está disponible en Estados Unidos y únicamente se utiliza por el Servicio de Defensa para los miembros de las fuerzas armadas desplazados a áreas geográficas con riesgo de exposición y también para personas pertenecientes a grupos de riesgo, como el personal de laboratorio y los veterinarios. Se usa como *profilaxis preexposición* en estas situaciones en que los beneficios de la inmunización superan claramente los riesgos de la vacuna.

La primera vacuna frente al carbunco animal fue elaborada por Pasteur en 1881. Sterne desarrolló una vacuna de esporas procedente de una cepa viva sin cápsula que se utiliza todavía en la antigua Unión Soviética desde 1937 (cepa variante STI), por escarificación en los granjeros, pero que produce importantes efectos secundarios. En 1970 se aprobó en Estados Unidos para uso humano la actual vacuna disponible; en Reino Unido se autorizó otra vacuna derivada de la cepa atenuada Sterne precipitada en hidróxido de aluminio. Están en desarrollo vacunas de ADN. Las características de la vacuna autorizada por la FDA son las siguientes:

1. **Composición.** Es una vacuna acelular (AVA, *anthrax vaccine adsorbed*) preparada de un filtrado libre de células de un cultivo de una cepa avirulenta o *atenuada*, no capsulada (cepa V770-NP1-R, originaria de un caso de enfermedad bovina) de *B. anthracis*, que elabora el antígeno protector durante su crecimiento, adsorbida en hidróxido de aluminio; además, contiene pequeñas cantidades de los otros componentes toxigénicos, el factor letal y el factor edema.
2. **Inmunidad y eficacia.** Los datos de eficacia de la AVA se basan en estudios realizados en animales y en un ensayo clínico controlado hecho en humanos. La vacunación de adultos induce una respuesta inmune en el 83% de los vacunados a las dos semanas de la primera dosis y en el 91% de los inmunizados que han recibido dos o más dosis. La eficacia en personas entre 18 y 64 años de edad es del 92,5% para el carbunco cutáneo y por inhalación combinados. La duración de la eficacia es desconocida.
3. **Reacciones adversas.** Pueden ser locales y sistémicas; se presentan en las primeras 24-48 horas después de la inyección y tienen una duración de dos a tres días. Las locales son edema e induración—inferior

Cuadro 7.12.2. Antibióticos para el tratamiento del carbunco

	Dosis diaria	Vía
Ciprofloxacino	20-30 mg/kg en 2 dosis	EV, VO
	400 mg/12 h (dosis máxima)	EV
	500 mg/12 h (dosis máxima)	VO
Penicilina G	< 12 años: 200.000 U/kg en 4 dosis	EV
	≥ 12 años: 12.000.000 U en 6 dosis	EV
Amoxicilina	< 20 kg: 40 mg/kg en 3 dosis	VO
	≥ 20 kg: 1.500 mg en 3 dosis	VO
Doxiciclina	< 45 kg: 5 mg/kg en 2 dosis	VO
	≥ 45 kg: 200 mg en 2 dosis	VO

a 30 mm en las leves, de 30 a 120 mm en las moderadas y superior a 120 mm en las graves—, y dolor, prurito y eritema, con una frecuencia del 2,4%. Los efectos sistémicos son fiebre, escalofríos, cefalea, artralgia, mialgia, astenia y náuseas, en el 0,7% de los vacunados.

4. **Indicaciones.** La vacuna se administra de forma sistemática a las personas en riesgo de exposición ocupacional a las esporas del carbunco, es decir, en la *profilaxis preexposición* en áreas geográficas endémicas y en situaciones de alto riesgo: personal militar, personal de laboratorio, veterinarios, granjeros, ganaderos y otras profesiones (carpinteros, curtidores, matarifes) que manipulen productos (lana, pelo) que puedan estar contaminados por esporas y en ataques de bioterrorismo. En la *profilaxis postexposición* se realizará la vacunación, además de la quimioprofilaxis, debido a la posibilidad de germinar de forma tardía que tienen las esporas.
5. **Posología.** La pauta recomendada es la administración de una dosis de 0,5 mL por vía subcutánea a las 0, 2 y 4 semanas, y a los 6, 12 y 18 meses, seguidas de una dosis anual de recuerdo, en situaciones de alto riesgo, para mantener la inmunidad.
6. **Contraindicaciones.** Las absolutas son la historia previa de carbunco y la anafilaxia a una dosis previa o a alguno de sus componentes. Se debe posponer si se presenta una enfermedad moderada o grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aramburo A. Carbunco: una vieja enfermedad para una nueva era. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61: 2-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR* 2000; 49: 1-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of anthrax vaccine in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2000; 49: 1-20.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children and breastfeeding mothers and treatment of children with anthrax. *MMWR* 2001; 50: 1014-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of anthrax vaccine in response to terrorism: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2002; 51: 1024-6.
- Cieslak TJ, Christopher GW, Kortepeter MG et al. Immunization against potential biological warfare agents. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 843-50.
- Díez-Domingo J. Carbunco. En: de Aristegui J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004. p. 293-301.
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J et al. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26.
- Lucey D. Bacillus anthracis (Anthrax). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2005. 2485-91.
- Mani G, Cronin PW, Poley G et al. A phase 1 study of PAmAb, a fully human monoclonal antibody against Bacillus anthracis protective antigen, in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 12-20.
- Sabriá M. Bacillus anthracis y bioterrorismo. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 737-9.
- Swartz MN. Recognition and management of anthrax—An update. *N Engl J Med* 2001; 345: 1621-6.
- Vagué J. Bioterrorismo y vacunas. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA. Vacunas 2002. Barcelona: Prous Science, 2002. p. 215-29.

8.1 Tos ferina

J. Roca-Martínez

La tos ferina alude a una tos convulsiva. El término pertusis sólo indica mucha tos, por lo que sería preferible. Con la aparición de la vacuna disminuyó rápidamente su incidencia en la mayor parte de los países desarrollados, pero a nivel mundial se mantiene, sobre todo en los países de baja renta. No se puede considerar una enfermedad controlada desde el punto de vista epidemiológico ni en los países occidentales, en donde se ha podido asistir a rebrotes en zonas en donde se había disminuido el nivel de cobertura vacunal a consecuencia de un cierto desprestigio en el que cayó la vacuna por su relativamente elevada reactividad y el injustificado temor de que pudiera ser causa de lesiones cerebrales. En los últimos años se ha comprobado un incremento en el número de casos entre los adolescentes y adultos jóvenes que han perdido el efecto protector de la vacuna administrada en su infancia y estos a su vez, son la fuente de contagio para los RN y lactantes pequeños, que sin anticuerpos protectores procedentes de su madre, aún no han iniciado o completado su primovacuna. La vacuna acelular puede administrarse en todas las edades, previniendo el contagio a los más pequeños.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Agente causal. Es el bacilo aislado en 1906 por Bordet y Gengou (B. de Bordet y Gengou), incluido en el género *Bordetella* en el que se engloban la *B. pertussis*, la *B. parapertussis* y la *B. bronchiseptica*. La *B. pertussis* es un bacilo gramnegativo muy pequeño (0,5-1 µ) inmóvil, encapsulado y de forma cocobacilar que se cultiva bien en el medio de Bordet-Gengou a base de patata glicerizada, agar y sangre. En cultivos recientes, los bacilos son lisos y encapsulados, las colonias tienen forma de cúpula, son translúcidas, se designan como fase I, que es la forma virulenta y antigénica del bacilo; en esta fase posee fimbrias, que son unas largas y finas prolongaciones a las que se atribuye la capacidad de los bacilos para adherirse a los cilios del epitelio del árbol respiratorio. Posteriormente las colonias se vuelven grises y opacas. En las resiembra las colonias aparecen rugosas, el bacilo pierde la cápsula y el aspecto liso, con cambios progresivos en sus características y propiedades, como son atenuación de la envoltura proteica de la célula y disminución en los requerimientos nutricionales. Esta evolución se designa como fases II, III y IV, en ellas han desaparecido las fimbrias, por lo que pierden su capacidad de adherencia a los cilios, siendo ocasionadas por sucesivos cambios estructurales del ADN en su genoma. Debido a la capacidad antigénica de los bacilos en la fase I, son éstos los que se utilizan para la preparación de vacunas.

La *B. parapertussis* y, más raramente, la *B. bronchiseptica*, producen un cuadro clínico semejante a la tos ferina genuina, aunque más leve y de menor duración. No existe inmunidad cruzada entre las bordetellas. Se ha implicado también a algunos adenovirus como agentes etiológicos de la tos ferina, al aislarse en cultivos de secreciones nasofaríngeas o comprobarse infección actual por métodos serológicos; sin embargo, esta etiología no está ampliamente aceptada y se considera que el hallazgo de estos adenovirus correspondería, más que a una infección primaria, a una reactivación de virus latentes en el árbol respiratorio en el curso de una infección por *B. pertussis*.

Epidemiología. Se presenta con alguna mayor frecuencia en los meses fríos y en primavera, deparando ciclos con incrementos de tipo epidémico cada 2-5 años, en los que desaparece el predominio estacional. La edad de máxima incidencia comprende de los 2 a los 5 años pero, con el actual calendario vacunal, que completa la primovacuna a los 6 meses, y durante los brotes epidémicos, se observa un desplazamiento de la máxima incidencia por debajo del primer año de vida, afectando preferentemente a los lactantes que no han concluido la inmunización. No existe inmunidad transmitida por la madre, por lo que la tos ferina, además de clínicamente atípica, es grave en el RN y el lactante pequeño. Con el tiempo la *inmunidad* se pierde o atenúa, pudiendo sufrirse de nuevo la enfermedad en la edad adulta que, al cursar de forma atípica, se ha convertido en uno de los transmisores principales de la enfermedad. Tiene preferencia por el sexo femenino, como excepción entre todas las enfermedades infecciosas agudas. Es más grave y, sobre todo, dura más en los niños con nerviosismo constitucional.

El *contagio* se verifica por vía aérea por las gotitas expectoradas de Pflügge. El contagiante suele ser un niño enfermo, de forma "directa" o "próxima" (0,6-1 metro), siendo suficiente una breve exposición. Actualmente se considera que pueden existir portadores sanos, aparte los adultos con formas atípicas no diagnosticadas. Hay contagiosidad ya durante el período catarral, cuando la tos típica todavía no ha aparecido, y persiste durante las cuatro primeras semanas de tos convulsiva si no se somete a tratamiento antibiótico adecuado. No hay necesidad de esterilizar el ambiente, ya que el germen es muy sensible al calor, luz y desecación. La receptividad es muy amplia, siendo raro el niño sin vacunar que no la padece. El 90% de los susceptibles sufren la enfermedad si se exponen al contagio. El *estado actual*, pese a los progresos profilácticos, es de morbilidad elevada, como se indicó, aunque la mortalidad es casi nula en países desarrollados. Existen muchos casos abortivos o atípicos y el 80% de los clínicamente evidentes se presentan en el lactante y párvulo.

Patogenia. La *B. pertussis* penetra en el organismo por vía aérea. Se producen alteraciones inflamatorias en la mucosa del tracto respiratorio desde la nasofaringe hasta los bronquios. En la mucosa se observa congestión e infiltración de linfocitos y polinucleares, acúmulo de moco espeso y leucocitos en la luz bronquial y conglomerados de bacilos en los cilios de los epitelios traqueal y bronquial; el epitelio puede necrosarse en sus capas basilar y media con infiltración de polinucleares. También se pueden producir infiltración peribronquial, neumonía intersticial y zonas de atelectasia o enfisema como consecuencia de la obstrucción total o parcial de un bronquio por tapones de moco (Fig. 8.1.1). El microscopio electrónico demuestra que el germen queda adherido a la base de los cilios, pero sin invadir la mucosa. Aunque muchas de las alteraciones pulmonares están causadas por la *B. pertussis*, la bronconeumonía con exudado alveolar, que en ocasiones aparece en la tos ferina es, generalmente, secundaria a invasión por otros gérmenes, como estreptococo hemolítico y neumococo. Las bronquiectasias aparecen como secuela de estas alteraciones. En el sistema nervioso central aparecen con frecuencia microhemorragias cerebrales en pacientes que fallecen con convulsiones; hemorragias masivas y subaracnoideas son menos frecuentes; la atrofia cortical es debida principalmente a la lesión neuronal.

La infección se produce tras la inhalación de la *B. pertussis* en fase I, cuya cápsula parece poseer propiedades antifagocíticas. Las fimbrias, como ya se indicó, son las responsables de la adherencia, que es específica para la *B. pertussis* (posiblemente existen en las células ciliadas receptores específicos para las fimbrias); la adherencia es indispensable para la inhibición de la actividad ciliar con los consiguientes fenómenos de inflamación y necrosis del epitelio respiratorio. Las fimbrias poseen hemaglutininas, que son responsables de la adherencia a los cilios del epitelio respiratorio, por lo que los anticuerpos frente a estas hemaglu-

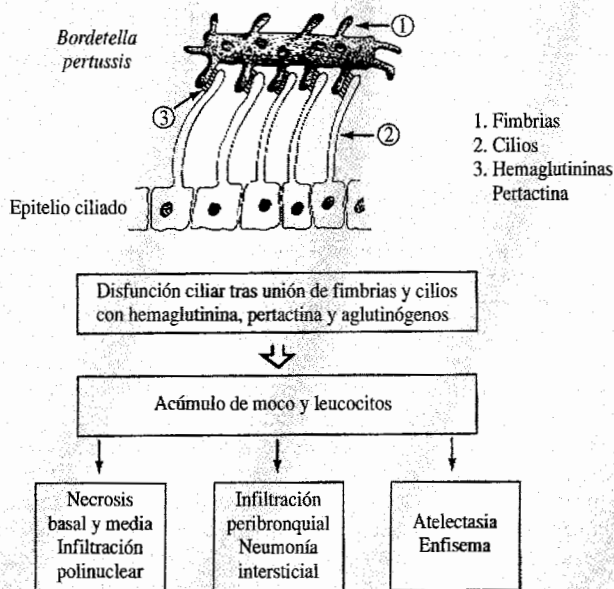


Figura 8.1.1. Mecanismo de acción local de la *Bordetella pertussis*. Para más datos, véase texto.

tininas tendrían un papel protector frente a la invasión del germen. En la superficie del bacilo existen otros componentes antigénicos: lipopolisacáridos, aglutinógenos protectores, factor de sensibilización a la histamina y factor provocador de la linfocitosis (que afecta por igual a los linfocitos B y T), todos los cuales actúan como exotoxinas y es probable que contribuyan a la destrucción local celular y sean responsables de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (Fig. 8.1.2). También se ha identificado una toxina termolábil citoplasmática (Cuadro 8.1.1).

La **inmunidad celular** está alterada en la infección y tanto puede estar deprimida como aumentada. Su papel en la respuesta a la infección no está todavía bien determinado. Tras la infección aparecen anticuerpos: aglutininas, hemaglutininas, anticuerpos fijadores de complemento, anticuerpos inmunofluorescentes y anticuerpos bactericidas. Ha sido demostrado que en cultivos celulares los anticuerpos protectores inhiben la adherencia. Establecida la inmunidad, las secreciones contienen IgG e IgA con actividad antipertussis. La IgA secretora puede inhibir específicamente la adherencia bacteriana; de ahí la importancia de la inmunidad local y sérica en la tos ferina.

CLÍNICA

Período de incubación. Dura una semana o, como máximo, 10 días. Si un niño con peligro de contagio no presenta síntomas al cabo de dos semanas se considerará indemne; si los presenta antes de cinco días, es muy dudoso que sea tos ferina. En el cuadro clínico se establecen tres fases no muy bien delimitadas entre sí, ya que es difícil saber cuándo termina una y empieza la siguiente.

Período catarral. De duración una o dos semanas, manifestado como una infección de vías respiratorias superiores con rinitis, estornudos, lagrimeo, fiebre poco elevada o nula y tos leve, que se hace cada vez más intensa, con cierto carácter convulsivo, predominio nocturno y tendencia a producir vómitos. En la faringe del enfermo se aprecia enrojecimiento intenso y la exploración del aparato respiratorio no ofrece signos físicos de auscultación.

Período de estado. Que se prolonga por término medio de 4 a 6 semanas. En él, poco a poco, las características especiales de la tos se van acentuando hasta llegar a la fase de *tos paroxística* o "convulsiva", que define la enfermedad. Los accesos de tos, llamados también "quintas", comienzan con una inspiración profunda, seguida de sacudidas espiratorias en número variable (generalmente de 10 a 20, pero a veces más), que difi-

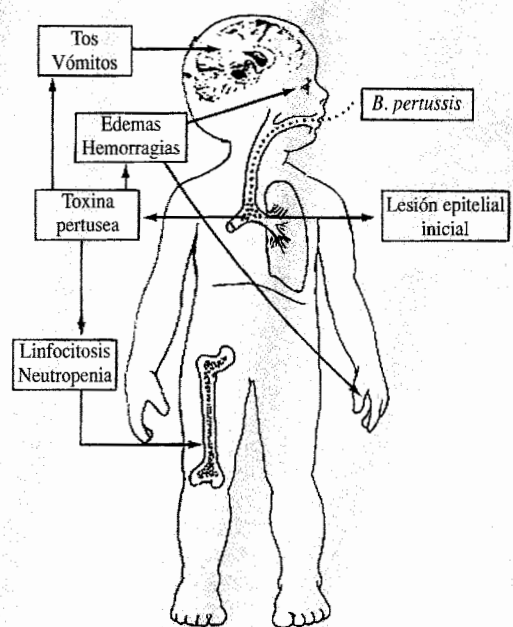


Figura 8.1.2. Hipótesis patogénica simplificada de la tos ferina (acción a distancia de la toxina pertusea).

Cuadro 8.1.1. Principales componentes antigénicos de la *Bordetella pertussis*

Toxina pertusea
Pertactina
Hemaglutinina
Agglutinógeno (6 específicos)
Adenilatociclasa
Citotoxina traqueal
Factor dermonecrótico

cultan la respiración haciendo que el niño presente un rostro vultuoso, congestionado, cianótico, con procidencia de la lengua, cuyo frenillo, al rozar con los incisivos inferiores, sufrirá a la larga una ulceración. Al terminar la crisis de sacudidas espiratorias, aparece una inspiración profunda ruidosa, con un estridor, por espasmo de las cuerdas vocales. Es lo que se llama vulgarmente "gallo". Con él empieza otra crisis de sacudidas espiratorias. Esta sucesión de dos o más crisis, separadas por inspiraciones profundas y ruidosas en un mismo acceso de tos, se conoce como *reprise* y también es típica de la tos ferina. Una vez finalizado el acceso, el niño expulsa una *mucosidad* filante, unas veces bajo forma de expectoración abundante (flema), acompañada de *vómito*, lo que agrega otro carácter típico de la enfermedad. Los vómitos pueden ser expresión de la expectoración, si bien se acepta también que podrían ser consecuencia de la afectación simultánea de los centros tusígeno y del vómito.

Las crisis de tos predominan durante la noche, lo que perturba el descanso del niño y hace que el estado general se afecte. Los accesos de tos durante el día pueden ser desencadenados por estímulos de tipo psíquico o físico: enfado del niño, llanto, risa, presencia de personas extrañas, oír a otro niño toser, beber o comer, etc. Son más frecuentes en habitaciones cerradas que al aire libre y tienden a disminuir cuando la atención del niño se concentra en juegos o lecturas. El número de accesos es variable. En la forma benigna es de 5 a 6 diarios, aunque a veces es mayor. Cuando el niño tiene más de 20 accesos se trata de una forma grave.

Otros síntomas están generalmente relacionados con la tos: las hemorragias subconjuntivales son debidas tanto a la acción de la toxina sobre los capilares, como a la estasis circulatoria, que producen los repetidos golpes de tos. Tampoco son raras las epistaxis y petequias en la cara. Existe una facies especial, de tipo edematoso, abotargada, de cansancio, con cianosis distal después de las crisis intensas lo que, junto con las

hemorragias subconjuntivales, le confiere un aspecto bastante característico. Como manifestaciones circulatorias pueden aparecer edemas en el dorso de las manos. Además de la alteración de la permeabilidad capilar y estasis venosa, existe sobrecarga del corazón derecho, con dilatación pasajera y excepcionales alteraciones del ECG. La úlcera del frenillo de la lengua, ya mencionada, suele tener un aspecto difteroiide en los casos más intensos; lógicamente, sólo aparece en niños con dientes en la encía inferior. Son posibles hernias, de localización inguinal o umbilical y, por un mecanismo semejante, prolapso rectal, dolores abdominales producidos por los esfuerzos de la tos, incontinencia de orina, sobre todo en las niñas y, a veces, de heces. Los estornudos se observan sobre todo en los lactantes y RN en forma de crisis y se interpretan como un equivalente de la tos convulsiva. Conviene destacar la ausencia de fiebre. Asimismo, no hay datos anormales a la auscultación en la tos ferina no complicada.

En el período de *declinación* de forma progresiva se van atenuando las manifestaciones de la enfermedad. Suele durar de una a tres semanas pero, cuando los niños presentan rasgos neuropáticos, se prolonga mucho más, ya que persiste la tos como si fuera un tic nervioso. En ocasiones la tos ferina se prolonga también debido a pseudorrecidivas, es decir, la aparición de nuevas crisis de tos convulsiva, después de una fase de mejoría total, con motivo de procesos catarrales inespecíficos. Es lo que se denomina también "tos de recuerdo". Es rara, pero posible, la reinfección; su diagnóstico se basará en el cultivo.

El cuadro descrito puede sufrir variaciones según las características clínicas: en la tos ferina del *recién nacido* y lactante el cuadro clínico es alarmante y, en general, grave. Predominan las crisis de apnea, que obligan en muchas ocasiones a instaurar una respiración asistida. Estas crisis pueden ser del tipo sincopal o asfíctico. En las primeras, tras un golpe de tos importante, queda el niño pálido y sin conocimiento. En las asfícticas predomina la cianosis. Las crisis de tos existen, pero son menos intensas y sin las características descritas para el niño mayor. Es frecuente la bradicardia, así como las complicaciones pulmonares en forma de bronquitis obstructiva por la abundante secreción de moco. También se ha descrito un mayor porcentaje de afectación nerviosa, pero sin llegar a la frecuencia de la pulmonar. La evolución es prolongada, la hospitalización necesaria y la mortalidad, es hasta del 1 por ciento. La *tos ferina abortiva* se puede presentar en cualquier edad, siendo muy leve, hasta el punto de que a veces es difícil el diagnóstico, a no ser que exista ambiente epidémico.

Complicaciones. Las *complicaciones respiratorias* son las más frecuentes y las más graves sobre todo en los lactantes. La más importante es la bronconeumonía, que puede ser ocasionada por la misma *B. pertussis*, manifestándose como una bronconeumonía intersticial o puede deberse a una sobreinfección bacteriana (neumococo, estafilococo, *Pseudomonas*), ocasionando a veces una neumonía lobar. Cuando se debe a la *B. pertussis* no aparecen cambios en el hemograma ni en las manifestaciones clínicas; sin embargo, cuando existe una sobreinfección bacteriana, junto con una leucocitosis franca, aparece una marcada polinucleosis con desviación a la izquierda, fiebre elevada, disminución ostensible de los accesos de tos con aparición de signos de dificultad respiratoria, alteración de la auscultación pulmonar y radiología patológica. No es excepcional la atelectasia, que puede ser laminar, segmentaria o lobar, ocasionada por tapones de moco, muchas veces asintomática y de diagnóstico por la imagen. Si no se soluciona espontáneamente por la eliminación del tapón de moco, será preciso recurrir a una aspiración broncoscópica, ya que puede ser origen de bronquiectasias. Son menos frecuentes el enfisema subcutáneo, bronquitis y otitis media.

Las *complicaciones nerviosas* comprenden la llamada *encefalopatía toserina*. Aparece en niños menores de dos años y se manifiesta con fiebre elevada, somnolencia, convulsiones, paresias y, a veces, parálisis. Puede ocasionar la muerte del paciente en pocos días o bien recuperarse completamente o curar con alguna secuela neurológica. La anatomía patológica demuestra edema y hemorragias, generalmente petequias atribuidas a la hipoxia y a la hipertensión venosa ocasionada por los accesos de tos. En ocasiones aparecen datos sugestivos de encefalitis por la acción de una toxina. Las *convulsiones* también pueden ser debidas a tetránia por alcalosis e hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Pronóstico, profilaxis y educación sanitaria. Las complicaciones son las responsables de la mortalidad de la tos ferina. Hay formas, como las del lactante, y complicaciones, como las respiratorias y nerviosas, extraordinariamente graves. Esto hace que la tos ferina sea una enfermedad que debe ser combatida desde el punto de vista profiláctico. Mediante la vacunación se ha conseguido disminuir, no sólo la frecuencia, sino la gravedad de la enfermedad, de modo que la clínica es más atenuada y menos duradera; las complicaciones, menos frecuentes y la mortalidad, menor. La tos ferina es especialmente grave en la primera infancia y en los niños con raquitismo, prematuridad, asistidos en comunidades cerradas o con malnutrición.

La *vacuna* de la tos ferina proporciona una buena protección al 80% de los vacunados durante 2-5 años, a partir de este momento la protección va disminuyendo hasta desaparecer hacia los 12 años. A la protección individual hay que añadir el efecto de la protección de grupo que se alcanza cuando existe una gran proporción de individuos inmunizados en una población. La eficacia de la vacunación con células enteras ha sido ampliamente demostrada por la evidente disminución del número de casos de tos ferina desde que se inició su aplicación, pero ha sido superada por la acelular. El componente fundamental es la toxina pertúsica. Su eficacia aumenta al añadir a su composición uno o dos antígenos más como son la hemaglutinina filamentosa y la pertactina (véase cap. 5.4).

Se recomienda la profilaxis con eritromicina (40-50 mg/kg/día, máximo 2 g/día, en 4 dosis) durante 14 días a todos los contactos domiciliarios; aunque no hay evidencia de beneficio directo, es útil para evitar la transmisión secundaria (véase cap. 5.3).

DIAGNÓSTICO

Se deberá hacer un diagnóstico clínico, complementado por exámenes de laboratorio y estudio radiológico. Conociendo las características del acceso de tos durante el período de estado, no es difícil establecer el *diagnóstico clínico* de la enfermedad. Es importante anotar la posibilidad de contagio, indagar el ambiente epidémico y, sobre todo, valorar la evolución de la tos, que no responde a la medicación antitusígena habitual, y que va empeorando durante la primera semana, haciéndose de predominio nocturno. En la exploración llamará la atención la ausencia de fiebre, la normalidad en la auscultación del aparato respiratorio y la facies del niño, que es típica en el período de estado.

Las alteraciones de la *fórmula y recuento leucocitarios* se inician al final del período catarral, alcanzando su máxima intensidad entre la 2ª y 5ª semanas de enfermedad. Se caracterizan por una leucocitosis superior a 20.000 leucocitos por mm³, que puede llegar a superar los 60.000 leucocitos, con una linfocitosis por encima del 50-60%. En los lactantes se puede hallar hasta un 90% de linfocitos en la fórmula leucocitaria. Estos cambios, en ocasiones, plantean el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con leucocitosis y linfocitosis (leucosis aguda, mononucleosis infecciosa) pero se comprueba ausencia de linfocitos atípicos, formas inmaduras y anemia con número de plaquetas normales.

El *aislamiento de la Bordetella pertussis* puede ser realizado en la nasofaringe durante las dos primeras semanas de la enfermedad, desapareciendo en el período de estado. El método más adecuado es recoger las secreciones directamente de la nasofaringe con una torunda fina de algodón enrollada en alambre de cobre, que se introduce por una ventana nasal hacia la nasofaringe, dejándola hasta que sobreviene un acceso de tos; después se hace rápidamente la siembra en medio de Bordet-Gengou. A los 2-3 días se observa crecimiento y puede ser identificada por aglutinación. La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras nasofaríngeas es un método más rápido y sensible que el cultivo, aunque requiere una mayor estandarización para su aplicación como una técnica rutinaria.

La antibioterapia previa y una correcta vacunación reducen mucho la positividad del cultivo. Las técnicas de los anticuerpos monoclonales fluorescentes en secreción nasofaríngea ofrecen un método rápido de identificación del germen y mejoran el rendimiento del cultivo. En suero parecen prometedoras las pruebas serológicas tipo determinación de anticuerpos aglutinantes o pruebas de enzoinmunoensayo para anticuerpos IgG contra la toxina y anticuerpos IgA contra la hemaglutinina filamentosa.

La *radiografía* en el período catarral suele mostrar un ligero grado de insuflación pulmonar y, en el período convulsivo, un velamiento difuso de ambos campos pulmonares debido al refuerzo del tejido intersticial pulmonar, persistiendo un cierto grado de enfisema, con un descenso del diafragma, que adopta la forma de “tejado”. Manifestaciones típicas son unos gruesos cordones hiliares, que dan una imagen de hilios densos y en algunas ocasiones constituyen un verdadero triángulo inferior paracardiaco (triángulo basal de Goetze). Con cierta frecuencia la radiología es normal sobre todo en niños mayores.

Diagnóstico diferencial. Debe tener en cuenta los procesos que producen una tos intensa, repetida, coqueluchoide, como la traqueítis con tos espástica como equivalente asmático, una faringitis viral prolongada, la gripe, una pleuritis, una bronquitis de tipo espástico o asmática, etc., pero estas afecciones tienen otras manifestaciones clínicas, que permiten el diagnóstico diferencial. Entre las afecciones con tos irritativa debe ser destacada la mucoviscidosis pero, aparte de que el acceso de tos no llega a producir las clásicas fases de apnea de la tos ferina, tiene un cuadro clínico de malnutrición, diarrea crónica, catarros de repetición, etc., que orientan su diagnóstico. En segundo lugar se considerarán los procesos acompañados de tos y estridor: todas las laringitis estenosantes y junto a ellas el laringoespasma, pero ambos procesos tienen un cuadro clínico totalmente distinto y no deben confundirse. Más rara hoy es la confusión con la adenopatía traqueobronquial tuberculosa, en la cual existe una tos bitonal o bien coqueluchoide. La fiebre, síntomas de impregnación tuberculosa, los antecedentes familiares, prueba tuberculínica, imagen radiológica, etc., permiten hacer el diagnóstico. Por los mismos motivos es difícil el error con una neumonía por *Chlamydia trachomatis*, que cursa con tos coqueluchoide, crisis de sofocación y fiebre escasa o nula; lo mismo sucede en relación con otras neumonías y en caso de cuerpos extraños. Finalmente, en raras ocasiones la tos ferina se puede confundir con procesos que producen expectoración, ante todo con bronquiectasias, pero la evolución clínica es muy diferente en ambas enfermedades. La diferenciación cierta de los casos debidos a *Bordetella parapertussis* o *Bordetella bronchiseptica* sólo se puede hacer con la ayuda del laboratorio bacteriológico, si bien la clínica es algo más breve y leve por término medio.

TERAPÉUTICA

Tratamiento dietético e higiénico. Si se trata de un lactante en los tres primeros meses, está muy indicado defender al máximo la lactancia materna. Las comidas serán frecuentes y poco abundantes. Si vomita después de un paroxismo de tos, conviene realimentarle en este momento, ya que es poco probable que se repita. En la higiene general se procurará una atmósfera de aire puro e incluso se ha aconsejado la estancia prolongada al aire libre y clima de altura.

Tratamiento sintomático. En los últimos años el tratamiento sintomático más utilizado es el salbutamol, que disminuye la intensidad y frecuencia de los accesos de tos en algunos casos. Quedan desplazados a *segundo lugar* los antitusígenos y sedantes. En los accesos de tos intensos con cianosis, es útil la oxigenoterapia así como, en las formas graves del lactante la aspiración del moco si es preciso con broncoscopio. La administración de corticoides ha mostrado eficacia en las formas asfícticas y muy intensas.

Antibióticos. La eritromicina es el de elección, a razón de 40 mg/kg por vía oral durante 7-10 días. También son efectivos 3 días de azitromicina o 7 días de claritromicina. El cotrimoxazol durante 7 días también es capaz de erradicar el germen de la orofaringe y puede administrarse como tratamiento en caso de no poder utilizar los macrólidos. Con ningún antibiótico o asociaciones se consigue mejorar o curar todos los casos; sólo se alcanza el éxito en un 80%, si se hace tratamiento precoz y una dosificación correcta. Por estas razones algunos clínicos aconsejan dar antibióticos únicamente a los niños menores de dos años o en formas graves. En cualquier caso, no es preciso un tratamiento de duración superior a 10 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004404.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub2
- Campins M, Moraga FA, Botey J. Vacuna antipertussis. En: Salleras Sanmartí LI. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998. p. 109-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. MMWR 2005; 54 (No. RR-14): 1-16.
- Cherry JD. Vacunas antipertúsicas para adolescentes y adultos. *Pediatrics* (ed. esp.) 2005; 60: 141-2.
- Cruz M, Roldán ML. Tos ferina. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 538.
- Deeks S, De Serres G, Boulianne N et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 840-6.
- He Q et al. Whooping Cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population. *JAMA* 1998; 280: 635.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pylori stenosis. *J Pediatr* 2001; 139: 380-4.
- Rennels MB, Deliria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: 1-6.
- Roca J, Roldán ML. Tos ferina. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 466-70 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

8.2 Tuberculosis pulmonar

A. Nogales-Espert

La tuberculosis es un capítulo todavía destacado de las enfermedades infecciosas y un problema de salud pública, con millones de enfermos bacilíferos y casi dos millones de muertes anuales en todo el mundo. Últimamente parece claro que la incidencia de la enfermedad está aumentando a nivel mundial, incluidos algunos países desarrollados.

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una infección generalizada producida por micobacterias, fundamentalmente por el *Mycobacterium tuberculosis*, que cursa con manifestaciones variadas, las más frecuentes en el aparato respiratorio. Infección de distribución mundial, es una típica *enfermedad social*, sobre la que gravitan dos grupos de factores: por una parte, hacinamiento y aglomeración, que facilitan el contagio y la rapidez de dispersión de los bacilos; y, por otra, circunstancias capaces de disminuir la resistencia del organismo frente al bacilo, como tipo de alimentación, vivienda, trabajo, catástrofes sociales, infecciones anergizantes (muy especialmente, SIDA), terapéuticas inmunosupresoras, etc. En la actualidad, para los países que han alcanzado un aceptable desarrollo, la mayoría de los factores sociales influyen poco, mientras que la *quimioterapia constituye el arma más eficaz para la prevención*, siempre que sea administrada correctamente y en los estadios más precoces de la enfermedad.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la tuberculosis era una enfermedad del pasado para países desarrollados, como algunas naciones de Europa Occidental, que podrían alcanzar próximamente la fase de control de la enfermedad con mortalidad inferior al 5% y prevalencia de la infección no superior al 1% a la edad de 14 años. Sin embargo, las cosas no están ocurriendo así en estos países, debido sobre todo a la inmigración procedente de comunidades pobres con elevada prevalencia tuberculosa. Así, algunas áreas de Londres han alcanzado recientemente el nivel de elevada prevalencia con más de 40 notificaciones por 100.000 habitantes. Se calcula que, en los primeros 20 años del siglo XXI, casi 1.000 millones de personas se infectarán por *M. tuberculosis*, 200 millones desarrollarán la enfermedad y 35 millones morirán de tuberculosis a nivel mundial.

La infección VIH representa un factor importantísimo para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa, especialmente en los países con elevada prevalencia de aquella infección (región subsahariana). Tuberculosis e infección VIH constituyen un tándem de influencias mutuas en muchos países en vías de desarrollo, en los que ambas enfermedades se incrementan en estrecha relación.

Se supone que, en los países con elevada incidencia de la enfermedad, aproximadamente un 40% de los casos corresponderán a niños, mientras que, en los países desarrollados con baja incidencia, la tuberculosis infantil constituirá alrededor del 5% del total de casos. En 2003, en Barcelona, el 7% de los casos declarados fueron niños de hasta 14 años de edad. La tuberculosis infantil es muy importante en la epidemiología global de la infección. Por una parte, un niño infectado sugiere fuertemente la existencia de un enfermo bacilífero en su proximidad, que deberá buscarse, detectarse y tratarse. Por otra parte, el diagnóstico de un adulto afecto de tuberculosis llevará a identificar y tratar precozmente a sus contactos, muy especialmente a los niños.

Para valorar la importancia de la tuberculosis en una comunidad, así como la evolución y sus tendencias, se manejan unos parámetros. *Mortalidad*: tasa de muertos por tuberculosis por cada 100.000 habitantes y año. *Letalidad*: porcentaje de enfermos de tuberculosis que fallecen. En España se registra una tendencia claramente descendente de la mortalidad por tuberculosis. *Morbilidad*: número de enfermos de tuberculosis por 100.000 habitantes y año. *Incidencia*: número de casos nuevos por cada 100.000 habitantes año. *Prevalencia*: número total de casos existentes en un año. En los países del oeste de Europa (exceptuando España y Portugal), las tasas son inferiores a 20/100.000, predominando las edades superiores a los 55 años; sin embargo, recientemente se han encontrado tasas de prevalencia muy elevadas en algunas áreas de países desarrollados. En los países del Este dichas tasas son sistemáticamente superiores, y predominan en edades de entre 35 y 54 años. En Europa la situación epidémica en estos momentos es heterogénea; ha mejorado respecto a 1995 en los países del Oeste y se ha incrementado en los del Este (en algunos de ellos las tasas de la enfermedad superan los 50/100.000). En nuestro país, según el Proyecto Multicéntrico de Investigación de la Tuberculosis (PMIT), realizado desde mayo de 1996 a abril de 1997, cubriendo el 67% de la población española, las tasas de incidencia son las que aparecen en el Cuadro 8.2.1 que, como puede observarse, son francamente elevadas. En la Comunidad de Madrid, la prevalencia de tuberculosis respiratoria en 2002 fue de 16,45/100.000 y la de otros tipos de tuberculosis, de 4,07/100.000; en 2003 estas tasas fueron, respectivamente, de 15,30 y 3,67.

En las restantes comunidades autónomas los casos declarados de tuberculosis respiratoria por 100.000 habitantes en el año 2002 fueron: Andalucía 16,48; Aragón 18,79; Asturias 24,36; Baleares 16,36; Canarias 11,81; Cantabria 18,26; Castilla-La Mancha 7,39; Castilla-León 17,63; Cataluña 18,09; Valencia 14,90; Extremadura 11,09; Galicia 38,09; Murcia 15,49; Navarra 13,50; País Vasco 27,05; La Rioja 17,08; Ceuta 18,76; Melilla 25,31.

Tasa de infección: su estudio constituye el índice más representativo del problema epidemiológico de una comunidad. La situación de la infección tuberculosa de una comunidad se valora mediante la "incidencia o tasa anual de infección" y la "prevalencia de la infección". La *incidencia de infección*: es el porcentaje de nuevos infectados anualmente a una determinada edad. Expresa los conversores o virajes de la tuberculina y se calcula practicando pruebas tuberculínicas sobre el mismo grupo de edad. La *prevalencia de infección*: es el porcentaje del total de infectados para cada edad, o bien para el conjunto de la población; expresa las infecciones acumuladas durante los años precedentes.

Cuadro 8.2.1. Tasas de incidencia de todas las formas de tuberculosis (mayo 1996-abril 1997)

Comunidad Autónoma	% Población incluida	Tasa/100.000
Andalucía	41	30,21
Asturias	100	52,56
Castilla-La Mancha	40	16,22
Castilla-León	100	38,75
Cataluña	100	41,35
Valencia	59	27,64
Extremadura	100	30,61
Galicia	35	70,76
La Rioja	100	37,20
Murcia	75	29,02
País Vasco	100	38,97
Ceuta	100	53-50
Melilla	100	60,23
Total	-	38,51

El concepto de *erradicación de la tuberculosis* se refiere, no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino a la extirpación de la infección de una comunidad, cuyo logro se consigue, según Payne, a través de las siguientes fases: 1) superación: menos del 10% de infectados en una población; 2) control: infección de un 5% de la población; 3) eliminación: sólo existe una infección mínima residual; 4) erradicación: no existe enfermedad ni infección, habiéndose extinguido el germen causal. Actualmente varias naciones han alcanzado la fase de superación y se acercan a la de control, Canadá (6%) y EE.UU. (7%), entre otras. En España no hay datos con validez general; referidos a la infancia, se acepta que la prevalencia de la infección sería de un 1% a los 6 años y de un 3,9% a los 14 años.

Riesgo anual de infección (RAI): refleja el porcentaje de la población que será infectada o reinfectada en el transcurso de un año. Se obtiene a partir de la prevalencia, pero resulta más significativo que ella y permite estimar el porvenir de la endemia tuberculosa. Para su determinación se parte de una fórmula compleja, cuya aplicación resulta difícil, por lo que se han confeccionado unas tablas que permiten estimar el RAI a partir de la prevalencia. En la mayoría de los países europeos es inferior al 0,3%, oscilando entre el 0,1 y el 0,01%. En nuestro país se acepta un índice de 0,19 a 0,20. En los países en desarrollo, dadas sus altas tasas de infección, se estima que aumentará cada vez más su diferencia con los países desarrollados. En la era anterior a la quimioterapia, la disminución de la infección en los países desarrollados era de un 4 a 5% anual, lo que constituye la *tasa de extinción natural de la tuberculosis*, que reduce su frecuencia a la mitad cada 15-20 años. En la etapa quimioterápica, la reducción en estos mismos países ha proporcionado un declive del 10 al 20% anual, reduciendo el riesgo de infección a la mitad cada 5-7 años aunque, como se ha dicho, en los últimos años se aprecia un repunte de la tuberculosis en algunos países desarrollados.

Parámetro de contagio: expresa la transmisibilidad de la infección, que determina el número de infectados por cada foco bacilífero. La importancia epidemiológica de este parámetro reside en el hecho de que, para mantener una situación endémica, se precisa que cada foco bacilífero produzca un nuevo caso contagioso, lo que sólo ocurre cuando infecta a 20 personas.

ETIOLOGÍA

Las *micobacterias* son bacilos débilmente grampositivos, ácido-alcohol resistentes, inmóviles, aerobios obligados o microaerófilos, y de crecimiento lento, con un tiempo de generación de 12 a 24 horas. Las *micobacterias patógenas* se han adaptado a distintas especies animales, que actúan como receptores "específicos": el *M. tuberculosis* al hombre, el *M. bovis* a los bóvidos, y el *M. avium* a las aves. Cuando colonizan a una especie distinta pueden producir enfermedad, pero no se transmite a otros individuos de la misma especie. Comparativamente con las saprofitas, las micobacterias patógenas para el hombre son más ácido-alcohol resistentes, crecen más lentamente y son más sensibles a los quimioterápicos antituberculo-

sos. Pueden producir tuberculosis humana, además de *M. tuberculosis*, el *bovis* y el *africanum*. En algunos países, la disminución progresiva de la endemia tuberculosa se acompaña de un incremento de las infecciones por *micobacterias atípicas*, muy extendidas en la naturaleza.

Las micobacterias no tuberculosas se revisan en el capítulo 8.5.

Reservorio y fuentes de infección. Destaca el ser humano, que incluso actúa como tal antes de desarrollar enfermedad clínicamente. También pueden servir distintas especies animales, fundamentalmente el ganado bovino y, de forma mucho menos importante, cerdos, perros, monos, e incluso gatos y cabras. En la actualidad, la principal fuente de infección es el hombre afecto. El ganado vacuno, dada la obligada esterilización de la leche, ha perdido el papel que en su día pudo desempeñar. Cabe señalar que los niños enfermos, al contrario que los adultos, raramente actúan como fuente de infección, debido a los escasos bacilos presentes en sus secreciones respiratorias, así como la poca frecuencia e intensidad de la tos con respecto a los adultos, pero sí son importantes como reservorio de la enfermedad.

Mecanismo de transmisión. El más importante es la *vía aérea interpersonal*: los enfermos con tuberculosis pulmonar y lesiones activas en vías respiratorias producen aerosoles infectantes, sobre todo al toser, y también al hablar, estornudar, cantar o reír. Las gotitas expectoradas pierden parte del agua por evaporación, quedando sus núcleos de 1 a 10 micrones, que son portadores de uno o varios bacilos, y que resultan especialmente contaminantes al ser capaces de permanecer en suspensión en el aire ambiental, dispersándose por toda la habitación. Cuando las gotas tienen un tamaño superior a 10 micrones no suelen ser infectantes, pues rápidamente se sedimentan en el suelo y, aunque antes lleguen a ser inhaladas, quedan detenidas en vías respiratorias altas, siendo eliminadas *in situ* o deglutidas, sin alcanzar los bronquios o alvéolos. Las secreciones contaminadas desecadas en el suelo se han considerado también como fuente discutible de infección, por la posibilidad de su aerosolización, pero de poca importancia epidemiológica. El enfermo más contagioso es el que elimina en sus secreciones gérmenes detectables por baciloscopia y menos si se evidencian mediante cultivos. Cuando 1 mL de esputo contiene de 1.000 a 10.000 bacilos, las posibilidades de obtener resultado positivo con baciloscopia son de un 40 a 50%; estas posibilidades disminuyen rápidamente con concentraciones menores de bacilos, siendo el resultado negativo en alrededor del 95% de los casos.

La transmisión por *vía digestiva* tiene lugar a través de la mucosa gastrointestinal o de los linfáticos faríngeos y se produce por ingestión de leche de vacas tuberculosas, conteniendo millones de bacilos por mililitro. También se han descrito otras posibles y raras formas de transmisión: son la vía cutaneomucosa, en casos de efracciones de piel o penetración a través de mucosas (nasal, oral, conjuntival), así como la parenteral mediante inoculación de material contaminado por inyección o cortes en personal de laboratorio y algunas profesiones. En la tuberculosis urogenital, con eliminación de abundantes bacilos por orina, es posible la transmisión sexual y la respiratoria (al aerosolizarse pequeñas gotas de orina durante la micción). Es conocida la transmisión transplacentaria.

La *vía respiratoria* es, en resumen, el mecanismo de verdadera importancia epidemiológica, dependiendo su efectividad de la infecciosidad de la fuente de contagio, la convivencia íntima y prolongada, superior a 15 días con el enfermo, y un escaso volumen de aire común con la fuente infectante, como ocurre en habitaciones pequeñas.

Para más datos véase el capítulo 8.3.

Huésped. Una serie de factores facilitan la adquisición de la enfermedad tuberculosa: el *factor genético* podría tener una cierta realidad, según estudios efectuados en familias con tuberculosis, gemelos y animales de experimentación, pero es de escasa importancia epidemiológica. También se ha observado una mayor susceptibilidad de *ciertas razas* (judíos) aunque en muchos casos actuarían más que los factores raciales, las características socioeconómicas de un determinado grupo étnico. La *edad* sí es importante: mayor susceptibilidad en los primeros 2 a 4 años, siendo la resistencia mayor durante el resto de la infancia hasta la adolescencia. En la niñez no se encuentran diferencias entre *ambos sexos*; sin embargo, las mujeres son más sensibles durante la adolescencia y

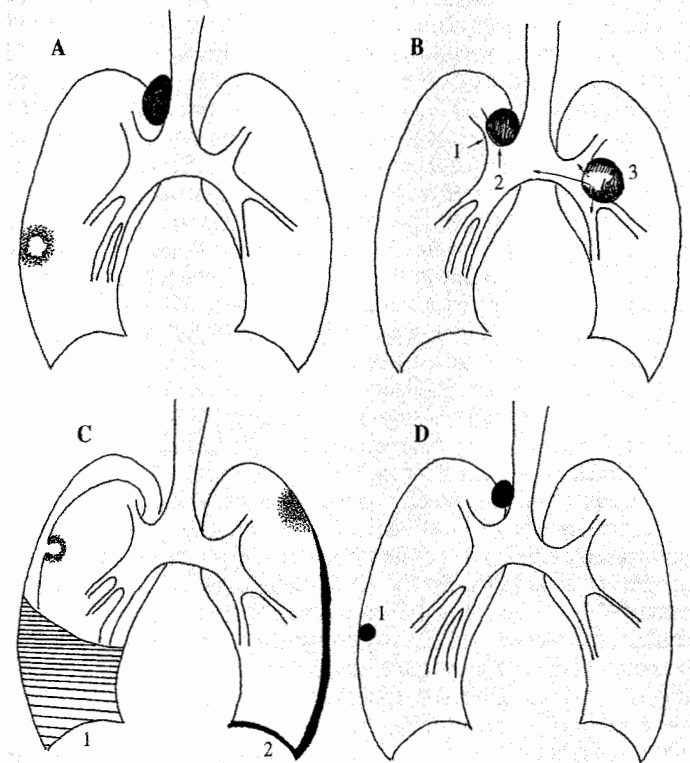


Figura 8.2.1. Evolución de la tuberculosis pulmonar (E. Tardío). A) Cavitación del foco de inoculación (caverna primaria). B) Síndrome adenobronquial: 1. obstrucción; 2. lesión de la pared bronquial; 3. perforación y diseminación broncógena. C) Afectación pleural: 1. empiema, neumotórax; 2. reacción exudativa por proximidad del foco de inoculación. D) Curación por calcificación: 1. del foco; 2. del ganglio.

embarazo. El *bajo nivel social*, hacinamiento, desnutrición y estrés físico y psíquico, favorecen la susceptibilidad a la tuberculosis, así como algunas enfermedades, como diabetes grave, inmunodeficiencias (especialmente el SIDA), procesos anergizantes, neopatías crónicas y ciertas terapéuticas (corticosteroides, inmunosupresores).

PATOGENIA

En la inmensa mayoría de las ocasiones, el bacilo infecta el organismo por vía respiratoria y allí comienzan a desarrollarse las primeras reacciones defensivas al mismo (Fig. 8.2.1). En una primera fase se produce una reacción local inflamatoria inespecífica; seguidamente, y dependiendo de la agresividad del bacilo y de la respuesta inmunológica del huésped, se origina un granuloma, el *tubérculo*, esencialmente constituido por histiocitos, cuyo aspecto recuerda las células epiteliales (células epitelioides), en cuyo citoplasma pueden observarse ocasionalmente bacilos tuberculosos. Periféricamente a este conglomerado histiocitario, y en parte en su interior, se encuentran características células gigantes multinucleadas de Langhans, dispuestas en forma de corona o herradura que, muy frecuentemente, engloban bacilos tuberculosos. Finalmente, y rodeando todo el granuloma, aparece una barrera periférica de fibroblastos y linfocitos. Pasados unos días, la zona central del tubérculo sufre un proceso especial de necrosis (necrosis caseosa), en la que se encuentra un gran número de bacilos en multiplicación. De este modo, el tubérculo “duro” antes descrito, pasa a tubérculo “blando” caseificado. En el *caseum* y en el interior de las células que han fagocitado bacilos, éstos sobreviven y se multiplican, extendiéndose por la vía linfática a los ganglios regionales, hiliares y mediastínicos (Fig. 8.2.2).

El complejo constituido por el foco de inoculación (chancro de inoculación o “chancro de Ghon”), la linfangitis y los ganglios afectados se denomina “*complejo primario*”. Durante el proceso descrito y antes del establecimiento de una adecuada situación defensiva, con frecuencia se

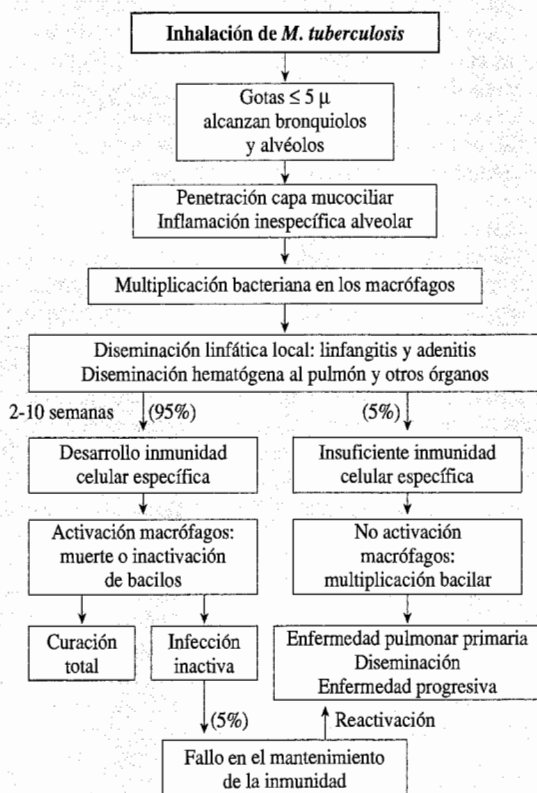


Figura 8.2.2. Patogenia de la tuberculosis.

produce una *diseminación de los bacilos por vía hematogena* que, de esta forma, alcanza órganos muy variados, especialmente pulmón, médula ósea, hígado, bazo y riñón. Los bacilos pueden multiplicarse activamente, sobre todo en ganglios linfáticos, vértices pulmonares, metáfisis ósea y riñón. El tiempo que transcurre entre el comienzo de la infección y el establecimiento de una *inmunidad celular activa específica*, manifestada por una reacción tuberculínica positiva, oscila de 2 a 10 semanas. Una vez adquirida esta situación inmunológica, los linfocitos son capaces de producir linfocinas, que activan a los macrófagos, haciéndoles aptos para destruir los gérmenes intracelulares. Sin embargo, algunos bacilos pueden persistir en estado quiescente, y reactivarse semanas, meses o años después, a favor de alguna depresión inmunológica.

En la mayoría de las ocasiones se produce una *infección sin enfermedad*. En esta situación no existen alteraciones tisulares ni clínicas, siendo el viraje de la prueba tuberculínica lo único que demuestra la existencia de una infección asintomática. De un 8 a un 20% de los casos infectados van a evolucionar hacia *distintas formas de lesiones tuberculosas* de gravedad variable. La primera de ellas se caracteriza por la existencia de un *complejo primario* observable total o parcialmente. En la mayoría de las ocasiones el foco de inoculación es de localización subpleural, por lo que suele acompañarse de una *reacción pleural* más o menos importante; no tiene ubicación preferente en ningún campo pulmonar; generalmente, aunque no siempre, es único y de pequeño tamaño (pocos milímetros de diámetro), y rara vez puede visualizarse. Suelen ser más visibles los ganglios satélites regionales, peribronquiales e hiliares, a partir de los cuales puede difundirse la infección a ganglios más alejados, como los paratraqueales, desde los cuales cabe que alcance los abdominales y cervicales. Estos últimos se infectan con más frecuencia dado que, no sólo mantienen relación directa con los paratraqueales, sino que constituyen el drenaje linfático de la pleura cervical, en cuyas proximidades puede asentar el foco de inoculación. Los *ganglios linfáticos inflamados* aumentados de tamaño pueden producir, a su vez, diversas alteraciones, sobre todo los peribronquiales, paratraqueales y mediastínicos, que tendrán su traducción clínica.

La *evolución de las lesiones* es variable: a) regresión total sin aparentes hallazgos residuales; b) calcificación del foco primario y de los ganglios linfáticos afectados, e incluso de la linfangitis, habiéndose des-

crito algunas veces verdadera osificación; c) fibrosis y retracción de las lesiones pulmonares y ganglionares, con cicatrización segmentaria o lobar y producción de bronquiectasias, que se reinfectan con cierta frecuencia, sobre todo cuando se sitúan en el lóbulo medio (síndrome del lóbulo medio). Una importante complicación del foco pulmonar primario es su aumento de tamaño paulatinamente o a la vez que se va caseificando en su parte central, hasta que el *caseum*, muy rico en bacilos, puede vaciarse en un bronquio, produciéndose una "cavidad primaria" y diseminación bacilar a otras áreas del pulmón. Mucho tiempo después de que se haya resuelto la infección primaria, pueden desarrollarse nuevas lesiones, esta vez en un tejido pulmonar ya inmunológicamente preparado por una infección previa: se trata de *reactivaciones o reinfecciones endógenas* a partir de focos en donde los bacilos habían permanecido quiescentes durante años, constituyendo la tuberculosis postprimaria o crónica, rara en los niños; suele presentarse en infecciones adquiridas después de los 7 años de edad, especialmente durante la pubertad. En el pulmón el punto de partida de estas lesiones puede ser el propio foco primario o pequeños focos pulmonares producidos durante la diseminación hematogena de la primoinfección (focos apicales de Simon o Ashman). Se trata de lesiones más localizadas y con menos facilidad para la diseminación hematogena que las de la primoinfección.

La *tuberculosis miliar* se produce por diseminación linfohematogena, a partir de un foco caseoso abierto a un vaso, generalmente, un ganglio linfático, lo que en los niños ocurre con mayor frecuencia de los 3 a 6 meses después de la primoinfección, pero también en cualquier momento, incluso a partir de lesiones aparentemente curadas y calcificadas: diseminadas en todos los campos pulmonares aparecen pequeñas lesiones granulares (tubérculos), afectándose, además, diversos órganos especialmente hígado, bazo y médula ósea. En la Figura 8.2.2 aparecen esquematizadas las etapas más importantes del mecanismo patogénico de la infección por el bacilo tuberculoso.

La situación clínica respecto a la tuberculosis ofrece las siguientes posibilidades: 0: no existe exposición a la tuberculosis; 1: exposición a la tuberculosis sin evidencia de infección; 2: infección tuberculosa sin enfermedad; 3: enfermedad tuberculosa: pulmonar, pleural, linfática, ósea o articular, diseminada (miliar), meníngea, peritoneal; 4: tuberculosis sin actividad (curada).

CLÍNICA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Infección tuberculosa

Habitualmente sólo se evidencia por el viraje de la prueba tuberculínica. Se denomina también por ello "primoinfección tuberculosa benigna asintomática". Junto a la frecuente forma anterior hay que citar la "primoinfección benigna sintomática", que puede presentar otros síntomas generales o cutáneo-mucosos, pero no lesiones pulmonares evidenciables por la clínica o radiología. En ocasiones puede aparecer un *eritema nudoso* o *confusiforme* a nivel de las crestas tibiales, generalmente, bilateral y con frecuencia simétrico, aunque puede deberse a otras causas. Más rara vez, y también como manifestación del mecanismo inmunológico tuberculoso, se observan en las extremidades lesiones purpúricas o el denominado *eritema indurado de Bazin*. El mismo significado tiene la *queratoconjuntivitis flictenular*, caracterizada por pequeñas vesículas conjuntivales, localizadas preferentemente en las proximidades de la córnea. Lo mismo que el eritema nudoso, no es típica o específica de tuberculosis. Como síntomas generales, el más frecuente es la fiebre (*fiebre de invasión*), que puede asociarse a los síntomas cutaneomucosos, ir aislada o bien acompañada de sintomatología respiratoria inespecífica.

Enfermedad tuberculosa pulmonar

Sin quimioprofilaxis, el 40-50% de los lactantes y el 15% de los niños mayores infectados desarrollarán enfermedad que, en la gran mayoría de los casos, será de localización pulmonar. Pueden diferenciarse varias situaciones en relación con el momento evolutivo del proceso, a su vez dependiente del equilibrio entre capacidad defensiva, agresividad de la infección y fenómenos alérgicos: a) complejo primario en sus fases iniciales: puede tratarse de adenopatía visible radiológicamente; mucho más raro es observar el complejo primario completo, otras veces existe infil-

tración en torno a los elementos del complejo, sobre todo la adenopatía o pleuresía tuberculosa; b) evolución del complejo primario con las siguientes complicaciones: compresión bronquial, que puede tener como consecuencias pulmonares la atelectasia y el enfisema tuberculoso endobronquial; neumonía caseosa, cavitación o bronconeumonía caseosa; pleuresía tuberculosa; eventual afectación de estructuras no respiratorias (esófago, subclavia, frénico, mediastino, pericardio); c) tuberculosis miliar por diseminación linfohematógena; d) tuberculosis crónica o formas posprimarias.

La multiplicidad de formas clínicas, que ha motivado otras numerosas clasificaciones de la tuberculosis se puede entender, recordando con E. Tardío y M. Cruz (1983), que el cuadro sintomatológico depende del mencionado equilibrio entre infección, inmunidad y alergia: en el niño con *inmunidad normal* se daría sólo la infección o bien la *primoinfección sintomática benigna*; en el paciente con predominio de fenómenos hiperérgicos, pero buena capacidad defensiva, destacarán *formas iniciales o evolutivas* del complejo primario no graves, como los infiltrados y pleuritis; si hay una *inmunidad deficiente* cabe pensar en un fallo de los mecanismos defensivos locales, lo que permite la persistencia de la adenopatía y todas sus complicaciones, o bien del chancro de inoculación que se hace dominante y grave, como en la *neumonía caseosa* y tuberculosis cavitaria. Finalmente, el fallo de las defensas generales explicaría la *tuberculosis miliar*.

Fases iniciales del complejo primario. Suele cursar sin manifestaciones clínicas, aunque a veces pueden aparecer síntomas generales, como fiebre, o mejor, febrícula persistente de presentación aislada, ocasionalmente acompañada de cambio de carácter, disminución del rendimiento escolar, anorexia y pérdida de peso. La hipersudoración observada en los adultos no es frecuente en los niños, y tampoco las mialgias; a veces hay artralgias. La tos crónica no aparece en muchas ocasiones, sobre todo en las primeras edades. Generalmente, el único hallazgo es el radiológico con la imagen correspondiente a la *adenopatía*, mientras el chancro de inoculación no suele ser visible y mucho menos la linfangitis. A veces se desarrollan *infiltrados precoces* en torno a las adenopatías y, menos frecuentemente, alrededor del chancro, produciéndose imágenes infiltrativas de límites difusos y evolución tórpida. La auscultación suele aportar pocos datos. La eventual existencia de las manifestaciones inmunoalérgicas antes citadas (eritema nudoso, eritema de Bazin o queratoconjuntivitis flictenular) orientan hacia el establecimiento de una respuesta inmune al bacilo tuberculoso; tanto si se encuentran estos hallazgos como si no, deberá demostrarse la positividad de la prueba tuberculínica. En este período precoz puede producirse *afectación pleural*, originando derrames localizados y a veces generalizados, a partir de una adenopatía o chancro subpleural.

Evolución del complejo primario. La persistencia y progresividad de los fenómenos inflamatorios hacen que la adenopatía y el infiltrado periférico aumenten de tamaño, dando lugar a manifestaciones clínicas cuando llegan a producir compresión de bronquios adyacentes o incluso de la propia tráquea. Se constituye así el *síndrome adenobronquial* caracterizado por tos, frecuentemente irritativa o ferinosa y a veces bitonal, que puede acompañarse de estridor inspiratorio o espiratorio, según la situación de la adenopatía; matidez a la percusión en región paravertebral (grandes adenopatías) y cuando existen infiltrados importantes, broncofonía y pectoriloquia áfona. Con el tiempo, a partir de iniciales fenómenos de peribronquitis, se produce inflamación de la mucosa bronquial, originándose un cuadro de bronquitis crónica con tos irritativa y, raramente, manifestaciones asmátiformes. La luz del bronquio resulta invadida por tejido de granulación o por el propio *caseum* de la adenopatía; cuando llega a perforarse la pared bronquial, como se indicó en la patogenia, puede producirse un mecanismo valvular o bien una obstrucción completa, dando lugar, respectivamente, a *enfisema* (segmentario o lobar) o *atelectasia* (generalmente, segmentaria).

El foco pulmonar primario, en ocasiones, aumenta progresivamente de tamaño, a la vez que se va caseificando en su área central, dando lugar a la *tuberculosis pulmonar primaria progresiva*, que corresponde a la clásica neumonía caseosa: se trata de un cuadro grave, que cursa con gran afectación general, fiebre en agujas, palidez, tos, disnea, aleteo nasal y

quejido espiratorio. Con frecuencia parte del material caseoso se vacía en un bronquio, con producción de *diseminación broncógena*, quedando una o varias cavernas. La diseminación broncógena del *caseum*, tanto si éste procede de una adenopatía que ha perforado la pared bronquial, como de una neumonía caseosa, origina numerosos focos de caseosis, que semejan una bronconeumonía, tanto por las manifestaciones clínicas, como radiológicas, y que suele coincidir con un grave estado general. Como ya se vio en la evolución general de la enfermedad, tanto las lesiones pulmonares, como las ganglionares y bronquiales, pueden evolucionar hacia la *restitutio ad integrum*, fibrosis o calcificación.

En cualquier momento del curso evolutivo de la enfermedad se produce con frecuencia una *pleuritis*, generalmente, *hiperérgica*, por continuidad con los focos inflamatorios y, más raramente, por diseminación hematógena. En la mayoría de las ocasiones se trata de *pleuritis serofibrinosas* y, más rara vez, *secas o purulentas* (empiema tuberculoso), producidas estas últimas por vaciamiento de *caseum* en el espacio pleural o por evolución hacia la caseosis de una tuberculosis pleural. En general, se afecta toda la cavidad, aunque, en ocasiones, se trata de formas localizadas. Las manifestaciones son las propias de las pleuritis de cualquier etiología, revistiendo especial importancia los fenómenos generales en el caso del empiema pleural.

Excepcionalmente se pueden afectar *estructuras distintas a las respiratorias*, dando lugar a manifestaciones diversas, como disfagia por compresión del esófago (síndrome adeno-esofágico), parálisis diafragmática, generalmente izquierda por compresión del frénico (síndrome adeno-frénico), edema del brazo por compresión de la subclavia e incluso mediastinitis y pericarditis por vaciamiento de *caseum* en estas estructuras. Se trata de complicaciones realmente excepcionales.

Tuberculosis miliar. Debe su nombre al aspecto de las lesiones (múltiples tubérculos) que, como granos de mijo, suelen diseminarse por ambos campos pulmonares y muchos otros órganos. Como es sabido, lo habitual es que tenga lugar de 3 a 6 meses después del inicio de la primoinfección. El niño suele presentar un grave estado general, aspecto tóxico, fiebre elevada y manifestaciones de insuficiencia respiratoria, con disnea y cianosis acompañada de tos. Con frecuencia aparece hepato y esplenomegalia y, en muchas menos ocasiones, tubercúlides papulonecroticas en piel. Sin tratamiento, la evolución es, habitualmente, desfavorable. Con adecuada terapéutica se consigue la curación sin secuelas, aunque algunas veces quedan como residuo finas calcificaciones pulmonares. Fisiológicamente es una tuberculosis extrapulmonar (véase cap. 8.3).

Tuberculosis crónica o postprimaria. De mecanismo ya citado, es un cuadro raro en pediatría. Si no se trata, la enfermedad progresa hasta dar lugar a manifestaciones clínicas, generalmente, fiebre, tos, dolor torácico, raramente hemoptisis y, en ocasiones, linfadenopatías supraclaviculares y cervicales.

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

En adultos es, sobre todo, bacteriológico; en niños, epidemiológico e indirecto. En ausencia de cultivo positivo, el dato más importante en un niño es la reciente exposición a un foco de contagio. Además, ofrecen información complementaria la prueba tuberculínica, la radiología y la clínica (Cuadro 8.2.2).

Clínica. En el *examen clínico*, en unas ocasiones predominarán los *síntomas generales*: delgadez, facies especial (hoy es excepcional la facies escrofulosa), eritema nudoso, eritema indurado, púrpura, raras tubercúlides, adenopatías, queratoconjuntivitis o *respiratorios*, dependientes de las lesiones pulmonares, por lo que oscilan desde matidez intensa (pleuritis, neumonía caseosa), hasta percusión y auscultación normales (infiltrados "mudos"), pasando por las formas con auscultación banal (bronquial o signos de consolidación leves). En conjunto, la tuberculosis infantil puede presentarse, ante todo, con un *síndrome respiratorio*: gripal, catarral prolongado, bronquial, neumónico o pleural, o bajo un *síndrome general*: febril, tífico, malnutrición, cutáneo-mucoso, adenopatía, meníngeo y osteoarticular. No hay que olvidar la clínica.

Cuadro 8.2.2. Estudio comparativo de los métodos diagnósticos en la tuberculosis

Métodos	Ventajas	Inconvenientes
Clínica	Rápido	No específico
Radiología	Rápido. Bajo coste	No patognomónica
Microscopía	Rápido	No siempre posible
Prueba tuberculínica	Bajo coste. Rápido	No totalmente específica
Cultivo	Específico	Lento. No siempre posible
PCR	Rápido. Muy específico	Costoso. Poco sensible. Tecnología muy especializada. Detecta enfermedad inactiva
BACTEC® (cultivo radiométrico)	Específico. Rápido	Caro. Radiactivo
Determinación de interferón	Rápido (18 horas)	Variable. No sensible. No específico
Enzimoimmunoanálisis (ELISA)	Rápido. Reproducible. Sensible. Específico	Poco difundido

Fuente: Alcaide J.

Foco de contagio. La búsqueda de un posible foco de contagio es importante en la orientación diagnóstica de la enfermedad. Debe investigarse con especial interés la existencia de un foco *intrafamiliar* en caso de enfermedad de niños pequeños; los niños mayores aumentan sus relaciones y requieren búsquedas más amplias. Son focos de contagio los pacientes que eliminan bacilos en el esputo o en las gotas de Pflügge. Son más peligrosos los enfermos no tratados y que realizan una vida normal. El tratamiento correcto suprime la eliminación bacilar en dos a cuatro semanas. Existen, además, una serie de circunstancias epidemiológicas, así como características del huésped, que ya fueron expuestas.

Hemograma y velocidad de sedimentación globular. El hemograma puede ser normal en un número importante de pacientes (para algunos autores, hasta el 60%). En las primeras fases de la enfermedad puede aparecer leucocitosis discreta con neutrofilia y desviación izquierda. El incremento de la leucocitosis y polinucleosis acompaña, habitualmente, a caseosis importante. La tendencia a la curación se expresa con linfocitosis y monocitosis, existiendo también, en esta circunstancia, eosinofilia. La leucopenia es índice de mala evolución. Habitualmente se encuentra también anemia ferropénica y, como en todas las infecciones de cierta importancia, incremento de la VSG.

Radiografía de tórax. Demuestra, habitualmente, la existencia de infiltrados y adenopatías, en ocasiones calcificadas, y no raramente imágenes de afectación pleural, con derrame más o menos importante, atelectasias o enfisema. También es posible el hallazgo de nódulos apicales o de granulaciones diseminadas. Es rara la existencia de imágenes cavitarias, propias de formas postprimarias de adolescentes, y también la demostración de parálisis diafragmática que, cuando ocurre, como ya se ha expuesto, suele ser izquierda. Algunas de las imágenes radiológicas aparecen en las Figuras 8.2.3 y 8.2.4. La TC y, a veces, la RM permiten completar esta faceta diagnóstica en determinados casos.

Prueba tuberculínica. La tuberculina es un extracto antigénico de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis*. Este primer producto se ha denominado tuberculina antigua. En la actualidad, se emplea un extracto proteico purificado (PPD). El lote PPD RT-23 es el recomendado actualmente por la OMS para su utilización en todo el mundo. Una unidad de PPD (1 UT) equivale a 0,02 microgramos de tuberculina. La técnica más recomendable es la inyección intradérmica (*intradermorreacción de Mantoux*) de tuberculina, en una cantidad que la OMS aconseja sea de 5 U de PPD-S (patrón internacional de tuberculina de Seibert). Al utilizar el lote RT-23 debe tenerse en cuenta que su potencia antigénica es unas tres veces mayor, por lo que deberán inyectarse 2 U. La inyección debe aplicarse en la cara anterior del antebrazo, con aguja de bisel corto, mirando hacia arriba. Dado que se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada,

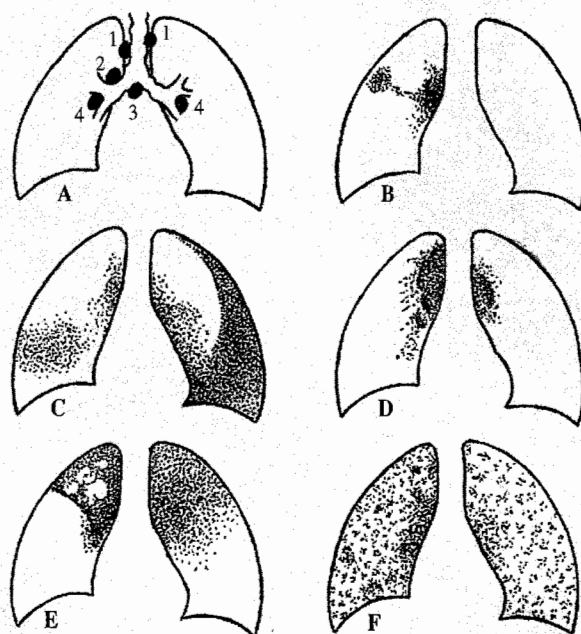


Figura 8.2.3. Esquemas radiológicos en tuberculosis pulmonar. A) Principales grupos ganglionares, traqueobronquiales: 1.- paratraqueales; 2.- traqueo-bronquiales; 3.- de la bifurcación; 4.- hiliares. B) Complejo primario. C) Infiltrado primario y derrame pleural. D) Adenopatías paratraqueales. E) Tbc cavitaria y neumonía tuberculosa. F) Granulía pulmonar (J. Bosch).

la lectura se realizará a las 48-72 horas, debiendo valorarse el diámetro mayor de la induración papular, que corresponde al tamaño del infiltrado linfomonocitario.

Interpretación de los resultados. La interpretación de la prueba es la siguiente: menos de 5 mm: negativa; de 5 a 9 mm, dudosa; de 10 a 14 mm, positiva; de 15 o más mm, hiperérgica. Una induración de 5-9 mm, debe considerarse positiva en lactantes muy pequeños, cuando coexiste con imágenes pulmonares sugestivas de tuberculosis o en un paciente que ha estado en contacto con un caso de enfermedad activa. Debe tenerse en cuenta la existencia de falsos positivos y negativos. *Falsos positivos* pueden ser por transfusión de sangre de un donante tuberculoso positivo, vacunación BCG previa, hipersensibilidad a algún componente del cultivo de los bacilos, infecciones por micobacterias atípicas, efecto *booster* (recuerdo) y sobreinfecciones secundarias. *Falsos negativos* pueden deberse a defectos de técnica o interpretación, aplicación de la prueba antes de que se haya establecido la alergia tuberculínica, coincidencia con enfermedades anergizantes (estrés, sarampión, gripe, parotiditis, varicela, tos ferina) o tratamientos que producen inmunodepresión y reciente administración de vacunas de virus vivos. Las graves formas miliare y la meningitis tuberculosa con frecuencia presentan prueba tuberculínica negativa. El *resultado dudoso* de la prueba tuberculínica obliga a reevaluar nuevamente al enfermo y a repetir la prueba a las 4 ó 6 semanas. En el caso de no resultar positiva, es decir, si persiste siendo dudosa o es negativa, debe pensarse en una infección por micobacterias atípicas y realizar pruebas con sensitinas específicas de las mismas. Entre las dificultades para la correcta interpretación de la prueba tuberculínica destaca la existencia de *vacunación previa con BCG*. En un estudio de la reacción tuberculínica, realizado en niños vacunados con BCG al nacimiento (A. Nogales) se comprobó que los efectos de la vacuna sobre la prueba tuberculínica se hacían sentir hasta los 6 años de vida, de tal modo que podían ser causa de respuestas positivas o dudosas, pero nunca hiperérgicas. Así, una reacción hiperérgica, aun antes de los 6 años, o cualquier tipo de reacción después de los 6 años, no debe atribuirse a la administración neonatal de la BCG.

La prueba tuberculínica puede practicarse también mediante la técnica de la multipuntura (en UK está muy extendida) para la que se utiliza la "pistola" de Heaf (mecanismo que introduce seis finas puntas en la piel del antebrazo a través de una gota de solución de tuberculina previamente depositada en la zona), o el *tine test* en el que se emplea un

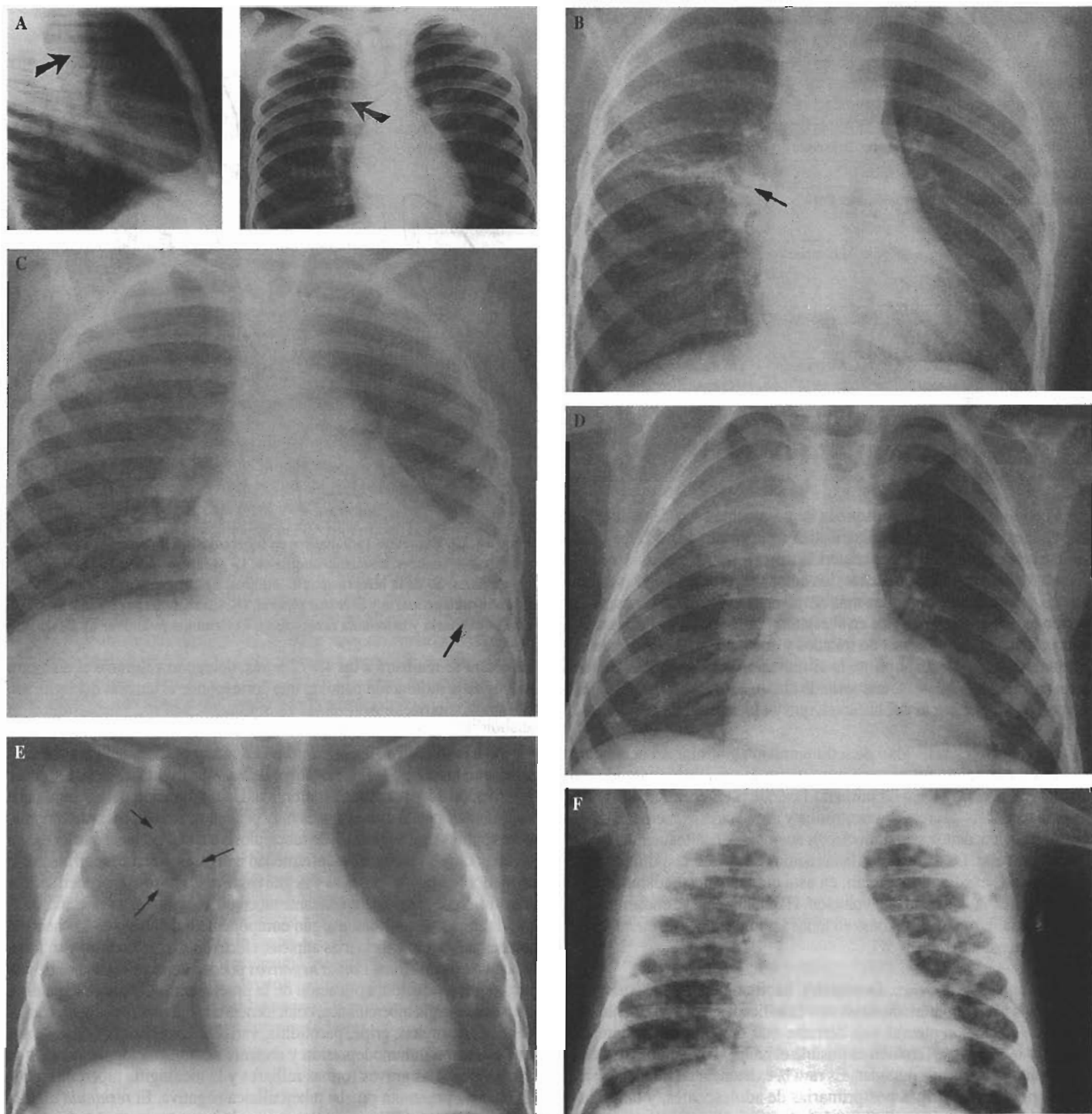


Figura 8.2.4. Ejemplos radiológicos de tuberculosis pulmonar. A) Adenopatía traqueobronquial en proyecciones AP y lateral. B) Infiltración parahiliar derecha. C) Pleuritis serofibrinosa de mediana intensidad. D) Gruesa adenopatía paratraqueal. E) Cavitación primaria en vértice derecho. F) Granulía pulmonar.

mecanismo con cuatro espículas impregnadas de tuberculina. El primero de estos tests se lee a los 5-7 días y el segundo, a los 2-3 días.

Indicaciones de práctica de prueba de la tuberculina. 1) Sospecha clínica de infección; 2) radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar; 3) exposición con tuberculosis activa. Deben realizarse *estudios de sensibilidad tuberculínica anuales* en las siguientes situaciones de riesgo: a) convivientes con adultos afectados de tuberculosis; en menores de 6 años, también, aunque sólo se tratara de contactos esporádicos; b) niños o adolescentes que han nacido en o conviven con adultos procedentes de zonas de alta prevalencia de tuberculosis (importante en la actualidad en relación con la inmigración); c) niños que conviven con adultos con infección VIH; d) niños en situaciones de marginalidad y pobreza; e) niños y adolescentes que viven en instituciones cerradas; f)

niños con posible inmunodepresión por infección VIH, tratados con inmunodepresores, o que padezcan sarcoidosis, linfomas, diabetes, insuficiencia renal crónica, malnutrición.

En países desarrollados no se aconseja practicar la prueba tuberculínica de forma rutinaria. En áreas de elevada prevalencia deberá realizarse esta prueba al comienzo de la edad escolar (5-6 años) y de la adolescencia (11-12 años), e incluso anualmente si existiera elevado riesgo de contagio.

Diagnóstico microbiológico. Tiene por objeto aislar o identificar el bacilo tuberculoso, así como determinar su sensibilidad. En el caso de la infección pulmonar el estudio deberá realizarse con el esputo. En los niños mayores de 8-10 años la expectoración se facilita con la inhalación de aerosoles de solución salina hipertónica caliente. En niños de edades inferiores, difícilmente puede obtenerse esputo; como estos niños degluten las

secreciones, el aspirado gástrico resulta útil para la obtención de las mismas. El lavado debe realizarse a primera hora de la mañana, antes de que el niño comience a tragar saliva activamente y se levante, con lo cual se diluirán las secreciones y se vaciará el contenido gástrico. Es conveniente realizar tres lavados en días sucesivos. También se ha empleado el aspirado bronquial y el cepillado bronquial para obtener secreciones respiratorias, pero son técnicas más complejas y, en conjunto, menos útiles. Las muestras se tiñen con el método de Ziehl-Neelsen o bien con técnicas fluorescentes. La *visualización microscópica directa* precisa de un mínimo de 50.000 bacilos por mililitro, y se presta a errores, porque el jugo gástrico puede contener (aunque raramente) micobacterias atípicas. Con frecuencia es necesario realizar *cultivos*. Los métodos rápidos actuales (cultivo en láminas con medios líquidos, bifásico no radiométrico, radiométrico, lisicentrifugación), no han desplazado por completo a los tradicionales de Löwenstein-Jensen y Middlebrook, que tardan de 3 a 8 semanas en dar el resultado. Una vez seguidos los procedimientos de aislamiento o identificación, debe realizarse el estudio de la sensibilidad a los quimioterápicos antituberculosos. Cuando existe una pleuresía puede realizarse estudio microbiológico en líquido pleural o en biopsia pleural. La punción de médula ósea, si es preciso, es de utilidad para demostrar los casos de diseminación bacilar. Ocasionalmente se ha utilizado también la biopsia pulmonar. En el niño, dada su escasa población bacilífera, el aislamiento del bacilo no es condición *sine qua non* para orientar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, requiriéndose únicamente la presencia de manifestaciones clínicas o radiológicas, junto a una prueba tuberculínica positiva. La *radiometría*, antes señalada, emplea un sustrato de ácidos grasos marcados con ¹⁴C los cuales, al ser metabolizados por las micobacterias, liberan ¹⁴CO₂, que puede ser medido como marcador de crecimiento bacteriano con una relativa precocidad (a los 7-10 días de cultivo).

Diagnóstico serológico. Se puede determinar el *ácido tuberculostearico*, componente de las micobacterias (esputos, LCR, suero). Tiene el grave inconveniente de requerir técnicas complejas (espectrofotometría de masa). Igualmente cabe detectar los ácidos micólicos, perfeccionando la técnica con la cromatografía líquida de alto rendimiento. Las técnicas actuales de genética molecular (PCR y RFLP) consiguen una mayor seguridad diagnóstica y permiten distinguir las distintas cepas, alcanzando una sensibilidad del 100%. No obstante, en la infancia estas técnicas no son rentables desde el punto de vista diagnóstico y no se aconsejan de forma sistemática; quizás sean de más ayuda en las formas extrapulmonares paucibacilares.

Existen diversas técnicas para valorar respuestas inmunes celulares frente a antígenos específicos del *M. tuberculosis*, sin posibilidad de reacciones cruzadas con otros antígenos de BCG o de distintas micobacterias ambientales. Tal es el método ELISPOT para el antígeno ESAT-6 (*early secretory antigen target*) del *M. tuberculosis*, que aún no se aplica en niños.

TRATAMIENTO

Como *normas básicas* se deberá adelantar la necesidad de una terapéutica precoz, prolongada y enérgica, con asociación de dos o más fármacos para evitar resistencias. La instauración de un tratamiento eficaz requiere el conocimiento de las características de las *diferentes poblaciones bacterianas* de las lesiones tuberculosas, que comprenden, según el tipo de lesión, varios tipos (Cuadro 8.2.3): 1) bacilos extracelulares de localización cavitaria, multiplicación permanente y relativamente rápida; se desarrollan en un medio con pH neutro y constituyen la más importante de las poblaciones de bacilos en cada lesión (107-109); 2) bacilos extracelulares situados en el caseum, de multiplicación sólo esporádica u ocasional y número pequeño (102 a 105); 3) población intracelular, con desarrollo muy lento en el interior de los macrófagos, a pH ácido y también en pequeña cantidad (inferior a 105); 4) población persistente, quiescente o en bacteriostasis prolongada, constituida por bacilos de los grupos 2 y 3 que no se multiplican, no pueden ser erradicados por los fármacos y cuya supervivencia depende de la capacidad defensiva del organismo. Por otra parte, hay que considerar la *aparición de resistencias* frente a los diferentes quimioterápicos de forma espontánea y a ritmos distintos. Así, se encuentran bacilos resistentes a la monoterapia en una proporción apro-

Cuadro 8.2.3. Población bacilar según el tipo de lesión

Infección subclínica	< 102
Lesiones nodulares	102-103
Masa caseosa sólida	≥ 105
Piel, ganglios, pleura, meninges	102-105
Lesión genitourinaria	105
Lesión osteoarticular	106-108
Tuberculosis cavitaria (BK +)	107-109
Tuberculosis BK - iC +	102-104

Fuente: Alcaide J et al. 1997.

Cuadro 8.2.4. Características de los fármacos antituberculosos

Fármaco	Tasa de mutación ¹	Potencia terapéutica ²	Margen terapéutico ³	Toxicidad ⁴
Rifampicina	1/108	100	2-3	Baja
Isoniazida	1/106	100	3-4	Baja
Pirazinamida	1/103	5-10	1-2	Baja
Etambutol	1/106	3-4	1-2	Baja
Estreptomina	1/106	30	1	Media

¹Número de bacilos de las lesiones a partir del cual surgen mutantes resistentes al fármaco.

²Relación entre concentración sanguínea del fármaco y su concentración inhibitoria mínima *in vitro*.

³Relación entre la dosis tóxica y la dosis útil.

⁴Valoración global de sus efectos adversos.

Fuente: Alcaide J.

ximada de 1/105-106, a dos fármacos en la de 1/1.010-1.012, y a tres fármacos en proporción de 1/1.015 o inferior. Las triples e incluso las dobles resistencias, prácticamente no se producen en la clínica.

Fármacos antituberculosos. Los empleados en la actualidad pueden agruparse de formas distintas: a) según características y procedencia: *antibióticos*: estreptomina, rifampicina, kanamicina, viomicina, capreomicina y cicloserina. *Quimioterápicos* de síntesis: isoniazida, pirazinamida, PAS, etambutol, etionamida, protionamida y tioacetona; b) por la prelación de su empleo: de *primera línea* bactericidas: isoniazida, rifampicina, estreptomina, pirazinamida y etambutol. De *segunda línea*: PAS, kanamicina, amikacina, viomicina, capreomicina, cicloserina, etionamida, protionamida y tioacetona. En algunas revisiones se considera de segunda línea al etambutol; c) por el efecto sobre las distintas poblaciones de bacilos: activos sobre bacilos extracelulares de multiplicación permanente: isoniazida, rifampicina y estreptomina; eficaces sobre bacilos extracelulares de focos caseosos: rifampicina fundamentalmente e isoniazida, de efecto dudoso; útiles contra bacilos intracelulares: pirazinamida y, con mucha menor eficacia, isoniazida y rifampicina; d) según el efecto esterilizante: máximo en rifampicina y pirazinamida, seguidas de isoniazida. El resto de los fármacos posee dudoso o nulo efecto esterilizante. Los Cuadros 8.2.4 y 8.2.5 muestran las principales características de los fármacos antituberculosos y sus efectos secundarios.

Los regímenes terapéuticos deben poseer una alta eficacia, junto a la menor toxicidad posible e incluir inicialmente, como mínimo, dos fármacos, para evitar la selección de mutantes resistentes a cada uno de ellos. La eficacia se resume en el efecto bactericida y la capacidad de lograr una rápida esterilización, evitando a la vez el desarrollo de resistencias.

Pauta terapéutica

No existe unanimidad total de criterio entre las recomendaciones de las diferentes sociedades especializadas y las de la propia OMS. Sin embargo, justo es reconocer que son muy similares. El tratamiento que suele aconsejarse en la tuberculosis pulmonar consta de un período de iniciación de 2 meses, que asocia 3 ó 4 fármacos para actuar agresivamente y disminuir la población bacilar de la forma más rápida posible, evitando la selección de cepas resistentes, y un período de continuación de 4 meses, con dos fármacos. De este modo, el tiempo total de tratamiento será de 6 meses.

Cuadro 8.2.5. Reacciones adversas de los fármacos antituberculosos

Isoniazida	Hepatitis Neuropatías periférica y central Lesiones cutáneas. Reacción de hipersensibilidad Pelagra. Pseudolupus Anemia hemolítica Gastritis Artralgias
Rifampicina	Colestasis hepática. Hepatitis. Gastritis Reacciones cutáneas Púrpura trombocitopénica. Anemia hemolítica Síndrome pseudogripal Insuficiencia renal aguda Choque. Disnea
Pirazinamida	Hepatitis. Artralgias Fotosensibilidad Trastornos gastrointestinales Hiperuricemia asintomática. Dificultad en el control de la diabetes
Estreptomicona	Trastornos vestibulares. Ototoxicidad Nefrotoxicidad Parestesia peribucal. Reacción de hipersensibilidad Bloqueo neuromuscular Anemia aplásica, agranulocitosis Teratogénesis
Etambutol	Neuritis óptica

La OMS aconseja utilizar en los 2 primeros meses isoniazida, rifampicina y pirazinamida, administradas diariamente. En casos con aislamiento del bacilo añade etambutol. En el segundo período, de 4 meses, indica isoniazida y rifampicina administradas, bien diariamente, bien tres días a la semana. La AAP utiliza en los 2 meses de iniciación los tres fármacos propuestos de forma sistemática (isoniazida, rifampicina y pirazinamida), y solamente en casos de resistencia aconseja añadir etambutol o estreptomicona. En los 4 últimos meses indica isoniazida y rifampicina que pueden administrarse dos veces por semana. El Comité de Tuberculosis de la Sociedad Torácica Británica aconseja exactamente esta pauta, pero la administración de los fármacos en el segundo período es de tres veces por semana.

Para conseguir la máxima eficacia del tratamiento resulta esencial el cumplimiento exacto de la pauta, según se ha indicado. Por ello el *tratamiento directamente observado* (DOT) es una buena técnica para aquellos casos en los que se duda que vayan a seguir las indicaciones.

Dosificación. En el Cuadro 8.2.6 se detalla la dosificación de los diferentes fármacos según se usen en pauta continua o discontinua. Los tuberculostáticos deben administrarse en dosis única matinal, antes del desayuno y, simultáneamente, para que coincidan en el tiempo los máximos efectos inhibitorios de cada uno de ellos. La isoniazida puede provocar deficiencias de piridoxina al aumentar su eliminación urinaria. Sin embargo, esta vitamina disminuye la eficacia de la isoniazida, por lo que sólo se aconseja un suplemento en niños malnutridos y RN. Los *efectos secundarios* se adelantaron en el Cuadro 8.2.5.

En los niños con infección VIH diagnosticados de infección tuberculosa, si no están recibiendo antirretrovirales, se iniciará inmediatamente la terapia antituberculosa, esperando 6-8 semanas para introducir aque-

llos si fuera necesario. En el caso de que ya estuviera recibiendo antirretrovirales, deberá tenerse en cuenta que la rifampicina puede afectar el metabolismo de algunos de ellos, por lo que podría ser sustituida por rifabutina (aunque existe escasa experiencia en niños) si no fuera posible suspender la terapia antirretroviral.

En los infectados por VIH la fase de inducción de 2 meses se realizará con cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicona) administradas diariamente. En la fase de mantenimiento puede administrarse la pauta intermitente, pero siempre de tres días por semana. El total del tratamiento será de 9 meses.

Corticosteroides. A la dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona, durante unas dos semanas o más según la respuesta clínica, pueden utilizarse en algunas formas graves, como lesiones endobronquiales obstructivas, adenopatías persistentes, pleuritis rebelde, tuberculosis miliar y grave afectación del estado general con fiebre alta e hipoxemia; la supresión será lenta para evitar el efecto rebote, muy frecuente en la pleuritis.

Técnicas quirúrgicas. Se utilizan en algunas situaciones concretas, como estenosis bronquiales, graves compresiones traqueobronquiales, adenopatías, pleuritis supuradas o con importante exudación.

Alimentación. Debe ser equilibrada y adecuada para la edad, no requiriéndose dietas especiales como en tiempos pasados.

Revisiones periódicas. Serán clínicas, radiológicas y analíticas, pudiendo determinarse metabolitos de isoniazida en orina como comprobantes de una correcta terapéutica, y no olvidar que la rifampicina colorea de rojo la orina. Determinaciones de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina deben realizarse mensualmente durante los tres o cuatro primeros meses de tratamiento y, de forma espaciada, después. Unos valores elevados de transaminasas pueden aconsejar la modificación del tratamiento. El niño se seguirá controlando estrechamente durante el año siguiente a la terminación del tratamiento, porque durante este período pueden producirse las recidivas.

PROFILAXIS

Profilaxis de exposición. En tiempos pasados fue de gran importancia; actualmente el *aislamiento* de los enfermos ya no supone, ni mucho menos, la medida necesaria para cortar la cadena epidemiológica, puesto que el enfermo deja de ser contagioso entre las dos y cuatro semanas de instaurar el tratamiento correcto. El problema suele radicar en grupos de población que no hacen el tratamiento o lo realizan mal, por lo que se preconiza una terapéutica dirigida (DOT), asistiendo dos días a la semana a la clínica para recibir la medicación. Junto a ello hay que subrayar la importancia del diagnóstico precoz, la investigación de la fuente de contagio y la declaración obligatoria a las autoridades sanitarias.

Profilaxis de disposición. De gran interés en la actualidad, la forma *directa* se basa en el diagnóstico precoz y la rápida instauración de una correcta terapéutica, que impida la posibilidad de contagio. La forma *indirecta* puede realizarse a través de dos medidas: quimioprofilaxis y vacunación BCG.

Cuadro 8.2.6. Dosificación de fármacos antituberculosos (mg/kg)

	OMS		Acad. Amer. Pediatría		Soc. Torac. Brit	
	Diaria	Intermitente (3 veces/semana)	Diaria	Intermitente (2 veces/semana)	Diaria	Intermitente (3 veces/semana)
Isoniazida	5	10	10-15	20-30	5-10	15
Rifampicina	10	10	10-20	10-20	10	15
Pirazinamida	25	35	50	50	35	50
Etambutol	15	30	50	50	15	30
Estreptomicona	20-25 mg/kg					
Etionamida	15-20 mg/kg					
Cicloserina	10-20 mg/kg					

Quimioprofilaxis. Consiste en la administración de isoniazida; puede realizarse en dos circunstancias: en caso de *alto riesgo de contagio*, y en niños aparentemente sanos con una prueba tuberculínica positiva (*infección sin enfermedad o tuberculosis latente*). Para más datos, véase el capítulo 5.3.

Vacunación BCG. Controvertida en los países sanitariamente avanzados, se sigue utilizando ampliamente en otros y en las naciones en desarrollo. Las críticas a esta vacuna se basan en que inhabilita la prueba tuberculínica, con lo que se dificulta la detección de los niños infectados, produce algunas complicaciones y su eficacia sigue discutida: en el mejor de los casos produce una primoinfección artificial controlable y benigna, gracias al bacilo biliado de Calmette-Guérin (BCG), que proporciona protección transitoria. Se administra por vía intradérmica y sus complicaciones son raras. El chancro de inoculación o reacción granulomatosa local se resuelve en un tiempo variable de días o meses, dejando una cicatriz excavada. Ocasionalmente puede acompañarse de adenopatía satélite, más en RN (0,2-0,5%) que en niños mayorcitos (0,005-0,01%). Como complicaciones graves más raras se han descrito osteítis y diseminación de la vacuna en situaciones de inmunodepresión. La administración sistemática de esta vacuna a la población, así como la edad a la que debe ser realizada, dependen de la situación epidemiológica (véase cap. 5.3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcaide J, Altet MN. Interferencias de la campaña de vacunación de BCG en España en los cribados actuales con la prueba tuberculínica. *Vacunas* 2002; 3: 54-9.

- Alejo A, Romero J, Mellado MJ et al. Tuberculosis latente. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 414-5.
- Álvarez Martín T et al. Características clínicas y radiológicas de la tuberculosis pulmonar primaria en el adolescente. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 15-9.
- Baquero F, García Miguel MJ. Tuberculosis. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en pediatría. *Bol Pediatr* 2002; 42: 131-87.
- Donald FR. Childhood tuberculosis: out of control? *Curr Opin Pediatr* 2002; 8: 178-82.
- Dye C, Wait CJ, Bleed D. Low access to a highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. *Bull OMS* 2002; 80: 437-44.
- Iseman MD. A clinicians guide to tuberculosis. Filadelfia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2000.
- Marais BJ, Gie RP, Obihara CC et al. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1162-5.
- Nogales A. Infecciones por micobacterias. Tuberculosis. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 474 (con citas bibliográficas de años previos).
- Nogales A. Infecciones por micobacterias. Tuberculosis. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 237.
- Nogales MC et al. Valoración de las muestras de jugo gástrico en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar infantil. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 115-7.
- Rieder HL et al. Tuberculosis en la infancia. Vevey: Nestlé Nutrition Services, 1997.
- Shingadia D, Noelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-32.
- Tardío E. Tuberculosis pulmonar. En: Brines J. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica Pediátrica (M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2000.

8.3 Tuberculosis extrapulmonar

J. Alcaide-Megías (†), M.N. Altet-Gómez

La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa y necrosante, de evolución generalmente crónica, causada por los bacilos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que presenta diversas manifestaciones clínicas, dependientes del o de los órganos afectados.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

La frecuencia relativa de las localizaciones extrapulmonares de la tuberculosis varía según la raza y la situación epidemiológica, pues las formas extrapulmonares no responden tampoco a las medidas de prevención como lo hacen las formas pulmonares. En España se sabe que se ha incrementado como consecuencia de la coinfección con el VIH, constituyendo casi el 30% de los casos de enfermedad. El estudio PMIT del año 1997 en el 60% de la población española, detectó a 9.933 enfermos, tasa de 38,51 por 100.000, con las siguientes localizaciones: pulmonar, 69,7%, pleural, 11,8%, linfática, 8,8%, diseminada, 6,6%, genitourinaria, 3,2%, SNC/meningea, 2%, osteoarticular, 1,7%, laríngea, 0,4% y otras, 1,9%, no constaba, 0,5%, con un índice de tuberculosis asociada al SIDA del 17,7%. La inmigración creciente desde países en desarrollo, posiblemente aumentará la incidencia de tuberculosis extrapulmonar.

Por lo común, el bacilo tuberculoso entra al cuerpo por los pulmones (véase cap. 8.2). Los bacilos inhalados se encuentran con tres tipos de células que se oponen a la infección: los macrófagos alveolares (MA), las células *natural killer* (NK) en los alvéolos y los linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$) en el parénquima pulmonar. Pero los bacilos tienen

capacidad para oponerse a las acciones de estas células, incluso se desarrollan en el interior de los MA, que acaban siendo destruidos y los bacilos liberados al torrente linfático, que los lleva a los ganglios regionales y, después, al torrente sanguíneo, con lo que se diseminan por todo el organismo, anidando en los órganos y tejidos. Si el huésped no había tenido contacto con el bacilo, ocurre la primoinfección tuberculosa que, en el 90% de los casos, es inaparente o con escasos síntomas inespecíficos, el 5% de los infectados desarrollan una enfermedad aparente en los 5 primeros años tras la infección, la tuberculosis primaria y el otro 5%, la desarrolla en el transcurso de la vida. La primoinfección tuberculosa se detecta por la conversión o positivización de la prueba de tuberculina (PT) y supone un buen estado inmunitario frente a infecciones posteriores, pero que no siempre las evita, de modo que infecciones repetidas o muy virulentas pueden llegar a romper el equilibrio existente entre los bacilos y la inmunidad del huésped, ocurriendo la tuberculosis por reinfección exógena, aunque parece que el mecanismo patogénico más frecuente es la reactivación endógena por pérdida de la eficacia de la inmunidad celular del huésped.

CLÍNICA GENERAL

Se puede distinguir entre síntomas y signos generales y los del órgano afectado. Los generales pueden ser:

Síndrome de impregnación bacilar. Irritabilidad, cambios de carácter, astenia, anorexia, adelgazamiento, dolores articulares, palidez, sudoración nocturna.

Síndrome febril variable. Febrícula inconstante, fiebre alta o moderada, continua, discontinua, intermitente, de predominio vespertino. La tuberculosis es causa de fiebre de origen desconocido (véase cap. 5.1).

Síndrome de hipersensibilidad a tuberculoproteínas

Eritema nodoso. Es una manifestación precoz de la primoinfección. Son nódulos dérmicos ubicados en las zonas de extensión de los miembros, sobre todo en las crestas tibiales, con frecuencia bilaterales y dolo-

rosos. Aparecen y evolucionan como un hematoma postcontusional, por eso se le denomina también eritema contusifor-me. Su etiología es diversa.

Queratoconjuntivitis flictenular: También de etiología variada y poco frecuente. En la conjuntiva o en la córnea aparecen flictenas, únicas o múltiples, de color amarillento, rodeadas de una zona congestiva, que se pueden ulcerar. No son dolorosas, pero causan fotofobia intensa, lagrimeo continuo y blefarospasmos (véase más adelante).

Signos de afectación de los diferentes aparatos. Se expondrán al tratar las formas clínicas de la tuberculosis extrapulmonar.

BASES DEL DIAGNÓSTICO

La certeza se consigue con el aislamiento y la tipificación del bacilo en una muestra clínica o tejido orgánico. También se admite que la presencia de bacilos ácidos alcohol resistentes (BAAR) o la demostración de lesiones anatomopatológicas compatibles, confirman el diagnóstico con una especificidad próxima al 100 por ciento. En la tuberculosis extrapulmonar, como frecuentemente se trata de lesiones con baja población bacilar que asientan en órganos relativamente inaccesibles, el aislamiento del bacilo es difícil, siendo frecuente que se recurra a procedimientos invasivos y al diagnóstico anatomopatológico. La PCR se ha mostrado muy eficaz en el diagnóstico de estas formas paucibacilares de la tuberculosis. La determinación de la enzima adenosindeaminasa (ADA) es muy útil en el diagnóstico de la tuberculosis de las serosas.

A medida que desciende la endemia tuberculosa en una comunidad, la prueba tuberculínica (PT) adquiere más valor en el diagnóstico de la infección tuberculosa y como ayuda en la sospecha diagnóstica de las formas de tuberculosis primaria y de las extrapulmonares. Pero la PT tiene una baja sensibilidad y especificidad, puesto que el reactivo, el PPD, contiene antígenos de todas las especies del género *Mycobacterium* y puede producir reacciones cruzadas en niños vacunados con BCG o infectados por micobacterias no tuberculosas (MNT). Además, la PT puede ser negativa en enfermos en período prealérgico y en pacientes con depresión inmunitaria. Se conoce que, globalmente, un 22% de niños enfermos tienen la PT negativa: un 40% de los casos de meningitis y pleuritis y un 6-9% de los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Recientemente se han aislado antígenos específicos del *M. tuberculosis complex*, como las proteínas ESAT 6 y la CFP10, lo que permitirá discernir entre personas infectadas y vacunadas con BCG.

La radiología en tuberculosis es muy sensible pero poco específica. No hay ninguna imagen radiológica patognomónica de tuberculosis, aunque hay muchas sugerentes de tuberculosis. La TC es más efectiva, pues detecta menores diferencias en la densidad de los rayos X que la radiografía convencional. Aún es más efectiva la RM, aunque tampoco se han descrito imágenes específicas.

FORMAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Tuberculosis congénita

Es poco frecuente, aunque se ha considerado una enfermedad emergente, como consecuencia de la epidemia VIH. Se debe sospechar en las siguientes circunstancias: aparición durante el período neonatal de una neumonía de evolución tórpida con deterioro del cuadro clínico y radiológico. Si la madre ha sido diagnosticada de tuberculosis en el pasado o durante el embarazo. Cuando existe una linfocitosis en LCR en ausencia de un patógeno bacteriano identificado en el cultivo. Para considerar una tuberculosis del RN como congénita debe existir uno de los siguientes criterios: lesiones tuberculosas en la primera semana de vida. Complejo primario hepático o granulomas hepáticos caseificantes. Tuberculosis del tracto genital materno. Descartar la posibilidad de transmisión postnatal de tuberculosis con búsqueda del posible caso índice entre las personas del entorno, especialmente lesiones en el tracto genital de la madre. El bacilo debe ser buscado en el aspirado de la orofaringe, del conducto auditivo externo y del jugo gástrico del RN.

Tuberculosis miliar o diseminada

Existe afectación simultánea del pulmón y de uno o varios órganos. Es consecutiva a la erosión de un vaso sanguíneo y el vertido a él del caseum de una lesión. Cuando se erosiona una arteriola pulmonar, los bacilos pueden quedar atrapados en los capilares pulmonares, produciendo una siembra localizada en el pulmón (granuloma) pero, si ocurre en una vena pulmonar, causa una diseminación sistémica, sobre todo en pulmones, hígado, bazo, riñones, médula ósea y cápsulas suprarrenales.

La *sintomatología* más frecuente es fiebre, con frecuencia de tipo séptico, afectación del estado general, pérdida de peso, postración, caquexia terminal, tos irritativa (la disnea grave y progresiva es propia de la fase terminal), hepatoesplenomegalia y, con frecuencia, presencia de tubérculos coroides en el fondo de ojo. La PT es negativa en la mitad de los casos. Los exámenes de laboratorio habituales son inespecíficos, hasta en el 20% de los casos se han descrito manifestaciones de coagulación intravascular diseminada. Las enzimas hepáticas y las fosfatasa alcalinas suelen estar elevadas, sugiriendo una colostasis. El aislamiento del bacilo se puede conseguir en el esputo, contenido gástrico, orina, médula ósea, líquido cefalorraquídeo y sangre. A veces hay que recurrir a la fibrobroncoscopia para aspirado y lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. El estudio anatomopatológico en biopsias (pulmonares, del hígado, bazo, médula ósea) permite la demostración de granulomas, sobre todo si están caseificados o contienen BAAR.

El *tratamiento* debe comprender una fase inicial de 2 meses con 4 fármacos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E) o estreptomina (S), seguida de una fase de mantenimiento con R + H, utilizando la vía parenteral o sonda nasogástrica si el estado del enfermo lo requiere. Se recomienda que en niños menores de 5 años y enfermos con SIDA asociado, la duración total del tratamiento sea un año y, en el resto de los enfermos, 9 meses. Los corticoides están indicados en la fase inicial de la enfermedad y cuando exista riesgo para la vida.

Tuberculosis del sistema nervioso central

Meningitis tuberculosa (MT). Es consecuencia de la diseminación hematogénica. Lo común es la participación de las meninges y el síndrome meníngeo es lo que predomina, por lo que se habla de MT, aunque siempre se trate de un meningoencefalitis. El síndrome meníngeo es la respuesta inflamatoria de las células leptomeníngeas y del espacio subaracnoideo ante numerosas agresiones. Además, existe una vasculitis de las grandes arterias cerebrales de la base del cráneo, con estenosis de las mismas y, en consecuencia, áreas de isquemia e infarto cerebral. También se afectan las venas corticales y los senos venosos, produciendo flebitis intracraneales, que pueden desencadenar infartos y/o hemorragias corticales. La MT produce un exudado espeso, gelatinoso, en la base del cerebro, interfiriendo con la circulación del LCR, produciendo hidrocefalia y parálisis de los nervios craneales. Son frecuentes los tuberculomas, que actúan como lesiones de espacio, pero son raros los abscesos tuberculosos cerebrales y el compromiso de la médula espinal.

La MT es una enfermedad rara en los países desarrollados, que se presenta en personas pobres o marginadas, de preferencia en adultos. En España, desde el año 2000, la incidencia se mantiene estabilizada, con unos 125 casos, que afectan principalmente a adultos jóvenes, de 25 a 34 años, y a niños de 0 a 4 años.

Clínica. Al principio es insidiosa e inespecífica, con manifestaciones sistémicas; puede presentar trastornos del carácter, incapacidad para comprender y pronto se instauran los síntomas meníngeos. En una segunda etapa aparecen los signos neurológicos y los de hipertensión endocraneal, y también confusión y obnubilación. En la última etapa, el paciente presenta estupor, delirio o coma, hemiplejía o paraplejía y afectación de pares craneales. La enfermedad evoluciona en varias semanas. Frecuentemente hay otras manifestaciones de tuberculosis en el pulmón, en los ganglios linfáticos periféricos o en el fondo de ojo: siembra de pequeños tubérculos, de color blanco grisáceo a nivel de la coroides (*tubérculos coroides*) propios de la tuberculosis miliar y, además, puede detectarse el edema de papila como signo de la hipertensión endocraneal.

Diagnóstico. Obliga al estudio radiológico del tórax buscando el patrón miliar u otras imágenes de tuberculosis y a realizar la PT, que es

positiva en un 50% de los pacientes, en cuyo caso tiene gran valor diagnóstico. El LCR es transparente, ligeramente opalescente o xantocrómico, con un aumento de la presión, de las proteínas por encima de 50 mg/mL, y de la celularidad, que raramente llega a 1.000/mm³ que, en los primeros días son polimorfonucleares y, después, mononucleares, en tanto que la glucosa suele estar por debajo de 0,5 mg/dL y los cloruros, bajo 100 mEq/L. Una cifra de ADA alta, superior a 45-50 U, en LCR tiene un importante valor diagnóstico. La TC del cráneo muestra frecuentemente dilatación de los ventrículos (hidrocefalia), lesiones focales, engrosamientos meníngeos y la presencia o ausencia de tuberculomas intracerebrales; es muy útil para evaluar la respuesta al tratamiento con la monitorización de la hipertensión endocraneal. La RM permite estudiar mejor la base del cerebro, delimitar los infartos localizados, las regiones engrosadas de las meninges y apreciar la obstrucción de la circulación del LCR, con lo que se puede valorar la respuesta al tratamiento.

En el LCR existen pocos bacilos de Koch, necesiéndose concentrar los bacilos por centrifugación o estudiar el retículo, que suele formar tras varias horas de reposo del LCR. El cultivo es positivo en el 80% de los casos, pero la demora temporal que supone el cultivo tradicional lo convierte en inútil, debiéndose practicar los cultivos en medios líquidos, aunque no permite identificar el bacilo ni practicar antibiograma. La PCR tiene gran utilidad. La detección de antígenos o anticuerpos específicos, o de componentes del bacilo tuberculoso en LCR, son técnicas muy prometedoras que pueden permitir obtener un diagnóstico precoz.

Tratamiento. La MT se trata con cuatro fármacos inicialmente, continuando con R + H hasta cumplir 9 a 12 meses de tratamiento, por vía oral y, si esto no es posible, por vía intravenosa, parenteral o por sonda nasogástrica. La dosis de isoniazida será 10 mg/kg, y la de rifampicina, 15 mg/kg, para alcanzar mayores concentraciones en LCR. Los corticoides están indicados al principio del tratamiento durante varias semanas. Se ensaya el uso de tuberculina intratecal, pues la sobrecarga de antígenos que supone pudiera modificar y disminuir la respuesta inmunitaria de las serosas. La hidrocefalia interna mejora con diuréticos y corticoides, a veces asociados con la colocación de una derivación ventriculoauricular o ventriculoperitoneal.

Tuberculoma cerebral. Produce síntomas focales de una masa intracaneana o signos de hipertensión endocraneal. Se evidencia con el TC como una masa rodeada de una densidad en anillo y el diagnóstico etiológico se consigue con la biopsia tras punción aspirativa o durante el acto quirúrgico. Responde bien a la *quimioterapia habitual* a la que debe agregarse corticoesteroides si existe hipertensión endocraneal. Excepcionalmente se requiere extirpación quirúrgica.

Tuberculosis de las vías respiratorias superiores

Son poco frecuentes en la infancia, la tuberculosis de la epiglotis, faringe, amígdalas, lengua y mucosa oral. Son debidas al contacto de las mucosas con esputos cargados de bacilos.

Laringitis tuberculosa. Se acompaña de cavernas en los pulmones y de lesiones endobronquiales y gastrointestinales. La clínica es la de la tuberculosis pulmonar cuya tos se modifica notablemente en el transcurso de semanas, apareciendo disfonía y disfagia. Para el diagnóstico es muy útil el estudio radiológico del tórax y la laringoscopia. La RM y la TC muestran una afectación difusa bilateral de la laringe y tejidos próximos. Es común encontrar ganglios linfáticos aumentados de volumen en las cadenas yugular interna y espinal accesoria, que en la TC se manifiestan con una zona central de menor densidad rodeada por un halo periférico de reforzamiento. El *tratamiento* es el habitual. Los corticoesteroides pueden estar indicados en pacientes con dificultades para la ingestión. La pleuritis y adenopatías intratorácicas pueden causar *parálisis de las cuerdas vocales* por lesión del nervio recurrente.

Tuberculosis ótica. Puede deberse a la aspiración de líquido amniótico infectado, o bien a la ingestión y regurgitación de materiales infectados como la leche. Sin embargo, casi siempre es secundaria a la expectoración de material de lesiones pulmonar y su entrada hacia la nasofaringe o por diseminación hematogena. Se puede acompañar de linfadenopa-

tía preauricular o parálisis del nervio facial. El tímpano se engruesa y se perfora, los huesos se destruyen y aparece un derrame purulento. La afección del periostio se desarrolla secundariamente y es seguida por necrosis ósea. En el adulto el laberinto es lo que se afecta con mayor frecuencia, en cambio en el niño son más frecuentes la parálisis facial y la meningitis. La pérdida auditiva es común. La *tríada sintomática* es otorrea profusa, indolora y pérdida de audición. La PT puede ser negativa. El diagnóstico se hace con el cultivo o la PCR de *M. tuberculosis* en el material de secreción ótica. El estudio histopatológico del tejido y la prueba ex juvantibus apoyan el diagnóstico. Es aceptable el diagnóstico cuando coexiste tuberculosis pulmonar y una otitis crónica en la que no se aíslan otros patógenos. El *tratamiento* habitual de 6 meses parece suficiente, aunque se sigue recomendando 12 meses con H + R, con una fase inicial de Z y E, hasta disponer del antibiograma. El tratamiento quirúrgico es necesario para obtener muestras y extirpar el tejido infectado.

Tuberculosis oftálmica. Es consecuencia de una diseminación hematogena, pero también puede ocurrir por la infección exógena primaria o, por extensión, desde los tejidos circundantes. Se ha descrito la afectación de todas las estructuras del ojo. Las habituales, aunque actualmente excepcionales, son:

Queratitis. La *queratoconjuntivitis flictenular* cursa con eritema de la conjuntiva, epífora y sensación de cuerpo extraño; se ven pequeños nódulos sobre la región del limbo que migran hacia el centro "arrastrando" los vasos superficiales, con frecuencia el epitelio se ulcera. Se considera consecuencia de una reacción de hipersensibilidad. La *queratitis intersticial* es una inflamación y vascularización del estroma de la córnea, sin afectación del endotelio o del epitelio; es unilateral y se presenta como un infiltrado periférico con vascularización. Además del *tratamiento anti-tuberculoso general*, se debe usar tratamiento tópico con corticoides y ciclopéjicos.

Uveítis. Es una enfermedad granulomatosa crónica que frecuentemente se acompaña de diversas manifestaciones oftálmicas de inflamación como los precipitados de grasa de borrego de la córnea (que son agrupaciones de macrófagos y células inflamatorias) y la presencia de nódulos en el iris. La forma no granulomatosa se manifiesta con pequeños precipitados en la córnea. A veces se manifiesta solamente como iritis o iridociclitis. El tuberculoma del cuerpo ciliar cursa con una pérdida no dolorosa de la visión.

Coroiditis. Es la manifestación más frecuente, caracterizada por los *tubérculos coroideos*, formaciones pequeñas, blanquecinas, grisáceas o amarillentas, que pueden asociarse a exudados o hemorragias, de número variable, que con el tratamiento desaparecen dejando una cicatriz mínima. Son específicos de diseminación hematogena, aunque también se han encontrado en tuberculosis pulmonar sin evidencia de formas miliares. El tuberculoma coroidal suele ser solitario, bien limitado, con poco edema circundante y de un tamaño importante, hasta 7 mm de diámetro; con frecuencia se localiza en la fovea y su periferia; en algunos casos se asocia a desprendimiento de retina y pérdida de la visión permanente si afecta la mácula.

Retinitis. Puede haber tubérculos focales o una retinitis difusa con opacificación del vítreo y lesiones retinianas blanco-grisáceas que ocasionan desprendimiento de retina por tracción. La clínica es una disminución de la visión de instauración paulatina.

Panoftalmitis. Cursa con disminución visual progresiva e indolora y de la movilidad ocular, pérdida de la transparencia de la córnea, signos de inflamación granulomatosa y presión intraocular disminuida.

Tuberculosis de la órbita. Es excepcional. Causa dolor, proptosis, edema del párpado y edema periorbitario intermitente. Puede haber disminución precoz de la visión, quimosis y epífora. La TC demuestra una masa en la órbita, cuya biopsia y cultivo confirman el diagnóstico.

En general el *diagnóstico de la tuberculosis oftálmica* es muy difícil. Ayudan mucho los antecedentes y la presencia de lesiones en otros

órganos, así como la positividad de la PT. El cultivo de humor vítreo o acuoso obtenido por paracentesis suele ser negativo, pero la PCR tiene mucho valor.

Linfadenitis tuberculosa

La tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos, también llamada escrófula, es una forma frecuente de tuberculosis extrapulmonar. Era causada por *M. bovis*, por vía digestiva, afectando a los ganglios de la cabeza, cuello y a los mesentéricos pero, en la segunda mitad del siglo XX, fue el *M. tuberculosis* el principal agente causal por vía aérea, por lo que los ganglios que más se afectan son los endotorácicos. La linfadenitis tuberculosa superficial más frecuente (más del 90%) es la de cabeza y cuello, especialmente de las cadenas cervicales anterior o posterior de la región supraclavicular. Con mucha frecuencia, sobre todo en el niño pequeño, es bilateral.

Clínica. Masa indolora de crecimiento lento que, en un 20% de los casos, se acompaña de síntomas generales, siendo rara la linfadenopatía generalizada con hepatoesplenomegalia, indicativa de tuberculosis diseminada. Evoluciona hacia la caseificación central y erosión de la piel o mucosas con la aparición de una úlcera o de una fístula, con dolor crónico e importante deformidad. La comprensión de estructuras vecinas por la masa produce cuadros muy variados: tos y broncospasmo si obstruye un bronquio, quiluria si afecta al conducto torácico, dolor abdominal crónico y febrícula por linfadenitis retroperitoneal, ictericia por obstrucción biliar, dolor torácico por invasión de ganglios linfáticos intercostales, masa cervical con disfagia por retracción de divertículos en el esófago. La *etiología tuberculosa* se sospecha por los antecedentes y la radiografía de tórax, que hasta el 80% de los casos muestra signos de tuberculosis. La PT es positiva en más del 90% de los pacientes. Las adenitis cervicales por micobacterias no tuberculosas (MNT) son frecuentes y deben ser descartadas (véase cap. 8.5).

Tratamiento. La quimioterapia estándar de 6 meses de duración es efectiva; si se inicia antes de que aparezca caseificación masiva, periadenitis o ulceración, se curan prácticamente todos los casos, pero en el 25% de ellos refieren durante la quimioterapia crecimiento o aparición de nuevos ganglios, fluctuación de los mismos o drenaje del material caseoso, que no obligan a modificar el tratamiento establecido. La cirugía acompañará a la quimioterapia cuando haya masas fluctuantes, de gran tamaño o muy tensas, o con fístulas o drenajes establecidos; se debe practicar una extirpación total de los ganglios linfáticos invadidos y el tejido circundante. La incisión y drenaje tiene un alto riesgo de ulceración o formación de una fístula. La extirpación inicial no parece influir en el pronóstico.

Tuberculosis genitourinaria

Aparece entre 5 y 30 años después de la infección inicial, por eso es rara en niños. Suele ser bilateral y consecutiva a diseminaciones hematógenas, afectando a la médula renal, uréteres y vejiga. Cursa como infecciones urinarias de repetición, reanudación de enuresis persistente, presencia de hematurias inexplicadas, piurias asépticas, disuria y polaquiurias prolongadas. La baciloscopia debe practicarse en toda orina ácida, con aumento de los glóbulos rojos o de los leucocitos y cultivos corrientes negativos. La PT casi siempre es positiva. La afectación renal y de las vías urinarias se ha de evaluar con la pielografía excretora, que muestra lesiones bastantes características: ulceración y deformidad de los cálices y papilas renales, cavernas en el parénquima, hidronefrosis y, si las lesiones son muy extensas, aparece el riñón excluido. Esta técnica determina el compromiso anatómico de los uréteres y vejiga. La ecografía y la TC abdominal pueden precisar mejor el grado de destrucción producido por la enfermedad. El *tratamiento* es el habitual. El uso inicial de corticoides asociados parece que evita la estenosis ureteral y la retracción vesical residual. Se considera indicada la cirugía en situaciones concretas, por ejemplo, la nefrectomía cuando existen lesiones residuales que determinen infecciones piógenas de repetición, las estenosis ureterales o la retracción importante de la vejiga.

Tuberculosis genital. La masculina se atribuye a siembras intracanaliculares de la tuberculosis renal. Debuta como una *epididimitis* con

un aumento del volumen escrotal, poco o no doloroso, de curso crónico, con tendencia a la fistulización. La ecografía puede detectar calcificaciones a nivel del epidídimo. El diagnóstico se consigue con la biopsia para estudio anatomopatológico y bacteriológico. El tratamiento médico es suficiente. La *tuberculosis genital femenina* casi siempre deriva de siembras hematógenas. Lo común es que cause una salpingitis asintomática, que se manifiesta sólo por esterilidad, aunque en bastantes casos existe dolor en hipogastrio, amenorrea u otros trastornos menstruales. El diagnóstico se basa en el cultivo del flujo menstrual y en la biopsia del endometrio. La histerosalpingografía, la ecografía y la TC muestran las lesiones anatómicas.

Tuberculosis musculoesquelética

Es frecuente en los países de baja renta, donde afecta principalmente a niños, pero rara en los países desarrollados. La tuberculosis esquelética es consecuencia de la diseminación hematógena. La lesión básica es una combinación de osteomielitis y artritis por progresión a partir de las lesiones en la epífisis del hueso. Aparecen abscesos fríos que afectan a los tejidos que rodean la articulación. La cicatrización es por fibrosis, pudiendo causar una anquilosis fibrosa y, a veces, ósea. La calcificación puede aparecer en cualquier sitio de la lesión, pero es más frecuente en los bordes de los abscesos, en las cápsulas articulares, ligamentos y partes blandas próximas. Existe dolor, que cede con el reposo e impotencia funcional progresiva. Casi siempre hay signos de inflamación con aumento de volumen variable. Suele afectar a una sola articulación, sobre todo las mayores y las que soportan más peso. Frecuentemente, el cuadro aparece después de un traumatismo.

Diagnóstico. Se basa en la PT, que suele ser positiva. La radiografía convencional, la TC y la RM. La certeza diagnóstica se consigue con el aislamiento del germen, aunque la demostración de las lesiones de anatomía patológica también se acepta; para ambas técnicas es necesaria la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por TC.

Tratamiento. Es la quimioterapia estándar de 6 meses, aunque algunos autores la alargan hasta 9 y 12 meses. Los procedimientos quirúrgicos complementarios se han de indicar en muchos casos.

Espondilitis o mal de Pott. Es la forma más frecuente de tuberculosis osteoarticular y la más grave. Suelen estar afectadas varias vértebras, más frecuentemente las últimas dorsales y primeras lumbares, sobre todo en el cuerpo vertebral desde donde progresa a los discos intervertebrales. El colapso del cuerpo vertebral anterior produce la deformidad cifótica, que progresa hasta que los cuerpos vertebrales se unen en dirección anterior (imagen de vértebras que se besan) o hasta que se fibrosan y osifican las lesiones. El canal vertebral es invadido por el absceso, el tejido de granulación y los sequestros óseos, causando a veces paraplejía. Los abscesos paravertebrales pueden destruir el periostio de los cuerpos vertebrales y producir osteonecrosis avascular, también pueden extenderse y perforar estructuras internas o abrirse paso hacia la superficie corporal. En los niños, los abscesos de la espondilitis cervical tuberculosa causan signos de compresión de esófago (disfagia, odinofagia) y la tráquea (crup, asfixia); a nivel dorsal suelen producir inflamación de la pleura y pulmones; a nivel lumbar los abscesos se abren paso por la fascia del sacro y produce abscesos que erosionan el peritoneo o la región glútea. La *clínica* es dolor de espalda y rigidez de la columna vertebral, con cierto grado de cifosis, y en muchos casos se demuestran abscesos fríos paravertebrales o inguinales. En la afectación de la columna cervical hay rigidez de nuca asociada con tortícolis y dolor a la movilización. En casi todos los casos se detectan abscesos retrofaríngeos.

El *diagnóstico* se apoya en la radiografía convencional. La TC muestra con gran detalle la estructura ósea y los tejidos blandos. La RM puede diferenciar con claridad las diversas estructuras afectadas. La biopsia abierta, en el transcurso de la cirugía descompresiva o por aspiración con aguja fina, conduce a un cultivo positivo para *M. tuberculosis* en el 88% de los casos.

El *tratamiento* es con H + R + Z durante los dos primeros meses, seguidos de R + H durante 4 ó 7 meses, quedando reservada la cirugía para el diagnóstico, cuando no se consiga con la aspiración, y para el tra-

tamiento de las complicaciones secundarias a abscesos de gran tamaño y fístulas. No es necesaria la inmovilización, bastando con reposo simple al inicio y mientras exista dolor. La paraplejía generalmente responde a la quimioterapia, pero si se recupera lentamente, debe practicarse una descompresión quirúrgica.

Espina ventosa. Es la dactilitis de la falange proximal, una osteomielitis tuberculosa que fue muy frecuente antaño en niños pequeños.

Artritis tuberculosa. Afecta sobre todo a las grandes articulaciones que soportan peso y/o que giren, como cadera (coxalgia) y rodilla. La membrana sinovial se engruesa y es cubierta por fibrina que, en el líquido sinovial, ocasiona la formación de los llamados cuerpos en arroz, que son tejidos de granulación que erosionan y destruye el cartílago, que se desprende y acaba necrosándose, con lo que la superficie ósea queda expuesta y sometida a un proceso de desmineralización y necrosis. La cicatrización espontánea dará lugar a anquilosis fibrosa u ósea.

Clínica. Se caracteriza por una monoartritis insidiosa y de evolución lenta, dolorosa y con tendencia a la anquilosis; la movilidad está limitada y el reposo calma el dolor. Lentamente aparecen inflamación y derrame articular.

Diagnóstico. Se basa en la radiología simple con la tríada clásica de osteoporosis yuxtaarticular, erosiones óseas periféricas y estrechamiento gradual del espacio articular. El secuestro óseo se localiza en forma de una colección densa de forma triangular en el borde de la articulación. La RM detecta la inflamación en etapa temprana y alteraciones en los tejidos blandos. La TC permite obtener una imagen precisa del grado de destrucción del hueso. El análisis del líquido articular puede ayudar al diagnóstico; además del aspecto físico, gelatinoso y de coloración amarillenta, hay elevación de las proteínas por encima de 2,5 g/dL, glucosa baja y un número variable de leucocitos; la cifra de ADA está elevada y la tinción de BAAR es positiva en el 20% de los casos y el cultivo positivo, en el 80%. La histopatología de la sinovial es también diagnóstica.

Tratamiento. Es con la quimioterapia convencional. La inmovilización y el reposo se reservan para la fase aguda, para aliviar el dolor, pero la movilización activa debe ser precoz. La cirugía sólo es necesaria para drenar un absceso de gran tamaño que cause compresión. La artroplastia es la solución para la anquilosis de la artritis tuberculosa antigua de rodilla y cadera.

Tenosinovitis y miositis tuberculosas. Son raras y acompañan a las lesiones óseas o articulares. El dolor es el síntoma predominante; también hay inflamación de una masa nodular y aparición de absceso frío, con escasa limitación de su función. El diagnóstico se obtiene con estudios histopatológicos y de bacteriología. En la radiografía se observa calcificación. La TC y la RM muestran lesiones con aspecto de tumor bien delimitadas, iso o hipodensas.

Tuberculosis cardiovascular

Tuberculosis pericárdica. Es la localización más frecuente de este grupo, dentro de su rareza. Se origina por contigüidad, diseminación linfática o hematógena. Es una de las formas de tuberculosis extrapulmonar de peor pronóstico por los efectos hemodinámicos tan importantes que causa. El cuadro clínico comprende, además de síntomas sistémicos inespecíficos, dolor torácico, sordo, que se exagera con los movimientos respiratorios y con algunas posiciones; además puede haber tos, disnea, ortopnea, pulso paradójico y edema maleolar. Es clásico el alivio de los síntomas cuando el enfermo se sienta y se inclina hacia delante. Se pueden comprobar todos los síntomas de pericarditis (véase cap. 17.11). La radiología de tórax muestra cardiomegalia en garrafa, que con frecuencia se asocia a la presencia de adenopatías en el mediastino y de lesiones tuberculosas en el pulmón. Orienta mucho el diagnóstico la afectación de otras serosas, especialmente el derrame pleural izquierdo (signo de Ewart). El ECG y ecocardiograma son característicos. La PT puede ser negativa en muchos casos. El diagnóstico etiológico requiere el aná-

lisis del líquido pericárdico obtenido por punción que, frecuentemente, es sanguinolento, con numerosas células, predominando los leucocitos, gran cantidad de proteínas y baja cantidad de glucosa, con una cifra de ADA elevada. El examen bacteriológico del líquido, incluyendo cultivos repetidos, sólo es positivo en un tercio de los casos, cifra que mejora con el análisis de la biopsia del pericardio.

Tratamiento. Consiste en la quimioterapia habitual y, además, corticoesteroides para inhibir la reacción pericárdica y sus consecuencias; cuanto más precozmente se instaure, mejor es el pronóstico del enfermo, pues la mortalidad, que oscila entre el 8 y 15%, casi siempre es debida a insuficiencia cardíaca. La *pericardiectomía* está indicada cuando persiste la cardiomegalia y la disminución de los parámetros de funcionamiento cardíaco, cuando no se haya modificado el tamaño de la silueta cardíaca en la 12ª semana de tratamiento, si la silueta cardíaca disminuye su tamaño pero la presión venosa aumenta, si se manifiesta insuficiencia cardíaca o la presión venosa no se normaliza después de seis meses.

Tuberculosis de la aorta y miocardio. Son excepcionales. La aortitis causa un aneurisma a nivel abdominal que con frecuencia motiva el *exitus* por hemorragia. El diagnóstico es por aortografía y TC abdominal. El tratamiento es la extirpación del aneurisma, junto con la quimioterapia específica. La miocarditis suele diagnosticarse *post mortem*, aunque se puede conseguir su diagnóstico con la biopsia del miocardio; responde bien a la quimioterapia.

Tuberculosis del aparato digestivo

Tuberculosis intestinal. Se debe a la ingestión de bacilos de procedencia pulmonar. Se localiza, en orden de preferencia, en región ileocecal, colon ascendente, yeyuno, apéndice, duodeno, estómago, esófago, sigmoides y recto.

Clínica. Depende del lugar y la extensión de la lesión. El dolor y la pérdida de peso son frecuentes; el dolor es inespecífico, difuso y de tipo cólico, con localizaciones diversas. Puede haber anorexia, náuseas y vómitos, a veces febrícula y anemia. Con frecuencia hay modificaciones en los hábitos intestinales, siendo frecuente la diarrea. Puede palpase una masa tumoral debida a tuberculosis cecal hiperplásica o a linfadenitis o pliegues mesentéricos afectos. La complicación más frecuente es la obstrucción intestinal.

Diagnóstico. Es difícil. Se debe sospechar en todo enfermo con tuberculosis pulmonar que tenga manifestaciones clínicas y radiológicas de daño intestinal. Los signos radiológicos son: engrosamiento de la mucosa con distorsión de los pliegues de la mucosa por edema, úlceras, fibrosis y estenosis intestinal y formación de pseudopólipos; el ciego está contraído a ambos lados de la válvula, causando distorsión e insuficiencia de la misma. También se encuentra con frecuencia hipersegmentación de los pliegues de la mucosa, falta de captación del bario en la región ileocecal y acortamiento del colon ascendente. La TC puede detectar lesiones más sugerentes, como la presencia de ganglios linfáticos necróticos o calcificados, engrosamiento de la pared ileocecal segmentaria, extensión hasta el íleon terminal y presencia de gas extraluminal por la formación de fístulas. La endoscopia es muy útil. La microscopía en las heces puede ser positiva hasta en el 33% de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa. La PT tiene poco valor diagnóstico.

Tratamiento. Las pautas de quimioterapia de 6 y 9 meses podrían ser suficientes, pero se sigue recomendando un año de tratamiento. La cirugía complementaria está indicada para extirpar zona de estenosis que producen cuadros oclusivos y fístulas.

Tuberculosis peritoneal. Sólo se detecta en pediatría en inmigrantes de países de alta endemia tuberculosa. Se origina a partir de órganos vecinos o por diseminación hematógena. Los signos y síntomas son inespecíficos e insidiosos, con distensión y dolor abdominal, febrícula, adelgazamiento y diarrea. Hay hiperestesia abdominal y ascitis. Con frecuencia la PT es positiva y existe anemia. Se han descrito dos formas clínicas: la húmeda o ascítica y la seca o fibroadherente. Los *medios de*

diagnóstico son: ecografía, que demuestra la ascitis libre o tabicada y, si existe tuberculosis intestinal o de órganos genitales femeninos, se puede comprobar absceso intraabdominal, masa ileocecal y linfadenopatías retroperitoneales. La TC es más sensible para detectar el engrosamiento del intestino y las adenitis abdominales. La biopsia por aspiración con aguja fina, con los estudios citológico y microbiológico, es el método diagnóstico preferido. El líquido ascítico aspirado es de tipo exudado (véase cap. 15.16). El **tratamiento** es la quimioterapia estándar acompañada inicialmente por corticosteroides. La cirugía se utilizaba para el diagnóstico y para las complicaciones.

Tuberculosis del hígado y vías biliares. El hígado puede estar afectado en todas las formas de enfermedad tuberculosa e incluso por efecto del tratamiento. Además, la afectación limitada al hígado o vías biliares, aunque poco frecuente, se sigue diagnosticando, sobre todo en zonas de alta prevalencia. Los granulomas hepáticos son los elementos comunes de diversos cuadros clínicos: hepatitis granulomatosa, tuberculoma, necrosis caseosa y absceso tuberculoso, que son frecuentes en la tuberculosis miliar o diseminada (68%) y en la fase terminal de la tuberculosis pulmonar (20%). La necrosis caseosa de los granulomas puede conducir a los cuadros clínicos del absceso tuberculoso y del tuberculoma. Se admite la existencia de la llamada tuberculosis hepatobiliar localizada, aunque en casi todos los casos hay afectación simultánea de ganglios linfáticos mediastínicos y abdominales, que sugieren diseminación linfohematológica.

Clínica. Además de los signos y síntomas de la tuberculosis, se han descrito dolor abdominal con: 1) un hígado nodular duro con fiebre y pérdida de peso, o 2) ictericia crónica recurrente como la obstrucción extrahepática, que se acompaña de fiebre, malestar general, diarrea, pérdida de peso y abdominalgias difusas. Es común la hepatomegalia dolorosa y frecuente la esplenomegalia. Con frecuencia se encuentran calcificaciones redondas de bordes bien definidos por todo el hígado, y la gammagrafía y la arteriografía muestran defectos de llenado. La TC, RM y la ecografía muestran las calcificaciones diseminadas o las lesiones parcialmente calcificadas irregulares con una pared gruesa propias del tuberculoma y absceso. El diagnóstico casi siempre exige la biopsia hepática percutánea e, incluso, laparotomía.

Tratamiento. Es farmacológico, dependiente de la alteración funcional hepática que exista, siendo preferible no utilizar la pauta de R + H + Z, que es hepatotóxica. Si la función hepática está poco alterada se recomienda la pauta de 9 meses, dos meses de R + H + E, seguidos de siete con R + H. Si la afectación hepática es más importante, mejor es la pauta de 18 meses (dos meses H + E + S y 16 de H + E), o de 12 meses (dos R + E + S y 10 de R + E). En los casos de grave insuficiencia hepática se tratará con 6 meses de estreptomycin, cicloserina y etambutol, seguido de 18 meses de etambutol y cicloserina.

Tuberculosis de las glándulas endocrinas

Glándulas suprarrenales. Afecta a ambas glándulas aunque en distinto grado y suele ser consecutiva a una diseminación linfohematológica temprana. La clínica es la insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison (véase cap. 14.13) cuando se ha destruido el 90% de la glándula. La TC, durante los dos primeros años de la enfermedad, suele demostrar la presencia de regiones calcificadas, aumento de volumen de una o ambas glándulas suprarrenales, con zonas de menor densidad secundarias a necrosis. Pasados los dos años se observa reducción del volumen de las glándulas y calcificaciones. El **tratamiento** es el habitual. La rifampicina puede acentuar la inhibición de la función suprarrenal, aunque posiblemente afecte poco a la secreción de aldosterona. Por eso se ha de controlar estrictamente la función glandular y aplicar precozmente el tratamiento sustitutivo hormonal. El tratamiento antituberculoso precoz y eficaz consigue la recuperación de la función suprarrenal, pero esto no suele ocurrir cuando el diagnóstico es tardío y la destrucción de la glándula es importante.

Tiroides. Muy pocas veces se afecta de tuberculosis, que sería consecutiva a la diseminación hematológica o por extensión directa de una

lesión próxima. Cursa como un absceso frío solitario, bocio difuso (por lo general con caseificación), absceso agudo, lesiones miliares y tuberculosis fibrosante crónica. Con frecuencia hay disfagia, disfonía e incluso parálisis del nervio laríngeo. El dolor local suele ser poco frecuente y la fiebre, poco manifiesta. Las pruebas funcionales tiroideas son normales o poco alteradas, aunque se han descrito casos de tirotoxicosis y mixe-dema. La prueba de Mantoux suele ser positiva. Otros datos diagnósticos son comunes con otras tiroiditis (véase cap. 14.5). El tratamiento siempre es farmacológico. La rifampicina no parece que altere los niveles de las hormonas tiroideas.

Hipófisis. Se ha publicado un número muy reducido de casos de tuberculosis que afecta a cualquier parte de la hipófisis, junto o no con afectación del hipotálamo, ocurriendo por diseminación hematológica o por extensión directa en el transcurso de la meningoencefalitis tuberculosa. La clínica habitual es un proceso febril con cefaleas y alteraciones visuales por el aumento de tamaño de la hipófisis y, con frecuencia, hipopituitarismo selectivo (véase cap. 14.1). Las radiografías de cráneo demuestran calcificaciones en la región de la silla turca, mientras que la TC y la RM pueden presentar signos de tumor intraselar. El tratamiento es igual que en la MT.

Tuberculosis cutánea

Es una entidad mal definida que comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas que han recibido variadas denominaciones. La mayoría de los casos presentan la PT positiva y, para su diagnóstico, es necesaria la biopsia y el estudio microbiológico del material obtenido. La PCR tiene gran utilidad. Las *formas por inoculación* se deben a la entrada del bacilo a través de una lesión. Tras 2 a 4 semanas de la inoculación aparece, en cualquier zona de la piel o mucosas, el *chancro tuberculoso* como un nódulo que emerge dentro de una úlcera firme, indolora, bien delimitada y de aspecto benigno, que también puede desarrollarse en una zona impetiginizada o ictiomicótica. Si se trata de una primoinfección, los ganglios linfáticos regionales aumentan de tamaño, se tornan fluctuantes y supuran; con el paso del tiempo (años) se pueden llegar a calcificar. En los pacientes con inmunización previa, la lesión es una pápula hiperqueratósica (condiloma del prosector) que semeja una verruga.

La *tuberculosis cutánea endógena* ocurre por contigüidad desde linfadenitis, osteoartritis o epididimitis tuberculosas, siendo más frecuente en los niños. Inicialmente es una lesión subcutánea dura o nodular, móvil, que pronto se fija a la piel y, posteriormente, supura formándose un absceso o una fístula que drena crónicamente. A veces la tuberculosis se debe a autoinoculación de la mucosa o piel que recubre los orificios corporales por donde se evacúan bacilos procedentes de órganos internos. Se presenta en forma de úlceras dolorosas con granulomas y necrosis caseosa en la parte profunda de la dermis y linfedema superficial, por ejemplo, en forma de fístula perianal.

La *diseminación linfohematológica* puede causar las siguientes formas clínicas:

- El lupus vulgaris. Son placas o nódulos aislados con ulceración o escara que frecuentemente aparecen en cara o cuello, pero a veces aparece como lesiones de psoriasis, úlceras nasales, a veces con destrucción del cartílago nasal.
- Tuberculosis cutis miliaris disseminata es una forma rara y fulminante que se manifiesta en lactantes y niños pequeños tras una siembra miliar primaria. Las lesiones se presentan en tronco, piernas, glúteos y genitales, semejan pápulas cubiertas por vesículas pequeñas, que se rompen y forman costras.
- Forma subaguda con abscesos o nódulos.

Tratamiento de la tuberculosis cutánea. Es el estándar. Técnicas quirúrgicas, como el desbridamiento o la biopsia por extirpación, pueden ser un buen coadyuvante en algunos casos. En ocasiones se manifiesta una reacción cutánea paradójica consistente en que, tras semanas o meses de tratamiento correcto, aparecen zonas de inflamación fluctuante que contienen pus a la aspiración, en el que se descubren bacilos que no han modificado el patrón de sensibilidad a fármacos. Se atribuye a un fenómeno inmunológico y, por lo general, responde bien a la continuación de la quimioterapia.

Tubercúlides. Son alteraciones cutáneas en enfermos de tuberculosis, pero en las que no se aíslan bacilos. Sus características corresponden a reacciones alérgicas a la infección. Se han incluido en este grupo el eritema indurado, las tubercúlides papulonecróticas y la escrófula liquenificada.

Mastitis tuberculosa. Es rara en adolescentes y mujeres jóvenes. Se presenta como nódulos o masas duras indoloras en la glándula mamaria junto con adenopatía axilar. El diagnóstico es histológico tras biopsia. Las lesiones evolucionan hacia el drenaje y supuración al exterior. Se debe a progresión desde ganglios linfáticos vecinales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2003.

- Engin G, Acuna B, Acuna G et al. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics* 2000; 20: 471-88.
- Grupo de trabajo del PMIT (M. Díez et al). La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1999.
- Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Filadelfia: Ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2000.
- Nogales A. Tuberculosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 474 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis. A comprehensive international approach. 2ª ed. Nueva York: Marcel Dekker, Inc. 2000.
- Schlossberg D. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4ª ed. Méjico: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-200.

8.4 Enfermedad de Hansen

J.M. Corretger-Rauet

La denominación enfermedad de Hansen ha sustituido a la de *lepra*, término inductor de ancestrales referencias estigmatizadoras. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica causada por *Mycobacterium leprae*, bacilo aerobio grampositivo ácido-alcohol resistente, intracelular estricto, de la familia *Mycobacteriaceae*, identificado por Hansen en 1873 (bacilo de Hansen). Actualmente se considera una zoonosis, al detectarse su presencia y transmisión en armadillos y varios subórdenes de primates.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de la lepra es prácticamente universal, pero la mayor parte de casos se concentra en África tropical, América del Sur y, sobre todo, el sudeste asiático (India). Las mejoras sanitarias y la incorporación de pautas terapéuticas eficaces a principios de 1980 han propiciado una progresiva disminución de su incidencia global. En el año 2000, su prevalencia se cifró en 1,25 casos por 10.000 personas, habiendo sido un objetivo de la OMS su reducción por debajo de 1/10.000 en 2005.

Su modo de *transmisión* clásicamente admitido es el contacto íntimo y prolongado con enfermos no tratados. Actualmente se considera importante la vía inhalada a través de secreciones nasales de pacientes, que contienen una gran cantidad de bacilos. Pero son posibles o probables otras fuentes de infección: fómites, exposición intrauterina, leche materna de madres infectadas, picaduras de insectos. Un 20-30% de casos se desarrollan durante la infancia, aunque raramente en lactantes. Factores genéticos predisponentes juegan un papel en la adquisición de la enfermedad, que se manifiesta tras un *período de incubación* habitual de 3 a 5 años, aunque puede reducirse a unos meses o prolongarse hasta 20 años.

PATOGENIA

Tras el contagio los bacilos de Hansen alcanzan, si la persona es susceptible a ello (5-10%), la vía sanguínea y desde allí la piel y nervios periféricos; a este nivel son fagocitados por los macrófagos intersticiales del espacio endoneural y las células de Schwann. El comportamiento de la inmunidad celular del huésped será determinante en el desarrollo de la enfermedad, cuyo espectro clínico se extiende entre dos polos extremos.

Una respuesta inmune firme y específica frente a los antígenos micobacterianos provoca la destrucción de los bacilos infectantes, pero también una reacción granulomatosa dérmica y destrucción de fibras nerviosas (lepra tuberculoides). Contrariamente, cuando macrófagos y células de Schwann son incapaces de destruir los microorganismos fagocitados, tendrá lugar su proliferación y multiplicación intracelular y, seguidamente, su diseminación hacia otras zonas del nervio y a otros nervios (lepra lepromatosa); este estado anérgico, específico frente a *M. leprae*, es en gran parte debido a una insuficiente producción de interleucina 2 y de interferón gamma por los linfocitos T. Las restantes formas, interpolares o intermedias, derivan de la interferencia de cambios inmunológicos experimentados por los pacientes.

CLÍNICA

La interacción entre la acción patógena del germen y la respuesta inmunitaria del huésped condicionan las diferentes formas clínicas de la enfermedad, categorizadas por Ridley y Jopling.

Lepra tuberculoides (LT). Se caracteriza por la lenta instauración de una o pocas máculas cutáneas bien delimitadas por un borde eritematoso, con un centro hipopigmentado e hipoestésico, que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro y se acompañan de un engrosamiento irregular palpable de los nervios superficiales regionales.

Lepra lepromatosa (LL). Las lesiones, muy numerosas, confluentes, a menudo simétricas, pueden abarcar toda la superficie cutánea. Es posible que consistan inicialmente en máculas sólo ligeramente hipopigmentadas, de bordes poco netos, para convertirse posteriormente en elementos papulares y nodulares, con infiltraciones dérmicas difusas que provocan deformaciones locales: la característica "facies leonina" es un singular ejemplo de esta evolución. En este momento, los nervios periféricos suelen mostrarse engrosados y aparecen signos de pérdida sensorial, en manos y pies.

Lepra indeterminada (LI). Es la forma más precoz, consistente en una sola mácula hipopigmentada poco definida, de 2 a 4 cm de diámetro. En un 25-50% de casos progresa hacia alguna de las formas polares, lo que es relativamente frecuente en niños de algunas áreas altamente endémicas. Es la "lepra juvenil" o "lepra prelepromatosa".

Lepra borderline o dimorfa. Completa el espectro de presentaciones clínicas. Expresa signos similares a los de las restantes formas ("lepra indeterminada"), pudiendo evolucionar hacia una u otra de ellas. Comprende 3 categorías, según el tipo lesional predominante: tuberculoides (BT), lepromatosa (BL) y *borderline* propiamente dicha (BB), que conjugan lesiones numerosas de aspecto heterogéneo.

DIAGNÓSTICO

El contacto con enfermos y la permanencia en áreas endémicas permiten sospechar el origen de unas alteraciones cutáneas compatibles con el diagnóstico de lepra. Su coexistencia con hipoestesia y engrosamiento de los nervios periféricos es prácticamente patognomónica. La confirmación se obtiene mediante el estudio histopatológico de una muestra suficiente de mucosa nasal o de una lesión cutánea activa. En las formas lepromatosas suele ser posible la detección de bacilos alcohol-ácido resistentes en las muestras (tinción Ziehl-Neelsen). Las recientes técnicas de PCR han aportado poco al diagnóstico, hasta el momento.

PRONÓSTICO

Las formas tuberculoide e indeterminada evolucionan a menudo hacia su resolución espontánea, con posibles atrofas cutáneas residuales. Pero, en general, en ausencia de tratamiento, las manifestaciones clínicas sufren un progresivo empeoramiento, hasta el punto de provocar o facilitar deformidades y mutilaciones y afectar a diversos órganos: obstrucción laríngea, iridociclitis y ceguera, amiloidosis secundaria. La frecuente interurrencia de exacerbaciones agudas condiciona la aparición de los denominados estados reactivos: de tipo 1 o inverso (ulceraciones, cicatrices, neuritis aguda), consecuencia de un rápido incremento de la inmunidad celular; o del tipo 2 (eritema nodoso leproso), representando una reacción de Arthus.

TRATAMIENTO

Dapsona (D), rifampicina (R) y clofacicina (C) son los antimicrobianos de eficacia más reconocida frente a *M. leprae*. Su empleo en régimen de monoterapia provoca una rápida aparición de resistencias y frecuentes efectos secundarios: dermatitis y metahemoglobinemia (D), hepatitis (R), hiperpigmentación cutánea y enteritis (C). Su empleo asociado obvia o reduce estos inconvenientes, aunque conviene su instauración y control por personal experto. Se administran por VO. La dosis pediátrica diaria de D es de 1 mg/kg (máximo, 100 mg), de 10 mg/kg para la R (máximo, 600 mg) y de 1 mg/kg de C, con un máximo de 50 mg.

Aunque existen *varias pautas* para su indicación combinada en niños, son útiles las adoptadas en EE.UU.:

- a) Lepra paucibacilar, definida por la constatación de menos de 5 lesiones cutáneas y ausencia de bacilos en las extensiones cutáneas (LT, LI, BT): D + R, durante 1 año.
 - b) Lepra multibacilar, caracterizada por la presencia de 6 o más lesiones y la demostración de los bacilos en muestras de las mismas (LL, BL, BB): D + R + C, mínimo 2 años
- En caso de recidiva, rara si se completa un tratamiento correcto, se repetirán las mismas estrategias terapéuticas.

Otros antibióticos a los que *M. leprae* se ha mostrado sensible son claritromicina, minociclina, ofloxacino y pefloxacino; pero han sido escasamente experimentados en clínica.

El tratamiento de los estados reactivos de la lepra puede ser complicado. Los del tipo 1, prácticamente siempre requerirán hospitalización. El *eritema nodoso leproso* (reacción tipo 2) puede tratarse con corticosteroides, clofacicina o talidomida, ésta última con precaución en mujeres en edad fértil.

PROFILAXIS

La prevención descansa en el cumplimiento de normas higiénicas básicas, no siempre fáciles en países de baja renta. La administración de una dosis de vacuna BCG proporciona una protección individual del 50%, que se incrementa tras una o dos revacunaciones; su aplicación masiva ejerce escasos efectos indirectos, por lo que repercute poco sobre la inmunidad colectiva. La enfermedad de Hansen es de declaración obligatoria en el Estado español, a través de su notificación individualizada al sistema EDO de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Leprosy. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 401-3.
- Meyers WM. Leprosy and Buruli Ulcer: The major Cutaneous Mycobacterioses. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1390-413.
- Nordeen SK, Pannikar VK. Leprosy. En: Cook GD. Manson's Tropical Diseases. 20ª ed. Londres: Saunders, 1998. p. 1016-44.
- Powell DA. Enfermedad de Hansen (Mycobacterium leprae). En: Behman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson: Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier, 2004. p. 972-5.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-73.,

8.5 Infecciones por micobacterias no tuberculosas

M.N. Altet-Gómez, J. Alcaide-Megías (†)

Las enfermedades humanas producidas por los gérmenes del género *Mycobacterium*, excepto la tuberculosis y la lepra, se conocen con el nombre de *micobacteriosis*. Su importancia viene dada por: 1) su frecuencia en patología humana y la variedad de cuadros clínicos que causan; 2) el importante incremento de su incidencia en las dos últimas décadas, especialmente ligado al SIDA, por lo que han sido consideradas enfermedades emergentes; 3) su mecanismo y vías patogénicas no son bien conocidos, en parte porque los animales de experimentación no son

sensibles a estos gérmenes; 4) aunque afectan a personas sanas, inciden fundamentalmente sobre pacientes inmunodeprimidos o con diversas patologías de base (micobacterias oportunistas), que condicionan mayor gravedad; 5) los cuadros que originan, especialmente los pulmonares, son casi similares a la tuberculosis, pero la sensibilidad a los fármacos es distinta, lo que dificulta mucho su tratamiento y agrava su pronóstico; 6) la mayor parte de las especies patógenas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza (a diferencia de lo ocurre con el *M. leprae* y el complejo *M. tuberculosis*), pero se conocen poco sus características epidemiológicas y, en consecuencia, no existe una profilaxis válida.

Como el bacilo de Koch y el de Hansen no se aíslan en el medio ambiente, se ha impuesto la denominación genérica de *micobacterias ambientales* (MA) para las demás micobacterias, que también han recibido numerosas denominaciones, siendo la de *micobacterias atípicas* y *micobacterias no tuberculosas* (MNT) de las más aceptadas. Las especies de micobacterias validadas por el *International Journal of Systematic Bacteriology* son actualmente 85 y están en constante crecimiento. Runyon y Timpe desarrollaron una clasificación de las MA basada en la velocidad de crecimiento en medio de cultivo y en el color y aspecto de sus colonias. Si tardaban siete o más días en crecer se consideraban de crecimiento lento y si tardaban menos de siete días eran de crecimiento rápido. Si, al exponer el cultivo a la luz, las colonias desarrollaban pig-

Cuadro 8.5.1. Clasificación de las especies del género *Mycobacterium*

<i>Micobacterias de crecimiento lento</i>	<i>Micobacterias de crecimiento rápido</i>
Especies cuyo reservorio es un mamífero infectado	Especies cuyo reservorio es el medio ambiente
Patógenas para el hombre:	Asociadas a enfermedades humanas:
<i>M. africanum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. mucogenicum</i>
	<i>M. novocastrense</i>
	<i>M. peregrinum</i>
Patógenas para otros animales:	Asociadas a enfermedades en animales
<i>M. lepraemurium</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. microti</i>	
<i>M. paratuberculosis</i>	
Especies cuyo reservorio principal es el medio ambiente	Nunca o raramente asociadas a enfermedades humanas
Asociadas a enfermedades humanas:	<i>M. agri</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. aichiense</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. alvei</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. australfricanum</i>
<i>M. conspicuum</i>	<i>M. chitae</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. chlorophenolicum</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. chubuense</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. confluentis</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. diernhoferi</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. duvalii</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. fallax</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. gadium</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. gilvum</i>
<i>M. shimoidei</i>	<i>M. hassiacum</i>
<i>M. szulgai</i>	<i>M. holderi</i>
<i>M. triplex</i>	<i>M. komossense</i>
<i>M. ulcerans</i>	<i>M. madagascariense</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>M. mageritense</i>
	<i>M. morioakaense</i>
Asociadas a enfermedades en animales	<i>M. neoaurum</i>
<i>M. farcinogenes</i>	<i>M. obuense</i>
	<i>M. parafortuitum</i>
Nunca o raramente asociadas a enfermedades humanas	<i>M. phlei</i>
<i>M. cooki</i>	<i>M. poriferae</i>
<i>M. gastri</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. gordonae</i>	<i>M. rhodesiae</i>
<i>M. hiberniae</i>	<i>M. senegalense</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. nonchromogenicum</i>	<i>M. sphagni</i>
<i>M. terrae</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. triviale</i>	<i>M. tokaiense</i>
	<i>M. vaccae</i>

mentación, se denominan fotocromógenas, si presentaban pigmentación aun en la oscuridad se catalogaban como escotocromógenas y cuando carecían de pigmentación intensa se denominaban no fotocromógenas. Esta clasificación ha quedado obsoleta. Se prefieren clasificaciones que incluyen datos de interés clínico y epidemiológico, como la propuesta por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR, 1998) que se expone en el Cuadro 8.5.1.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

En los últimos 15 años es una patología relativamente frecuente, asociada o no a la infección VIH aunque, al no ser enfermedades de declaración obligatoria, la incidencia de las micobacteriosis sólo se conoce parcialmente por publicaciones de ámbito local. Debido a dificultades taxonómicas para individualizar las especies, muchas veces se engloban diversas especies de micobacterias bajo el nombre de complejo o complejo. Las MNT se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente y pueden aislarse en el agua y sus sistemas de conducción y

abastecimiento, la tierra, animales domésticos y salvajes, en la leche y otros alimentos. Se supone que llegan a los ríos y lagos a partir del suelo y desde el agua se contaminan los alimentos. Los animales y el hombre se contagian a través del aparato respiratorio, por inhalación de aerosoles de gotitas con bacilos producidos en el medio ambiental, o por el aparato gastrointestinal por la ingestión de alimentos y agua, como es el caso de las linfadenitis y de las enfermedades diseminadas en el SIDA, o por inoculación directa a través de la piel y tejidos blandos, en las lesiones cutáneas, osteoarticulares y de partes blandas. Como no se ha podido demostrar que las MNT se transmitan de persona a persona y como las MNT se aíslan en piel y mucosas de individuos sanos, se supone que la colonización o infección por estos microorganismos tiene un origen ambiental. El reservorio del *M. avium complex* son los grifos de agua; *M. kansasii* se ha aislado repetidamente en sistemas de conducción de agua y grifos; *M. xenopi* crece a temperaturas superiores a 28°, por lo que se aísla en los sistemas de conducción de agua caliente; *M. marinum* se transmite a través del agua salada, agua embalsada (acuarios y piscinas) y pescado fresco. En cambio las MNT de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*) se aíslan en la tierra y el agua, aunque la causa más común de enfermedad es por transmisión nosocomial. Las diferentes especies de MNT presentan variaciones en su distribución geográfica, que se reflejan en la patología humana causada. En un amplio estudio retrospectivo sobre las MNT aisladas en España (Martín Casabona, 2000), se observó que las especies aisladas se modificaban en el transcurso del tiempo y que el número de MNT aisladas fue aumentando paulatinamente durante los 21 años, con un fuerte incremento a partir del año 1991. En la actualidad, en España, las MNT que causan con mayor frecuencia patología humana son *M. avium complex* y *M. kansasii*.

El organismo humano combate las MNT de modo similar a como lo hace con *M. tuberculosis* y las lesiones histopatológicas que producen son también similares, excepto las causadas por *M. ulcerans*, en donde hay un predominio de la respuesta con neutrófilos. Además de la conocida susceptibilidad de los enfermos de SIDA, parece que hay defectos congénitos y adquiridos en los mecanismos de defensa inmunitarios del huésped que predisponen a esta infección.

CLÍNICA

En el Cuadro 8.5.2 se expone la patología humana causada por MNT. Se revisarán las más importantes:

Enfermedad pulmonar

Es la manifestación clínica localizada más frecuente. El germen más implicado en enfermos con SIDA es el *M. avium complex*, seguido de *M. kansasii*, aunque éste es el que predomina en enfermos inmunocompetentes. Se ha descrito, aunque es muy discutida, la llamada colonización, que se presenta sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, como pequeños infiltrados pulmonares, que no se modifican en el transcurso del tiempo, y con aislamiento esporádico de MNT en el esputo. En esta situación no se recomienda tratamiento. El cuadro clínico más frecuente no es pediátrico, se trata de varones ancianos con una enfermedad pulmonar subyacente, así como alcoholismo, cardiopatía crónica o gastrectomía, que padecen síntomas insidiosos: tos productiva crónica, pérdida de peso y debilidad. Con menor frecuencia, fiebre y hemoptisis. Radiológicamente presentan opacidades nodulares lineales bilaterales, que se mantienen estables durante años o evolucionan lentamente causando cavernas, diseminaciones broncogénas y engrosamiento de la pleura. Las cavernas en las micobacteriosis pulmonares tienen las paredes más finas y el infiltrado circundante más tenue que la tuberculosis. Otro grupo de pacientes no pediátricos son mujeres ancianas no fumadoras pero con factores predisponentes, siendo el síntoma más frecuente la tos productiva inespecífica. En la radiografía se observan múltiples opacidades nodulares con bronquiectasias. En la cuarta parte de los casos se observan cavernas. La TC suele mostrar bronquiectasias y múltiples nódulos bilaterales en los lóbulos afectados. El agente causal principal es el complejo *M. avium*. El tercer tipo se observa con frecuencia cada vez mayor en mujeres ancianas, sin factores de riesgo, y también algunos casos con FQ o acalasia gastrointestinal, que presentan únicamente

Cuadro 8.5.2. Cuadros clínicos causados por micobacterias ambientales

Enfermedad	Especies causantes más frecuentes	Especies causantes menos frecuentes
Pulmonar	<i>M. avium complex</i> , <i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. intermedium</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. bohemicum</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. terrae</i>
Linfadenitis	<i>M. scrofulaceum</i> , complejo <i>M. avium</i> , <i>M. malmoense</i>	<i>M. kansasii</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. interjectum</i> , <i>M. tusciae</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. heidelbergense</i>
Piel y tejidos blandos: granulomas de piscinas, esporotricoidosis, absceso local, úlcera de Buruli, infección de heridas quirúrgicas	<i>M. marinum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. ulcerans</i>	<i>M. kansasii</i> , <i>M. avium complex</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. novocastrense</i> , <i>M. godoi</i> , <i>M. wolinsky</i> , <i>M. mucogenicum</i>
Esqueleto: osteomielitis, artritis, tendinitis	<i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i> , complejo <i>M. avium</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. marinum</i>	<i>M. chelonae</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Diseminadas	<i>M. avium complex</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. haemophilum</i>	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. buckleyi</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. septicum</i>
Infección prótesis: válvulas cardíacas y ortopédicas; cables del marcapasos...	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>	
Infecciones relacionadas con el catéter	<i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. avium complex</i>	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. aurum</i>
Aortitis		<i>M. fortuitum</i>
Infecciones oculares	<i>M. chelonae</i>	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. flavescens</i>
Otitis y mastoiditis	<i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. avium</i>	<i>M. smegmatis</i>

tos crónica y, en la radiología, un infiltrado intersticial en parches. Está ocasionado por *M. abscessus* y, con menor frecuencia, por *M. fortuitum*. En ocasiones la infección por MNT aparece como nódulos pulmonares aislados o múltiples, sin ninguna sintomatología, discutiéndose si corresponde a una fase temprana de la infección. Las micobacteriosis pulmonares localizadas parece que son poco frecuentes en niños o quizás se diagnostican poco; se conocen casos asociados a SIDA, inmunodeficiencias congénitas graves, fibrosis quística y bronquiectasias.

Diagnóstico etiológico. Las pruebas de tuberculina sólo son orientativas pues, en teoría, el Mantoux efectuado con la sensitina correspondiente al germen causal debe producir una reacción mayor (al menos de 3 a 6 mm) que la correspondiente a la tuberculina o a otras sensitinas pero, en la actualidad, no se dispone de antígenos cutáneos de las MNT. Para algunos microbiólogos la visualización de BAAR en el espécimen permite sospechar que se pueda tratar de una MNT, pero el diagnóstico necesita la tipificación del bacilo, para lo que es necesario el cultivo y, cuando éste crezca, someter a los gérmenes a una batería de pruebas de identificación que demoran mucho el diagnóstico. Los cultivos en medios líquidos, como el radiométrico BACTEC®, sobre todo el BACTEC-NAP (inhibidor selectivo del crecimiento de *M. tuberculosis*), reducen mucho el tiempo de crecimiento de las colonias y, usando sondas genéticas específicas de ADN de distintas especies bacilares, se consigue la identificación en pocos días. Pero hasta ahora sólo se dispone de sondas genéticas de identificación para el *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. goodii*. Lo mismo ocurre con la PCR y los sistemas de amplificación basados en la transcripción, que permite la identificación del bacilo en horas. El alto riesgo de contaminación ambiental y la existencia del estado de colonización obligan a basar el diagnóstico de micobacteriosis pulmonar en los criterios propuestos por la *American Thoracic Society* (1997):

1. Clínicos. a) Síntomas y signos compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis o disnea) con deterioro del estado clínico. b) Exclusión de otras enfermedades o tratamientos que pudieran producir el deterioro clínico.
2. Radiológicos. a) Infiltrados con o sin nódulos. b) Cavitación. c) Nódulos únicos o múltiples. La TC de alta resolución del tórax muestra: múltiples nódulos de pequeño tamaño o bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares.
3. Bacteriológicos. Cuando se cumpla uno o más de los siguientes apartados:

- a) Siempre que se puedan obtener, al menos, tres muestras de esputo o lavado broncoalveolar en un año: tres cultivos positivos con baciloscopia negativa, o dos cultivos positivos y una baciloscopia positiva.
 - b) Si no se puede obtener el esputo, presentar un lavado broncoalveolar con cultivo positivo abundante (2+ o más), o cultivo positivo con baciloscopia con abundantes bacilos (2+ o más).
4. Biopsias de tejidos: crecimiento en los cultivos de muestras obtenidas por biopsia broncopulmonar. Granulomas, BAAR o ambos en la biopsia pulmonar con 1 o más cultivos positivos de esputo o lavado broncoalveolar. Cualquier crecimiento bacilar obtenido de muestras extrapulmonares estériles. En pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo positivo con crecimiento de 1+ o mayor.

Linfadenitis periférica

Es más frecuente en niños de 1 a 5 años de edad, debiéndose sobre todo al *M. avium complex*, seguido de *M. scrofulaceum* y *M. malmoense*, mientras que en los adultos la etiología más frecuente es el *M. tuberculosis*. Se cree que la puerta de entrada del bacilo es la mucosa bucal, por eso son más frecuentes las adenitis cervicales, especialmente submandibulares. La inflamación de los ganglios se detecta durante semanas o meses y generalmente no hay fiebre. El diagnóstico se alcanza con la demostración de la inflamación granulomatosa con o sin presencia de BAAR o de cultivo positivo (los cultivos son positivos en el 50 al 85% de los casos), la prueba de tuberculina positiva orienta el diagnóstico, pero su negatividad no lo excluye, sobre todo si no se ha practicado con la sensitina correspondiente al germen causante. Es necesario conseguir el diagnóstico correcto con el análisis histológico y microbiológico de la adenopatía biopsiada. Muchas de las MNT causantes de linfadenitis son resistentes a los fármacos antituberculosos.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Suelen manifestarse después de traumatismos localizados, cirugía o lesión ungüeal. Con frecuencia están producidas por MNT de crecimiento rápido, especialmente *M. abscessus* y *M. fortuitum*; también se encuentra el *M. marinum*, que causa el granuloma de las piscinas. La lesión es una pápula a los 2-3 semanas después de un traumatismo. Cursa como una celulitis nodular con salida de material seroso. A veces tiene el aspecto de esporotricosis o de un absceso. La infección de las heridas quirúrgi-

Cuadro 8.5.3. Tratamiento de las enfermedades producidas por las principales micobacterias ambientales

Especie MA	Forma clínica	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
<i>M. avium complex</i>	Diseminada Pulmonar	Claratromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol	Quinolonas, clofazimina, amikacina, estreptomina Isoniazida, estreptomina, etionamida, quinolonas, clofazimina, amikacina
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar Diseminada Linfadenitis	Isoniazida + rifabutina o rifampicina + etambutol Isoniazida + rifabutina o rifampicina + etambutol Quirúrgico	Claritromicina, estreptomina, sulfametoxazol Claritromicina, estreptomina, sulfametoxazol
<i>M. fortuitum</i>	Infecciones cutáneas	Quirúrgico	
<i>M. chelonae</i>	Heridas quirúrgicas	Amikacina + cefoxitina	Imipenem
<i>M. abscessus</i>			Tobramicina
<i>M. marinum</i>	Cutáneas	Claritromicina + aminociclina o doxiciclina + trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina + etambutol Quirúrgico	

cas se atribuye a contaminación ambiental y causa una falta de cicatrización y secreción de material seroacuoso por la herida. Es necesaria la desbridación y la quimioterapia. El *M. kansasii* raramente produce lesiones cutáneas crónicas nodulares o ulceradas. *M. ulcerans* ocasiona úlceras necróticas en extremidades inferiores en niños de África y Australia. El diagnóstico se basa en demostrar las lesiones anatomopatológicas en la biopsia del tejido afectado, cultivándolas para aislar el bacilo causante.

Infecciones osteoarticulares

Las MA pueden causar infección granulomatosa crónica de las fascias tendinosas, bursa, articulaciones, huesos y en las superficies de contacto de las prótesis ortopédicas. En general hay el antecedente de un traumatismo. Cursa con dolor, inflamación y pérdida de la movilidad. Los microorganismos más frecuentes son: *M. fortuitum*, *M. abscessus*, complejo *Mycobacterium avium*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. marinum*. Los hallazgos histopatológicos específicos, o un resultado positivo del frotis del espécimen para BAAR, son sugerentes del diagnóstico.

Lesiones en otros órganos

La infección de las prótesis de válvulas cardíacas, habitualmente por *M. fortuitum* o *M. chelonae-abscessus*, tiene un mal pronóstico y cursa con un cuadro de endocarditis. También se han descrito aortitis por *M. fortuitum*, cuadro genitourinario por *M. kansasii*, hepatitis granulomatosa y meningitis por *M. scrofulaceum* y otitis o mastoiditis por diversas MA.

Micobacteriosis diseminada

Se admiten dos formas de presentación, una que afecta a enfermos inmunodeprimidos por enfermedades o tratamientos, siendo los gérmenes que con más frecuencia se aíslan *M. avium complex* y *M. kansasii*, que producen cuadros de fiebre o lesiones nodulares y abscesos subcutáneos que drenan espontáneamente. La segunda forma afecta a enfermos de SIDA, con inmunodepresión (CD4 < 50) y cursa con un cuadro de fiebre alta, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolores abdominales y diarrea, siendo también el complejo *M. avium* el agente causal, aunque *M. kansasii* también se aísla con frecuencia. En enfermos gravemente inmunocomprometidos, sin distinción de su causa, se han descrito sepsis por *M. gordonae*, *M. malmoense*, *M. genavense*, *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. simae*, *M. celatum* y *M. haemophilum*, este último produce un cuadro de lesiones cutáneas, abscesos subcutáneos, linfadenitis, osteomielitis, artritis y lesiones pulmonares. El diagnóstico se consigue aislando el agente a partir de la sangre, aspirado de médula ósea o biopsia de piel o ganglios periféricos.

TRATAMIENTO

Ha de ser individualizado y aún presenta numerosos aspectos controvertidos. El tratamiento precoz obtiene mejores resultados. El éxito del tratamiento dependerá además de: la forma de presentación clínica, la especie de micobacteria responsable y del patrón de sensibilidad a fá-

macos, y el estado inmunitario del enfermo (Cuadro 8.5.3). Las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos tienen un valor relativo. La resistencia *in vitro* a la mayoría de los fármacos antituberculosos de primera línea es común, pero no se corresponde con la buena respuesta clínica. Se han de probar también macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos. Cuando se trata de *M. avium complex* el antibiograma no está indicado, salvo en pacientes que han recibido un tratamiento o profilaxis con un macrólido. En caso de *M. kansasii* se deben realizar pruebas de sensibilidad *in vitro* en todos los casos de recaída y fracaso del tratamiento.

Las enfermedades producidas por *M. avium complex* en pacientes con SIDA actualmente se tratan con la asociación de claritromicina (o azitromicina menos efectiva), rifabutina, preferible a la rifampicina y etambutol. Cuando la extensión o gravedad de las lesiones lo requiera, se añadirá estreptomina en los 2-3 primeros meses. La duración del tratamiento ha de ser prolongado, durante 12 meses después de negativizar los cultivos. Otros fármacos de uso potencial serían las quinolonas, clofazimina y amikacina. Las formas pulmonares de enfermos inmunocompetentes se tratan preferentemente con la misma pauta, pero si ésta fracasa o no se puede usar, se puede intentar la asociación de isoniazida, rifampicina, etambutol y, además, estreptomina durante los 2-3 primeros meses. Otro régimen alternativo sería ciprofloxacino u ofloxacino, clofazimina y estreptomina o amikacina. En casos especiales (localización unilateral, sin enfermedad pulmonar de base) se ha indicado como alternativa el tratamiento quirúrgico.

Las linfadenitis cervicofaciales o mediastínicas se tratan quirúrgicamente con o sin necesidad del tratamiento médico adicional descrito. *M. kansasii* se ha tratado con isoniazida y etambutol durante 18 meses, junto con tratamiento quirúrgico para prevenir recaídas. La rifampicina ha demostrado una gran eficacia y se usa la pauta de la *American Thoracic Society* con rifampicina, isoniazida y etambutol durante 18 meses, con al menos 12 meses de cultivos negativos. La *British Thoracic Society* aconseja 9 meses con rifampicina y etambutol para pacientes inmunocompetentes, que se prolongarán hasta los 15-24 meses en los inmunodeprimidos. En caso de intolerancia a estos fármacos se puede utilizar la claritromicina. En caso de resistencia a la rifampicina se usa isoniazida a dosis altas, piridoxina, etambutol y sulfametoxazol. En las adenitis cervicales el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica.

Las MA de crecimiento rápido, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, son resistentes a los fármacos antituberculosos. Las infecciones cutáneas se resuelven espontáneamente o bien tras el desbridamiento quirúrgico. En caso de infecciones importantes se debe proceder a un antibiograma inicial. Para las causadas por *M. fortuitum* y *M. abscessus* se recomienda tratamiento EV con amikacina y cefoxitina (o imipenem) durante dos semanas. Para *M. smegmatis* y *M. chelonae* debe usarse imipenem. El *M. chelonae* además debe ser tratado con tobramicina en lugar de amikacina. En infecciones graves se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas, 6 meses. En las formas pulmonares la duración oscilará entre 6 y 12 meses. La cirugía está indicada en infecciones extensas, abscesos o mala respuesta al tratamiento médico. El tratamiento de *M. marinum* puede ser la simple observación para peque-

ñas lesiones, la escisión quirúrgica, o 3 meses de claritromicina, minociclina o doxiciclina y trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina, asociados a etambutol. *M. szulgai* se trata con rifampicina, isoniazida, estreptomina y etambutol. *M. mageritense* con etambutol, rifampicina, estreptomina y otro fármaco antituberculoso que no sea pirazinamida (todas las MA son resistentes a este fármaco). *M. simiae* se trata con claritromicina, etambutol, rifabutina y estreptomina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcaide J, Altet MN, Canela J. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 449-57.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (Suppl): 1-25.
- Baquero-Artigao F. Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr* 2005; 62: 458-66.
- British Thoracic Society (Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee). Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000; 55: 210-8.
- Caminero Luna JA. Micobacterias atípicas. XXX Reunión Anual Conjunta de la Sociedad Canaria de Pediatría. *BSCP Can Ped* 2001; 25: 237-47.
- Casal MM, Casal M. Las micobacterias atípicas como patógenos emergentes. *Enf Emerg* 2000; 2: 220-31.
- Casal M, Casal MM, Spanish Group of Mycobacteriology. Multicenter study of incidence of Mycobacterium marinum in humans in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 197-8.
- De Juan F, Marín MC, Bouthelier M et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 357-9.
- Esteban J, Fernández Robles R, Soriano F. Micobacterias de crecimiento rápido en patología humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 279-86.
- Long SS, Pickering LK, Prober. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Nueva York: Churchill-Livingstone, 2003. p. 811-5.
- Martín Casabona N, Roselló Urgell J y Grupo de Estudio sobre Micobacterias Ambientales. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 663-70.
- Martínez-Moragón E, Menéndez R, Plalasi P et al. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 281-6.
- Sánchez AM, Ots C, Díez R et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en casuística de un hospital terciario 1996-2001. *An Pediatr* 2003; 58 (Supl 3): 105.
- Starke JR. Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 674-5.

8.6 Salmonelosis

F.A. Moraga-Llop

El término salmonelosis incluye las infecciones producidas por microorganismos pertenecientes al género *Salmonella*, es decir, las salmonelas tifo-paratíficas, *S. typhi*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B o *S. schottmuelleri* y *S. paratyphi* C o *S. hirschfeldii*, y las pertenecientes a serotipos no tíficos, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. hadar* y *S. virchow*, entre otras, por ser las que se aíslan con más frecuencia en España. Las salmonelas pueden ser patógenas para el hombre y para algunos tipos de animales, como las aves (pollos, patos), los mamíferos (cerdos, bóvidos) y algunas especies de compañía (gatos, perros, hámsteres, pájaros, tortugas, iguanas), aunque en los animales las infecciones con frecuencia son paucisintomáticas. Las formas clínicas más habituales son las gastroenteríticas, incluida la toxiinfección o intoxicación alimentaria, y las septicémicas, como las fiebres tifoidea y paratifoidea, y otras bacteriemias por salmonelas no tíficas. Las infecciones salmonelósicas también dan lugar a un estado asintomático de portador sano —transitorio o crónico— que elimina microorganismos por las heces durante un tiempo y tiene una gran importancia epidemiológica.

Estas infecciones se distribuyen por todo el mundo, pero predominan en los países en desarrollo, debido a que los mecanismos de transmisión hídrica y alimentaria están relacionados con sus defectuosas condiciones higiénico-sanitarias. En España todavía no se han conseguido eliminar las fiebres tifoidea y paratifoidea, aunque su incidencia ha disminuido notablemente en los últimos años. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología obtenidos del sistema EDO (enfermedades de declaración obligatoria), en el que se declaran de forma conjunta las fiebres tifoidea y paratifoidea, su incidencia ha pasado de una tasa de 14,4 por 100.000 habitantes (5.484 casos) en 1982, a 0,37 por 100.000 habitantes (148 casos) en 2003; en el año 2004 la incidencia ha disminuido todavía más (101 casos, datos provisionales).

Por otra parte, las infecciones por salmonelas no tíficas han aumentado en frecuencia, como en el resto del mundo, y se han descrito un mayor número de serotipos. Según datos del Laboratorio Nacional de Referencia de *Salmonella* y *Shigella* para España (LNRSSSE) en 1993 se recibieron 2.740 cepas de origen humano para su estudio, frente a 6.598

cepas en 1998. La letalidad también ha descendido a expensas de las formas tíficas: en el período 1980-1982 fallecieron en España 91 personas (52 por fiebres tifoidea y paratifoidea y 39 por otras salmonelosis) frente a 50 (10 y 40, respectivamente) entre 1992 y 1994. En el período 1997-2001 se tipificaron 30.856 cepas de origen humano, con una cifra máxima de aislamientos de 7.311 en 2001. El mayor número de cepas de *Salmonella* se aisló en los niños menores de 5 años (43,5%) y, principalmente, en los de 1 y 2 años.

La problemática actual de las salmonelosis es doble, clínica y terapéutica. Por una parte, la aparición cada vez más frecuente de formas clínicas extradigestivas graves debidas a salmonelas no tíficas, especialmente en el niño inmunodeficiente, y el mayor número de portadores asintomáticos detectados. Por otra parte, en relación al tratamiento hay que destacar el aumento de las cepas resistentes a los antiinfecciosos y el problema terapéutico que plantean los portadores sanos.

ETIOLOGÍA

Salmonella es un género de la familia *Enterobacteriaceae* cuya clasificación taxonómica es compleja y confusa, con 2.463 serotipos descritos. En 1880 el microbiólogo alemán Eberth identificó el agente causal de la fiebre tifoidea (*S. typhi* o bacilo de Eberth) y, en 1885, el americano Salmon aisló por primera vez *S. choleraesuis* y dio nombre al género. Las salmonelas son bacilos gramnegativos, no capsulados, móviles, dotados de flagelos peritricos, aerobios y anaerobios facultativos (véase Lámina de color VI, Fig. 6). Estos microorganismos crecen en medios ordinarios, fermentan la glucosa, la maltosa y el manitol, pero no la lactosa ni la sacarosa; reducen el nitrato y son catalasa positivos y oxidasa negativos. Tienen tres clases de antígenos: 1) somático (O), que es el polisacárido de la pared celular; 2) flagelar (H), de naturaleza proteica, y difásico, es decir, que se puede presentar en fase 1 o inespecífico o en fase 2 o específico; y 3) capsular (K) o de virulencia (Vi), que sólo lo posee *S. typhi* y, excepcionalmente, también algunas cepas de *S. paratyphi* C y *S. dublin*.

La clasificación clásica de Kauffmann-White del género *Salmonella* se basa en los antígenos somáticos y flagelares, y se ha subdividido en 2.463 serotipos, de los que más de 200 se han relacionado con patología humana. Sin embargo, los análisis de la homología del DNA han demostrado que este género comprende dos especies, *S. enterica* y *S. bongori* que, a su vez, se dividen en seis subespecies (I-VI), lo que ha facilitado una clasificación más esquemática. Éstas son las siguientes: *S. enterica* subespecie *enterica* (I, 1.454 serotipos), *S. enterica* subespecie *salmae*

(II, 489 serotipos), *S. enterica* subespecie *arizonae* (IIIa, 84 serotipos), *S. enterica* subespecie *diarizonae* (IIIb, 324 serotipos), *S. enterica* subespecie *houtenae* (IV, 70 serotipos), *S. enterica* subespecie *indica* (VI, 12 serotipos) y *S. bongori* (V, 20 serotipos). La mayor parte de serotipos, incluyendo casi todos los que son patógenos para el hombre y los animales pertenecen a la subespecie I, y los de las otras cinco subespecies se encuentran habitualmente en animales de sangre fría y en el medio ambiente. Aunque se ha recomendado la designación de una sola especie (*S. enterica*), concepto taxonómico correcto, no ha sido aceptada ampliamente y la mayor parte de autores utilizan el método convencional, que designa el epíteto de serotipo como nombre de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Las morbilidad y letalidad de estas infecciones en España se han comentado en la introducción del capítulo. Los serotipos aislados con más frecuencia en muestras clínicas humanas durante los años 1992-1998 fueron *Enteritidis*, *Typhimurium*, *Virchow* y *Hadar* pero, desde 1996, se ha observado un aumento del número de casos por el serotipo *Hadar*, que ocupa el tercer lugar, aunque es más frecuente en los grupos de mayor edad. Durante estos años se observó una tendencia decreciente en la incidencia del serotipo *Enteritidis* y una creciente del *Typhimurium*. En el estudio realizado entre 1997 y 2001 los serotipos *Enteritidis*, *Typhimurium* y *Hadar* continuaron siendo los más frecuentes pero se observaron dos variaciones. *S. enteritidis* que mostraban una ligera tendencia a ir disminuyendo (hasta el 42% en 1998) se incrementó desde 1999 hasta alcanzar el 60,8% en 2001 ($p < 0,001$); y *S. hadar* continuó aumentando durante los tres primeros años del estudio, desde 5,8% (1997) a 7,7% (1999), para disminuir paulatinamente en 2000 (4,7%) y 2001 (3,1%). El serotipo *Virchow* se ha estabilizado en este período y ocupa el quinto lugar, precedido desde 1998 por uno nuevo que podría corresponder a un derivado del *Typhimurium*.

En julio de 2005 se ha declarado en España un brote de una intoxicación alimentaria por *S. hadar*, que ha continuado incrementándose durante el mes de agosto, y que ya ha afectado a más de 2.200 personas con el fallecimiento de un anciano (datos provisionales). La causa del brote ha sido el consumo de pollos precocinados de una marca determinada, envasados al vacío y con los que se incluía una salsa. *S. hadar* se ha aislado en la salsa y se está investigando el componente contaminador de la misma. Los CDC han advertido sobre la existencia de gastroenteritis por *S. typhimurium* multiresistente en 2003 y 2004, tras la exposición directa a varios tipos de roedores comprados en tiendas de mascotas, como los hamsters y las ratas. Estos casos son los primeros de salmonelosis transmitida por estos animales; hasta ahora los CDC habían insistido en el riesgo de ciertos reptiles, como las iguanas y las tortugas.

Los aspectos epidemiológicos más destacables de las salmonelosis son:

Reservorio y fuente de infección. El hombre enfermo y el portador sano son prácticamente los únicos reservorios y el origen de la infección en las salmonelosis tifoparáticas, a través de la eliminación de microorganismos por las heces. En las formas no tíficas los reservorios son muy variados, predominando los animales, sobre todo las aves y otros (vaca, cerdo, oveja, gato, perro, ratón, hamster, tortuga, iguana, serpiente, pato, pavo, pollo, paloma, loro, moscas), y los productos animales y alimentos (carne, huevos, leche, helados, chocolate), y el agua contaminados.

Mecanismo de transmisión. En las infecciones tíficas el mecanismo es la ingestión de agua o alimentos contaminados por las heces humanas, debido a filtraciones procedentes de pozos negros o al abocamiento al mar de las aguas residuales de las ciudades; la transmisión directa fecal-oral es posible, pero es poco frecuente. Los mecanismos más habituales en las salmonelosis no tíficas son la ingestión de alimentos o agua contaminados, de persona a persona por contacto fecal-oral y por contacto con animales infectados, como los animales de compañía y de granja. Éstos se suelen infectar a través de los piensos y alimentos elaborados con productos de otros animales infectados y por contacto entre ellos. La transmisión vectorial pasiva a través de moscas, que pueden infectar ali-

mentos, también es posible. Se han descrito brotes nosocomiales, la mayoría por transmisión cruzada entre pacientes a través de las manos del personal sanitario, especialmente cuando estas personas cuidan a niños que llevan pañales o a adultos incontinentes.

Huésped-población susceptible. Las infecciones son más frecuentes en el niño menor de 5 años y en el adulto mayor de 70 años, con un pico de máxima incidencia en el primer año de la vida. La predisposición a estas infecciones es mayor en los enfermos con anemias hemolíticas, especialmente la drepanocitosis, inmunodeficiencias (SIDA, neutropenia congénita o adquirida, enfermedad granulomatosa crónica, inmunosupresión, tumores), malaria, bartonelosis o esquistosomiasis, en el gastrectomizado y en el RN y lactante durante los primeros meses de la vida. Las formas clínicas en estos pacientes son con más frecuencia sistémicas y están causadas por salmonelas no tíficas.

Portadores asintomáticos o sanos. Tienen una gran importancia epidemiológica en la transmisión de la infección que es posible mientras dure el estado de portador, ya que se convierte en una fuente de infección para sus contactos. Tras la curación clínica de la fiebre tifoidea un pequeño porcentaje de pacientes continúa eliminando bacilos por las heces durante un período variable de tiempo: el portador transitorio hasta tres meses en el 5% de los casos y el portador crónico entre el 1 y el 4% de los pacientes. La frecuencia aumenta con la edad de adquisición de la enfermedad y en las mujeres mayores de 50 años y con colestasias, y disminuye en los enfermos tratados con quinolonas. Aunque es menos frecuente, también existen portadores urinarios y de otras localizaciones, y portadores no excretores. En las salmonelosis no tíficas la eliminación fecal es más prolongada en los niños menores de 5 años (40-50%, durante 12 semanas después de la infección) que en los niños mayores y los adultos (solamente el 5-10%). La duración de la excreción se puede prolongar por la antibioticoterapia. El estado de portador crónico (4% en menores de 5 años y 1% en adultos) es más elevado entre los animales.

Brotes alimentarios. Los huevos y los alimentos elaborados con huevo, los productos de pastelería y la carne de aves (pollo) fueron los principales alimentos implicados en los brotes declarados en España entre 1991 y 1995. Durante este período se han observado cambios en el patrón de alimentos: el huevo sigue en primer lugar, pero con una disminución significativa de los brotes atribuidos a él; en relación con el consumo de carne de aves se aprecia un aumento significativo de brotes. *S. enteritidis* y, en menor proporción, *S. typhimurium* fueron los agentes causales más frecuentes de brotes comunitarios y familiares. La carne de los animales se contamina con frecuencia a partir de su tubo digestivo cuando se sacrifican. Los huevos pueden contaminarse por vía transovárica y exógena a través de la rotura de la cáscara, cuando ésta contiene restos de heces. La mayoría de serotipos se inactivan a temperaturas superiores a 60 °C mantenidas durante 20 minutos y resisten hasta tres meses la congelación; el tiempo de supervivencia varía, pues, según las condiciones de temperatura y humedad relativa ambiental. Los valores elevados de estos parámetros facilitan su multiplicación, pero hay que tener en cuenta que también pueden sobrevivir en alimentos desecados. Un ejemplo de esta última circunstancia es la leche de fórmula contaminada que da lugar a brotes de GEA en lactantes.

Durante el período 1998-2002 el alimento más frecuentemente implicado en los brotes alimentarios ha continuado siendo el huevo y sus derivados, pero el grupo pescados y mariscos, así como el de la carne y el pollo, han desplazado a la repostería, que en años anteriores ocupaba el segundo lugar. En un estudio de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos, excluyendo los brotes hídricos, realizado por el Centro Nacional de Epidemiología entre 1993 y 2002, el agente causal fue identificado en el 66% de los 9.364 brotes notificados y *Salmonella* supuso el 80% de los brotes con agente causal conocido. *S. enteritidis* fue identificado en el 93,1% de los brotes con serotipo conocido y *S. typhimurium*, en el 3,2%.

Períodos de incubación y transmisibilidad. En las fiebres tifoidea y paratifoidea el período de incubación es de 7 a 14 días, con un rango entre 3 y 60 días, y en las formas gastroenteríticas, de 12 a 36 horas, con un rango entre 6 y 48 horas. El período de contagio en las salmonelosis

Cuadro 8.6.1. Manifestaciones clínicas de las salmonelosis

Gastroenteritis

Bacteriemia o septicemia:

- Sin infecciones focales metastásicas
- Con infecciones focales metastásicas

Fiebres entéricas o intestinales:

- *S. typhi*: fiebre tifoidea
- *S. paratyphi*: fiebre paratifoidea
- *S. choleraesuis*

Estado de portador asintomático

Síndrome hemolítico-urémico

comprende el tiempo de eliminación de los bacilos por las heces, que es muy variable, por lo común desde el comienzo de las manifestaciones clínicas hasta el final de la convalecencia, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de que el enfermo se convierta, una vez asintomático, en un portador transitorio o crónico que es infectante.

Marcadores epidemiológicos. Los estudios, entre otros, de la fagotipia, la biotipia y la antibiotipia, tienen una gran importancia en la investigación epidemiológica de brotes de salmonelosis.

PATOGENIA

El microorganismo se introduce por vía oral, resiste el pH gástrico y llega al intestino, donde se multiplica y produce una GEA (en realidad se trata de una enterocolitis), que es la manifestación más frecuente de las infecciones por *Salmonella*, con excepción de *S. typhi*, *S. paratyphi* y *S. choleraesuis*, que invaden el epitelio intestinal y originan formas bacteriémicas, por la acción del antígeno Vi y del lipopolisacárido de la pared celular. Los bacilos, después de atravesar la mucosa, llegan a la lámina propia, cuya inflamación desencadena una enterocolitis que cursa como enfermedad localizada, que son las formas gastroenteríticas mediadas por una enterotoxina o *cholera toxin-like*. Las formas bacteriémicas y septicémicas también se pueden presentar en las infecciones por salmonelas no tíficas, a veces con lesiones metastásicas en diversos órganos, como los huesos, las meninges, el hígado, el pulmón, etc., pero son casi exclusivas del RN, el lactante pequeño y el enfermo con alteraciones de la inmunidad. Las formas tíficas son cuadros septicémicos se caracterizan por una intensa afectación de las placas de Peyer, con edema y ulceración superficial, y de los ganglios linfáticos mesentéricos; en el adulto y en casos de diagnóstico tardío se pueden presentar dos graves complicaciones, hemorragia y perforación intestinales. En los portadores sanos las salmonelas se multiplican en la vesícula biliar, su principal reservorio, ya que su crecimiento no es inhibido por las sales biliares, como sucede con otros microorganismos intestinales, y después se excretan con la bilis nuevamente al intestino y se eliminan por las heces. La dosis infectante necesaria para causar enfermedad depende de la edad y el estado inmunitario del paciente, y de la virulencia de cada serotipo. Se requiere un inóculo de menor tamaño para un lactante y un niño con drepanocitosis, y para *S. typhi* que para *S. paratyphi*. En las toxiinfecciones alimentarias la dosis está influenciada por el vehículo transmisor; los alimentos grasos y el agua facilitan la transmisión de la enfermedad aun con dosis bajas de inóculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresividad clínica de las infecciones por *Salmonella* es polimorfa y depende de factores relacionados con el microorganismo y el huésped, como son el serotipo, la edad y el estado inmunitario del paciente (Cuadro 8.6.1).

Gastroenteritis. Es la forma clínica más frecuente que en nuestro medio está producida principalmente por *S. enteritidis* y *S. typhimurium*.



Figura 8.6.1. Osteomielitis por *S. brandenburg* en un paciente afecto de drepanocitosis.

El cuadro clínico comienza entre 6 y 48 horas después del contagio y se manifiesta con náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal, fiebre, cefaleas y mialgias. Las deposiciones son frecuentes, de volumen moderado, acuosas y pueden contener sangre y moco, dando lugar a veces a cuadros disenteriformes o coleriformes con deshidratación, especialmente en el lactante. En algunos casos las deposiciones diarreicas se prolongan por la aparición de una intolerancia secundaria a la lactosa. La infección puede cursar como un cuadro dispéptico de escasa gravedad o una enteritis con heces mucosanguinolentas difícil de diferenciar clínicamente de gastroenteritis de otras etiologías. Se puede acompañar de lesiones de eritema nudoso (véase Lámina de color VI, Fig. 8). Complicaciones: puede aparecer bacteriemia o septicemia, a veces acompañada de infecciones focales metastásicas, especialmente durante los primeros meses de la vida. La artritis reactiva postinfecciosa es una complicación rara en el niño. En el hemograma suele existir leucocitosis con aumento de polimorfonucleares, siendo menos frecuente observar leucopenia, más propia de los cuadros tíficos. El coprocultivo es positivo en la mayoría de los casos durante la fase aguda; después de la curación, la positividad puede persistir semanas o meses (portador asintomático o sano). El hemocultivo es positivo únicamente en las formas bacteriémicas o septicémicas.

Bacteriemia o septicemia con o sin infecciones metastásicas. Forma clínica de salmonelosis sin manifestaciones tíficas, que es poco frecuente y ocurre especialmente en RN, en el lactante durante los primeros meses de la vida y en enfermos inmunodeficientes. El serotipo más frecuente en nuestro medio es el *Enteritidis*. Clínica: se presenta como un cuadro febril de etiología desconocida, con temperatura elevada de tipo séptico y escalofríos; puede observarse diarrea sin preceder a la fiebre. Complicaciones: con frecuencia se producen infecciones focales metastásicas; las óseas, particularmente en la drepanocitosis (Fig. 8.6.1), y las meníngeas en las formas neonatales, son las más habituales. Otras localizaciones son: neumonía (Fig. 8.6.2), artritis séptica, pericarditis, peritonitis, pielitis, otitis media, colecistitis y abscesos cutáneos y de otras localizaciones. El hemocultivo y, a veces, el coprocultivo, confirman el diagnóstico.

Fiebres tifoidea y paratifoidea. *S. typhi* es el agente etiológico de la fiebre tifoidea y *S. paratyphi* A, *S. schottmuelleri* o *paratyphi* B y *S. hirschfeldii* o *paratyphi* C, de la fiebre paratifoidea. *S. choleraesuis* puede originar también un cuadro similar de fiebre entérica.

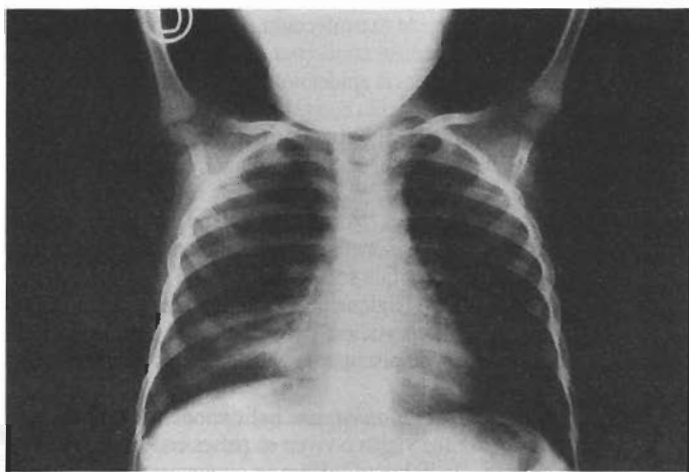


Figura 8.6.2. Neumonía del lóbulo medio en el curso de una bacteriemia por *Salmonella* del grupo B.

La fiebre tifoidea tiene un período de incubación que oscila habitualmente entre una y dos semanas con un rango de 3 a 60 días. El *cuadro clínico* es más leve que en el adulto; es una enfermedad generalizada caracterizada por fiebre elevada continua, malestar general, anorexia, alteraciones de la conciencia con obnubilación, delirio y postración (*typhos* significa estupor), cefalea, lengua saburral, bradicardia relativa en relación con el grado de fiebre, esplenomegalia, exantema maculopapuloso llamado *roséola tífica*, tos no productiva, constipación, vómitos y meningismo. A veces la elevación febril es el primero y casi único signo de la enfermedad y aumenta progresivamente, alcanza su máximo al cabo de unos siete días y permanece elevada durante tres a cuatro semanas. La *fiebre* suele ser irregular, faltando los ascensos en escalón propios de la edad adulta; son frecuentes las remisiones matutinas seguidas de agujas febriles por la tarde. El estreñimiento es frecuente, aunque puede presentarse diarrea, principalmente en el lactante. La *roséola tífica* se caracteriza por un número escaso de maculopápulas de color rosado, del tamaño de una lenteja, localizadas, casi exclusivamente, en el abdomen y, a veces, en la zona proximal de las extremidades inferiores y parte inferior del tórax (en el 5-20% de los casos); suele ser muy fugaz y sólo en casos intensos dura varios días. Otras manifestaciones menos frecuentes son las digestivas (meteorismo, gorgoteo ileo-cecal, hepatomegalia), las respiratorias (rinitis, epistaxis, laringitis y bronquitis), las cardíacas (miocarditis y, rara vez, endocarditis y pericarditis) y las neurológicas (afasias, trastornos psíquicos, neuritis). *Complicaciones*: las mismas que en las formas septicémicas. La hemorragia y la perforación intestinales son excepcionales en el niño. Pueden aparecer recidivas favorecidas por tratamientos insuficientes, tras una o dos semanas de aparente curación.

En el *hemograma* es frecuente hallar una anemia marcada y son características la leucopenia, neutropenia y eosinopenia, pero en los primeros días puede existir leucocitosis, sobre todo en los niños pequeños. La VSG es normal o está moderadamente acelerada. El hemocultivo en la primera semana y el coprocultivo a partir de la tercera confirman el diagnóstico. El diagnóstico serológico mediante la reacción de Widal puede hacerse a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad.

La *fiebre paratifoidea o paratífica* es menos frecuente que la fiebre tifoidea. El cuadro clínico es semejante, aunque es más benigno y de duración más breve, y las complicaciones excepcionales.

DIAGNÓSTICO

Aislamiento del microorganismo. El coprocultivo es positivo en las formas gastroenteríticas y es el medio de diagnóstico etiológico; también es positivo en las fiebres tifoidea y paratifoidea a partir de la tercera semana, y es el método para diagnosticar infecciones inaparentes y a los portadores sanos. El hemocultivo es positivo en las formas bacteriémicas y septicémicas y, en ausencia de tratamiento, durante la primera y segunda semanas de evolución de las fiebres entéricas. Excepcionalmente se puede aislar el microorganismo a partir de la orina, la médula ósea, el

líquido duodenal, el LCR y otros focos metastásicos. Las salmonelas también se aíslan en alimentos para consumo humano o animal, en animales enfermos o portadores y en muestras ambientales, lo cual es de gran importancia para el estudio epidemiológico y de brotes de toxoinfección alimentaria. El estudio epidemiológico de las salmonelosis producidas por serotipos que se identifican con frecuencia se debe completar utilizando marcadores complementarios, como la fagotipificación.

Estudio serológico (reacción de Widal). La serología tiene valor únicamente en las fiebres tifoidea y paratifoidea. Sin embargo, no es lo suficientemente específica, ni sensible, ni rápida para su uso clínico reemplazando a los métodos basados en el cultivo, por lo que se utiliza poco en la actualidad. Las aglutininas aparecen entre el tercero y séptimo días de la enfermedad, llegando a las cifras más altas entre la segunda y la cuarta semanas, y persisten siendo positivas durante meses o años. Tienen valor diagnóstico cifras altas en una determinación, la seroconversión o el aumento cuádruple entre dos muestras obtenidas con un intervalo de una semana. La determinación del tipo de aglutininas (O, H) es útil para diferenciar una infección actual de una antigua, o de un título elevado debido a la vacunación. En las infecciones activas y después de la inmunización aumentan rápidamente las aglutininas O ($> 1/40$), pero desaparecen al cabo de cuatro a seis semanas. En el curso de la enfermedad las aglutininas H aparecen tardíamente ($> 1/160$), pero persisten siendo positivas durante años. Por tanto, un título alto de aglutininas O y bajo de las H indican una infección actual, mientras un título bajo o negativo de las O y alto de las H significa infección antigua o inmunización previa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las GEA salmonelósicas se deben distinguir de las otras enfermedades diarreicas agudas infecciosas, bacterianas o víricas. El coprocultivo es el principal medio diagnóstico. Las fiebres tifoidea y paratifoidea se han de diferenciar de las enfermedades que cursan con un síndrome febril prolongado sin foco. La tuberculosis puede ser motivo de confusión; el diagnóstico se establece por la prueba tuberculínica, los antecedentes epidemiológicos y el estudio radiológico. Brucelosis, leptospirosis, kala-azar, rickettsiosis, como la fiebre botonosa, enfermedad por arañazo de gato, malaria y mononucleosis infecciosa, se pueden diferenciar por la clínica y la serología. En la fase inicial de la enfermedad el estado estuporoso hace sospechar una meningitis.

TRATAMIENTO

Tratamiento etiológico. Las resistencias antibióticas de *Salmonella* han aumentado en los últimos años, lo que ha modificado la antibióticoterapia de estas infecciones (Cuadro 8.6.2). Según datos de Bartolomé y Moraga-Llop, los antiinfecciosos presentan las siguientes sensibilidades frente a las cepas aisladas en el Hospital Infantil Vall d'Hebron de Barcelona: 1) ampicilina: 53,5% de las cepas aisladas son resistentes (datos publicados en 1998). Este porcentaje ha disminuido al 40,6% en las aisladas durante el año 2004; 2) trimetoprim-sulfametoxazol: el 10,4% de las cepas aisladas son resistentes, porcentaje similar al de 2004 (11%); 3) ninguna cepa es resistente a amoxicilina-ácido clavulánico, ni a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), ni a fluoroquinolonas (ciprofloxacino). Sin embargo, el 37,9% de las cepas son resistentes a ácido nalidíxico (2004); este fenotipo se asocia a un mayor riesgo de fallo del tratamiento con fluoroquinolonas; y 4) piperacilina-tazobactam, aztreonam e imipenem tampoco presentan resistencias. Las resistencias son más elevadas en *S. typhimurium* que en *S. enteritidis*.

Los antibióticos de elección, de acuerdo con las resistencias en nuestro medio, son: a) amoxicilina-ácido clavulánico en las gastroenteritis y bacteriemias; b) cefalosporinas de tercera generación en las septicemias con focos metastásicos, especialmente meníngeos y óseos, y en la fiebre tifoidea y paratifoidea; c) las fluoroquinolonas sólo se utilizarán en pediatría cuando no exista otra alternativa. La duración del tratamiento es la siguiente: en las formas gastroenteríticas cinco días, en las septi-

Cuadro 8.6.2. Antibióticos en el tratamiento de las salmonelosis*

De primera elección

- Áreas sin resistencias antibióticas
- Ampicilina, amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol
- Áreas con resistencias antibióticas
- Amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima

De segunda elección

- Fluoroquinolonas: en adolescentes > 18 años
- Aztreonam
- Cloranfenicol: vigilar las resistencias y la toxicidad

*Las indicaciones del tratamiento antibiótico figuran en el texto.

cemias una o dos semanas pero, cuando se presenten manifestaciones focales, especialmente en caso de meningitis u osteomielitis, se mantendrá entre cuatro y seis semanas; en las fiebres tifoidea y paratifoidea se prolongará durante tres semanas y, en los casos de portador sano que deban tratarse, de cuatro a seis semanas.

Las indicaciones del tratamiento antibiótico dependen de la edad y el estado inmunitario del niño y del serotipo y la forma clínica de la enfermedad. La antibioticoterapia está indicada en las siguientes circunstancias: 1) formas gastroenteríticas que afectan a lactantes menores de 3-6 meses. En los mayores de esta edad y en los niños, una GEA sin bacteriemia cura en pocos días sin necesidad de tratamiento antibiótico. Éste no reduce la duración de la diarrea, ni la eliminación fecal del microorganismo; 2) GEA con componente toxiinfeccioso o bacteriemia demostrada; 3) bacteriemia o septicemia con o sin focos metastásicos; 4) fiebres tifoidea y paratifoidea; 5) formas clínicas en niños de cualquier edad con factores de riesgo, en especial los afectados de inmunodeficiencias y anemias hemolíticas. En estas situaciones se recomienda cefotaxima o ceftriaxona como antibiótico de elección; 6) el estado de portador no se debe tratar ya que se ha demostrado que la administración de antiinfecciosos lo puede prolongar y además aumenta las resistencias antibióticas y la aparición de recaídas. Las quinolonas producen excelentes resultados, pero no se aconseja en pacientes menores de 18 años.

Tratamiento general. Si existen vómitos o diarrea se controlará el estado hidroelectrolítico del paciente y se administrarán soluciones adecuadas por VO o EV. Las formas clínicas con enterocolitis deben seguir tratamiento dietético con leches sin lactosa, según la edad del paciente y la gravedad de la diarrea. En la fiebre tifoidea es necesario el reposo en cama hasta que haya cedido la fiebre; se administrará una dieta blanda y rica en proteínas y se evitarán laxantes y enemas por el riesgo de desencadenar una perforación o hemorragia intestinal. Cuando en la fiebre tifoidea aparece una grave sintomatología neurológica o de *shock* está indicada la administración de dexametasona; la primera dosis de 3 mg/kg EV, seguida de 1 mg/kg/6 horas durante 48 horas.

PROFILAXIS

Los puntos y medidas más importantes para la prevención de las salmonelosis son los siguientes:

- Higiene de las aguas y saneamiento ambiental.
- Profilaxis de las toxiinfecciones alimentarias. Control de las condiciones higiénicas de los equipamientos y las instalaciones; de la selección, el almacenamiento y la conservación de las materias primas; de los procesos de elaboración y conservación de los alimentos y de las comidas preparadas. La legislación en relación con la higiene alimentaria es muy importante y puede ser muy eficaz. En 1991 se dictaron en España normas para la preparación y conservación en restauración de la mayonesa y otros alimentos de consumo inmediato en los que el huevo es un ingrediente. En el año 2003, el Ministerio de Sanidad y el de Agricultura pusieron en marcha un Programa de Control de *Salmonella* en huevos y ovoproductos.

- Investigación de brotes de toxiinfección alimentaria. A nivel internacional, existe una acción concertada *Enter-Net* (1997), que es una red europea de vigilancia epidemiológica de enfermedades entéricas, *Salmonella* y *Escherichia coli* O157, a la que pertenecen el Instituto de Salud Carlos III, el Laboratorio de Referencia de Enterobacterias del Centro Nacional de Microbiología y el Centro Nacional de Epidemiología.
- Manipuladores de alimentos. Normas de higiene personal y en relación con la preparación de alimentos, vigilancia sanitaria de los manipuladores y control de los que son portadores.
- Guarderías y hospitales. Higiene personal, limpieza y desinfección de objetos, lavabos y superficies, y manipulación adecuada de los pañales. La utilización de piscinas de plástico en las escuelas infantiles se debe desaconsejar.
- Vacunas contra la fiebre tifoidea.* Las indicaciones de esta inmunización son los niños que viajan o viven en países endémicos con una elevada incidencia de fiebre tifoidea o en circunstancias catastróficas cuando las autoridades sanitarias lo determinen. Se dispone de dos vacunas monovalentes:
 - Vacuna inactivada inyectable preparada con el antígeno purificado Vi de la cepa Ty2 de *S. typhi* que se puede administrar a partir de los 2 años de edad. La pauta es una dosis única por vía intramuscular. Se recomienda una revacunación cada 2-3 años si persiste el riesgo de exposición.
 - Vacuna atenuada oral obtenida a partir de la cepa Ty21a, mutante de la Ty2, que se puede administrar a partir de los 6 años de edad. La pauta es una cápsula entérica a días alternos durante tres días (días 1, 3 y 5). Se recomienda una revacunación cada 3-4 años si persiste el riesgo de exposición.

La vacuna contra la fiebre tifoidea existe en forma de una vacuna parenteral combinada con la de la hepatitis A, de gran interés en el calendario vacunal del niño viajero (no está comercializada en España).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Barroso Pérez C, Moraga Llop FA. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2003. 6ª ed. Barcelona: Prous Science, 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* associated with rodents purchased at retail pet stores- United States, december 2003-october 2004. *MMWR* 2005; 54: 429-33.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Bol Epidemiol Sem* 1996-2004.
- De Aristegui Fernández J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004.
- Echeita MA, Aladueña AM, Díez R et al. Distribución de serotipos y fagotipos de *Salmonella* de origen humano aislados en España en 1997-2001. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 127-34.
- Hernández-Pezzi G, Torres A, Ordóñez P et al. Brotes de enfermedades transmitidas por alimentos. España, 1993-2002 (excluye brotes hídricos). *Bol Epidemiol Sem* 2004; 12: 289-91.
- Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 18ª ed. Washington: American Public Health Association, 2004.
- Juncosa T, Palacín E, Latorre C. Salmonelosis en un hospital materno-infantil de Barcelona durante diez años (1992-2001). *An Pediatr* 2005; 63: 403-8.
- Pegues DA, Ohl ME, Miller SI. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2005. p. 2636-54.
- Moraga Llop FA. Salmonelosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 490 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Soler P, Hernández-Pezzi G, Echeita A et al. Vigilancia epidemiológica de brotes alimentarios relacionados con el consumo de huevo y derivados. España 2002-2003. *Bol Epidemiol Sem* 2004; 12: 233-6.

8.7 Shigelosis

A.R. Gomà-Brufau

Se denomina shigelosis o *disentería bacilar* a la infección intestinal producida por gérmenes de la especie *Shigella*.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Las *Shigellas* son enterobacterias gramnegativas, no encapsuladas e inmóviles (carecen de antígeno H flagelar). El antígeno somático O, que determina el serotipo y serogrupo, está formado por lípidos y oligosacáridos compartidos con otras enterobacterias y el antígeno K de envoltura tiene relevancia clínica incierta. Hay cuatro especies de *Shigella*, responsables de shigelosis: grupo A (*Shigella dysenteriae*), grupo B (*Shigella flexneri*), grupo C (*Shigella boydii*) y grupo D (*Shigella sonnei*). Los grupos A, B y C contienen múltiples serotipos.

Las heces de las personas infectadas son la fuente de infección. La transmisión se realiza por la vía fecal-oral, a través del contacto interpersonal, a nivel familiar, escolar, parvularios o internados, que viene favorecido por el escaso inóculo necesario para producir la enfermedad (entre 10 y 200 *Shigellas*). La contaminación de las aguas y alimentos a partir de portadores explica los brotes de epidemias, facilitadas por las deficientes condiciones socioeconómicas e higiénicas. Las grandes catástrofes naturales (terremotos, maremotos) o provocadas por el hombre (guerra) favorecen la aparición de epidemias. Las moscas también pueden transmitir la enfermedad. Otros mecanismos son los viajes a zonas endémicas y contaminación del agua de piscinas. Es una enfermedad de *distribución mundial*, con incidencia y gravedad superiores en los países en vías de desarrollo. Los brotes de infecciones por *Shigella*, son más frecuentes en los meses cálidos y en las estaciones lluviosas. Afecta preferentemente a niños de edad inferior a 10 años, con una máxima incidencia entre 1 y 4 años de edad. En las zonas endémicas, la lactancia natural protege a los lactantes. Las especies causales de infecciones por *Shigella* varían de unas áreas a otras. En Europa y EE.UU., las infecciones por *S. sonnei* representan el 80 al 90% de los casos, seguidos por *S. flexneri* y *S. boydii*. En los países en vías de desarrollo son más frecuentes las infecciones por *S. flexneri* y *S. sonnei*. *S. dysenteriae* serotipo 1 es responsable de epidemias y es endémico en algunos países de Asia y África.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El principal factor de virulencia es la capacidad de invadir las células intestinales humanas. Esta característica es regulada por un *plásmido* de 120-140 megadalton, responsable de la síntesis de polipéptidos, implicados en la invasión y muerte celulares. Algunas enterobacterias (*E. coli* enteroinvasiva) que tienen este plásmido, se comportan como *Shigellas*.

Existen también *factores cromosómicos reguladores de la virulencia*. Entre ellos, locus que regulan la síntesis de lipopolisacáridos, importantes en todas las *Shigellas* para evadir los mecanismos de resistencia del huésped. Otros loci, son responsables de la síntesis de factores producidos sólo por serotipos determinados de *Shigellas*, como toxina de Shiga producida por *S. dysenteriae* serotipo 1, y Sh.ET-1 por *S. flexneri* 2 a. La *toxina de Shiga* es una potente exotoxina, que inhibe la síntesis de proteínas y es responsable de la severidad y características clínicas de la infección por dichas *Shigellas*. Algunos serotipos de *E. coli*, tales como *E. coli* O157:H7, producen una idéntica o similar toxina y, como *S. dysenteriae* serotipo 1, causa diarrea sanguinolenta y síndrome hemolítico urémico. Los otros serotipos de *Shigellas*, producen escasa o nula cantidad de toxina de Shiga, aunque pueden sintetizar otras exotoxinas. Otros loci son responsables de la síntesis de una toxina adicional, denominada *Shigella enterotoxina* o SEN. Se ha aislado en la mayoría de cepas de *Shi-*

gella, siendo responsable de la diarrea acuosa de las fases iniciales de las shigelosis. La presencia de estos factores de virulencia plasmídicos y cromosómicos explican la invasión del epitelio intestinal y posterior multiplicación intracelular de las *Shigellas*, con destrucción de la mucosa. La infección es superficial y raramente invade la lámina propia, con lo que no es frecuente la aparición de bacteriemia.

La infección por *Shigella* produce úlceras superficiales, focos de hemorragia y edema de mucosa que afectan el colon con predilección de la porción distal. En el estudio histológico se observa un infiltrado inflamatorio mixto de polimorfonucleares y mononucleares que afecta a la mucosa y que se extiende hasta la *muscularis mucosae*. Se identifican úlceras con exudados fibrinopurulentos, pseudomembranas, abscesos de cripta y trombosis de vasos de la lámina propia con congestión asociada, más intensos en las infecciones por *S. dysenteriae*.

La respuesta inmune provoca aumento de las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, frente a los lipopolisacáridos y a los antígenos plasmídicos de invasión de las *Shigellas*, así como presencia de IgA en heces y en la leche humana. La protección es serotipo específica. La respuesta celular está relacionada con la producción por las NK de γ -interferón, como factor de resistencia a la infección. Los niveles de citocinas, TNF-alfa, y otras interleucinas en heces se correlacionan con la gravedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El *período de incubación* es corto, entre 12 horas y tres o cuatro días, máximo de ocho días. La infección por *Shigella* puede expresarse con un *espectro clínico variado*, que va desde infecciones asintomáticas, diarreas acuosas inespecíficas o disenteriformes febriles autolimitadas, hasta el cuadro de disentería grave con deshidratación. En general, *S. sonnei* da cuadros clínicos más benignos que *S. dysenteriae* o *S. flexneri*. Los síntomas se inician con fiebre alta, malestar general, cefalea, vómitos y calambres abdominales, junto con diarrea acuosa, que precede a la disenteriforme. Al cabo de 24-48 horas, aparece tenesmo, sensación de urgencia en defecar, deposiciones con moco y sangre más o menos evidentes, escasas en volumen y en número elevado (10-20 o más al día), acompañadas de dolor abdominal. El niño presenta aspecto de enfermedad aguda con estado tóxico en casos graves; hipersensibilidad y aumento de los ruidos intestinales en la exploración abdominal. Puede haber signos de deshidratación.

Manifestaciones extraintestinales y complicaciones

Nutrición. La deshidratación es la más frecuente. En shigelosis graves producidas por *S. dysenteriae* o *S. flexneri*, puede aparecer enteropatía con pérdida de proteínas, desnutrición e hipoglicemia, sobre todo en niños pequeños.

Sistema nervioso. Entre los síntomas extraintestinales los neurológicos, son los más frecuentes. En contra de lo que se creía, no están producidos por la neurotoxicidad de la toxina de Shiga. Cefalea, letargia, meningismo, delirio y convulsiones con fiebre o sin ella pueden preceder o acompañar a la diarrea. La aparición de una encefalopatía grave con convulsiones, edema cerebral, coma, hiperpirexia y toxicidad extrema (*síndrome de Eriki*, encefalopatía letal tóxica), aunque excepcional, es de pronóstico infausto.

Síndrome hemolítico-urémico. Cursa con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda relacionada con vasculopatía producida por toxina de Shiga. Las enterobacterias *E. coli*, que producen toxina de Shiga (*E. coli* O157:H7; *E. coli* 111 NH; *E. coli* O26:H11), también pueden producir síndrome hemolítico-urémico (véase cap. 20.7).

Septicemia. Rara, aunque posible en niños desnutridos y en niños infectados con *S. dysenteriae*. En estos casos, la posibilidad de CID y fallo multiorgánico es la causa del fallecimiento de estos pacientes.

Síndrome de Reiter. La asociación de artritis, uretritis y conjuntivitis se conoce en pacientes adultos, portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Otras manifestaciones. Incluyen hepatitis, miocarditis, prolapso rectal, megacolon tóxico, colitis pseudomembranosa, vaginitis hemorrágica y artritis reactiva.

Situaciones especiales

Shigelosis en el período neonatal. La madre portadora, enferma o no, en el momento del parto, y a través de la vía fecal-oral produce, la infección del RN. Los síntomas aparecen al segundo o tercer día de vida, con escasa fiebre, diarrea variable, no siempre hemorrágica, y con evolución más frecuente hacia la cronicación y aparición de complicaciones. Las cifras de mortalidad en los países en vías de desarrollo de estas formas neonatales es más elevada.

Shigelosis y SIDA. Se produce diarrea crónica y recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, incluso con complicaciones más graves, como septicemia.

DIAGNÓSTICO

La epidemiología y la sintomatología clínica orientan el diagnóstico, que debe diferenciarse de infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* productora de toxina de Shiga, *Clostridium difficile* y enfermedad inflamatoria intestinal. El recuento leucocitario suele estar en los límites normales, con marcada desviación a la izquierda y abundantes formas jóvenes. En el examen microscópico de las heces la presencia de leucocitos polimorfonucleares en acúmulos y sangre fecal son pruebas de colitis.

El diagnóstico definitivo es el aislamiento del germen en las heces o en el frotis rectal, más fácilmente en el curso inicial de la enfermedad. Hasta en un 20% de los casos, el aislamiento es negativo. Se aconseja practicar más de un coprocultivo y frotis rectal, con cultivos en medios específicos de MacConkey agar, xilosa-lisina deoxicolato (XLD) y SS agar. Otros métodos para identificación precoz de *Shigellas* incluyen técnicas de aglutinación con látex y demostración de ADN específico por PCR, pero no están suficientemente desarrolladas en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

El aporte hidroelectrolítico y nutricional adecuado es la primera medida a tomar. El tratamiento antibiótico adecuado descende la fiebre, mejora los síntomas generales, favorece la excreción del patógeno y disminuye las tasas de transmisión de la enfermedad. Por ello se recomienda el inicio precoz de la antibioterapia ante la sospecha clínica de shigelosis. La aparición de resistencias de las *Shigellas* a los antibióticos, hace preciso conocer los patrones de resistencia local, historias de viaje a zonas de resistencia y gravedad de la enfermedad. Se han descrito resistencias mediadas por plásmidos en todas las especies de *Shigella*.

Ampicilina (100 mg/kg/día, VO) y trimetoprim-sulfametoxazol (10/50 mg/kg/día, VO o parenteral) pueden ser efectivos, aunque conviene conocer la sensibilidad. Igual ocurre con el cloranfenicol y las tetraciclinas. La amoxicilina es menos efectiva que la ampicilina. En los casos resistentes a la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, los antibióticos más efectivos son cefixima (8 mg/kg/día, VO), ceftriaxona (50 mg/kg/día, IM), ácido nalidíxico (55 mg/kg/día, VO), azitromicina (12 mg/kg, VO el primer día y, después, 6 mg/kg/día, VO 4 días) y las quinolonas (cipro-

floxacin, norfloxacin y ofloxacin, VO). Estas últimas en mayores de 18 años o en situaciones especiales. La duración del tratamiento antibiótico es de 5 días. La vitamina A (200.000 UI) es útil en el tratamiento de pacientes con trastornos nutricionales. Los compuestos antidiarreicos están contraindicados, porque pueden prolongar el curso clínico y bacteriológico de la enfermedad.

Pronóstico. Es bueno en general con un curso autolimitado de 7 días de duración de promedio (entre 2 y 20 días). Las infecciones por *S. dysenteriae* y por *S. flexneri* son más graves. En los países en vías de desarrollo, la afectación de lactantes pequeños, desnutridos, y con complicaciones como deshidratación, sepsis, neurológicas o síndrome hemolítico urémico, elevan la letalidad. En nuestro entorno son raras las complicaciones neurológicas graves y la microangiopatía.

Medidas de control. En los países de baja renta, la lactancia natural es la mejor medida preventiva contra las formas más graves de shigelosis, que afectan a los niños pequeños. Las medidas generales incluyen higiene y lavado de manos, control del abastecimiento de aguas y del almacenamiento y manipulación de alimentos, prevención de contaminación por moscas, cocinado correcto y declaración sanitaria de los casos. En las guarderías es necesario el lavado cuidadoso de manos cada vez que se cambie o maneje el pañal, así como antes y después de las comidas. Educación sanitaria de los educadores, cuidadores, familias y los propios niños. Si aparece un caso en una guardería se practicará coprocultivo a los niños asistentes, al personal que lo atiende y a los contactos familiares sintomáticos, tratando los casos positivos con aislamiento hasta negativización del coprocultivo. En caso de afectación de varias personas, se tratarán y agruparán hasta negativización de cultivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Shigella. En: Pickering LK. Red Book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 462.
- Ashkenazi S, Levy I, Kazaronski V et al. Growing antimicrobial resistance of shigella isolates. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51: 427-9.
- Basualdo W, Arbo A. Randomized Comparison of Azithromycin versus Cefixime for treatment of Shigellosis in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 374-7.
- Cheng L. Shigella species. *Pediatrics Review* 2004; 25: 329-30.
- Cleary TG. Shigella. En: Feigin R et al. Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Finkelstein Y, Moran O, Avitzur Y et al. Clinical Dysentery in Hospitalized Children. *Infection* 2002; 30: 132-5.
- Greenberg D, Marcu S, Melamed R et al. Shigella Bacteremia: A Retrospective Study. *Clin Pediatr* 2003; 42: 411-5.
- Dan M, Moshe T et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 367-8.
- Musher DM, Musher BL. Contagious Acute Gastrointestinal Infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 2417-28.
- Pickering LK, Cleary TG. Infections of the Gastrointestinal Tract Krugman's Infectious Diseases of Children. 11ª ed. Filadelfia: Mosby, 2004.
- Plötz FB, Arets HG, Fleer A et al. Lethal encephalopathy complicating childhood shigellosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 550-2.
- Thielman NM, Guerrant RL. Acute Infectious Diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350: 38-47.

8.8 Brucelosis

R. Jiménez, J.M. Bertrán-Sangés

La brucelosis es una zoonosis transmisible a los humanos de manera accidental. Se caracteriza por un cuadro infeccioso con fiebre ondulante y variada sintomatología. Clásicamente, según la especie causante, ha recibido diversos nombres: fiebre de Malta (tipo caprino, ovino y canino), fiebre de Bang (tipo bovino), fiebre de Traum (tipo porcino). Es una importante enfermedad endémica de distribución mundial. Es más frecuente en el adulto por tratarse de una enfermedad de tipo profesional. No obstante, si bien en el lactante y pálido la incidencia es escasa, a partir de la edad escolar la brucelosis no es excepcional, justificando su interés pediátrico. En 1981 la brucelosis bovina causada por *B. abortus* se consideró erradicada en el Reino Unido, y desde entonces también en Australia, Canadá y Nueva Zelanda. Actualmente es infrecuente en la mayoría de países europeos y EE.UU. Sin embargo, en los últimos años existe un resurgir en algunos países del este de Europa (antigua Unión Soviética) y en Malta, y continúa siendo endémica en países del litoral mediterráneo, Península arábiga, India y Latinoamérica.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos responsables de la brucelosis son bacterias del género *Brucella*. Las especies potencialmente infectivas para el hombre son: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y, en raras ocasiones *B. canis*, *B. neotomae* y *B. ovis*. Algunas especies de *Brucella* aisladas de animales marinos en el Reino Unido pueden ser responsables de patología en el hombre. *B. melitensis* y, en menor grado, *B. suis* causan infecciones más graves que *B. abortus* o *B. canis*. *Brucella* son pequeños cocobacilos gramnegativos, aerobios, inmóviles y no esporulados, catalasa positivos con distinta actividad oxidasa. Son intracelulares facultativos, capaces de evadir los mecanismos defensivos del huésped, y pueden sobrevivir en el interior de las células fagocíticas períodos prolongados. No resisten las temperaturas elevadas (a 60° se destruyen en 10 minutos) y son muy sensibles a los hipocloritos y otros desinfectantes habituales. En cambio, sobreviven durante mucho tiempo en el medio ambiente: dos meses en el suelo, agua y alimentos, dos a tres semanas en la leche, dos meses en los quesos y cinco meses en la mantequilla.

EPIDEMIOLOGÍA

Son numerosos los animales que pueden padecerla y transmitirla: cabras, ovejas, ganado vacuno, camellos, cerdos y, en menor grado, perros, gatos y caballos. Aunque todos estos animales pueden infectarse por cualquiera de los tipos de *Brucella*, en la práctica cada especie animal tiende a ser infectada por un tipo determinado. Así, las ovejas y las cabras constituyen el reservorio principal de *Brucella melitensis*, la más importante de las patógenas, y responsable de la mayoría de los casos de brucelosis, especialmente en los países de la cuenca mediterránea. El ganado bovino es el reservorio habitual de la *Brucella abortus*, que tiene la mayor incidencia en los Estados Unidos. El cerdo es reservorio de la *Brucella suis*, poco frecuente en el área mediterránea. España se considera país endémico, siendo las zonas más afectadas Aragón, Castilla, León y Andalucía. La incidencia es máxima en las áreas rurales, porque el contagio habitual es a partir de un reservorio animal. La brucelosis en el hombre es sobre todo, una enfermedad ocupacional, propia de granjeros, veterinarios, trabajadores de mataderos y personal de laboratorio, con incidencia cada vez menor.

Mecanismos y vías de transmisión. Pueden ser diversos: a) vía digestiva, por ingestión de leche o productos lácteos no pasteurizados o carne

poco cocida. Es la vía más frecuente para *B. melitensis*. En cuanto a la transmisión por queso, actualmente la más frecuente, depende de que hayan sido fabricados con leche cruda, el tiempo que llevan en curación, el contenido en sal y del pH; b) vía cutánea, a través de cortes y abrasiones de la piel no protegida, por contacto directo con animales enfermos o sus cadáveres; c) vía aérea y conjuntival, por aerosoles de sangre u otras secreciones contaminadas, a través del tracto respiratorio o saco conjuntival. Frecuente en mataderos y laboratorios; d) vía transplacentaria, responsable de infecciones neonatales, si bien en la mayoría de casos produce aborto; e) no hay datos fidedignos que permitan asegurar la transmisión por contagio directo en la especie humana, aunque hay casos que sugieren la posibilidad de transmisión venérea, contagio a través de leche materna o por transfusión de donantes infectados.

En la infancia la vía de contagio es, casi siempre, digestiva, a través de alimentos contaminados. En zonas rurales y endémicas, el contacto con animales también posibilita la infección. La especie más frecuente es *B. melitensis*. Los viajeros a zonas endémicas o la ingesta de productos contaminados procedentes de estos países pueden explicar la aparición de casos en zonas donde la enfermedad no es habitual.

PATOGENIA

Independientemente de la puerta de entrada las brucelas, después de vencer los mecanismos defensivos locales, alcanzan los ganglios linfáticos regionales, donde quedan acantonadas. A partir de este punto se producen repetidos brotes bacteriémicos cuyo inicio coincide con el comienzo de la fase clínica de la brucelosis. La diseminación hemática conduce a la localización del microorganismo en el SRE, donde continúa proliferando en el interior de los macrófagos, que lo fagocitan. En los tejidos afectados se producen lesiones exudativas y destructivas con posible formación de microabscesos y zonas de necrosis, pero lo más característico son los granulomas brucelares: en su interior se hallan macrófagos conteniendo las bacterias, rodeados de células epiteloides, linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos.

Una función alterada de los linfocitos T y una disfunción de los macrófagos pueden estar involucrados en una respuesta inmune deficiente contra las infecciones bacterianas intracelulares. En el caso de la brucelosis, las *disfunciones inmunológicas* descritas son: alteraciones funcionales de los linfocitos T (producción de IFN gamma y respuesta proliferativa a mitógenos disminuidas), de las células NK y de los macrófagos (deficiente actividad microbicida). La respuesta inmune viene desencadenada por un lipopolisacárido brucelar (S-LPS), que es el principal responsable de su virulencia. El control de la infección depende del macrófago activado y, a partir de él, del desarrollo de la inmunidad celular mediada por Th1. Este LPS brucelar es un mal inductor de IFN gamma y de TNF alfa (esenciales para la eliminación del microorganismo) y de IL-12 (citocina capaz de estimular la respuesta Th1 y directamente relacionada con la producción de IFN gamma). Otro factor de virulencia es la producción de monofosfatos de guanina y adenina, que inhiben la función fagocítica. Un factor defensivo primordial es la producción de antígenos contra los lipopolisacáridos y otros componentes de la pared.

CLÍNICA

La brucelosis humana es una enfermedad multisistémica que puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La forma más grave es la producida por *Brucella melitensis*. Existe casi siempre *antecedente de contacto* con animales o ingestión de leche o productos lácteos no pasteurizados.

El *período de incubación* se calcula entre una y tres semanas, y el cuadro clínico se inicia cuando comienza la fase séptica. Los *pródromos* son muy frecuentes, en forma de abatimiento, cansancio, cefaleas, dolores erráticos musculares, anorexia y escalofríos. La *fiebre* se instaura en forma insidiosa y se eleva progresivamente hasta 39-40 °C con carácter remitente y acmé vespertino. La típica *fiebre ondulante* se compone de un período ascendente de una semana de duración, un período de estado con fiebre irregular que dura unos diez días y período de remisión. A esta

fase febril, de 20-30 días de duración total, sigue otra afebril de 15 a 20 días para volver a repetirse la primera. Estas ondulaciones son especialmente pronunciadas en la *fiebre de Malta*. En el curso posterior se observa una lenta disminución de la intensidad y duración de las crisis febriles y, sin tratamiento, la enfermedad cura muchas veces espontáneamente después de 4 a 6 de estos períodos. Con más frecuencia que en los adultos, falta en los niños el tipo ondulante de la fiebre que puede adquirir, desde el principio, un carácter discontinuo irregular. La fiebre se acompaña de crisis sudorales, generalmente nocturnas, y dolores musculares.

Las *manifestaciones digestivas* son habituales en la fase de estado: lengua saburral o seca, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, anorexia y meteorismo. La esplenomegalia es frecuente. Puede cursar con ictericia, diátesis hemorrágica e insuficiencia hepática, sintomatología que, en ocasiones, ocupa un lugar destacado en el curso de la enfermedad. Más raras son las manifestaciones a nivel del *tracto respiratorio*: faringitis, laringitis, bronquitis, infiltrados pulmonares, expectoración hemoptoica y, excepcionalmente, derrame pleural. De manera inconstante presentan bradicardia. El infarto de los ganglios superficiales es frecuente, aunque poco acusado. En la *piel* pueden aparecer eritemas maculosos o máculo-papulosos difusos o circunscritos, simulando un eritema nudoso y con menos frecuencia, rubéola, sarampión o varicela.

Variantes clínicas. Son muy numerosas: a) cuadros agudos, de comienzo brusco, que no confieren mayor gravedad a la afección; b) subagudos, de menor gravedad clínica inicial, pero más prolongados; c) crónicos, de comienzo insidioso, curso tórpido y prolongado, con frecuencia afebriles o con agujas esporádicas, sintomatología poco acusada o dominada por alguna de las complicaciones peculiares de la brucelosis (cuadro neurológico, espondilítico, reumático, hepático); d) brucelosis connatal o congénita, debida a infección transmitida por la madre durante el último mes del embarazo o en el momento del parto, que se manifiesta a los pocos días o semanas de vida de forma aguda, subaguda o crónica, con predominio de la sintomatología digestiva.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Son numerosos los órganos o sistemas que pueden afectarse en la brucelosis, si bien con la instauración de un tratamiento precoz su frecuencia ha disminuido. Caben destacar la afectación del sistema esquelético con participación de las grandes articulaciones en forma de monoartritis con inflamación dolorosa y limitación del movimiento. La localización sacroilíaca tan frecuente en adultos es rara en el niño. Están descritos algunos casos de osteomielitis. La afectación neurológica aparece en la mayoría de niños en forma de cefaleas y confusiónismo mental es menos frecuente la invasión del SNC por el germen (neurobrucelosis), siendo la más común en forma de meningitis con un LCR parecido al de la tuberculosis, con la que hay que efectuar el diagnóstico diferencial, si bien en la meningitis brucelósica se puede detectar la presencia de anticuerpos. Puede aparecer afectación hepática lo cual aconseja la vigilancia periódica de las enzimas hepáticas. La orquitis y epididimitis, generalmente unilaterales, son más frecuentes cuando la enfermedad se padece durante la pubertad. La afectación cardíaca se manifiesta por endocarditis con participación de preferencia de la válvula mitral, más frecuente cuando existen prótesis valvulares, o en forma de miocarditis tóxicoinfecciosa. Se han descrito endoflebitis y tromboflebitis con el consiguiente peligro de embolias. Todavía cabe anotar las posibles lesiones del tracto respiratorio en forma de bronquitis, neumonía y derrame pleural.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de sospecha se basa en la sintomatología típica, especialmente la fiebre prolongada, y la existencia de datos epidemiológicos favorables. Aunque estas formas típicas son fáciles de reconocer, existen casos de difícil diagnóstico, porque muchos enfermos presentan síntomas y signos no específicos, agravado en la edad pediátrica por la menor expresividad clínica.

Los *estudios de laboratorio* son, generalmente, poco específicos. Las alteraciones analíticas típicas, aunque no constantes, son anemia, leucopenia con linfomonocitosis y presencia de eosinófilos o discreta eosinofilia. Otros posibles hallazgos son trombopenia, pancitopenia y anemia hemolítica. El aumento de transaminasas es frecuente. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de *Brucella* a partir de los cultivos de diferentes muestras clínicas. Su positividad depende de varios factores, incluyendo tipo de muestra, especie de *Brucella*, momento evolutivo de la infección y tratamiento previo con antibióticos.

Hemocultivo. En la fase aguda de la enfermedad es positivo en el 89% de los pacientes, mientras que en las formas crónicas no supera el 20%, debido a que los microorganismos están acantonados en los granulomas brucelósicos y las bacteriemias son esporádicas. El porcentaje de positividad aumenta cuando el enfermo no ha recibido antibióticos y cuando se practican hemocultivos seriados. Tradicionalmente se cultivaba en medio de Castañeda o chocolate agar, precisando períodos de incubación prolongados, dado el crecimiento lento de esta bacteria. Los medios de cultivo actuales, mediante centrifugación y lisis celular, han reducido el tiempo de incubación a 7 o incluso 3 días, según la metodología. En casos de hemocultivos repetidamente negativos se puede practicar un cultivo de MO. También es posible aislar la bacteria de otras muestras: orina, LCR o pus de abscesos.

En ausencia de confirmación bacteriológica el diagnóstico se basa en la *detección de anticuerpos específicos*. La brucelosis humana se caracteriza por una producción inicial de IgM seguida por la síntesis de IgG en la segunda semana de la infección. Tras el tratamiento la concentración de anticuerpos IgG desciende más rápidamente que la de IgM. En algunos pacientes pueden persistir bajos títulos de IgM durante muchos años en ausencia de infección activa. El rápido descenso de IgG es indicativo de buena respuesta al tratamiento, mientras que la persistencia de altos títulos es sospechosa de mala respuesta o recaída. Los métodos más utilizados para el diagnóstico serológico de brucelosis son: pruebas de seroaglutinación, test de Coombs antibrucelar, rosa de Bengala y reacción de fijación del complemento.

Seroaglutinación. Detecta la cantidad total de aglutininas. Existen técnicas para individualizar la cantidad de IgM e IgG, como el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, que anula la aglutinabilidad de IgM sin afectar la de IgG. La mayoría de pacientes con infección activa tiene un título de anticuerpos igual o superior a 1/160. No se acepta una sola positividad serológica como prueba diagnóstica. Se observan con alguna frecuencia falsos negativos que, aparte de los casos de inmunodeficiencia humoral, se explican por la escasa capacidad antigénica de algunas cepas brucelares o por la presencia en el suero de anticuerpos bloqueantes, detectables mediante una prueba de Coombs.

Test de Coombs antibrucelar. Los anticuerpos brucelares no aglutinantes detectados por esta prueba son de clase IgG, y se llaman incompletos o bloqueantes, porque inhiben total o parcialmente la seroaglutinación. En la brucelosis aguda los títulos son iguales o más elevados y más persistentes que los de seroaglutinación. En la brucelosis crónica los valores son muy altos y, en general, son crecientes durante todo el primer año. Una reacción de Coombs reiteradamente negativa es el dato de laboratorio que tiene mayor valor para negar el diagnóstico.

Reacción de fijación del complemento. Los anticuerpos fijadores del complemento son de tipo IgG. Aparecen tardíamente, en general, en la cuarta semana de enfermedad, evolucionan paralelamente a la reacción de Coombs y persisten un año o más.

Rosa de Bengala. Es una prueba de aglutinación rápida sobre placa, dotada de buenas sensibilidad y especificidad.

Todas estas técnicas detectan principalmente anticuerpos antilipopolisacárido (LPS), componente de la estructura antigénica brucelar. La presencia de 4-amino,4,6 dideoximanosa en el LPS es responsable de *reacciones cruzadas* con otras bacterias gramnegativas tales como *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia coli* O:157, *Salmonella* grupo N, *Vibrio cholerae* y *Francisella tularensis*. Las pruebas que detectan anti-

cuerpos específicos frente al LPS, aunque de gran importancia en el diagnóstico inicial de la enfermedad, permanecen altos después de un correcto tratamiento.

Otras pruebas serológicas. Se han desarrollado técnicas de ELISA, RIA y precipitación en gel, usando extractos antigénicos de *Brucella*, que han mejorado la sensibilidad y especificidad de las anteriores. Algunas de las nuevas técnicas (ELISA) permiten detectar anticuerpos IgG frente a un extracto de proteínas citoplasmáticas de *Brucella* o a un fosfolípido (fosfatidilcolina) de la membrana brucelar, raro en otras bacterias. Estos anticuerpos se detectan durante la fase activa de la infección y no en la fase inactiva ni tampoco en las infecciones por bacterias gramnegativas, que suelen dar reacciones cruzadas.

Nuevas técnicas diagnósticas. La técnica de PCR permite la detección directa de ADN brucelar en las muestras clínicas. Las ventajas son la rapidez, con resultados en 24 horas; alta sensibilidad, permitiendo el diagnóstico de infección en casos de cultivos negativos y títulos de anticuerpos no concluyentes, y alta especificidad, que elimina los falsos positivos. Puede ser útil para establecer criterios de curación y diagnóstico de recaídas.

Diagnóstico diferencial. En las brucelosis agudas debe establecerse, principalmente con las afecciones que cursan con fiebre prolongada y, sobre todo, con la fiebre tifoidea, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, leishmaniosis, paludismo, leucemia, fiebre reumática, artritis crónica juvenil (ACJ) y otras colagenosis. En las formas crónicas con predominio de manifestaciones osteoarticulares el diagnóstico diferencial incluirá la ACJ y el LES, la tuberculosis osteoarticular, especialmente coxitis y mal de Pott, y otras espondilitis. La variabilidad de formas de presentación obliga a veces a plantear la diferenciación con afecciones neurológicas, hepáticas, renales o pulmonares.

PRONÓSTICO

La brucelosis infantil tiene mejor pronóstico que la del adulto, debido a su menor tendencia a la cronificación y a las manifestaciones focales. Solamente deben considerarse graves las formas meningoencefálicas, los casos de brucelosis aguda en los que aparezca bradicardia o hipotensión graves y las excepcionales endocarditis y pleuritis en las que no llegue a establecerse el diagnóstico etiológico. Un tratamiento precoz y correcto consigue habitualmente la curación en el plazo de pocas semanas. Las recaídas son debidas a la persistencia de brucelas en el interior de granulomas donde los antibióticos penetran difícilmente. No obstante, si el tratamiento se prolonga durante 6 semanas, es posible evitarlas casi siempre. En casos de tratamiento inadecuado del episodio inicial o lesiones supurativas focales, los pacientes pueden presentar, un cuadro caracterizado por fatiga, malestar y depresión, similar a la fatiga crónica.

TRATAMIENTO

Tratamiento etiológico. Dado que las brucelas son patógenos intracelulares, la efectividad de los antibióticos está relacionada con el grado de penetración intracelular. Para evitar las recaídas se recomienda la utilización de terapias combinadas con dos o más fármacos y tratamientos prolongados, de cuatro a seis semanas de duración.

Tetraciclinas. Son los antibióticos más eficaces para el tratamiento de brucelosis, a una CMI de al menos 1 µg/mL. En 1986, la OMS recomendó la combinación de doxiciclina (200 mg/día) más rifampicina (600-900 mg/día) como el tratamiento de elección en adultos, durante seis semanas. Estudios comparativos de *doxiciclina-rifampicina* y *doxiciclina-estreptomicina* durante seis semanas, han mostrado ser igualmente

eficaces, aunque esta última combinación parece ser la más adecuada en el tratamiento de complicaciones como la espondilitis. Dado que las tetraciclinas están contraindicadas en gestantes y en niños menores de nueve años, el tratamiento recomendado en pediatría es:

Niños menores de 8 años. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 10 mg/kg/día de TMP, máximo 400 mg/día, en dos dosis; 50 mg/kg/día de SMX, máximo 2,4 g/día; VO, durante 4-6 semanas, asociado a rifampicina, 15-20 mg/kg/día, máximo 600-900 mg/día, en una o dos dosis, durante 45 días.

Niños mayores de 8 años. Doxiciclina, 200 mg/día, en dos dosis, durante 6 semanas, asociada a estreptomicina 1 g/24 h IM o gentamicina, 3-5 mg/kg/24 h IM o EV durante dos semanas. Se ha utilizado también la asociación con rifampicina (600-900 mg/día durante 6 semanas). En complicaciones graves de la brucelosis, como la endocarditis, y en formas crónicas o recidivas, el tratamiento debe prolongarse durante 4 ó 6 meses según evolución, siendo preferible la asociación de tres fármacos (doxiciclina, estreptomicina y rifampicina). Algunas cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima y el moxalactam, son activas *in vitro* frente a las brucelas y está indicada su asociación, como tercer antibiótico, en los casos de meningitis y endocarditis. Con un tratamiento correcto desaparece la sintomatología, especialmente la fiebre, en el curso de 5 a 10 días, pero en todos los casos se prolongará la *medicación durante 6 semanas* al objeto de evitar recaídas. En caso de recidiva, se reanuda el tratamiento durante tres semanas más. En las brucelosis crónicas el tratamiento antibiótico con tetraciclinas y rifampicina se prolongará de 3 a 6 meses. Recientemente se ha utilizado la ofloxacina que, al ser una fluoroquinolona, tiene sus ya conocidas limitaciones terapéuticas en pediatría.

Tratamiento sintomático. Antitérmicos, analgésicos y reposo en cama. Los corticosteroides se administran si hay reacción de Herxheimer.

PROFILAXIS Y EDUCACIÓN SANITARIA

La lucha contra la brucelosis de los animales constituye una medida sanitaria decisiva para la prevención y erradicación de la enfermedad en la especie humana. Debe evitarse la ingestión de leche y productos lácteos no pasteurizados, así como verduras crudas y frutas de higiene dudosa. En todo caso, se evitará el contacto con animales enfermos. Los pacientes con heridas supuradas deben aislarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beltrán JM. Brucelosis. En: M. Cruz. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 495 (autor en la edición anterior con bibliografía de años previos).
- Irmak H, Buzgan T, Evirgen O et al. Use of the Brucella IgM and IgG flow assays in the serodiagnosis of human brucellosis in an area endemic for brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 688-94.
- Karapinar B, Yilmaz D, Vardar F et al. Unusual presentation of brucellosis in a child: acute blindness. *Acta Paediatr* 2005; 94: 378-80.
- Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS et al. Childhood brucellosis. A microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 153-7.
- Murray PR. Manual of clinical microbiology. 7ª ed. Washington: ASM Press, 2005.
- Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with cotrimoxazole plus doxycycline vs co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 564-8.
- Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine* 2005; 84: 174-87.
- Young EJ. Brucella species (Brucellosis). En: Long SS et al. Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2003. p. 876-80.
- Young EJ. Brucellosis. En: Feigin RD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1582-8.

8.9 Legionelosis

E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez

Legionella pneumophila pertenece a la familia *Legionellaceae*. Son bacilos principalmente intracelulares (macrófagos), gramnegativos, no esporulados, aerobios; se mueven mediante flagelos y son difíciles de cultivar (requieren medios ricos en hierro y cisteína). Se conocen entre 30 y 40 especies, de las que 18 son patógenas humanas. A su vez, de *Legionella pneumophila* se han aislado 15 serogrupos. El serogrupo 1 es responsable del 70-85% de los casos de enfermedad de los legionarios en personas sanas (Cuadro 8.9.1). La *Legionella micdadei* pertenece al género de las *tatlockia*, incluido en la familia de las legionelas; ha sido aislada en el proceso respiratorio conocido como "pulmonía de Pittsburg", motivo por el cual es conocida también como *L. pittsburgensis*.

Contagio. Se efectúa por contaminación del medio ambiente. Se desconoce o no está bien documentada la transmisión de persona a persona. El hábitat natural del bacilo son los reservorios de agua (ríos, lagos, torres de aire acondicionado, sistemas de distribución del agua, depósitos de agua caliente). Las aguas estancadas, calientes entre 32 y 45 °C y contaminadas por la presencia de reservorios, reúnen condiciones favorables para la multiplicación de la *Legionella*. Es probable que los huéspedes naturales y los reservorios posibles de la *Legionella* sean amebas de agua dulce como *Acanthamoeba* y *Hartmannella*.

Riesgos epidemiológicos. Son las infecciones de las conducciones domésticas de agua, enfermedades renales y hepáticas, fumadores, viajes, diabetes, procesos malignos e inmunodeprimidos (sea de tipo congénito o adquirido, por enfermedad o medicación). En neonatos e inmunosuprimidos presenta mayor gravedad.

Patogenia. *Legionella pneumophila* produce endotoxinas y exotoxinas, que invaden los macrófagos alveolares sin destruirlos como microorganismos invasores. En los niños predominan las formas leves o subclínicas. La frecuencia de la neumonía en la enfermedad de los legionarios dentro de la población pediátrica normal sería solamente del 1%, es decir, diez veces menos que en el adulto.

Cuadro 8.9.1. Especies y serogrupos de *Legionella*

Especie	Serogrupo
<i>L. anisa</i>	1
<i>L. birminghamensis</i>	1
<i>L. bozemanii</i>	2
<i>L. cincinnatiensis</i>	1
<i>L. dumoffii</i>	1
<i>L. feeleil</i>	2
<i>L. gormanii</i>	1
<i>L. hackeliae</i>	2
<i>L. iordanis</i>	1
<i>L. lansingensis</i>	1
<i>L. longbeachae</i>	2
<i>L. maceachernii</i>	1
<i>L. micdadei</i>	1
<i>L. oakridgensis</i>	1
<i>L. pneumophila</i>	15
<i>L. saintelensi</i>	2
<i>L. tucsonensis</i>	1
<i>L. wadsworthii</i>	1

SINTOMATOLOGÍA

Existen dos formas clínicas muy distintas: enfermedad de los legionarios, más grave, y fiebre de Pontiac, leve.

Enfermedad de los legionarios

Se caracteriza por fiebre alta, malestar general, dolores musculares, cefalea, dolor torácico (a veces por afectación pleural) y tos con dificultad respiratoria, configurando una neumonía atípica. El comienzo es brusco o insidioso, simulando un cuadro gripal (escalofríos, dolor muscular, anorexia, cansancio), todo ello menos marcado en la edad pediátrica. Pueden aparecer deposiciones líquidas en el 20-40% de los casos. La fiebre, no muy elevada al inicio, se eleva de forma manifiesta a los 4 ó 5 días y aparece disociación pulso-temperatura. La exploración respiratoria muestra disnea, dolor torácico (a veces a consecuencia de la participación pleural) y tos de intensidad variable. La expectoración depende de la gravedad del cuadro, llegando a ser purulenta e incluso sanguinolenta. Pueden asociarse manifestaciones neurológicas (confusión, ataxia, agitación), dolor abdominal, derrame pleural (complicación de la afectación pleural primaria), insuficiencia renal (es la complicación más frecuente en adultos).

Exploración clínica. Muestra signos de neumonía de consolidación con disminución del murmullo vesicular e incremento del frémito vocal. En las formas avanzadas llegan a ser evidentes la matidez a la percusión y los estertores crepitantes en ambos campos pulmonares. En los casos de extrema gravedad aparecen signos de insuficiencia respiratoria.

Datos de laboratorio. Expresan la afectación multisistémica de la enfermedad, mostrando leucocitosis o leucopenia (signo de mal pronóstico), desviación a la izquierda, linfocitosis y trombocitopenia. En cuadros graves puede detectarse CID, rara en niños. La participación hepática frecuente se traduce en elevación de los valores de la bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y lactodeshidrogenasa, mientras la afectación renal ocasiona proteinuria transitoria, hematuria e, incluso, alteraciones de insuficiencia renal. El grado de anoxia está relacionado con la gravedad del cuadro.

Exploración radiológica. Al inicio predomina la imagen neumónica en los lóbulos inferiores. Primero única pero, de forma progresiva, adquiere la característica de multifocal, con evolución progresiva, llegando a aparecer derrame pleural y cavitación de los focos neumónicos.

Forma clínica leve o fiebre de Pontiac

Es benigna cursando, en la mayoría de las ocasiones de forma subclínica, confirmada únicamente con los análisis serológicos, con anticuerpos antilegionella. Otras veces produce fiebre, mialgias, malestar general, escalofríos y cefaleas. Su inicio es brusco o gradual. Las manifestaciones respiratorias (tos seca, no productiva, dolor torácico) son de poca intensidad. La duración es de 3 a 6 días, sin afectación del tracto respiratorio inferior con normalidad en la exploración radiológica.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Aislamiento y cultivo. Precisan de 2 a 7 días para comprobar la presencia de *Legionella pneumophila*. Se puede llevar a cabo en esputo, lavado broncoalveolar, sangre y líquido pleural (ambas con menor rendimiento). La sensibilidad es muy variable según la muestra y oscila entre el 10-90%. Su especificidad es del 100%.

Antígeno específico en orina. Tiene una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 99%. Es la técnica ideal para el diagnóstico rápido; el resultado se obtiene en una hora, pero sólo debe ser valorada si existen síntomas clínicos de alta sospecha, ya que la presencia de antígenos en orina puede persistir durante un año después de haber padecido la enfermedad. Su especificidad queda limitada a la *Legionella pneumophila* serogrupo 1, que tiene una incidencia del 70% de los casos.

PCR. Se efectúa en esputo y lavado de secreciones nasales y bronquiales. Tiene una sensibilidad de alrededor del 80-90% y su especificidad del 90-100%. Si la determinación se efectúa en secreciones bronquiales su sensibilidad aumenta hasta un 90-100%.

Pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos. Tienen mayor valor para efectuar estudios estadísticos que para establecer el diagnóstico etiológico. El título de los anticuerpos puede tardar de tres a cuatro semanas o más en elevarse. Además, del 5 al 25% de la población tienen títulos esporádicos de *Legionella pneumophila*. Una elevación de 3 a 4 veces los valores iniciales indica enfermedad reciente. La sensibilidad es del 60-80% y su especificidad es del 95-99%. La determinación de anticuerpos por fluorescencia directa sólo detecta los del grupo 1 y tiene el inconveniente de reacciones cruzadas con *Bordetella pertussis*. El resultado se obtiene en una hora, la sensibilidad para la *Legionella* es del orden del 75% y su especificidad, del 95-100%. Las mayores posibilidades diagnósticas se obtienen con la determinación de los niveles séricos de IgM o IgG por ELISA o fluorescencia indirecta.

Diagnóstico diferencial. Es preciso considerar otras neumonías atípicas adquiridas en la comunidad como las debidas a *Mycoplasma*, sin olvidar las intrahospitalarias. En la psitacosis y la fiebre Q, las pruebas serológicas son valorables y la respuesta terapéutica es buena. La tularemia es difícil de diagnosticar si no está en zona endémica (véase cap. 8.16). Se tendrá presente igualmente que otros agentes microbianos pueden asociarse a la infección por *Legionella*, tales son *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*, meningococos, *Pneumocystis* y *Neisseria catarrhalis*.

TRATAMIENTO

Antibioterapia. Eritromicina es de elección, pero ninguno de los macrólidos ha sido eficaz *in vitro*, a pesar de los buenos resultados obtenidos *in vivo*. Los procesos graves deben ser tratados por vía EV desde el inicio. Cuando la clínica mejora se pasará a la VO. La duración será de 2-3 semanas, prolongándose hasta 4 semanas en caso de inmunodeficiencia. En las formas graves se asocia la rifampicina. Para dosificación véase el capítulo 27.12. Como *antibióticos alternativos* están: doxiciclina, minociclina, tetraciclina (sólo en mayores de 8 años) y cotrimoxazol. Los nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina) son tan eficaces como la eritromicina. Las fluoroquinolonas son eficaces *in vitro* y penetran bien dentro de la célula, por lo que se consideran como el antibiótico de elección en las formas graves o en pacientes inmunodeprimidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campins M, Ferrer A, Callis L et al. Nosocomial Legionnaire's disease in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 228-34.
- Corretger JM. Infecciones por anaerobios, legionelas, pasteurelas, yersinias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 527-30.
- Edelstein PH. Legionnaires Disease, Pontiac Fever and related illnesses. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª Ed. Filadelfia: WB Saunders 2004. p. 1676-84.
- File TM, Tan JS, Olouffe JF. The Role of Atypical Pathogens: Mycoplasma Pneumoniae and Legionella Pneumophila in Respiratory Infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 3: 569-92.
- Levy I, Rubin LG. Legionella pneumonia in neonates: a literature review. *J Perinatol* 1998; 18: 287-90.
- Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682-7.

8.10 Bartonelosis. Enfermedad por arañazo de gato

J. González-Hachero, L. Valdesoiro-Navarrete

El género *Bartonella* forma parte del subgrupo alfa 2 de las proteobacterias y son bacilos gramnegativos. La bartonelosis es clásicamente la infección causada por *B. bacilliformis*, única especie de este género hasta 1993. En la actualidad el género *Bartonella* incluye 13 especies, de las cuales sólo cinco están reconocidas como patógenos humanos. Las especies más frecuentemente aisladas como patógenos humanos son *B. henselae*, *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. elizabethae* y, la más recientemente descubierta *B. clarridgeiae*. A partir de su primer aislamiento en la década de 1980, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido aumentando el espectro clínico que se atribuye a especies de este género. Hay formas de presentación características en pacientes inmunocomprometidos, ocasionalmente observadas en inmunocompetentes: angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia con fiebre prolongada e infecciones localizadas como endocarditis, abscesos hepáticos u osteomielitis.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es, probablemente, la bartonelosis más frecuente. Es una antropozoonosis causada por la especie *Bartonella henselae*, de distribución mundial. Esta entidad es causa común de adenitis regional crónica o subaguda en niños y adolescentes, tras una

inoculación cutánea por el arañazo o la mordedura del gato. Algunos casos esporádicos pueden estar causados por otras especies como *B. clarridgeiae*.

Etiología y epidemiología

La infección por *B. henselae* puede afectar a pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos. Puede presentarse a cualquier edad pero, aproximadamente el 80% de los casos descritos, son pacientes menores de 21 años. Se objetiva contacto con gato hasta en el 99,1% de los casos aunque no siempre se detecta un arañazo o lesión. Se ha especulado con el posible papel de las pulgas como vector para la transmisión entre gatos y del gato al humano, lo cual podría explicar las ocasiones en que no hay el antecedente de mordisco o arañazo. La transmisión a través del vector entre humanos no se ha podido demostrar. Aunque el gato es el reservorio más conocido, se piensa que también otros animales (perros y monos), e incluso objetos inanimados, pueden actuar como transmisores. Los gatos afectados son, con frecuencia, crías menores de 6 meses de edad.

Clínica

La EAG fue descrita por Debré y cols. en 1932, como un proceso infeccioso caracterizado por un chancro de inoculación y linfadenitis regional que evoluciona de forma lenta hacia la supuración y posterior curación. Suele tener un curso benigno y autolimitado sin precisar tratamiento etiológico. Se han descrito presentaciones atípicas hasta en el 10% de los pacientes, que pueden afectar a cualquier órgano y abarcar manifestaciones propias de otras enfermedades infecciosas. Sus características clínicas pueden variar en función del estado inmunológico. Hay dos formas de presentación: típica y atípica.

Forma típica. La mayoría refieren arañazo, mordisco o contacto de un gato. Entre 3 y 10 días después aparece una pápula que persiste desde unos días hasta 2-3 semanas. En las 2 ó 3 semanas posteriores se desarrollan adenopatías regionales que se mantienen durante 15-21 días, aunque algunas pueden persistir a lo largo de meses. En aproximada-

mente el 25-35% de los casos, los ganglios afectados supuran espontáneamente. Muchos pacientes afectados de EAG no presentan ninguna otra manifestación, no teniendo sensación de enfermedad y hasta cerca del 50% presentan únicamente una adenopatía aislada.

Forma atípica. Puede afectar a cualquier órgano, con clínica inespecífica o con manifestaciones propias de otras enfermedades infecciosas: síndrome de Parinaud (conjuntivitis unilateral con adenopatía preauricular, por frotamiento directo del ojo con las manos después de haber tocado un gato), encefalitis, meningitis aséptica, neurorretinitis, adenitis mesentérica, uretritis, abscesos hepáticos o esplénicos, neumonías, púrpura trombocitopénica, osteomielitis, exantema maculopapuloso transitorio y eritema nodoso. Se ha asociado incluso a enfermedad de Gianotti-Crosti, síndrome mononucleosis-like o fiebre prolongada de origen desconocido.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de la bacteria, la serología, los hallazgos histológicos y la técnica de PCR. El cultivo crece en medios habituales, pero tiene la desventaja de ser de crecimiento lento —más de un mes de incubación— y la necesidad de obtener muestras por métodos invasivos. La técnica de PCR —que se encuentra ya al alcance de muchos laboratorios— tiene la ventaja de la rapidez, pero precisa también de muestras tisulares, al igual que la histología. Inicialmente se hacía el diagnóstico a través de la biopsia, incluso hepática, con la tinción de Whartin-Starry pero, con la experiencia actual, la práctica de estas técnicas agresivas es innecesaria. De todos los métodos disponibles, la serología es la que parece aportar más ventajas. La técnica más utilizada es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la detección de los anticuerpos séricos contra los antígenos de *Bartonella*, con una alta sensibilidad y especificidad. El 88% de los pacientes con sospecha de EAG tienen IgG $\geq$ de 64 mediante IFI. Se ha desarrollado un ensayo inmunoenzimático sensible (95%) y específico, aunque esta técnica no ha sido tan evaluada como la anterior. El diagnóstico de las formas atípicas de EAG es difícil, en especial cuando no presentan adenopatías periféricas o no se refiere el antecedente de contacto con gatos u otros animales domésticos que puedan transmitir la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento de la EAG en su forma típica debería ser inicialmente sintomático dado que esta entidad es habitualmente autolimitada, resolviéndose espontáneamente en 2 ó 6 meses, aunque puede prolongarse hasta 1 ó 2 años. El tratamiento antibiótico está discutido en pacientes inmunocompetentes con manifestaciones típicas; parece ser que la azitromicina durante 5 días a las dosis habituales acorta el tiempo de duración de la adenopatía. Estaría indicada una antibióticoterapia sistémica en pacientes con manifestaciones agudas graves o con sintomatología sistémica, especialmente en aquellos que presentan hepatoesplenomegalia o adenopatías muy dolorosas y en inmunocomprometidos como los pacientes infectados por VIH, en los que sí se ha demostrado efectivo. Se sugiere el uso de antibioterapia oral: rifampicina, claritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacino, así como gentamicina parenteral, pero no se han realizado suficientes estudios al respecto. La duración óptima del tratamiento es desconocida.

Los ganglios supurados y a tensión deben drenarse mediante aspiraciones repetidas con aguja. Deben evitarse la incisión y el drenaje de los ganglios no supurados y es innecesaria la extirpación quirúrgica.

FIEBRE DE LAS TRINCHERAS

***Bartonella quintana*.** Provoca la fiebre de las trincheras, que causó epidemias con elevada morbilidad entre las tropas durante la Primera Guerra Mundial. El único reservorio conocido es el ser humano y el vector es el piojo del cuerpo, *Pediculus humanus corporis*. Tras la picadura el piojo defeca y, al rascarse, el individuo se autoinocula. La clínica consiste en fiebre elevada, mialgias, cefalea y esplenomegalia con una duración de 10 ó 12 semanas. *In vitro* tiene sensibilidad similar a *B. henselae* —tetraciclinas, betalactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas, van-

comicina, trimetoprim-sulfametoxazol— pero, a diferencia de ésta es resistente a aminoglicósidos. El tratamiento de elección sería la doxiciclina, asociada a rifampicina o a cloranfenicol en casos graves.

ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA

Bartonella henselae y *B. quintana* producen ambos cuadros patológicos, descritos con preferencia en pacientes inmunodeprimidos, pero pueden hallarse sin alteraciones inmunológicas aparentes. Se han aislado *B. henselae* y *B. quintana* en tejidos afectados mediante cultivo directo y mediante técnicas de amplificación de secuencias específicas de ADN.

Angiomatosis bacilar. Proliferación neovascular, inicialmente descrita en pacientes infectados por VIH. Afecta a piel, ganglios linfáticos y también a otros órganos como hígado, bazo, hueso, cerebro, pulmón, intestino y cuello uterino. Ambas especies pueden causar lesiones cutáneas, pero las subcutáneas están causadas con mayor frecuencia por *B. quintana* y las lesiones hepáticas, sólo por *B. henselae*. La afectación cutánea se manifiesta con placas de color rojo intenso que recuerdan ulceraciones o nódulos subcutáneos. Su número es variable. El diagnóstico diferencial con el sarcoma de Kaposi y el granuloma piogénico está basado en la histología. El tratamiento debe ser precoz; la eritromicina, azitromicina o claritromicina, son los fármacos de elección. En casos graves se aconseja eritromicina o doxiciclina EV asociada a rifampicina o gentamicina.

Peliosis hepática o peliosis bacilar. Es un proceso vasoproliferativo en hígado y/o bazo descrito en pacientes infectados por VIH. Los síntomas acompañantes son fiebre, molestias abdominales y pérdida de peso. El diagnóstico es histológico y microbiológico. En estas lesiones se ha aislado sólo la especie *B. henselae*, y se ha relacionado con la forma atípica de la EAG. El tratamiento es similar al descrito en la angiomatosis bacilar.

ENFERMEDAD DE CARRIÓN

Bartonella bacilliformis produce esta infección, propia de una zona geográfica específica: a grandes altitudes, entre 1.000 y 3.000 metros, en los Andes (Perú, Ecuador y Colombia) donde vive el vector. El único reservorio conocido es el ser humano, transmitiéndose la infección mediante la picadura del mosquito *Lutzomyia verrucarum*. Presenta dos formas clínicas características:

Fiebre de Oroya. Forma aguda. Se manifiesta con fiebre, escalofríos y una anemia hemolítica aguda, que desencadena síndrome hemorrágico. Sin tratamiento tiene una mortalidad del 40% y los pacientes que sobreviven desarrollan con frecuencia infecciones por patógenos intracelulares como *Salmonella* o *Mycobacterium tuberculosis*.

Verruga peruana. Forma crónica. Aparece meses después de la resolución de la fase aguda. Se caracteriza por la aparición de elementos cutáneos de aspecto verrugoso (angioqueratomas), no dolorosos y clínicamente indistinguibles de las lesiones de la angiomatosis bacilar producidas por *B. henselae* o *B. quintana*. Estas lesiones se localizan preferentemente en áreas descubiertas de la piel. Evolucionan favorablemente en 4 ó 5 meses.

Diagnóstico de laboratorio. En la forma aguda la tinción de Giemsa observa la existencia de hematíes parasitados por cocobacilos. El hemocultivo es, frecuentemente, positivo. En la forma crónica, en el líquido obtenido por punción de las lesiones, es detectable *Bartonella*.

Tratamiento. En la fase aguda el cloranfenicol es muy eficaz y se considera el tratamiento de elección. Puede tratarse con doxiciclina asociada a rifampicina o quinolonas en casos graves, igual que la fiebre de las trincheras. A pesar de que la verruga peruana evoluciona espontáneamente a la curación, el tratamiento con tetraciclinas parece abreviar el tiempo de duración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Cat-Scratch Disease (*Bartonella henselae*). En: Pickering IK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 232-4.
- Bass JW, Freitas AD. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 447-52.
- Batts S, Demers DM. Spectrum and treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1161-2.
- Margolis B, Kuzu I, Herrmann M et al. Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat-scratch disease and *Bartonella henselae* infection. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 706-10.

- Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K et al. Cat-scratch disease: Otolaryngologic manifestations and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 353-8.
- Rolain JM, Gouriet F, Enea M et al. Detection by immunofluorescence assay of *Bartonella henselae* in lymph nodes from patients with cat-scratch disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 686-91.
- Romero DS, Ortigosa L, Gaspar MA et al. Enfermedad por arañazo de gato con afectación hepato-esplénica. *An Pediatr* 2004; 61: 450-1.
- Sarret C, Barbier C, Faucher R et al. Erythema nodosum and adenopathy in a 15-year old boy: uncommon signs of cat-scratch disease. *Arch Pediatr* 2005; 12: 295-7.
- Valdesoiro L, Pineda V, Martín C et al. Abscesos esplénicos y enfermedad por arañazo de gato. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 365-8.

8.11 Infecciones por *Escherichia coli*

J.M. Corretger-Rauet

Escherichia coli es un bacilo aerobio gramnegativo perteneciente a la familia de las enterobacteriáceas, que fermentan la glucosa y forman parte de la flora digestiva habitual. Se reconocen en forma de bastoncitos de 0,4-0,7 x 1-4 micras de diámetro, móviles o inmóviles, observables como cadenas cortas y elementos cocoides.

EPIDEMIOLOGÍA

Los *E. coli* provocan infecciones de modo esporádico o en brotes epidémicos cuando inciden en ámbitos que acumulan niños susceptibles. Afectan sobre todo a lactantes pequeños, particularmente a neonatos y prematuros, que sufren las formas clínicas más graves. Es el principal agente causal, tras el estreptococo tipo B, de sepsis bacteriana en el período neonatal. Sus mecanismos de transmisión pueden ser directos, de persona a persona –incluyendo la transmisión vertical materna–, o indirectos, a través del agua, alimentos y fómites.

PATOGENIA

La gravedad de las infecciones por *E. coli*, al igual que para otras infecciones bacilares gramnegativas, depende de características propias de los serotipos bacterianos y, sobre todo, del terreno en que asientan. Su patogenicidad sistémica, que se contempla principalmente en este capítulo, se explica en gran parte por la acción de determinados factores de virulencia de algunas cepas. Destaca el antígeno K1, polisacárido capsular presente en más de los dos tercios de serotipos causantes de sepsis y en el 80% de meningitis neonatales: su similitud con antígenos del huésped confunde a sus propios mecanismos defensivos humorales y permite el desarrollo de enfermedades sistémicas. Las fimbrias S constituyen un factor de virulencia que facilita graves infecciones del SNC, por su capacidad de adherencia a los epitelios y células cerebrales y una acción fibrinolítica. La actividad de endotoxinas y mediadores de la inflamación acentúan el deterioro clínico propio de las infecciones invasivas provocadas por el microorganismo.

CLÍNICA

Las enfermedades causadas por *E. coli* no presentan características distintivas respecto a las debidas a otros agentes infecciosos. Comprenden formas localizadas y generalizadas o sistémicas:

Infecciones localizadas. Son muy diversas, pudiendo representar, en ocasiones, focos sépticos primarios o secundarios: a) digestivas, que incluyen la enteritis, su manifestación clínica más frecuente y que se estudia en el capítulo 15.17; otras presentaciones corresponden a peritonitis (primarias o secundarias a perforaciones intestinales o a infecciones urogénitales femeninas) y colecistitis (primarias o secundarias a gastroenteritis); b) urinarias, que ocupan el segundo lugar en frecuencia (véase cap. 21.4); c) meningéas, en RN y lactantes pequeños, generalmente en el curso de una sepsis, de mal pronóstico y causa de secuelas neurológicas permanentes; d) respiratorias (neumonía, absceso pulmonar), infrecuentes y a menudo atribuibles a aspiraciones en pacientes con gastroenteritis; e) otras, raras, comprenden infecciones a nivel osteoarticular (osteomielitis), cutáneo (onfalitis, piodermis, abscesos), ocular (conjuntivitis, panoftalmia purulenta), cardiocirculatorio (endocarditis, pancarditis) y en otros lugares (otitis, mastitis).

Infecciones generalizadas. Predominan en el primer semestre de vida. Tras un período de incubación variable, que puede ser muy prolongado, se inician a menudo de modo insidioso y, una vez establecidas, no se diferencian clínicamente de las sepsis provocadas por la mayor parte de microorganismos gramnegativos. Con frecuencia es responsable de sepsis y meningitis neonatal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico sólo puede sospecharse en el contexto de una situación epidemiológica. Se establecerá o confirmará mediante cultivo en muestras procedentes de líquidos orgánicos normalmente estériles. En las infecciones por *E. coli* diarreagénicas son muy útiles pruebas de identificación de los fenotipos causales (véase cap. 15.17).

TRATAMIENTO

En las infecciones sistémicas, los antibióticos de elección son los aminoglucósidos. En determinados casos, según edad, localización y susceptibilidad antibiótica, pueden estar indicados ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, carbapenem o aztreonam. La antibioticoterapia inicial en sepsis o meningitis neonatales debe incluir a agentes bactericidas parenterales efectivos frente a *E. coli* y a otros microorganismos potencialmente responsables: en general, se indica la asociación de ampicilina con un aminoglucósido, o con cefotaxima en caso de meningitis; una vez readaptada, si es preciso, a los resultados del antibiograma, se prolongará de 10 a 14 días en las sepsis y un mínimo de 3 semanas en las meningitis. Las medidas de sostén son imprescindibles.

En las infecciones localizadas comunes, el uso de un solo antibiótico suele ser suficiente, por vía parenteral u oral según los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alarcón A, Peña P, Salas S et al. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 295-9.

- American Academy of Pediatrics. *Escherichia coli* and other Gram-Negative Bacteria. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003. p. 273-80.
- Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría 2004. Barcelona: Antares, 2004.
- Corretger Rauet JM. Infecciones por *Haemophilus* y otros microorganismos gram nega-

tivos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con referencias bibliográficas de años anteriores).

- Nataro JM. *Escherichia coli*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 822-6.
- Ruiz-Blázquez J, Vargas M, Nataro JP et al. Validación de la técnica de PCR para la detección de *Escherichia coli* enteroagregativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 479-81.

8.12 Yersiniosis

N. Lambruschini, J.M. Corretger-Rauet

Las *Yersinias* son un grupo heterogéneo de especies, bacilos semejantes a la *Escherichia coli* y a las *Salmonella*, de los que sólo algunos serotipos causan patología en la especie humana. En 1994, Van Loghem propuso la transferencia de la *Pasteurella pestis* y la *Pasteurella pseudotuberculosis* al nuevo género *Yersinia*. Alexander Yersin fue quien aisló los bacilos en 1894. En 1964, Frederiksen añadió la *Pasteurella X* (*Bacterium enterocoliticum*). A partir de 1980, el género *Yersinia* incluye 10 especies reconocidas: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. bercoveri*, *Y. mollaretii*, *Y. rohdei* y la *Y. aldovae*.

Yersinia pestis, *pseudotuberculosis* y algunas cepas de *Y. enterocolitica*, tienen importancia patogénica para los humanos y ciertos animales de sangre caliente, mientras que las otras especies podrían actuar como oportunistas.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las *Yersinias* no forman esporas, son gramnegativas o gram variables, adoptando una forma cocoide o bacilar. Excepto la *Y. pestis*, que no es móvil, las otras especies lo son a 22-30 °C, pero no a 37 °C. Las *Yersinias* crecen en medios aeróbicos y anaeróbicos entre 0-40 °C con una temperatura óptima entre 25-28 °C sobre medios selectivos o no selectivos; sólo la *Y. pestis* necesita requerimientos nutricionales especiales como la valina, metionina, fenilalanina, glicina o treonina. Fermentan la glucosa con formación de ácidos. Reducen el nitrato a nitrito, producen catalasa y, con excepción de la *Y. pestis*, producen ureasa.

Los factores de virulencia son similares para *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y algunos serotipos de *Y. enterocolitica*, mostrando preferencia por el tejido linfático y diseminándose por vía sanguínea. Se ha visto que tienen los mismos mecanismos básicos de virulencia, aunque las vías de infección y la sintomatología que producen pueden ser diferentes.

La mayoría de genes implicados en su patogenicidad están localizados en la virulencia de los plásmidos, y otros genes implicados son cromosómicamente determinados. Las tres especies patogénicas comparten un plásmido portador de un número de genes, cuyos productos pueden ser clasificados en cuatro categorías: adhesina/invasina (YadA), proteína antifagocítica (YopE, YopH y YopMI), proteína relacionada con el proceso y excreción de proteínas (Ysc) y proteína reguladora (Lcr). La pérdida de plásmidos produce una disminución de la patogenicidad y de la capacidad de producir enfermedad diseminada. La virulencia codificada cromosómicamente incluye Inv (invasina) y Ail (*attachment-invasion locus*); en la *Y. pestis*, un locus denominado pgm es el portador de genes del sistema Hms (*hemin storage system*) y de un sideróforo denominado yersiniabactin (Ybt); estos factores de virulencia son expresados entre 25 y 37 °C. El papel de una enterotoxina termoestable producida por algunas colonias de *Y. enterocolitica* se encuentran bajo discusión, aunque ha sido sugerida una asociación clínica con esta toxina.

CLÍNICA

Yersinia pestis (peste)

El curso clínico de la peste en los animales y humanos es similar. Una vez el huésped es infectado por un mosquito, parásito animal o por la entrada a través de una lesión dérmica o mucosa, el microorganismo penetra en el sistema sanguíneo, es transportado a los nodulos linfáticos cercanos y atrapado por los macrófagos, donde prolifera y una intensa respuesta inflamatoria provoca los característicos "bubones". Dependiendo del estado inmunitario del huésped, la bacteria puede llegar nuevamente al sistema sanguíneo y producir una segunda bacteriemia, con manifestaciones en diversos órganos (meningitis, neumonía), siendo posible en este último caso el contagio por vía respiratoria a través de la expectoración de macrófagos alveolares contaminados; habitualmente el curso de esta neumonía es sobreagudo. A menudo los pacientes de peste desarrollan lesiones necróticas en vasos periféricos, ocasionando a nivel dérmico una coloración negruzca ("muerte negra"). Por ello en la peste humana pueden distinguirse tres síndromes generales: peste bubónica, sepsis primaria o secundaria y peste neumónica.

La peste induce a una pérdida prolongada de la inmunidad, aunque no total. En el momento actual se conocen dos tipos de vacunas, una viva atenuada (Instituto Pasteur) y otra inactivada con formalina, utilizada en EE.UU., pero su eficacia protectora es reducida y escasa frente a las formas neumónicas de la enfermedad.

Y. enterocolitica, *Y. pseudotuberculosis*

La infección por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* puede manifestarse por una enfermedad autolimitada o, potencialmente, por una forma diseminada. Puede ser adquirida por contaminación de alimentos (carne cruda de cerdo, especialmente intestinos) o agua, por transmisión directa persona a persona (guarderías, colegios u hospitales). La infección por *Y. enterocolitica* es una causa común de patología humana; no así la infección por *Y. pseudotuberculosis*, que es primariamente un patógeno animal e infecta a la especie humana sólo ocasionalmente. El período de incubación varía entre 1 y 14 días para la *Y. enterocolitica*, persistiendo la eliminación en heces de 14 a 97 días; el período de incubación es desconocido para la *Y. pseudotuberculosis*.

Ambas especies tienen afinidad por el tejido linfático y probablemente penetran en la mucosa ileal a través de las células M que, junto con los linfocitos B y T, forman los folículos linfoides de las placas de Peyer; a partir de aquí asientan en los nodulos linfáticos, multiplicándose y produciendo una reacción inflamatoria local que recuerda la clínica de una apendicitis aguda.

La yersiniosis intestinal puede presentarse bajo tres formas clínicas: enteritis, ileítis terminal o linfadenitis mesentérica causante de una pseudoapendicitis y septicemia

La enteritis por *Y. enterocolitica* se manifiesta como una diarrea acuosa y sanguinolenta, no así la causada por *Y. pseudotuberculosis*. Esta diarrea sanguinolenta es observada principalmente en adultos y es acompañada por fiebre, vómitos y dolor abdominal, aunque existen publicaciones que han comprobado hasta el 50% de heces sanguinolentas en cuadros de enteritis en poblaciones infantiles. La edad de máxima incidencia en la población infantil es de alrededor de los 2 años. El período de incubación es de 4-6 días. Pueden presentarse síntomas prodrómicos (como cansancio, anorexia y cefalea), tras los cuales se inicia el proceso con diarrea mucoide (78-96%), fiebre (43-47%), dolor abdomi-

nal cólico (22-24%), vómitos (40%), heces sanguinolentas (43-56%) y presencia de leucocitos en las heces (25%). La diarrea puede permanecer durante 14-22 días, y la eliminación fecal de gérmenes persistir de 6 a 7 semanas.

La ileítis terminal, linfadenitis mesentérica o la pseudoapendicitis, son producidas por ambas especies, lo cual es común en niños de más de 5 años y adolescentes; mientras, en la población adulta, el curso es de 1 a 2 semanas; en los niños el curso es más prolongado, llegando a las 4 semanas.

La sepsis es una manifestación rara de yersiniosis. Ocurre en pacientes con una enfermedad de base (diabetes, cirrosis hepática –tóxica o viral–, inmunodeficiencia –primaria o adquirida–, neoplasias, enfermedad hematológica –anemias hemolíticas). Una especial situación séptica se produce en pacientes que presentan una sobrecarga de hierro, por una anemia hemolítica o bajo una ferroterapia agresiva.

Algunos pacientes que poseen un antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 después de una infección intestinal, sea por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*, desarrollan artritis, miocarditis, glomerulonefritis, tiroiditis o un eritema nodoso reactivo. Su pronóstico suele ser favorable pero su evolución es prolongada.

Una forma especial de infección por *Y. pseudotuberculosis* es la denominada “fiebre escarlatina-like del Far East”, casos observados en Rusia y Japón, caracterizada por fiebre alta, artritis y exantema similar a la escarlatina, que aparecen tras una infección intestinal. Recientemente se ha observado una asociación con un nuevo antígeno denominado *Y. pseudotuberculosis* *derivate mitogen* (YPM).

DIAGNÓSTICO

La yersiniosis intestinal puede sospecharse en presencia de: a) antecedentes epidemiológicos: colegio, ambiente familiar, hospital; b) antecedente de inmigración reciente; c) antecedente de ingesta de carne cruda de cerdo (intestinos); d) diarrea mucosanguinolenta con afectación del estado general, fiebre y dolor abdominal cólico; e) cuadro de pseudoapendicitis; f) neumonía de evolución sobreaguda.

El diagnóstico diferencial debe establecerse sobre todo con gastroenteritis por *Campylobacter*, *Escherichia*, *Salmonella* y *Shigella*, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis aguda, artritis, glomerulonefritis, miocarditis, tiroiditis reactivas.

La microscopía óptica post tinción de Giemsa, Wright, Wayson o azul de metileno, puede ser un método de investigación directo sugestivo de infección, pero no confirmatorio. Para conseguir el diagnóstico etiológico, el coprocultivo es el método de elección. Las colonias de *Yersinia* crecen a partir de las 48 horas, aunque no se debe dar un cultivo por negativo hasta pasados 7 días. Se pueden obtener cultivos positivos hasta después de dos semanas de iniciado el proceso.

Seroaglutinación. Los títulos de aglutinación se elevan una semana después del inicio del proceso, llegando a su máxima expresión alrededor de las dos semanas, pudiéndose encontrar niveles altos después de años. Se utilizan anticuerpos frente a serogrupos O:3, O:9, O:5, O:8 de *Y. enterocolitica* y antígenos OH de esta especie o de *Y. pseudotuberculosis*. Un título de antígeno O igual o superior a 1:40 y antígeno OH igual o superior a 1:160 son considerados como confirmativos del diagnóstico. Los títulos de antígeno OH persisten más tiempo que los antígenos O, por lo cual son utilizados para el seguimiento de la infección. Los anticuerpos tipo IgA e IgG estudiados por inmunoensayo indirecto son útiles en el estudio de la ileítis terminal, linfadenitis o pseudoapendicitis. La artritis reactiva se ha visto especialmente asociada a la formación de anticuerpos IgA, la cual debe de ser investigada por método ELISA o *immunoblotting* con antígenos de proteína excretada (Yops); éste método es el preferible, ya que detecta tanto *Y. enterocolitica* como la *Y. pseudotuberculosis* y no tiene reactividad cruzada con las brucelas.

Hemocultivo. En casos de sepsis se ha de cultivar en medios no selectivos como agar sangre al 5% o agar BHI. Medios selectivos, como agar MacConkey o agar cefsulodin-irgasan-novobiocina (CIN), son ideales

Cuadro 8.12.1. Antibióticos de elección en la infección por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*

	Dosis (kg/día)	Vía (intervalo horas)
TMP-SMX	8-10 mg (TMP)	Oral (12)
Gentamicina		
< 5 años	2,5 mg	IV o IM (8)
> 5 años	1,5-2,5 mg	IV o IM (8)
Cefotaxima	50-180 mg	IV o IM (6-8)
Meningitis	300 mg	IV (6)

para medios contaminados como esputo, saliva, etc. En muestras estériles se pueden utilizar medios enriquecidos como el BHI (*brain heart infusion*); tanto los medios líquidos como sólidos son incubados a 35° durante 7 días antes de ser informados como negativos.

TRATAMIENTO

En las infecciones por *Y. pestis* es fundamental su tratamiento precoz de la peste con antibióticos, dada la alta letalidad (alrededor del 50% en pacientes no tratados). La estreptomycin continúa siendo válida como tratamiento de elección, permitiendo una recuperación al tercer día. Un tratamiento alternativo se basa en la utilización de tetraciclinas. Cuando se trata de meningitis por *Y. pestis* se debe utilizar el cloranfenicol. Aunque la resistencia a los antibióticos no ha sido un problema en el tratamiento de la peste, en 1997 se describió un caso en Madagascar de un paciente con múltiples resistencias, lo cual ha creado la alarma sobre la posibilidad de encontrar posibles resistencias y ser utilizado en bioterrorismo.

Las infecciones intestinales por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son autolimitadas y no necesitan inicialmente un tratamiento antibiótico; las medidas a aplicar son de soporte, valorando el estado de hidratación y vigilando el estado nutricional para no condicionar una malnutrición posterior. Sin embargo, se aconseja en lactantes menores de 3 meses, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con manifestaciones extraintestinales, el tratamiento en régimen hospitalario y el uso de antibióticos. En pacientes que reciben desferrioxamina, dicho tratamiento debe ser suspendido.

La tetraciclina ha sido el antibiótico de elección, aunque, en la actualidad, se comienzan a observar resistencias y, dado que su uso no está indicado antes de los 8 años, los antibióticos de primera elección incluyen aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), siendo también efectivas las cefalosporinas de 3ª generación (Cuadro 8.12.1).

La *Y. enterocolitica* serotipo O:3 y O:9 produce dos beta-lactamasas cromosómicamente determinadas (beta-lactamasas A y B, respectivamente) mientras que el serotipo O:5,27 sólo produce beta lactamasas tipo B, lo cual les confiere resistencia a la penicilina G y a la ampicilina aislada o unida a ácido clavulánico, así como a la cefalotina y carbenicilina.

Las medicaciones que actúen frente a la motilidad intestinal están contraindicadas en el tratamiento de infección intestinal por *Y. enterocolitica*.

PROFILAXIS

Las estrategias preventivas incluyen la eliminación de reservorios y minimizar la contaminación de productos alimenticios. A nivel de centros hospitalarios se deben vigilar y extremar las medidas de aislamiento en estos pacientes. Se desaconseja el consumo de intestinos crudos de cerdo, propio de algunas culturas. El uso inapropiado de antibióticos, agentes antiinflamatorios, corticoides, inmunosupresores, agentes antimotilidad intestinal en el tratamiento de pacientes con yersiniosis no diagnosticadas, ha provocado complicaciones en su evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Haq NM, Asmar BI, Abuhamour WM et al. Yersinia enterocolitica infection in children. *PIDJ* 2000; 19: 954-8.
- Aleksic S, Bockemuhl J. Yersinia and other enterobacteriaceae. En: Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. 7ª Ed. Washington: ASM Pres, 1999.
- Benavides S, Nicol K, Koranyi K et al. Yersinia septic shock following an autologous transfusion in a pediatric patient. *Transfusion and Apheresis. Science* 2003; 28: 19-23.
- Bronfin DR. Yersinia enterocolitica infection. *Med J* 2001; 2: 2-10.

- Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G et al. Multidrug resistance in Yersinia pestis mediated by a transferable plasmid. *NEJM* 1997; 337: 677-80.
- Sen K. Rapid identification of Yersinia enterocolitica in blood by the 5'nuclease PCR assay. *JCM* 2000; 38: 1953-8.
- Serra T, González de Cárdenas M, Plovins J et al. Tres casos de infección gastrointestinal sin aparente relación epidemiológica producidos por la misma cepa de Yersinia pseudotuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 19-21.
- Wong JD, Barash JR, Sandfort RF et al. Susceptibilities of Yersinia pestis strains to 12 antimicrobial agents. *AACH* 2000; 44: 1995-6.

8.13 Infecciones por *Haemophilus influenzae*

J.M. Corretger-Rauet

El *Haemophilus influenzae* es un pequeño cocobacilo pleomórfico gramnegativo, identificado como patógeno por Pfeiffer en 1892 ("bacilo de Pfeiffer"). Sus cepas pueden o no (cepas no tipificables) poseer una cápsula. La cápsula está constituida por polisacáridos, cuya configuración antigénica permite su distinción en 6 serotipos, designados con las letras a, b, c, d, e, f. Las formas encapsuladas son responsables de graves infecciones sistémicas, ocasionadas en más del 95% de casos por el tipo b (*Haemophilus influenzae* b: Hib), cuya cápsula es el polirribosil-ribitol-fosfato (PRP).

ETIOPATOGENIA

El bacilo penetra en el organismo por vía aérea, a partir de otras personas, usualmente asintomáticas. Las cepas no capsuladas, presentes hasta un 80% de rinofaringes infantiles normales, ocasionan infecciones mucosas, por extensión bacteriana directa a cavidades o tejidos vecinos (senos paranasales, conjuntiva, oído medio, bronquios), favorecidas por la presencia de alteraciones locales, como reflujos en la trompa de Eustaquio, virosis, anomalías del epitelio broncopulmonar. Las infecciones invasoras están provocadas casi exclusivamente por el Hib. Otras cepas encapsuladas e incluso no tipificables son responsables de un reducido número de casos de enfermedad invasora, en general en personas inmunodeficientes (incluida la época neonatal) o portadores de *locus minor resistentiae*: válvulas de derivación ventricular, cardiopatías, fístulas de LCR. Los Hib colonizan mucho menos frecuentemente las rinofaringes de niños sanos: entre el 1 y el 5% en comunidades en las que no se administra la vacuna conjugada anti-Hib y por debajo del 2% en las que se cumple sistemáticamente la vacunación; en todo caso, el microorganismo puede permanecer en las vías respiratorias altas durante meses, incluso en presencia de tratamientos antibióticos. Cuando el Hib invade la mucosa respiratoria, puede alcanzar el torrente sanguíneo, provocando una bacteriemia rápidamente progresiva; si la concentración bacteriana excede los 10⁴ microorganismos por mL, ocurre su diseminación metastásica a diversos órganos. Infecciones víricas concomitantes favorecen su patogenicidad, cuyo principal factor de virulencia es el PRP.

EPIDEMIOLOGÍA

El Hib es un patógeno humano exclusivo. En ausencia de inmunodepresión afecta de modo prácticamente exclusivo a niños menores de 5 años, que no han adquirido aún suficientes anticuerpos anticapsulares (anti-PRP), principales factores de protección. Incide predominantemente

en niños menores de 2 años (75-90% de los casos) y, sobre todo, por debajo de los 12 meses de vida (cerca del 50%). Las infecciones invasoras predominan en primavera y otoño, pero adoptan un carácter endémico en más del 50% de los casos. Entre los factores de riesgo se incluyen la raza (más frecuente en negros, aborígenes de Australia central, indios y esquimales nativos americanos), status socioeconómico bajo, apiñamiento familiar, drepanocitosis, asplenia, neoplasias malignas, déficit de subclases de IgG (IgG2, IgG4), infección por el VIH y otras inmunodeficiencias, así como la convivencia con enfermos en el domicilio o en instituciones cerradas, como guarderías. En estos últimos casos el riesgo de infección secundaria (contagio a partir de un paciente) se incrementa significativamente (hasta 600 veces en contactos familiares) en niños menores de 4 años no inmunizados, sobre todo durante los primeros 12 meses de vida. Hasta un 78% de familiares de niños afectados pueden convertirse en portadores sanos, incluso durante más de un año. Las enfermedades invasoras por Hib prácticamente han desaparecido en los países en que se ha aplicado la inmunización rutinaria infantil con vacunas conjugadas tipo específicas, introducidas en la década de 1990, aunque no logra eliminar la circulación del microorganismo. Previamente, su incidencia geográfica era muy variable, oscilando entre 21 y 1.100 casos por 100.000 niños menores de 5 años. Mientras en EE.UU. uno de cada 200 niños de este grupo de edad padecían algún tipo de enfermedad invasora, la incidencia en Europa occidental era de una tercera parte. En España, al contrario que en otros países europeos y americanos, la meningitis por Hib ha sido siempre menos frecuente que la meningocócica.

CLÍNICA

Tanto las infecciones mucosas, no invasoras (otitis media aguda, sinusitis, conjuntivitis, bronquitis) como las invasoras, suelen cursar sin características clínicas que permitan diferenciarlas de las provocadas por otros microorganismos bacterianos. Entre las primeras, sólo la presentación coincidente de una otitis media aguda y una conjuntivitis purulenta (síndrome conjuntivitis-otitis) permite sospechar al *Haemophilus* como su agente causal, dado que se le considera responsable de más del 75% de los casos. Las infecciones invasoras, a diferencia de las mucosas, manifiestan una particular gravedad; en niños inmunocompetentes, están prácticamente siempre originadas por el Hib, traduciéndose, tras un incierto período de incubación, por entidades clínicas diversas ya infrecuentes desde la vacunación anti Hib. Incluyen:

Meningitis. Representa más de la mitad de las infecciones invasoras por Hib. Afecta predominantemente a niños comprendidos entre 2 y 24 meses, con un acmé entre los 6 y los 9. Aunque no presenta signos clínicos específicos, un rasgo acompañante habitual es la anemia, por hemólisis, ferropenia o eritroblastopenia. En países desarrollados, provoca una letalidad del 3 al 5%, que alcanza el 25-50% en los de renta baja. En un 15-30% de supervivientes permanecen secuelas neurológicas significativas.

Epiglottitis. Suele ocurrir en varones de 2 a 7 años de edad. La rápida progresión de una obstrucción respiratoria y de signos de toxicidad condiciona una evolución potencialmente fatal en ausencia de una precoz intubación nasotraqueal.

Neumonía aguda. Al Hib se le considera responsable de alrededor del 2% de todas las neumonías infantiles. Es, sobre todo, frecuente por debajo de los 3 años de edad y en el sexo masculino y su espectro clínico es amplio, destacando su tendencia a las complicaciones respiratorias; más del 50% de pacientes desarrollan un empiema pleural.

Celulitis. A nivel de cabeza, cara, cuello o boca, esta última casi exclusivamente en lactantes, sobre todo en los alimentados con biberón (¿traumatismo local?); a destacar la celulitis orbitaria, casi siempre complicación de una sinusitis etmoidal, en la que son frecuentes los focos metastásicos (véase Lámina de color VI, Fig. 7).

Bacteriemia. Su presentación aislada, sin otra infección concomitante, se evaluó en un 10% de casos. Puede preceder a una infección invasora, sobre todo en lactantes sujetos a factores de riesgo o constituir una "bacteriemia oculta", hasta hace poco responsable en nuestro medio del 8% de sus formas clínicas e infrecuente ya.

Otras presentaciones clínicas. Incluyen endoftalmítis, traqueítis bacteriana, artritis séptica, osteomielitis, endo y pericarditis, peritonitis. Es posible la coexistencia de manifestaciones en diversos órganos.

DIAGNÓSTICO

Se establece por la positividad de la tinción Gram o del cultivo en agar sangre o agar chocolate de muestras de líquidos o secreciones orgánicas: sangre, LCR, aspirados de vías respiratorias bajas, exudado pleural o pericárdico, líquido sinovial, secreción del oído medio. Los *H. influenzae* aislados en muestras correspondientes a infecciones invasoras deberían ser serotipados. Los test rápidos para la detección del antígeno capsular PRP en orina o suero son sensibles, pero no se recomiendan por su escasa especificidad, dado que pueden ser positivos en presencia de una colonización del huésped por el Hib o de una inmunización específica reciente; su positividad en el LCR, líquido pleural o pericárdico, puede ser diagnóstica, sobre todo en caso de antibioticoterapia previa.

Diagnóstico diferencial. Como se ha apuntado, el espectro clínico de las infecciones por *H. influenzae* es habitualmente superponible al provocado por otros microorganismos. Sin embargo, su posible causalidad en infecciones invasoras deberá tenerse en cuenta ante la presencia de factores de riesgo: ausencia de vacunación, edad, pertenencia a determinadas etnias, procesos debilitantes, situaciones de hacinamiento.

TRATAMIENTO

Una antibioticoterapia adecuada es sumamente eficaz aunque, para las formas clínicas invasoras más graves, pueden ser indispensables medidas complementarias, sobre todo inicialmente: de soporte, médicas (dexametasona en las meningitis, anticonvulsivantes) o quirúrgicas (intubación endotraqueal en la epiglotitis, drenajes). Es imprescindible conocer bien la sensibilidad del *Haemophilus* a los antimicrobianos. Ya en 1974 se detectó su resistencia a la ampicilina, el primer antibiótico electivo; desde entonces se ha incrementado progresivamente, hasta alcanzar el 50% de las cepas en numerosas áreas geográficas. Posteriormente se ha comprobado para otros antibióticos potencialmente útiles, sobre todo al cloranfenicol, pero también para las cefalosporinas. La resistencia a ampicilina/amoxicilina es fundamentalmente debida a la producción bacteriana de beta-lactamasas, que se unen irreversiblemente a los antibióticos beta-lactámicos, neutralizando su acción; se hallan mediadas por plásmidos y su expansión es una respuesta genética a la presión del uso y abuso de antibióticos que, a su vez, incrementan el riesgo de colonización e infección por el microorganismo, especialmente durante los meses invernales. La TEM-1 es la enzima responsable del 90% de resistencias de las cepas de *H. influenzae* productoras de beta-lactamasas y la ROB-1 de las restantes. Algunas pocas cepas (menos del 5% en España) consiguen su resistencia a través de la alteración de las proteínas fijadoras

de penicilina (PFP) de su pared o por disminución de la permeabilidad de la misma a los antibióticos: se denominan cepas beta-lactamasa-negativas resistentes a la penicilina. La resistencia al cloranfenicol suele estar mediada por la enzima acetil-transferasa; en España se ha detectado en más del 8% de las cepas.

Las formas productoras de TEM-1, las resistentes predominantes, expresan una resistencia completa a la ampicilina/amoxicilina, pero son susceptibles a sus combinaciones con inhibidores de las beta-lactamasas, tales como la amoxicilina-ácido clavulánico o la ampicilina-sulbactam. Entre las cefalosporinas, las de 3ª generación (cefixima, ceftibuteno, cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona) son las más activas mostrando, además, el menor efecto inóculo; la cefepima, cefalosporina de 4ª generación, supera a las de tercera en su capacidad de penetración a través de la membrana externa bacteriana. El meropenem puede representar una alternativa en caso de resistencia documentada a las cefalosporinas de 3ª generación.

Infecciones invasoras graves. Requieren, al menos inicialmente, una terapéutica EV con antibióticos bactericidas adecuados que crucen la barrera hematoencefálica. En la práctica, debe establecerse empíricamente con cefalosporinas de 3ª generación, como la cefotaxima a dosis elevadas (300 mg/kg/día en 4 dosis, en la meningitis) o la ceftriaxona (100 mg/kg en 1-2 dosis/día). La ampicilina se empleará sólo cuando se haya documentado su actividad, a dosis de 200-300 mg/kg/día a intervalos de 4-6 horas. Cloranfenicol (75-100 mg/kg/día en 4 dosis) y aztreonam (90-120 mg/kg/día en 3-4 dosis) son antibióticos alternativos en caso de alergia a la penicilina y sensibilidad demostrada. Las cefalosporinas de 4ª generación (cefepima) deberán reservarse para algunas formas resistentes a los mencionados antimicrobianos o casos muy seleccionados, que incluyen las infecciones de origen nosocomial o los pacientes neutropénicos con cáncer (100-150 mg/kg/día en 2 a 3 dosis). La duración mínima de la antibioterapia será de 7 a 10 días; en la artritis séptica se prolongará de 10 a 14 días y en las osteomielitis, empiema o pericarditis, de 3 a 6 semanas. Cuando las evoluciones clínica y analítica lo permitan, pueden sustituirse los preparados parenterales por otros orales de espectro equivalente.

Infecciones no invasoras. Responden bien a una antibioterapia oral. En ausencia de resistencia a la ampicilina, la amoxicilina es electiva. Cuando la haya o se sospeche, puede superarse mediante su asociación a ácido clavulánico; las nuevas formulaciones pediátricas con una reducida concentración de ácido clavulánico respecto a la amoxicilina (solución extemporánea, con una relación 8:1) permiten una buena tolerancia sin perjuicio de su eficacia. Son terapéuticas alternativas las cefalosporinas orales de 2ª y 3ª generaciones y, sobre todo, cuando exista una alergia a la penicilina, la azitromicina y la claritromicina. La ceftriaxona IM (50-75 mg/kg/día en una dosis diaria) estará excepcionalmente indicada en algunas formas clínicas recurrentes o de particular intensidad. En las infecciones de derivaciones ventriculares, suele ser suficiente el tratamiento antimicrobiano, sin necesidad de retirarlas de forma obligada.

PROFILAXIS

La prevención de infecciones invasoras por Hib (2% del total de casos) se apoya en dos alternativas:

Quimioprofilaxis. Persigue la reducción de infecciones secundarias. Debe realizarse dentro de las 2 semanas siguientes a la exposición, si es posible, durante la primera. Se practica con rifampicina oral, en una dosis única diaria de 20 mg/kg (10 mg/kg en lactantes menores de 1 mes), con un máximo de 600 mg/24 horas, durante 4 días. Se indica ante contactos con un caso índice en:

- **Domicilio.** Se administrará a todos los integrantes de la unidad familiar, también al caso primario, independientemente de su edad, cuando incluye a algún niño menor de 4 años no completamente inmunizado; o convivan lactantes menores de 1 año o niños inmunodeprimidos, aunque estén correctamente vacunados.

- **Guarderías y parvularios.** Cuando acudan niños no totalmente vacunados, se recomienda una quimiopprofilaxis masiva, a niños y adultos cuidadores, si se han producido 2 o más casos de enfermedad invasora por Hib en 2 meses. Si ha ocurrido un único caso, conviene proceder del mismo modo si concurren niños menores de 2 años inadecuadamente inmunizados y los contactos con el caso índice han sobrepasado las 15 horas semanales. Simultáneamente, se deberá administrar una dosis de vacuna a todos los niños no inmunizados o inmunizados incorrectamente, completándose posteriormente la pauta vacunal adecuada para cada edad.

Inmunización activa. Representa la medida preventiva más efectiva y universal. Las actuales vacunas conjugadas son ya eficaces a partir de los 2 meses de edad, provocando la estimulación de los linfocitos T cooperadores y la correspondiente memoria inmunológica, que consiguen por la combinación covalente de PRP con proteínas portadoras; éstas son, en los preparados registrados en España, una variante atóxica de la toxina diftérica (vacuna PRP-CRM¹⁹⁷) o el toxoide tetánico (vacuna PRP-T). Se hallan incluidas en el calendario vacunal sistemático, administrándose simultáneamente o en forma combinada con las 4 primeras dosis de vacunas DTPa y poliomieltitis inactivada (véase cap 5.4).

8.14 Infecciones por *Aeromonas* y *Plesiomonas*

J.M. Corretger-Rauet

Aeromonas y *Plesiomonas* son bacilos aerobios gramnegativos, anaerobios facultativos, no fermentativos de la glucosa, no pertenecientes a las enterobacteriaceas. Pueden, ocasionalmente, hallarse en heces de niños asintomáticos. Sus cepas patógenas son, sobre todo, causantes de gastroenteritis (véase cap. 15.17) y, más infrecuentemente, de otras infecciones, localizadas o sistémicas, en las que suelen comportarse como agentes oportunistas. Las *Aeromonas* fueron consideradas desde antiguo como patógenas para peces y anfibios. En los años 1950 se detectaron en patología humana, siendo las especies *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii*, las máximas responsables. La patogenicidad humana de *Plesiomonas shigelloides* ha sido reconocida muy recientemente.

EPIDEMIOLOGÍA

Las *Aeromonas* residen de forma natural en aguas de lagos y ríos, sobre todo en las de temperaturas cálidas. Pero han sido también aisladas en agua corriente y embotellada y en alimentos diversos: pescado, carne, ensaladas envasadas. El agua constituye la fuente de infección, a través de su ingesta o del baño; el papel vector de los alimentos contaminados es más dudoso. Excepto para las sepsis, las infecciones por *Aeromonas* predominan en primavera y verano.

Plesiomonas shigelloides se detecta en aguas superficiales de temperatura superior a 8 °C y frutos del mar (ostras, mariscos), cuyo contacto o ingestión en forma cruda transmiten la infección.

PATOGENIA

Los factores de virulencia de las *Aeromonas* son múltiples, aunque no se conoce con exactitud su contribución patogénica: hemolisinas, adhesinas, proteasas, fimbrias, enterotoxinas y aglutininas, entre otros. Los

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 293-301.
- Bou R, Domínguez A, Fontanals D et al. Prevalence of *Haemophilus influenzae* pharyngeal carriers in the school population of Catalonia. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 521-6.
- Corretger JM. *Haemophilus influenzae*. En: Corretger JM, Cruz M, González-Hachero, Moraga FA. *Infectología Pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento*. Barcelona: Espaxs, 2006. p. 153-8.
- Gemme III JW. *Haemophilus influenzae*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infections*. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 919-25.
- Hershckowitz S, Ben Elisha M, Fleisher-Sheffer V et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by nontypable *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1061-2.
- Kaplan SL. New cephalosporins. *Sem Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 169-74.
- Otero MC, Piqueras AI, Ferrer B et al. Infecciones graves de piel y tejidos blandos por *Haemophilus influenzae* tipo b a lo largo de 30 años. *An Pediatr* 2005; 63: 29-33.
- Ward JJ, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae*. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1636-55.

serogrupos más frecuentemente asociados a infección humana corresponden a O:11, O:34 y O:16. Menos se sabe aún sobre los mecanismos fisiopatológicos de las infecciones por *Plesiomonas*. Posiblemente actúan diferentes factores de virulencia y se ha probado su capacidad de adherencia a los *microvilli* y a las membranas plasmáticas celulares.

CLÍNICA

Entre las infecciones localizadas por *Aeromonas*, ocupan el primer lugar las GEA, predominantes en niños menores de 3 años. Les siguen en frecuencia las infecciones de tejidos blandos, que se desarrollan a partir de traumatismos locales, mordeduras de animales o exposiciones a aguas contaminadas; su espectro de presentación es amplio, incluyendo nódulos, forúnculos, abscesos, celulitis, miositis, mionecrosis. Otras localizaciones son mucho menos frecuentes, aunque muy diversas: endoftalmítis, meningitis, neumonía, endocarditis, osteoartritis, peritonitis, infecciones urinarias.

Las formas septicémicas suelen ocurrir en pacientes inmunocomprometidos (*A. caviae*). Sus manifestaciones clínicas son superponibles a las correspondientes a sepsis por otros organismos gramnegativos. Una vez instauradas, incluyen fiebre elevada, choque y ectima gangrenoso, presente en un 10-15% de pacientes e indistinguible del provocado por la *Pseudomonas aeruginosa*. Provocan una elevada mortalidad a pesar de una antibióticoterapia correcta (alrededor del 50%), achacable en gran parte a la preexistencia de una inmunodepresión.

Plesiomonas shigelloides es causa infrecuente de una diarrea usualmente acuosa y febril, en general aguda y autolimitada, pero que puede prolongarse durante varias semanas. Las infecciones extraintestinales por este microorganismo son raras, inciden en pacientes inmunodeprimidos y en localizaciones superponibles a las indicadas para las *Aeromonas*. Destaca la gravedad de las meningitis y sepsis, cuyas formas neonatales provocan una mortalidad superior al 80%.

DIAGNÓSTICO

Ante una diarrea en viajeros o residentes en países tropicales o subtropicales y la presencia de alguno de los antecedentes más arriba descritos, debe considerarse la posible responsabilidad etiológica de estos gérmenes. Su identificación en líquidos normalmente estériles es diagnóstica y de sencilla realización, a partir de cultivos en los tradicionales medios entéricos (agar sangre, MacConkey). Más dificultosa es, en heces

u otros especímenes contaminados, requiriendo técnicas más específicas o sofisticadas: para la detección y diferenciación de las *Aeromonas*, se emplea el cultivo en agar sangre-ampicilina o el MacConkey con ampicilina y polisorbato 80, así como la PCR. Existe un test de ELISA para detectar la *A. hydrophila* en alimentos contaminados.

TRATAMIENTO

Las GEA por *Aeromonas* o *Plesiomonas* no suelen precisar un tratamiento antibiótico. En cambio es imprescindible para las restantes presentaciones clínicas. La mayoría de cepas de estos microorganismos producen betalactamasas inhibitoras de las penicilinas. Las cefalosporinas parenterales de 3ª generación constituyen los antimicrobianos electivos y están indicados de inicio, mientras el antibiograma lo confirma. Con frecuencia es necesaria su asociación a antibióticos alternativos de eficacia comprobada: en las infecciones por *Aeromonas*, cloranfenicol o

gentamicina; en las causadas por *P. shigelloides*, cotrimoxazol o fluoroquinolonas. Su duración estará en función de la respuesta clínica. Pueden ser precisas medidas de sostén o quirúrgicas, como el urgente desbridamiento de focos infecciosos de tejidos blandos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atkins JT, Cleary TG. *Aeromonas* Species. *Plesiomonas shigelloides*. En: Long SS, Pickering LK, Prober. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 846-56.
- Feigin RD. *Aeromonas*. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler JG, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1513-9.
- Fisher RG, Gruber WC, Boyce TG. Miscellaneous Non-Enterobacteriaceae Fermentative Bacilli. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler JG, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1539-43.
- Zomorodi A, Wald ER. Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1161-4.

8.15 *Pseudomonas*. *Burkholderia*. *Stenotrophomonas*

J.M. Corretger-Rauet

Pseudomonas son bacilos aerobios gramnegativos con características comunes a las enterobacteriáceas por su morfología y crecimiento, pero bioquímicamente diferentes (no fermentan los carbohidratos). Estas características son comunes a otros géneros y especies emparentados, entre ellos *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*. Su nomenclatura actual se expone en el Cuadro 8.15.1. Pueden crecer en medio anaerobio en presencia de nitratos y son capaces de sobrevivir prolongadamente y multiplicarse en ambientes húmedos: agua, suelo, receptáculos húmedos, plantas y animales. Se comportan por lo general como agentes oportunistas, causando enfermedad en pacientes debilitados: quemados, inmunodeprimidos, malnutridos, afectos de fibrosis quística (FQ), neoplasias. Predominan en el ámbito hospitalario, con posibles presentaciones epidémicas en unidades de neonatos, lactantes y cuidados intensivos, en las que confluyen “factores de agregación” (estancias prolongadas, escasa edad, empleo de terapias agresivas o modificadoras de la flora endógena) que condicionan el “hospitalismo infeccioso”. Son integrantes de un grupo ya especificado como “bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos”. La especie patógena más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, de unas 3 micras de diámetro, móvil gracias a un cilio polar, que puede penetrar en el organismo infantil por cualquiera de las puertas de entrada comunes para los bacilos gramnegativos, destacando en este caso las heridas y quemaduras. Sus fuentes de transmisión son infecciones del saco amniótico (vía materno-fetal), la piel del personal asistencial (manos), soluciones acuosas, fómites o maniobras instrumentales invasoras.

CLÍNICA

Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*
Pueden ser generalizadas o localizadas.

Infecciones sistémicas. Se caracterizan por su gravedad, consecuencia de la acción de numerosos factores de virulencia del microorganismo

(adhesinas, exo y endotoxinas y otros componentes de la pared bacteriana, resistencia a la acción bactericida del suero normal) y del factor terreno (huésped). Mientras en niños mayores puede iniciarse bruscamente con un ascenso febril, en RN y pequeños lactantes la semiología inicial suele ser insidiosa y aparentemente banal: signos digestivos, respiratorios o discreta alteración del estado general. Luego el proceso sufre una intensa agravación, instaurándose los signos sugestivos de una sepsis gramnegativa: adinamia, hipotensión, rara vez agitación y tinte grisáceo con cianosis. El *ectima gangrenoso* es una manifestación cutánea muy característica de sepsis por *P. aeruginosa*: puede aparecer en cualquier área de la superficie corporal, en forma de infiltraciones o pápulas que se transforman en nódulos de color rojo oscuro y más adelante en vesículas y pústulas que suelen crecer en profundidad, provocando una necrosis de los tejidos circundantes. El *noma neotatorum*, propio de neonatos de bajo peso, es una extensa y grave afectación cutáneo-subcutánea, posiblemente equivalente al ectima, predominante en cara. El choque séptico y la CID son complicaciones frecuentes, contribuyendo a una elevada letalidad.

Infecciones localizadas. Incluyen: a) meníngeas, de evolución grave y con frecuentes secuelas; b) digestivas, como diarrea, que puede ser intensa y conducir a una deshidratación; c) respiratorias, destacando las que inciden sobre una FQ, aunque puede haber formas primitivas; d) cutáneas –asentando sobre heridas contaminadas y quemaduras–, foliculitis; e) óticas (otitis media crónica, otitis externa); f) otras diversas, como

Cuadro 8.15.1. Taxonomía de *Pseudomonas* y especies relacionadas

Género	Especies
<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i> <i>alcaligenes</i> <i>oryzabittans</i> <i>putida</i> <i>stutzeri</i>
<i>Burkholderia</i>	<i>cepacia</i> <i>gladioli</i> <i>mallei</i> <i>picketti</i> <i>pseudomallei</i>
<i>Delftia</i>	<i>acidovorans</i>
<i>Comamonas</i>	<i>testosteroni</i>
<i>Flavimonas</i>	<i>oxizhabitans</i>
<i>Shewanella</i>	<i>putrefaciens</i>
<i>Sphingomonas</i>	<i>paucimobilis</i>
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>

infección del tracto urinario (ITU), conjuntivitis, mastitis, mastoiditis, parotiditis supurada, pericarditis y osteomielitis. Las osteocondritis y osteomielitis de los huesos del pie, que aparecen a los 7-14 días de una herida punzante, sobre todo a través de zapatillas de tenis, son causadas por *P. aeruginosa*.

Otras especies relacionadas con las *Pseudomonas*

Son infrecuentes; pero la creciente supervivencia de enfermos con factores de riesgo favorece su incremento. Las infecciones sistémicas son casi exclusivamente nosocomiales y de características superponibles a las provocadas por *Pseudomonas* y el resto de bacterias gramnegativas resistentes; las locales se resumen en el Cuadro 8.15.2. Ciertas peculiaridades de algunas de ellas merecen un comentario. Es de destacar la patogenicidad de los microorganismos del complejo *Burkholderia cepacia* en pacientes con FQ, frecuentemente capaz de causar un deterioro pulmonar agudo con bacteriemia (“síndrome cepacia”). Aparte de las fuentes de difusión comentadas para las *Pseudomonas*, el propio contacto entre enfermos es un importante mecanismo de transmisión, en gran parte debido a la presencia de determinados componentes de algunas cepas: una adhesina, el pilus cbl y el activador de transcripción BCESM (“*B. cepacia* epidemic strain marker”). Suele causar infecciones pulmonares en los estadios tardíos de la enfermedad. También puede provocar bacteriemias y neumonías en pacientes afectos de enfermedad granulomatosa crónica o hemoglobinopatías.

Melioidosis. Es una infectopatía de variable espectro clínico causada por *Burkholderia pseudomallei*, bacteria presente en el suelo y agua de ciertas regiones tropicales y que se transmite a través de heridas o por inhalación de polvo contaminado. Después de un período de latencia, que puede prolongarse durante meses o años, causa sepsis de potencial curso fulminante, incluso en personas inmunocompetentes, así como otras formas diseminadas, caracterizadas por abscesos a nivel de cualquier zona del organismo, a menudo recidivantes. Existen formas neonatales, subagudas y crónicas.

DIAGNÓSTICO

Se basa en el aislamiento bacteriano en sangre, LCR, orina, esputo y otros especímenes orgánicos habitualmente estériles o en material de zonas purulentas (abscesos, celulitis). Su crecimiento en medio de maltosa agar de Sabouraud sigue siendo un buen sistema de identificación de la *P. aeruginosa*. Los cultivos exhalan un típico olor a tilo y adquieren un color azul-verdoso en medio anaerobio, debido a dos pigmentos: piocianina, azul y no fluorescente y bacteriofluoresceína, amarillo, fluorescente. Otros medios más selectivos, como el agar MacConkey, son más precisos para su aislamiento en muestras con flora mixta. La detección de anticuerpos específicos por ELISA o *Western blot* es muy sensible para el diagnóstico en pacientes con FQ. Para el diagnóstico de melioidosis son útiles, aparte el cultivo, pruebas de inmunocromatografía y ELISA, sensibles, específicas y rápidas. El reconocimiento de las formas latentes y crónicas se consigue mediante la reacción de fijación del complemento ($\geq 1:10$) o hemaglutinación ($\geq 1:40$), a los 4-6 meses y 7-14 días, respectivamente, del inicio de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial. En las infecciones sistémicas, se plantea ante todo con las ocasionadas por otros bacilos aerobios gramnegativos. El ectima gangrenoso ha sido considerado patognomónico de infección por *P. aeruginosa*, pero es necesario distinguirlo de lesiones semejantes en procesos sépticos por otros microorganismos: especies distintas de *Pseudomonas* (Cuadro 8.15.2), *Aeromonas hydrophyla* o *Fusarium* y *Aspergillus* en enfermos inmunocomprometidos. En las infecciones localizadas son muy características la posible constatación de una supuración azulada, de deposiciones verde-azuladas mucosanguinolentas o las “uña verdes o azulnegras”, según los distintos cuadros clínicos. La interpretación de los cultivos debe realizarse con el máximo rigor, para distinguir infecciones de simples colonizaciones o contaminaciones. Estas últimas, sobre todo, en áreas hospitalarias, donde es esencial diferenciar casos y brotes de sepsis verdaderas de seudo infecciones y seudobacteriemias.

Cuadro 8.15.2. Infecciones locales documentadas por *Pseudomonas* no *aeruginosa* o géneros relacionados

Microorganismo	Infecciones
<i>P. stutzeri</i>	Neumonía, osteomielitis, otitis media
Complejo <i>B. cepacia</i>	
<i>B. cepacia</i>	Abscesos, ITU, linfadenitis, neumonía, peritonitis (hemodiálisis), piodermis, queratitis
<i>B. pseudomallei</i>	Abscesos, artritis, carditis, colecistitis, gastroenteritis, ITU, linfadenitis, neumopatía (seudotuberculosis), osteomielitis, parotiditis
<i>D. acidovorans</i>	Endocarditis, queratitis
<i>S. putrefaciens</i>	Celulitis, otitis media, neumonía
<i>S. paucimobilis</i>	Absceso cerebral, infección de heridas, ITU, neumonía, peritonitis
<i>S. maltophilia</i>	Celulitis, conjuntivitis, ectima gangrenoso, endocarditis, ITU, meningitis, neumonía, peritonitis, piodermis, sinusitis

TRATAMIENTO

En las infecciones sistémicas es fundamental la instauración de una antibioticoterapia parenteral bactericida lo más específica posible, intensa y precoz, que en la mayoría de casos deberá acompañarse de estrictas medidas de soporte. La elección de los antimicrobianos deberá basarse en la susceptibilidad de los microorganismos causales o, en caso de no conocerse en un primer momento, en los patrones de efectividad demostrada en cada centro o región. Viene dificultada por la desigual sensibilidad de las distintas especies para los antibióticos potencialmente útiles, debido a sus *diferentes mecanismos de resistencia*:

- Para los betalactámicos, el principal es la producción bacteriana de beta-lactamasas, sobre todo cromosómicas, que también puede ser responsable de resistencias a las fluoroquinolonas. El uso previo de betalactámicos de amplio espectro induce, en grados distintos, la producción de la clase I de betalactamasas, que es la generada predominantemente por las *Pseudomonas*. Imipenem y ceftoxitina se hallan entre sus más potentes inductores; los inhibidores de betalactamasas, ácido clavulánico y tazobactam, no neutralizan esta clase de enzimas e incluso favorecen su producción.
- Las resistencias a imipenem, meropenem y fluoroquinolonas son en general debidas a la reducción de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana.
- La resistencia a los aminoglucósidos es predominantemente consecuencia de modificaciones enzimáticas bacterianas mediadas por plásmidos, que a su vez las transfieren a otras cepas (epidemias plasmídicas).
- Diversas especies poseen una resistencia intrínseca frente a los antibióticos anti-*Pseudomonas*: la *Stenotrophomonas maltophilia* frente al imipenem, todas las especies de *Burkholderia* para la polimixina B, el complejo *B. cepacia* a los aminoglucósidos.

Una monoterapia con betalactámicos o quinolonas, o combinaciones de los primeros, favorece la rápida aparición de resistencias a los antibióticos empleados, incluso en el curso de un tratamiento. En caso de su prescripción, es obligado un estricto control de su sensibilidad, ineludible en las infecciones graves. Para la *dosificación* de los antimicrobianos, véase el capítulo 27.12. Conviene destacar algunos aspectos:

- a) En las infecciones sistémicas por *Pseudomonas*, como norma general, deben usarse simultáneamente dos antibióticos de familias distintas, para lograr efectos aditivos o sinérgicos y retrasar la aparición de mutantes resistentes. La misma conducta se adoptará ante una simple bacteriemia. En casos de particular gravedad, está justificado el uso de un mayor número de agentes antimicrobianos. Los efectos más beneficiosos suelen conseguirse con la *conjunción de un betalactámico antipseudomónico y un aminoglucósido*, a los que se puede agregar rifampicina, de acción sinérgica, en caso de fracaso clínico. La asociación elegida se adaptará, en cuanto se conozca, a la particular susceptibilidad de los agentes causales, que debe ser frecuentemente verificada, puesto que puede cambiar con el tiempo y variar de un hospital a otro. El tratamiento será prolongado.

- b) Frente a *B. cepacia* los antimicrobianos más activos son *meropenem*, *ceftazidima*, *piperacilina*, *mezlocilina*, *cloranfenicol* y *cotrimoxazol*; la actividad de la minociclina y de las fluoroquinolonas es variable. Algunos trabajos han destacado la eficacia de las combinaciones cloranfenicol/minociclina y ceftazidima/cloranfenicol.
- c) *Cotrimoxazol* y *ticarcilina-ácido clavulánico*, quizás también la *ceftazidima*, son los agentes más activos en las infecciones por *S. maltophilia*.
- d) *B. pseudomallei* es particularmente susceptible a *carbapenemos*, *ceftazidima*, *ticarcilina-ácido clavulánico*, *ampicilina-sulbactam*, *piperacilina* asociada o no a *tazobactam*, *cloranfenicol* y *tetraciclina*. La meloidiosis crónica exige tratamiento con cloranfenicol o tetraciclina de varios meses de duración. En las formas sistémicas agudas, el tratamiento electivo consiste en ceftazidima EV (120 mg/kg/día/8 h) asociada a un aminoglucósido y a sulfisoxazol (120-150 mg/kg/día) durante 4 semanas. En las infecciones de tejidos blandos, la antibioterapia debe prolongarse de 4 a 6 meses: se realiza por vía oral con cotrimoxazol en niños menores de 8 años (8 mg/kg de TMP, 40 mg/kg de sulfametoxazol en 2 dosis/día) o con 50 mg/kg/día de tetraciclina en 4 dosis en los mayores.
- e) Para el tratamiento parenteral en exacerbaciones agudas de la FQ debidas a infección por *P. aeruginosa* están indicadas combinaciones antibióticas a sus dosis más elevadas. Por ejemplo, 300-400 mg/kg/día/4 h de *ticarcilina* EV más 6-10 mg/kg/día/6-8 h de *tobramicina* IM o EV; o un aminoglucósido asociado a un betalactámico con actividad antipseudomónica (ceftazidima, cefepima) o a meropenem. El ciprofloxacino (30 mg/kg/día VO o EV en 3 dosis durante 7-14 días) es una alternativa aceptada y utilizada por su comprobada eficacia y la posibilidad de su administración VO. La dificultad de los aminoglucósidos para alcanzar niveles terapéuticos en las secreciones bronquiales y parénquima pulmonar de los pacientes con FQ puede intentarse obviar o completar a través de su aplicación en aerosol. Los antibióticos más efectivos por esta vía son gentamicina y tobramicina, a dosis de 2,5-8 mg/kg (máximo 300 mg/dosis), 3 veces al día; la consecución de concentraciones prolongadas de tobramicina de 100 a 200 µg/mL en secreciones respiratorias puede lograr la erradicación en ellas de microorganismos adquiridos recientemente. Estos y otros aminoglucósidos aerosolizados (colimicina) han mostrado más eficacia como terapia de mantenimiento en pacientes colonizados crónicamente por *Pseudomonas* (más del 80% a los 18 años de edad) que las exacerbaciones agudas broncopulmonares (véase cap. 16.17).

- f) En infecciones localizadas no complicadas suele ser suficiente una monoterapia con los antibióticos indicados, por vía oral o parenteral. Algunas formas reclaman un tratamiento más agresivo, entre ellas las infecciones del SNC (meningitis, absceso cerebral), que requieren el uso combinado EV de un aminoglucósido y una lactamina adecuada capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (ceftazidima, ocasionalmente aztreonam) o meropenem, a dosis elevadas; las quinolonas (ciprofloxacino) pueden también ser consideradas en estos casos.

PROFILAXIS

Deben adoptarse los más escrupulosos sistemas de control dirigidos a dificultar los diversos mecanismos inductores de transmisión bacteriana: observancia de las obligadas medidas higiénicas, posible retirada de instrumentos invasores (catéteres venosos centrales, sondas, tubos endotraqueales), estancias hospitalarias mínimas, racional política de antibióticos, entre otros a considerar en cada situación y ámbito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brady MT. *Pseudomonas* and related genera. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1547-73.
- Burns SL. *Pseudomonas* species and related organisms. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 856-64.
- Burns JL, Saiman L. *Burkholderia cepacia* infections in cystic fibrosis. *PIDJ* 1999; 18: 155-6.
- Corretger JM, Moraga FA. *Pseudomonas* y otros bacilos aerobios gramnegativos. En: Corretger JM, Cruz M, González-Hachero J, Moraga FA. *Infectología pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento*. Barcelona: Espaxs. 2006. p. 247-55.
- Freeman AF, Manzini AJ, Yogef R. Is noma neonatorum a presentation of ecthyma gangrenosum in the newborn? *PIDJ* 2002; 21: 83-5.
- Jacobs RF. *Pseudomonas* osteochondritis complicating puncture wounds of the foot in children. *Sem Pediatr Infect Dis* 1997; 8: 250-3.
- Kaplan SL. New cephalosporins. *Sem Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 169-74.
- Knapp KM, English BK. Carbapenems. *Sem Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 175-85.
- Satter CA. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children. *PIDJ* 2000; 19: 877-8.
- Toltris P, Blumer JL. Nosocomial acquisition and transmission of antibiotic-resistant Gram-negative organisms in the pediatric intensive care unit. *PIDJ* 2001; 20: 612-8.

8.16 Tularemia

J. González-Hachero

La tularemia o "fiebre de los conejos" es una zoonosis causada por una bacteria gramnegativa denominada *Francisella tularensis* en honor de E. Francis, que fue quien primero aisló el microorganismo en personas y en conejos. Afecta fundamentalmente a los animales, aunque el ser humano es también un huésped altamente susceptible.

ETIOLOGÍA

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo pleomórfico, aerobio, inmóvil y resistente que puede persistir en el agua o animales muertos durante semanas. En cambio se destruye fácilmente por el calor, de forma que una cocción adecuada hace inofensiva la carne de animales infectados. De las distintas subespecies de *F. tularensis*, las más importantes son *F. tularensis* grupo A o nearctica y la grupo B u holarctica. La primera

produce enfermedades graves en el hombre; se encuentra con mayor frecuencia en América del Norte. La segunda suele producir enfermedades más leves; se puede encontrar en América del Norte, Europa y Asia.

EPIDEMIOLOGÍA

El origen más frecuente de la infección humana es el contacto o mordedura de animales infectados o las picaduras por vectores. También pueden producirse brotes por agua contaminada con heces de animales enfermos o por aerosolización de los microorganismos, hecho a considerar en los laboratorios. No se ha confirmado la transmisión persona a persona. Los animales más frecuentemente infectados son los silvestres, como conejos, liebres, y algunos roedores, como las ratas almidreras o el ratón del agua y, en menor medida, las ovejas y los conejos domésticos. En los últimos años también se han descrito casos adquiridos a través de animales "exóticos" enfermos como el perro de la pradera procedente de Texas, adquiridos como mascotas.

Las garrapatas son los vectores más importantes del germen causal a la vez que sirven de reservorio, ya que el microorganismo se transmite de generación en generación de forma transovárica. De las distintas especies de garrapatas infectadas las más importantes para el hombre son las de la madera y las del perro. Con menor frecuencia los vectores son mos-

quitos y ácaros y se han descrito algunos casos por mordedura de gatos, los cuales, excepcionalmente, tienen la enfermedad.

La incidencia de tularemia en niños ocurre, sobre todo, en la edad preescolar y escolar, pero en general es menor que en los adultos porque su exposición a los animales infectados o a los vectores es menos frecuente, pero la infección se suele adquirir de la misma forma en ambos casos: picaduras por parte de los vectores, mordeduras de animales enfermos o transmisores e ingestión de carne infectada poco cocida.

PATOGENIA

La puerta de entrada más común de la infección es *a través de piel o de las mucosas*, bien por la picadura de un insecto infectado o por la existencia de abrasiones leves. A dicho nivel se desarrolla, en 1-2 días, una lesión pápulo-eritemato-ulcerosa de base negra con adenitis regional reactiva a cuyo nivel se originan granulomas parecidos a los de la tuberculosis miliar. También puede producirse bacteriemia y afectarse principalmente el hígado, el bazo y el pulmón. La *inoculación conjuntival* puede producir infección ocular con adenopatía preauricular; en las infecciones orofaríngeas se pueden observar adenopatías cervicales y en la inhalación puede originarse neumonía, a veces con derrame pleural hemático y adenopatías mediastínicas. La respuesta inmunitaria es, fundamentalmente, de tipo celular, dando lugar a una inmunidad duradera.

CLÍNICA

El *período de incubación* suele ser de 3-4 días (rango de 1-21 días) tras el cual suelen presentarse fiebre, cefaleas, mialgias, vómitos, fotofobia y hepatosplenomegalia. Menos frecuentes son manifestaciones cutáneas o nódulos subcutáneos. Según la puerta de entrada se distinguen seis formas clínicas. Las más frecuentes en los niños son las dos primeras:

Forma úlcero-ganglionar. Supone el 60-80% de los casos. Cursa con fiebre, lesión pápulo-eritemato-ulcerosa referida en la puerta de entrada, aumento de los ganglios linfáticos regionales, y a veces, linfangitis nodular. Los ganglios pueden fluctuar y drenar espontáneamente material necrótico y estéril, incluso a pesar de un tratamiento correcto, pero la mayoría de las veces se resuelven incluso sin tratamiento.

Forma ganglionar. Se presenta en el 5-15% de los casos. Origina adenomegalias con las mismas características de la forma anterior, pero sin una puerta de entrada identificable.

Tularemia óculo-ganglionar. Ocurre en el 1-2% de los casos. La puerta de entrada es la conjuntiva, que se suele inocular por frotamiento con los dedos infectados. Las conjuntivas están inflamadas, son dolorosas y con ulceraciones puntiformes, y las adenopatías pueden localizarse en región preauricular, submandibular (*síndrome óculo-glandular de Parinaud*) y, más raramente, en la región axilar.

Forma orofaríngea. Tiene una incidencia del 1-4% y suele ocurrir por ingestión de carne poco cocida de animal infectado o de agua contaminada. Da lugar a amigdalitis aguda y adenitis cervical, que puede supurar. Las amígdalas se cubren de un extenso exudado blanco-amarillento con características semejantes a la difteria. Rara vez se produce afectación gastrointestinal de gravedad variable.

Neumonía por tularemia. Puede adquirirse por vía aérea, pero es más frecuente por vía hematógena en el curso de otras formas clínicas de la enfermedad. Los síntomas son inespecíficos y varían según la localización y el grado de afectación pulmonar. En la radiografía de tórax los hallazgos más comunes son infiltrados parenquimatosos, derrame pleural, cavitaciones, adenopatías hiliares y, ocasionalmente, un patrón miliar.

Forma tifoidica. Con o sin neumonía es poco común. Se presenta como fiebre de origen desconocido con síntomas agudos de sepsis sin historia de exposición conocida ni lesiones de piel ni adenopatías. Puede

ocasionar meningitis con pleocitosis mononuclear. Suele adquirirse por inhalación.

DIAGNÓSTICO

La clínica y la epidemiología son fundamentales para sospechar la infección. El hemograma es de escasa utilidad. Los exámenes bacteriológicos de distintos especímenes, como sangre o líquido pleural, son negativos en la mayoría de los casos. El diagnóstico se suele realizar por serología. Un título de anticuerpos en una muestra de suero $\geq$ de 1:128 determinado por microaglutinación o $\geq$ de 1:160 determinado por aglutinación en tubo, revela infección reciente o antigua y establece un diagnóstico de presunción. La confirmación diagnóstica requiere una elevación de los títulos anteriores 4 veces o más dos semanas después. Una vez infectados, los pacientes mantienen un título de 1:20 a 1:80 durante toda la vida.

También puede identificarse *F. tularensis* en exudados de úlceras o material aspirado, mediante anticuerpos fluorescentes, por reacción PCR o por test rápido de aglutinación. Más compleja es la determinación de antígenos en orina o la tinción inmunohistoquímica específica, para detectar el germen en tejidos fijados.

El *diagnóstico diferencial* es muy amplio dadas las distintas formas clínicas de la enfermedad. En las formas úlcero-ganglionar y ganglionar se plantea, sobre todo con la enfermedad por arañazo de gato, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, infección por micobacterias o proceso tumoral.

TRATAMIENTO

Los antibióticos más efectivos son la estreptomicina y la gentamicina. En niños se prefiere la gentamicina a 5 mg/kg/24 horas en 2-3 dosis IM o EV durante 7-10 días, por su mejor disponibilidad y menores efectos adversos. La estreptomicina se recomienda a 30-40 mg/kg/24 horas dividida en dos dosis IM durante el mismo tiempo. Se han comunicado también buenos resultados en niños mayores con el ciprofloxacino. Otros antibióticos carecen de interés. La respuesta al tratamiento se produce en las primeras 48 horas y las recaídas son poco frecuentes cuando se inicia precozmente, en cuyo caso la mortalidad es menor del 1%. En casos graves la mortalidad puede ser más elevada.

PREVENCIÓN

Es, sobre todo, de exposición, evitando zonas infestadas de garrapatas o tomando medidas contra ellas, tanto en el medio ambiente como con las mascotas domésticas, tales como ropas de protección adecuadas o repelentes. Los niños deben evitar tocar animales enfermos o muertos, beber sólo agua potable y tomar carne adecuadamente cocida. La quimiopprofilaxis antibiótica no es efectiva y, aunque existe una vacuna para los adultos de riesgo, su empleo no está indicado en niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcalá PJ, Fernández A, Sánchez A, Loeda C. Infección por *Francisella tularensis* transmitida por un perro de las praderas. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 583-4.
- American Academy of Pediatrics. Tularemia. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 666-7.
- Center for Disease Control and Prevention. Public health dispatch. Outbreak of tularemia among commercially distributed prairie dog. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 688-99.
- Everett ED. Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of *Francisella tularensis*. ©2005 Up To Date®. <http://www.uptodate.com/Contact Us>.
- Everett ED. Tularemia in children ©2005 Up To Date®. <http://www.uptodate.com/Contact Us>.
- Feigin RD, Law CC. Tularemia. En: Feigin RD. Textbook of Pediatric infectious diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders 2004. p. 1628-35.
- Weiner E, Stryjewski G, Eppes S. Variable presentation of the cause of lymphadenopathy in two children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 972-3.

9.1 Tétanos

J. Escribano-Subías

El tétanos es una enfermedad neurotóxica ocasionada por la tetanospasmina, producida por el *Clostridium tetani*.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Clostridium tetani es una bacteria no encapsulada que forma esporas resistentes al calor, la desecación y los desinfectantes. Las esporas pueden encontrarse en la tierra, el polvo de casa, el intestino de los animales o las heces humanas. Las heridas contaminadas, con presencia de tejidos desvitalizados o con lesiones traumáticas profundas, tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Aproximadamente el 50% de los casos de tétanos aparecen relacionados con heridas traumáticas o quirúrgicas, un 25% con heridas ocasionadas por animales y el resto son indeterminadas. El período de incubación varía de 2 días a meses, aunque en la mayoría aparece en los primeros 15 días. Los períodos de incubación más cortos reflejan una mayor contaminación de la herida y un peor pronóstico. El tétanos neonatal suele aparecer en regiones con estructuras sanitarias deficientes donde las mujeres carecen de una inmunización adecuada frente al tétanos y, además, no se realiza una cura estéril adecuada del cordón umbilical. La circuncisión ritual de los RN, sin las medidas de higiene habituales, también se ha asociado con incremento del riesgo. En estas áreas geográficas deprimidas supone un verdadero problema de salud infantil, con una mortalidad estimada por la OMS, en 1992, de 500.000 RN/año. En los países con tasas de vacunación antitetánica elevadas la incidencia de tétanos del RN o postnatal es mínima. En España se han comprobado niveles serológicos protectores de antitoxina tetánica postvacunales ($> 0,01$ UI/mL), en el 99% de la población menor de 14 años. La incidencia de tétanos se sitúa en torno a 0,1 casos por 100.000 habitantes/año, con una tendencia descendente.

Las esporas del bacilo pueden persistir en los tejidos durante tiempo y esperar condiciones de anaerobiosis para germinar y elaborar dos tipos de toxina: la *tetanolisina* (una hemolisina sin actividad patológica reconocida) y la *tetanopasmina*. Esta exotoxina se une a los gangliosidos de la unión mioneural del músculo esquelético y de las membranas neuronales de la médula espinal y se desplaza de forma centrípeta hasta el SNC, bloqueando la liberación de neurotransmisores. Afecta sobre todo a las neuronas productoras de GABA y glicina, principales neurotransmisores inhibidores. Esto produce un fallo en la inhibición de la respuesta motora a estímulos sensoriales, lo cual ocasiona contracciones generalizadas de la musculatura agonista y antagonista, produciendo los característicos espasmos tetánicos. También se produce un efecto inhibitorio del sistema autónomo simpático, generando fluctuaciones de la tensión arterial, taquiarritmias y sudoración. Una vez que la toxina se ha fijado a las neuronas, no puede ser neutralizada por antitoxinas. La recuperación de la función del nervio exige el rebrote de nuevas terminaciones nerviosas y la formación de nuevas sinapsis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos tiene tres formas clásicas de presentación:

Tétanos generalizado. La enfermedad se inicia de forma insidiosa, con una rigidez progresiva de la musculatura voluntaria, que generalmente aparece en los músculos de la mandíbula y del cuello. El espasmo de estos músculos ocasionará la aparición de *trismus* y una distorsión del gesto facial (risa sardónica). El cuello y la espalda se arquean, produciendo un opistótono, y la musculatura abdominal se contrae, ocasionando un abdomen en quilla. Las extremidades suelen encontrarse rígidas y extendidas. La aparición de estos espasmos musculares dolorosos puede desencadenarse por estímulos táctiles, auditivos o visuales, en muchas ocasiones de baja intensidad. Los espasmos pueden prolongarse durante segundos o minutos en las fases iniciales, con relajación completa entre espasmos. Al progresar la enfermedad, el número y duración de los espasmos se acentúan, provocando afectación de la musculatura respiratoria con aparición de laringoespasmo y distrés respiratorio, que en muchas ocasiones acaba en un fallo respiratorio. Esta situación puede ocasionar asfixia, convulsiones y muerte. Simultáneamente, pueden ir apareciendo síntomas de afectación del sistema nervioso simpático, con inestabilidad de la tensión arterial, arritmias cardíacas, sudoración profusa y retención urinaria. Durante la enfermedad, el niño mantiene un sensorio conservado y suele encontrarse afebril. La duración del cuadro se prolonga durante semanas, con una recuperación progresiva dependiente de la gravedad. Los casos de *afectación neonatal* son especialmente graves. Debutan con un cuadro de irritabilidad progresiva, con llanto inconsolable y rigidez generalizada, con opistótonos y grave afectación respiratoria. La mortalidad se acerca al 60%.

Tétanos localizado. El tétanos puede desarrollarse de forma circunscrita, con aparición de espasmos y rigidez de los músculos cercanos a la herida. La clínica persiste semanas y suele curar sin secuelas.

Tétanos cefálico. Se desarrolla tras la existencia de una otitis media crónica, una lesión en la cara o la presencia de un cuerpo extraño nasal. Se caracteriza por la afectación precoz de los pares craneales III, IV, VII, IX, X y XI, lo cual le confiere una mayor gravedad. Puede, además, generalizarse si no se trata adecuadamente.

DIAGNÓSTICO

Es eminentemente clínico y requiere excluir otras posibles causas de espasmos generalizados como la tetania hipocalcémica, reacciones distónicas por fenotiazinas, crisis de hiperventilación por histeria, envenenamiento por estricnina, encefalitis o rabia. Debe cultivarse la herida, aunque el aislamiento del *Clostridium* es excepcional. El LCR es normal y el recuento leucocitario suele ser normal o estar levemente elevado. Existe un test clínico que puede ayudar en casos de duda: se introduce un *depressor en la boca* del paciente y se produce un pequeño estímulo a nivel de la orofaringe; en los pacientes con tétanos desencadena un espasmo reflejo de los maseteros (*trismus*).

TRATAMIENTO

Los principales objetivos son eliminar la fuente de la toxina tetanospasmina, neutralizar la circulante y ofrecer cuidados de soporte hasta que la tetanospasmina fijada al tejido nervioso pueda ser metabolizada. Requiere vigilancia en UCI. Se deben extremar las medidas de aislamiento y cuidado para evitar estímulos sensoriales innecesarios. Los pacientes precisan de soportes nutricional y respiratorio precoces. En muchos casos necesitarán ventilación mecánica de larga evolución. El primer paso consiste en la administración de una *antitoxina*, como la *inmunoglobulina humana antitetánica* (IGT). Se administran de 3.000 a

Cuadro 9.1.1.

Dosis de vacuna antitetánica recibidas	Heridas menores y limpias		Todas las demás heridas	
	Td ¹	IGT ²	Td ³	IGT ²
Desconocidas o < 3	Sí	No	Sí	Sí
≥ 3 ³	No ⁴	No	No ⁴	No

1. Para niños menores de 6 años se recomienda una dosis de toxoides tetánico y diftérico junto a la vacuna antipertussis (DTPa); si está contraindicada la vacuna antipertussis, administrar DT. En niños mayores de 6 años se recomienda una dosis de Td (toxoides tetánico y diftérico –tipo adulto). Existe un preparado vacunal con toxoide tetánico puro T, que también puede administrarse en niños mayores o adultos.
2. La dosis de IGT es de 250 U. Se administra intramuscularmente con una jeringa diferente y en la extremidad opuesta a aquella en que se haya administrado la dosis de vacuna. Si ha transcurrido más de un día desde la lesión y el riesgo de contaminación es elevado, se administrarán 500 U.
3. En caso de haber recibido sólo 3 dosis de vacuna, suele administrarse una cuarta dosis.
4. Si hace más de 10 años de la última dosis de vacuna, sí debe administrarse una dosis de recuerdo.
5. Si hace más de 5 años de la última dosis de vacuna, administrar dosis de recuerdo.

6.000 U en una única dosis, por vía IM. En el tétanos neonatal se han comprobado dosis eficaces de tan sólo 500 U. Puede infiltrarse parte de la dosis alrededor de la herida. El empleo de esta IGT por vía intratecal ha mostrado también efectos beneficiosos en adultos. En caso de no poder contar con esta inmunoglobulina específica, pueden emplearse la antitoxina tetánica de origen bovino o bien la inmunoglobulina humana in específica.

A continuación, tras la sedación del paciente, las heridas deberán limpiarse y desbridarse adecuadamente, en especial si existen áreas necróticas. Los cuerpos extraños deben retirarse y la herida se dejará abierta. El tratamiento antibiótico de elección, y más eficaz para reducir las formas vegetativas del *Clostridium tetani*, es el metronidazol. Puede utilizarse por vía EV o VO. La duración es de 10 a 14 días. El diazepam es eficaz para el control de los espasmos y convulsiones asociadas. En los casos refractarios podría utilizarse un miorrelajante de acción central, como el baclofeno por vía intratecal. En pacientes sometidos a ventila-

ción artificial puede ser necesario el uso de bloqueantes neuromusculares, como el pancuronio o el vencuronio.

PREVENCIÓN

La vacunación antitetánica de la población y el manejo adecuado de las heridas contaminadas son las principales medidas preventivas.

Inmunización. La vacunación con toxoide tetánico está indicada para todas las personas y grupos de edad (véase cap. 5.4).

Medidas preventivas en niños en riesgo. En las circunstancias citadas en la etiopatología, si son niños con vacunación completa frente al tétanos, es excepcional el desarrollo de la enfermedad. La conducta a seguir ante un paciente con una herida peligrosa, dependiendo del estado vacunal, queda reflejada en la Cuadro 9.1.1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Tetanus. En: Pickering LK. 2000. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy Pediatrics, 2000. p. 563-8.
- Brook I. Tetanus in children. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 48-51.
- Comité asesor de vacunas de la AEP. Vacunación contra el tétanos. En: Manual de vacunas en Pediatría. 2ª ed. Madrid: 2001. p. 106-15.
- Dire DJ. Tetanus. *Medicine Journal* 2001; 2 (5): emerg/topic574.htm.
- Okoromah CN, Lesi FEA. Diazepam for treating tetanus (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- Pachon I, Amela C, De Ory F. Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 535-41.
- Santos ML, Mota A, Alves A et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 321-8.
- Singhi S, Jain V, Subramanian C. Post-neonatal tetanus: issues in intensive care management. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 267-72.
- Raza SA, Akhtar S, Avan BIH et al. A matched case-control study of risk factors for neonatal tetanus in Karachi, Pakistan. *J Postgrad Med* 2004; 50: 247-51.

9.2 Botulismo

J.M. Corretge-Rauet

El botulismo es una enfermedad neurológica provocada por las neurotoxinas A, B, E o F elaboradas por *Clostridium*, casi exclusivamente por *C. botulinum* aunque también, de forma ocasional, por *C. baratii* y *C. butyricum*. Son bacilos anaerobios grampositivos formadores de esporas, presentes en el polvo de suelos, a través del cual pueden diseminarse y alcanzar productos agrícolas, como vegetales o miel. Las toxinas llegan por vía sanguínea a las sinapsis colinérgicas de nervios craneales y periféricos, se unen irreversiblemente a ellas por mecanismos enzimáticos y bloquean la liberación de acetilcolina.

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA

Según su modo de adquisición natural se distinguen 4 tipos bien caracterizados; los dos primeros constituyen procesos tóxicos y los dos restantes, verdaderas infecciones.

Botulismo alimentario. Por ingestión de alimentos mal cocinados o conservados, en los que se produjo una germinación y multiplica-

ción de esporas productoras de neurotoxinas. Es el botulismo clásico, provocado tradicionalmente por alimentos envasados de elaboración casera, pero también servidos en restaurantes o comercializados. Es raro en niños.

Botulismo de las heridas. Resulta de la producción de toxinas en heridas o tejidos traumatizados, aun en ausencia de heridas abiertas, colonizados por esporas. Su presentación es excepcional, pero predomina en niños y adolescentes.

Botulismo del lactante. Afecta a niños menores de 12 meses, especialmente en el primer semestre de vida (más del 90% de los casos). Las neurotoxinas implicadas son, sobre todo, de los tipos A y B. Se producen en el intestino por esporas ingeridas, aunque su procedencia se desconoce en la mayoría de ocasiones, el consumo de miel es el mecanismo más a menudo incriminado (15% de casos), responsabilizándose también a la ingestión de partículas contaminadas con esporas depositadas en el suelo o polvo de la casa. La colonización y germinación intraluminal de esporas podrían verse favorecidas por ciertas características locales transitorias presentes en lactantes, como insuficiencias de la microflora competitiva normal o una hipomotilidad intestinal; el momento del destete tras una lactancia materna exclusiva podría constituir una de estas situaciones, al modificarse la flora intestinal.

Botulismo infeccioso “adulto”. Afecta a mayores de 1 año sin que sea posible implicar un origen alimentario o traumático. Incluiría formas equivalentes al botulismo del lactante, posibilitadas por ocasionales deficiencias locales de los factores gastrointestinales fisiológicamente encar-

gados de neutralizar el crecimiento de las esporas. Suele asociarse al uso de antibióticos y a enfermedades, anomalías (divertículo de Meckel) o intervenciones quirúrgicas del tracto digestivo. Ha sido descrito en pos-trasplantados de médula ósea.

Al margen de estos mecanismos, debe ser considerada la posibilidad de *inhalación de toxina botulínica aerosolizada en potenciales acciones bioterroristas*. Concentraciones sanguíneas de 1 ng por kg de peso corporal, o incluso menores en lactantes, pueden ser letales, así como efectos indeseables consecutivos al empleo terapéutico de toxina botulínica A.

Diagnóstico clínico

Requiere un alto índice de sospecha, sobre todo en el botulismo del lactante. Éste se manifiesta insidiosamente, después de un período de incubación de 3 a 30 días. Suele inaugurarse con un llamativo estreñimiento, de 3 o más días de duración, al que siguen signos de disfunción autonómica: sequedad bucal, midriasis, atonía vesical. A los pocos días o semanas, se añaden letargia, hipotonía y parálisis flácidas simétricas descendentes, con afectación inicial de pares craneales (disminución del reflejo de succión, del llanto y la deglución, parálisis facial), posible insuficiencia respiratoria posterior y, por último, paresia de las extremidades inferiores, con hiporreflexia. No hay fiebre en ausencia de sobreinfecciones (neumonía, infección del tracto urinario). Un incremento de peso o la aparición de edemas puede traducir una producción excesiva de hormona antidiurética (ADH). Son posibles formas frustradas, atípicas o rápidamente progresivas con riesgo de muerte súbita. El botulismo alimentario y el de las heridas aparece después de un período de incubación de 16 a 36 horas y de 4 a 14 días, respectivamente. Se inicia con cefalea y letargia, sin fiebre, seguidas abruptamente de parálisis flácidas simétricas con el característico patrón descendente que, cuando alcanzan los músculos respiratorios, pueden provocar su fallo. Si su origen es alimentario, le preceden a menudo síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos. Si surge de una herida, puede haber supuración local y fiebre.

Diagnóstico etiológico

En el botulismo del lactante, se consigue mediante el aislamiento del *Clostridium* o la detección biológica de la toxina en heces, en las que puede persistir durante 4 ó 5 meses. En las restantes formas, se basará en la demostración de la neurotoxina en muestras del paciente: aspirado gástrico, heces, secreción de heridas, exudados. En el botulismo alimentario tienen un particular valor el reconocimiento de la toxina en los alimentos implicados y en un suero precoz.

Exámenes complementarios

Los *análisis convencionales* son normales o negativos. En el curso evolutivo del botulismo del lactante, la electromiografía evidencia casi constantemente un "patrón BASP": potenciales de acción de unidad motora muy abundantes, de breve duración y pequeña amplitud. La coexistencia de hiponatremia e hiperosmolaridad urinaria orientará hacia un incremento anómalo de ADH.

Diagnóstico diferencial

El botulismo del lactante debe distinguirse de sepsis y enfermedades neuromusculares primarias; en casos de evolución fulminante, de una muerte súbita. En los otros tipos, se plantea con la mastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barré y ciertas intoxicaciones.

TRATAMIENTO

Se basa en: 1) *medidas de soporte*. Son siempre fundamentales. En la forma del lactante, especialmente los trastornos respiratorios, pueden

exigir una estricta monitorización, dada la posible necesidad de intubación endotraqueal y ventilación asistida. Dificultades en la alimentación, retención de heces u orina, edemas y otras manifestaciones o complicaciones, pueden precisar conductas terapéuticas adaptadas. La precoz aplicación de estas medidas suele permitir una recuperación completa en el curso de 2 a 3 meses. 2) *Antibioticoterapia*. En líneas generales, estará únicamente indicada para el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias. En el botulismo de las heridas, puede considerarse el uso de antibióticos parenterales eficaces frente a *Clostridium*, como penicilina o vancomicina, a pesar de no haber demostrado evidentes beneficios. En el botulismo del lactante los aminoglucósidos están contraindicados, por su posible potenciación del bloqueo neuromuscular ocasionado por la toxina; se evitarán antimicrobianos a los que el *C. botulinum* sea muy susceptible (por ejemplo, la clindamicina), para no favorecer su lisis intraluminal con liberación de toxina absorbible. 3) *Antitoxina botulínica* trivalente equina (tipos A, B y E). En el botulismo clásico, de origen alimentario, debe administrarse con la máxima precocidad posible, por vía intravenosa, para neutralizar las toxinas en suero, antes de su irreversible unión neuronal. Se suele utilizar también en el botulismo de las heridas, aunque su eficacia es más dudosa, por las bajas concentraciones de toxina en suero. La facilitan los CDC de EE.UU. Al indicarla, deberán tenerse bien presentes las posibles reacciones de hipersensibilidad del producto. En el botulismo del lactante no tiene utilidad, dada la práctica ausencia de toxina en el suero. 4) *Inmunoglobulina antibotulínica humana específica* (BIG IV). De documentada eficacia, ha sido aprobada para el tratamiento del botulismo del lactante. Se administra en dosis única EV lo antes posible, para prevenir el bloqueo neuromuscular. Puede solicitarse al Departamento de Servicios de la Salud de California (Tf. 510 540 2646). 5) *Cirugía*. Son imperativos el desbridamiento e irrigación de las heridas sospechosas de albergar esporas.

PROFILAXIS

El impedimento de los mecanismos de entrada de esporas y toxinas en el organismo es el objetivo de las medidas profilácticas. Una antibioticoterapia preventiva sólo debe contemplarse ante procesos quirúrgicos que supongan un alto riesgo de infección botulínica. Dado su posible papel vector del botulismo del lactante, deben desaconsejarse los alimentos con miel cruda en los menores de 1 año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arnon SS. Infant Botulism. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1758-66.
- Aurdi P, Franciosa G, Fenicia I. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 866-8.
- American Academy of Pediatrics. Clostridium infections. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 243-6.
- Castell J, Nieto A. Botulismo infantil. *An Esp Pediatr* 1999; 47: 572-3.
- Long SS. Clostridium infections. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 984-91.
- Ogle JW, Anderson MS. Infections: Bacterial & Spirochetal. En: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 17ª ed. Nueva York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005. p. 1186-94.
- Pocheville I. Botulismo. Protocolos de diagnóstico y terapéuticos en Pediatría. Tomo 2: Infectología. Madrid: AEP, 2001. p. 23-8.
- Shetchter R, Arnon SS. Anaerobic bacterial infections. En: Nelson JD. Textbook of Pediatrics. 16ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2000. p. 875-85.

9.3 *Clostridium difficile* y otros anaerobios

J.M. Corretger-Rauet

Clostridium difficile, bacilo anaerobio esporulado gramnegativo (Cuadro 9.3.1), es un microorganismo saprofita del suelo, componente de la flora intestinal normal de la mitad de neonatos y lactantes y hasta del 5% de niños y adultos asintomáticos y frecuente en el tracto intestinal de enfermos de fibrosis quística. Segrega dos toxinas de potencial acción patógena: A, enterotoxina capaz de dañar la mucosa intestinal, y la B, citotoxina que, a pequeñas dosis, provoca un incremento de la permeabilidad vascular local.

EPIDEMIOLOGÍA

El *C. difficile* ocasiona casi exclusivamente trastornos diarreicos asociados al hospitalismo infeccioso y al uso de antibióticos. Las esporas contaminan las áreas hospitalarias destinadas a cuidados pediátricos, sobre todo de niños con episodios diarreicos, se diseminan a partir de fómites y manos del personal asistencial y provocan infecciones endémicas o epidémicas; por razones similares, las guarderías pueden, asimismo, representar reservorios del microorganismo. Por otra parte, el uso de antibióticos puede desencadenar una infección entérica por el *Clostridium*; prácticamente sólo la vancomicina carece de esta disposición, siendo clindamicina, aminopenicilinas y cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones las mayormente implicadas, sobre todo las de administración oral.

PATOGENIA

El modo de acción del *Clostridium difficile* no es bien conocido. Ambas toxinas, A y B, parecen tener importancia patogénica. La gravedad de las manifestaciones clínicas parece correlacionarse con la citotoxina B. El uso de antibióticos o de quimioterápicos, así como procesos que cursan con una hipomotilidad intestinal, actúan como factores predisponentes: provocan una reducción de la flora protectora local, favoreciendo el crecimiento bacteriano y la liberación de toxinas.

CLÍNICA

El espectro de afectaciones intestinales por *C. difficile* es muy amplio. Oscila desde un estado de portador asintomático, común en RN y lactantes, hasta la grave colitis pseudomembranosa. Las manifestaciones clínicas se desarrollan tras un período de incubación incierto:

- a) *Colitis pseudomembranosa*. La forma típica se caracteriza por una diarrea acuosa profusa, espasmos abdominales y palpación abdominal

dolorosa. Un 25% de pacientes presenta fiebre, leucocitosis e hipoalbuminemia. La intensidad de los síntomas es variable: en la mayoría de niños es moderada.

- b) *Otras formas clínicas*. Pueden consistir en una diarrea líquida, ocasionalmente mucosanguinolenta, sin repercusiones sistémicas; en una disentería o en procesos extraintestinales (bacteriemia, neumonía, fascitis necrosante).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico. Requiere un elevado índice de sospecha. La colitis por *C. difficile* es excepcional en RN y lactantes pequeños. A partir de esta edad, es sugestiva la aparición de un cuadro diarreico asociado a una antibioticoterapia actual o en los 2 meses precedentes, en particular si media una hospitalización. En heces puede detectarse sangre, franca u oculta y, en la mitad de los casos, la presencia de leucocitos.

Diagnóstico etiológico. Se basa en la detección de las toxinas de *C. difficile* en heces. Mediante técnicas rápidas de enzoinmunoensayo (EIA) pueden reconocerse una o las dos toxinas; pero, por su insuficiente sensibilidad, exige confirmación demostrando la citotoxicidad de la toxina B en cultivos celulares, lo que requiere de 24 a 48 horas. El aislamiento del *Clostridium* en heces no es útil, puesto que no diferencia una infección de una simple colonización. La endoscopia puede mostrar una mucosa rectal friable y pequeñas placas amarillentas sobreelevadas en la mucosa del colon características de la colitis pseudomembranosa; exploración no siempre demostrativa y raramente necesaria para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. Las formas entéricas leves deben diferenciarse de las más comunes GEA víricas. Cuando la sintomatología es intensa, se impone la diferenciación con apendicitis, peritonitis o invaginación intestinal.

PRONÓSTICO

La mayoría de procesos enteríticos se resuelven espontáneamente, a los 7-10 días de la interrupción de los factores desencadenantes. No suelen provocar deshidrataciones graves ni choque. Un megacolon tóxico, una perforación intestinal y una artritis postinfecciosa son raras, pero constituyen posibles complicaciones. Un 5-30% de casos experimentan recurrencias clínicas, en general a los 3-10 días del cese del tratamiento, que pueden ser múltiples y cronificar la sintomatología.

TRATAMIENTO

La simple retirada de un tratamiento antibiótico y medidas de soporte son suficientes en la mayoría de ocasiones para la curación clínica.

Para las formas graves o persistentes, es electivo el tratamiento con metronidazol oral, a dosis de 30 mg/kg/24 horas (máximo 2 g/día), divididas en 4 tomas. La vancomicina oral (40 mg/kg/día/6 horas, máximo 500 mg/día) estará indicada en casos particularmente graves, o cuando 2 a 5 días de tratamiento no han logrado una mejoría evidente; el metronidazol EV representa otra alternativa.

En caso de recaída, suele ser suficiente repetir el tratamiento inicial. Las recurrencias múltiples requerirán nuevas estrategias terapéuticas, no siempre eficaces. Incluyen la administración oral de bacitracina, bacitracina + vancomicina, colestiramina y los probióticos (*Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*), y la gammaglobulina intravenosa (400 mg/kg cada 3 semanas).

PROFILAXIS

Se basará en el escrupuloso respeto de las normas higiénicas básicas en el medio hospitalario y escolar y en una política de antibióticos correcta. Para los enfermos hospitalizados deben instaurarse precauciones de con-

Cuadro 9.3.1. Microorganismos anaerobios productores de patología humana

	Grampositivos	Gramnegativos
Cocos	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Peptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
Bacilos	<i>Actinomyces</i> <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> (grupo) <i>Biophila wadsworthia</i> <i>Prevotella ovalis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i>

tacto; las esporas de *C. difficile* resisten a los desinfectantes habituales. El tratamiento preventivo de portadores asintomáticos con metronidazol o vancomicina no logra eliminar su contagiosidad.

OTROS CLOSTRIDIUM

El género *Clostridium* comprende 90 especies, presentes sobre todo en tierra y en los tractos intestinal y vaginal. Además del *C. tetani* (véase cap. 9.1) y *C. botulinum* (véase cap. 9.2), otras varias son patógenas humanas, por acción directa o a través de sus toxinas. El aislado con mayor frecuencia es el *C. perfringens*, productor de un mínimo de 12 toxinas. Los procesos patológicos por *Clostridium* son diversos:

Afectación entérica. La más común, de posible presentación en brotes, es la intoxicación alimentaria por el tipo A de *C. perfringens*, que suele ingerirse con productos cárnicos escasamente cocinados; el bacilo elabora y libera toxinas en el tracto intestinal y, a las 8-24 horas, provoca abdominalgias y una diarrea líquida, sin sangre ni moco, que se autolimita en menos de 24 horas. El diagnóstico puede deducirse de un recuento de esporas $\geq 10^6/g$ durante las primeras 48 horas de evolución o por detección de la toxina en heces. Una concentración $\geq 10^5/g$ del mismo serotipo en el alimento incriminado permite la identificación causal. Muy excepcionalmente, la betatoxina C del mismo *Clostridium* puede causar una forma letal, la enteritis necrotizante, exclusiva de poblaciones malnutridas con hábitos alimentarios que suelen incluir carne de cerdo poco cocida (*pigbel*).

Infecciones de tejidos blandos. La más grave, la gangrena gaseosa, es consecuencia de la contaminación de heridas abiertas por esporas de *Clostridium*, en general de *C. perfringens*, pero también de otras especies (*C. septicum*, *C. sordellii*). Tras su inoculación, los bacilos se multiplican y liberan toxinas, sobre todo la alfa-toxina, causantes de una rápida mionecrosis. Las manifestaciones locales se inician con un intenso y persistente dolor local, se siguen progresivamente por edema, tumefacción, exudado serohemorrágico de desagradable olor, posible crepitación y la aparición de signos sistémicos (taquicardia disociada de la fiebre, obnubilación, hipotensión o choque, insuficiencia renal). Suele establecerse entre 6 horas y 5 días después de sufrir una herida; más raramente, después de un traumatismo o en presencia de una insuficiencia vascular. Para el diagnóstico son apropiados los cultivos en anaerobiosis de muestras de tejidos afectados o material aspirado. Los mismos *Clostridium* pueden causar enfermedades locales menos graves: infecciones superficiales, celulitis y fascitis necrosante.

Otras infecciones. En un 5-10% de infecciones anaeróbicas o poli-microbianas se detectan *Clostridium*. Además de las ya citadas, incluyen: bacteriemia, sepsis y meningitis (sobre todo en neonatos y pacientes oncológicos); panoftalmatitis (tras heridas punzantes); artritis séptica y osteomielitis; la rara *Pneumotosis cystoides intestinalis*; abscesos en cualquier localización; sepsis puerperal y aborto séptico.

Para el tratamiento es imprescindible el drenaje quirúrgico, desbridamiento o extirpación de todo foco supurado. Los antimicrobianos indicados se resumen en la Cuadro 9.3.2. La mionecrosis exige la urgente administración de altas dosis endovenosas de penicilina o clindamicina; dependiendo de su localización y profundidad, puede ser beneficioso el oxígeno hiperbárico, la aplicación de H_2O_2 y la inyección local de suero salino fisiológico.

OTROS ANAEROBIOS

Los anaerobios causantes de infecciones en humanos representan una pequeña proporción de los que conforman la flora saprofita normal de piel y mucosas (Cuadro 9.3.1). De ahí que la mayor parte de infecciones anaerobias sean de origen endógeno y los agentes causales son los que pueblan los ecosistemas contiguos o vecinos. Así, los causantes de infecciones rinofaríngeas y respiratorias serán, sobre todo, cocos gramnegativos, *Prevotella* y *Fusobacterium*; los dos últimos y *Bacteroides* son

Cuadro 9.3.2. Infecciones locales más comunes por microorganismos anaerobios

Localización	Infectopatía
Cara, cuello	Otitis media crónica Sinusitis subaguda y crónica Parotiditis supurada Linfadenitis cervical
Orofaringe	Angina de Ludwig Síndrome de Lemierre Absceso peritonsilar Celulitis profundas Abscesos odontofaciales
Pulmón, pleura	Neumonía aspirativa Neumonía necrotizante Absceso pulmonar Sobreinfección de bronquiectasias Empiema
Abdomen	Peritonitis secundaria a perforaciones intestinales Apendicitis (<i>B. wadsworthii</i>) Abscesos órganos sólidos Colangitis obstructiva Colitis pseudomembranosa (<i>C. difficile</i>)
SNC	Meningitis Abscesos cerebrales
Piel	Sobreinfecciones, úlceras, mordeduras, etc. Onfalitis Mionecrosis: gangrena gaseosa (<i>Clostridium</i>) Fascitis necrotizante Inserciones de <i>pierings</i> (adolescentes)
Genitourinario	Enfermedad inflamatoria pélvica Vaginitis. Endometritis
Osteoarticular	Artritis. Osteomielitis

importantes responsables de abscesos cerebrales; *B. fragilis* y *Propionibacterium acnes* infectan las derivaciones de LCR; en las infecciones intraabdominales, junto a *Clostridium*, predominan *Bacteroides fragilis* y *Peptostreptococcus*. Entre las más infrecuentes infecciones de origen exógeno, destacan en pediatría de transmisión materna en el período neonatal. Alteraciones locales de las barreras cutaneomucosas factores que permiten su acción patógena. Las enfermedades debilitantes y el hospitalismo favorecen su presentación y difusión sistémica.

Sintomatología

Estas infecciones no presentan rasgos clínicos específicos. Muy a menudo dependen de una asociación sinérgica entre anaerobios y aerobios. Pueden constituir procesos sistémicos o localizados. Estos últimos son posibles a nivel de la mayoría de órganos habitualmente acompañados de manifestaciones generales ocasionadas por toxinas. Las infecciones generalizadas son infrecuentes. Pueden limitarse a una simple bacteriemia, más frecuente en la época neonatal; de un 5 a un 8% constituyen una sepsis, sobre todo en presencia de enfermedades malignas (leucemia).

Diagnóstico

Se confirma mediante cultivo en anaerobiosis de material séptico. Una positividad aislada de un cultivo puede carecer de significado; sólo será valorado definitivamente cuando se detecte un mismo agente en distintos focos en el contexto de una cuadro clínico evocador. Las muestras para cultivo deben ser adecuadas, obtenidas libres de contaminación, siempre que sea posible mediante aspiración con aguja. Su transporte debe realizarse con rapidez y en medios idóneos (viales comerciales adecuados, jeringa con tapón de caucho previa evacuación del aire).

Tratamiento

La dificultad para la demostración del papel causal de los anaerobios en las infecciones hace que la decisión de su tratamiento antibiótico

Cuadro 9.3.3. Infecciones anaerobias. Antibioticoterapia

Antibióticos	Susceptibilidad documentada	Dosis kg/día	Vía (intervalos h)
Betalactámicos			
Penicilina G sódica	Cocos Gram +. <i>Clostridium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Fusobacterium</i> (no <i>F. nucleatum</i>)	100.000-400.000 U	EV (4)
Ampicilina	Id. penicilina G	200-400	EV (6)
Amoxicilina-clavulánico	Cocos Gram + y Gram -, <i>Clostridium</i> . Bacilos Gram -	40-45 mg de amoxicilina	VO (8)
Ampicilina-sulbactam	Id	100-300 mg de ampicilina	EV (6-8)
		50 mg de ampicilina	VO (8-12)
Piperacilina-tazobactam	Id	240 mg de piperacilina	EV (6-8)
Cefoxitina	<i>B. fragilis</i> . Resto bacilos Gram -	100-200 mg	EV/IM (4-6)
Carbapenemos			
Imipenem	Bacteroides. Resto anaerobios (excepto <i>C. difficile</i>)	60-100 mg	EV/IM (6)
Meropenem	Id	60-120 mg	EV (8)
Lincosaminas			
Clindamicina	Bacteroides. Cocos Gram +. <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> (no <i>F. varium</i>)	20-40 mg	EV (6-8)
		10-20 mg	VO (6-8)
Anfenícoles			
Cloranfenicol	Bacteroides. Resto bacilos Gram -, Cocos Gram +	50-100 mg	EV (6)
Nitro-imidazoles			
Metronidazol	Bacteroides. Resto bacilos Gram -, <i>Enterobacterium</i> , <i>C. difficile</i>	30 mg	EV (6)
		15-35 mg	VO (6)
Glucopéptidos			
Vancomicina	<i>C. difficile</i>	40 mg	VO (6)
Macrólidos			
Claritromicina	<i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>	15 mg	VO (12)

deba a menudo basarse en conocimientos generales sobre su probabilidad y los patrones de susceptibilidad conocidos (Cuadro 9.3.3). Debe también tenerse en cuenta su frecuente asociación sinérgica con microorganismos aerobios. En la práctica, cabe recordar algunos conceptos básicos:

- Penicilina G es en principio el antibiótico de elección para todas las formas, exceptuando las causadas por *B. fragilis*; pero deberá tenerse presente la progresiva capacidad de otras bacterias del grupo para producir betalactamasas (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*).
- En los procesos causados por anaerobios resistentes, así como en caso de alergia a la penicilina, el antimicrobiano electivo es la clindamicina; aunque un creciente número de *Bacteroides*, cocos y la *Prevotella melaninogenica* muestran resistencia.
- En líneas generales, los antibióticos activos sobre la práctica totalidad de anaerobios son los betalactámicos asociados a los inhibidores de betalactamasas, los carbapenemos y el cloranfenicol.
- Penicilinas, meropenem, metronidazol y cloranfenicol son de especial utilidad en las infecciones del SNC, por su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.
- En los abscesos cerebrales es obligado el uso asociado de antibióticos de espectro diverso, por ejemplo, penicilina G, metronidazol y ceftriaxona, para cubrir su habitual origen polimicrobiano; del mismo modo que en las infecciones intraabdominales (p. ej., ampicilina, clindamicina y gentamicina), aunque en ocasiones puede ser efectiva una monoterapia con cefoxitina.
- En las infecciones pulmonares necrotizantes o abscesiformes, la clindamicina ha mostrado una eficacia superior a la penicilina y al metronidazol.
- En los orificios de inserción de piezas tipo *piercing* pueden originarse infecciones por anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*), únicas o asociadas a aerobios. La retirada del adorno y un tratamiento tópico pueden conllevar la curación, pero la presencia de signos sistémicos requiere una antibioticoterapia general (amoxicilina-clavulánico, clindamicina).

- En la mayoría de infecciones focales suele ser suficiente el tratamiento con un único antibiótico. En el Cuadro 9.3.3 se recuerdan los de documentada mayor eficacia. Al elegirlos, deberá siempre tenerse presente la posible copatogenicidad de organismos aerobios.

Periódicamente, sobre todo en el ámbito nosocomial, deben revisarse los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. La antibioticoterapia se prolongará durante un mínimo de 10 días; en abscesos pulmonares, 3 ó 4 semanas y en osteoartritis y abscesos cerebrales, 6 a 8 semanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Clostridium infections. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 243-50.
- Brook I. Clostridium difficile. Other Clostridium species. En: Long SL, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 991-8.
- Brook I. Recovery of anaerobic bacteria from three patients with infection at pierced body site. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 12-3.
- Correa AG. Clostridium Intoxication and Infection. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler GJ, Kaplan S. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1751-8.
- Corretger JM, Moraga FA. Anaerobios. Botulismo. En: Corretger JM, Cruz M, Moraga FA, González-Hachero J. Infectología pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: Espaxs, 2006. p. 51-8.
- Fisher MC. Diarrea asociada a Clostridium difficile. Otras infecciones por anaerobios. En: Behaman RE, Kligman R, Jensen HB, Nelson: Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier, 2004. p. 954-8.
- Ussery XT. Other anaerobic infections. En: Long SL, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2 ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 984-91.

9.4 Leptospirosis

C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

Es una infección aguda y multisistémica producida por espiroquetas del género *Leptospira*, en concreto por la especie *Leptospira interrogans*. Ésta se subdivide en 23 serogrupos por sus características antigénicas comunes, con más de 200 serovariedades, que originan un cuadro clínico similar.

ETIOPATOGENIA

Las leptospirosis son espiroquetas de forma muy alargada (7-40 μ por 0,1 μ de diámetro), aerobios estrictos y muy sensibles a la luz, calor, desecación, variaciones del pH y antisépticos. Sin embargo, en condiciones favorables de temperatura y humedad viven largo tiempo fuera de los organismos animales; de aquí su presencia en terrenos pantanosos, arrozales, cloacas y aguas estancadas en general. La enfermedad presenta un patrón estacional bien definido, con mayor incidencia en verano, seguido del otoño.

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial. El reservorio está constituido por diversas especies de animales salvajes y domésticos, en especial perros, ratas y ganado, que excretan leptospirosis por la orina durante meses. Una especie animal determinada puede ser el reservorio de uno o más serotipos de *Leptospira*, y un serotipo particular puede encontrarse en diferentes especies de animales, aunque existe una cierta predisposición de huésped y de serotipo. En países cuyas condiciones sanitarias son buenas tienden a desaparecer. Sólo el 2 a 3% de las leptospirosis clínicas se producen en niños. La máxima incidencia se da en adultos que, por su profesión, tienen que trabajar en aguas estancadas o en estrecho contacto con animales, como son los agricultores, los trabajadores de arrozales y de alcantarillado, los matarifes y los veterinarios. Sin embargo, cada vez hay más casos consecuentes a actividades recreativas como caza, pesca y baños en lagos. Aunque la transmisión persona a persona es teóricamente posible, en la práctica es excepcional.

El niño se contagia por contacto directo con animales o, más a menudo, de forma indirecta a través de agua o terrenos húmedos contaminados por las deyecciones de los animales infectados. Si el agua se mantiene relativamente estancada (cloacas, estanques, arrozales, establos) y a una temperatura de 20-30 °C, las leptospirosis sobreviven durante varias semanas, lo que aumenta las probabilidades de contagio humano. La puerta de entrada habitual es a través de erosiones o pequeñas heridas de la piel o por las mucosas. Se han comunicado casos aislados de transmisión por la leche materna, por beber agua de una fuente contaminada, transplantaria, sexual y por inoculación intravenosa en drogadictos. Las leptospirosis penetran la barrera cutáneo-mucosa sin producir en la misma ninguna lesión específica y llegan al torrente circulatorio donde se multiplican. Hay tanto infecciones sintomáticas como asintomáticas.

CLÍNICA

La leptospirosis es una infección sistémica aguda caracterizada por una vasculitis difusa. El curso clínico, aunque variable, es casi siempre bifásico. El período de incubación es de unos 8-12 días, con límites entre 2 y 26 días, y a continuación se inician bruscamente las manifestaciones clínicas, con una primera fase de septicemia, con sintomatología constitucional, y una segunda de tipo inmune con manifestaciones derivadas de la afectación de diversos órganos y sistemas.

La fase inicial de "septicemia" es debida a la infección aguda y la sintomatología aparece de manera abrupta con manifestaciones constitucionales de tipo gripal consistentes en fiebre, malestar general, cefalea y mialgias intensas. Durante unos días hay fiebre elevada (39-40 °C) remi-

tente, acompañada de escalofríos, sudores profusos y cefalalgia. Al mismo tiempo aparecen raquialgias, mialgias y artalgias, que no faltan casi nunca, aunque se manifiestan con variable intensidad; las mialgias afectan de preferencia a las extremidades inferiores, son espontáneas y se agravan con la presión y la movilización. Puede haber síntomas digestivos consistentes en dolor abdominal, anorexia, vómitos y diarrea; oculares en forma de conjuntivitis, a veces con sufusión hemorrágica, y dolores a la presión y a la movilización de los globos oculares; faringitis y adenopatías cervicales, así como meningismo y cierto grado de confusión mental. Al cabo de 4 a 7 días se produce una clara mejoría sintomática y la defervescencia de la fiebre por lisis, lo cual coincide con la desaparición de las leptospirosis de la sangre, el LCR y los demás tejidos, con excepción muchas veces del humor acuoso y el parénquima renal. Rápidamente se desarrollan anticuerpos antileptospirosis y a continuación, de 1 a 3 días después, surge la segunda fase -inmunológica- de la enfermedad.

La fase "inmune" se caracteriza por la afectación de órganos y sistemas concretos y dura de 4 a 30 días; hay excreción urinaria de leptospirosis durante 4 a 6 semanas por término medio. La sintomatología es polimorfa y variable, y se distingue una forma icterica y otra anictérica. La mayoría de las veces (90% o más) la enfermedad cursa sin ictericia, es leve y autolimitada, y pasa desapercibido el diagnóstico. Sin embargo, casi siempre que se establece el diagnóstico es porque el cuadro ha sido intenso y ha habido ictericia y otras manifestaciones relativamente importantes o graves. El epónimo *enfermedad de Weil* se refiere a la leptospirosis grave, con ictericia.

En las formas de enfermedad anictérica, las principales manifestaciones clínicas de esta segunda fase, cuando las hay y se reconoce la etiología, son fiebre, uveítis, exantema, cefalea y meningitis. Las formas ictericas se caracterizan por una variada constelación de signos y síntomas debidos a afectación hepática, renal, SNC y a vasculopatía.

La uveítis casi siempre es anterior (iridociclitis), y puede ser uni o bilateral, y tener una evolución autolimitada, recidivante o crónica. El humor acuoso constituye un reducto protector para las leptospirosis; pese al desarrollo de altos títulos de anticuerpos en suero, las leptospirosis pueden permanecer viables durante muchos meses en la cámara anterior del ojo, y esta persistencia es responsable de uveítis recidivantes, crónicas o latentes.

La disfunción hepática se caracteriza fundamentalmente por ictericia. Su intensidad es paralela a la gravedad del pronóstico y se acompaña de hepatomegalia dolorosa y otros signos de hepatopatía, pero con poca necrosis celular. En ocasiones hay intenso dolor y defensa muscular en hipocondrio derecho debido a colecistitis aguda acalculosa.

La nefropatía es principalmente debida a lesión tubular, y sólo posteriormente puede aparecer una nefritis intersticial. La afectación renal es casi constante en estas formas graves y es también índice de la gravedad de la enfermedad. Puede existir una simple albuminuria o acompañarse de hematuria, oliguria o insuficiencia renal aguda, con anuria y uremia. La insuficiencia renal de entrada puede ser consecuencia de hipovolemia e hipoperfusión renal o de una necrosis tubular aguda.

La meningitis en la leptospirosis no es debida a la acción directa de la espiroqueta sino a una reacción antígeno-anticuerpo, y tiene características parecidas a las meningitis asépticas. En ocasiones hay alteración del sensorio y otros síntomas encefalíticos.

Los fenómenos hemorrágicos son motivados, sobre todo, por la lesión difusa del endotelio capilar. Se presenta en forma de petequias y equimosis, que a veces adquieren el aspecto de un exantema hemorrágico. También se pueden ver hemorragias mucosas, sobre todo epistaxis, hematemesis, melenas y, más raramente, hemoptisis. Cuando aparecen lesiones pulmonares son el resultado de hemorragias más que de inflamación. En las formas más graves de la enfermedad hay trastornos circulatorios: hipovolemia e hipotensión, que pueden llegar a colapso periférico. La miocarditis es rara, pero puede dar lugar a insuficiencia cardíaca.

Curso evolutivo. La leptospirosis dura desde menos de una semana hasta 3 semanas y, en contra de lo que se creía anteriormente, es independiente del serotipo de la *Leptospira* implicada. La mortalidad en las formas más graves de enfermedad de Weil se cifra en el 5-10%, y es debida a fracaso multiorgánico con insuficiencia hepática y renal, alteración de conciencia, hemorragias y colapso vascular.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar leptospirosis ante toda fiebre prolongada con antecedentes de un brote epidémico o de contacto con aguas sucias o potencialmente contaminadas; si además el enfermo ya presenta hemorragias, ictericia, afectación renal o meningismo, el cuadro clínico se considerará sugestivo. El diagnóstico de confirmación es microbiológico, mediante el aislamiento de la *Leptospira* en cultivo o la identificación de anticuerpos específicos en muestras de suero del paciente. En zonas no endémicas, prácticamente sólo se diagnostican las formas graves de síndrome de Weil, ya que los cuadros anictéricos suelen evolucionar con curación espontánea y la etiología no es reconocida. El hemograma muestra una cifra normal, alta o baja, de leucocitos, pero siempre con neutrofilia. Suele haber anemia, especialmente en las formas graves. La velocidad de sedimentación está elevada. En el examen de orina casi siempre aparece proteinuria, y a veces se encuentra cilindria, leucocituria y hematuria. En las formas ictericas se detecta un aumento de bilirrubina (libre y, sobre todo, conjugada) y transaminasas moderadamente elevadas. La alteración de los factores plasmáticos de la coagulación está en relación con el grado de afectación hepática. Cuando existe una meningitis, aparece el cuadro licuoral típico de las meningitis asépticas.

Durante la primera semana de enfermedad se debe intentar aislar las leptospirosis en sangre y en LCR; durante la segunda semana y el período de convalecencia se intentará aislarlas en orina. Se requiere un medio de cultivo especial, por lo que es preciso informar al laboratorio de microbiología de la sospecha etiológica. La medición de anticuerpos en suero por ELISA o aglutinación pueden permitir el diagnóstico a partir de la segunda o tercera semana de enfermedad.

Diagnóstico diferencial. Según las variables características del cuadro clínico, la leptospirosis debe diferenciarse de diversos procesos patológicos, todos ellos más frecuentes y conocidos que ella. Los principales que se presentan a confusión son: infecciones víricas generalizadas con mialgias, meningitis asépticas y encefalitis; enfermedades febriles que cursen con ictericia de cualquier origen; síndrome de *shock* tóxico (estafilocócico o estreptocócico) y enfermedades sistémicas con vasculitis como el síndrome de Kawasaki y la forma sistémica de artritis idiopática juvenil o enfermedad de Still.

Profilaxis y educación sanitaria. Las medidas generales incluyen la lucha contra las ratas, aislamiento de animales enfermos, desinfección y saneamiento de terrenos encharcados y evitar el contacto de los niños con aguas que pudieran estar infectadas por deyecciones de animales. Como medidas individuales se han obtenido vacunas de duración limitada, que se han ensayado en grupos de población muy expuestos al contagio. La vacunación de los perros y el ganado no parece evitar el contagio de las personas, ya que previene la enfermedad en los animales pero no la infección ni la transmisión de leptospirosis a los humanos.

TRATAMIENTO

El antibiótico de elección es la penicilina, a dosis altas (200.000 U/kg/día, repartida en cada 4 ó 6 horas) por vía EV y durante un mínimo de 7 días. Aunque es más eficaz cuando se instaura precozmente, también es útil cuando se administra después del cuarto día de enfermedad. Al iniciar la terapéutica antibiótica puede apreciarse un brusco empeoramiento, especialmente una marcada hipotensión, que cede en 24 horas; esta reacción de Jarisch-Herxheimer se aminora con la administración de corticoides. Los niños mayores de 8 años con cuadros leves de leptospirosis pueden ser tratados con doxiciclina por vía oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Leptospirosis. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 403-5.
- Benito Calavia JR, Montejo Baranda M, Pumarola T et al. Leptospirosis. Revisión de 11 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 306-9.
- Feigin RD. Leptospirosis. En: Feigin RD, Cherry JD, Demier GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1708-21.
- Rodrigo Gonzalo de Liria C. Leptospirosis, borreliosis. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 508-12 (con referencias bibliográficas de años anteriores).
- Shapiro ED. *Leptospira* Species (Leptospirosis). En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infection. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 962-5.

9.5 Treponematosis no venéreas

J.A. Pérez-Quintero, S.M. Encinas,
J. González-Hachero

La pinta o mal de pinto, la frambesia y la sífilis endémica son tres enfermedades granulomatosas crónicas que constituyen las treponematosis no venéreas patógenas en el hombre. Son causadas por treponemas no diferenciados morfológicamente, que se encuentran casi de manera exclusiva en poblaciones subdesarrolladas de áreas tropicales. Los microorganismos causales son transmitidos de persona a persona por contacto de la piel o mucosas. Son factores importantes favorecedores de la transmisión, el contacto próximo entre niños y adultos, las lesiones traumáticas de la piel, la ausencia de ropa y la deficiente higiene personal. Además del problema médico, las tres treponematosis no venéreas tienen implicaciones sociales y económicas muy importantes en las áreas endémicas afectadas, donde constituyen un problema de salud pública a pesar de los tratamientos masivos patrocinados por la OMS y la UNICEF.

FRAMBESIA (PIAN, YAWS, BUBAS, PARANGI, PARU)

Es una infección propia de la infancia producida por el *Treponema pallidum subsp. pertenue*, endémica del cinturón tropical (Sudamérica, África, Asia y Oceanía). En estos lugares en los que se conjugan elevadas temperaturas, humedad y pluviosidad y, por otro lado, deficientes condiciones socio-sanitarias (pobreza, hacinamiento, insalubridad), se facilita el contagio y la prevalencia del germen en la población. Se estima que en la actualidad existen en el mundo unos 100 millones de niños en riesgo de adquirir frambesia. Los pacientes afectados son esencialmente niños menores de 15 años, con un pico de incidencia entre los 6 y los 10 años. El contagio se produce por contacto cutáneo directo con las lesiones activas de la piel de una persona infectada, favorecido por la existencia de erosiones, heridas, mordeduras o picaduras, dado que el *Treponema* no puede penetrar en piel intacta. Se cuestiona el posible papel como vector, de las moscas del género *Hippelates*. No se transmite por vía diaplacentaria ni por contacto sexual.

Como otras treponematosis, la frambesia tiene tres estadios clínicos: primario, secundario y terciario. La enfermedad se manifiesta como un trastorno crónico y recurrente, que afecta fundamentalmente a la piel en fases iniciales y posteriormente también al hueso y articulaciones. Rara vez se produce afectación oftálmica o neurológica.

Frambesia primaria (madre). Aparece tras unas 3-6 semanas del contagio como una pápula rojiza indolora en el lugar de inoculación, generalmente en miembros inferiores. Dicha pápula crece y a veces se

hace coalescente con lesiones satélites, formando una placa que ocasionalmente resulta pruriginosa. La placa finalmente se ulcera y se resuelve espontáneamente, persistiendo una cicatriz pigmentada durante varios meses después. A menudo existe una fase precoz de fiebre, artralgias y adenomegalias regionales acompañando a la lesión cutánea. La lesión ulcerada es muy contagiosa por contener gran cantidad de treponemas.

Frambesia secundaria. Surge tras una latencia inicial de 2-4 meses en forma de nódulos (hijas) diseminados en cara (especialmente periorificiales en boca y nariz), axilas, zona perianal y en extremidades (palmas y plantas) que adoptan diferente morfología según el área donde asienten, complicando el diagnóstico diferencial. Las lesiones hijas se parecen a la lesión primaria pero tienen menor tamaño y, aunque se ulceran, no suelen ocasionar cicatrices, aunque sí máculas hiperpigmentadas, especialmente en la localización palmo-plantar. Los síntomas cutáneos se acompañan de malestar general, anorexia, febrícula, adenomegalias, dolor óseo por periostitis localizadas y artralgias. En la fase secundaria suele haber recidivas ocasionales en forma de brotes de bubas hijas, más frecuentemente en las zonas peribucuales, axilares y perianales, dolor óseo y tumefacción de manos y pies. Tras varias recidivas finalmente se entra en un período de latencia asintomático de 5-10 años de duración.

Frambesia terciaria. Se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos de gran tamaño, no dolorosos, que se abscesifican y ulceran. Las úlceras muchas veces se hacen coalescentes, formando grandes zonas irregulares o serpiginosas, que suelen sobreinfectarse, con gran destrucción y cicatrizaciones masivas que ocasionan extensas contracturas y deformidades. Las palmas y plantas se afectan por lesiones ulceradas queratósicas muy sintomáticas. Simultáneamente las lesiones óseas (periostitis y osteomielitis) progresan ocasionando graves deformidades e impotencia funcional. Hay ocasionalmente, en casos de muy larga evolución, neuropatías y atrofia óptica.

Diagnóstico

Se establece por la clínica en un paciente procedente de zonas de endemia y se confirma por la presencia de espiroquetas en el frotis de exudados de lesiones ulceradas (muy contagiosas) examinados en campo oscuro y por una serología positiva a sífilis. Hay que recordar que el *Treponema pertenue* es indistinguible morfológica y serológicamente del *T. pallidum*. El diagnóstico diferencial puede plantearse con impétigo, úlceras tropicales crónicas, carencias vitamínicas, lepra, sífilis, tiña, molusco contagioso, sarna, psoriasis y leishmaniosis cutánea. Las lesiones óseas deben diferenciarse de las de drepanocitosis, tuberculosis y osteomielitis bacteriana.

Tratamiento electivo

Es penicilina G benzatina IM en una dosis única de 600.000 UI en menores de 10 años o de 1.200.000 UI en mayores de esta edad. En las zonas endémicas en las que más del 50% de los niños son seropositivos, está indicado el tratamiento de toda la población. En pacientes alérgicos a la penicilina, tratamiento durante 15 días con etilsuccinato de eritromicina o doxiciclina (en mayores de 8 años). La respuesta al tratamiento se obtiene en días o semanas y las medidas preventivas son la mejoría de la higiene personal y de la comunidad, el tratamiento masivo de pacientes y contactos y las campañas seroepidemiológicas.

PINTA (MAL DE PINTO, CARATE, ENFERMEDAD AZUL)

Se supone que es la treponematosi más primitiva del hombre. Es una infección producida por *Treponema pallidum subespecie carateum*, que afecta a cualquier edad pero es más frecuente en adultos jóvenes (20-30 años) y es endémica en áreas de Centroamérica, Sudamérica y zonas del Caribe. Es la más benigna de las treponematosi dado que afecta exclusivamente a la piel, no presenta generalmente sintomatología general, no ocasiona daños en otros tejidos ni se transmite por vía diaplacentaria o por transfusión sanguínea. La infección se produce por contacto directo

de la piel erosionada con lesiones cutáneas de pacientes afectados, cuestionándose el posible papel como vector de las moscas (*Hippelates*). Como otras treponematosi, la enfermedad cursa en tres estadios: primario, secundario y terciario.

Sintomatología

Tras varios días de incubación aparece la lesión primaria como una pápula eritematosa indolora en el lugar de la inoculación, generalmente en miembros inferiores, con adenomegalias regionales. La pápula se extiende progresivamente, se vuelve queratósica y pruriginosa, pero no se ulcera, y cambia de color, pigmentándose desde el gris oscuro al azul. Las *píntides* caracterizan la fase secundaria, apareciendo como lesiones similares a la primaria, pero de menor tamaño y diseminadas, 4-12 meses después del contagio. La *pinta tardía* aparece tras muchos años de evolución en forma de lesiones moteadas en cara, cabeza y cuello, con zonas pigmentadas (pinta azul) alternando con zonas hipopigmentadas (pinta blanca) y atróficas que recuerdan al vitíligo.

Diagnóstico

Es clínico y se confirma mediante el examen en campo oscuro de los raspados de las lesiones, que permite identificar treponemas y mediante serología luética positiva. El diagnóstico diferencial se plantea con la psoriasis, parapsoriasis, liquen plano y vitíligo, fundamentalmente.

Tratamiento

Penicilina G benzatina IM en dosis similares a las usadas en el tratamiento de la frambesia. En pacientes alérgicos a penicilina son alternativas el etilsuccinato de eritromicina o la doxiciclina durante dos semanas. La respuesta clínica es muy lenta, requiriéndose meses para la desaparición de las lesiones. Es posible reducir la prevalencia de la enfermedad con medidas similares a las expuestas en la frambesia.

SÍFILIS ENDÉMICA NO VENÉREA (BEJEL, SITI, NOVERA)

Infección producida por *Treponema pallidum subespecie endemicum*, es endémica en áreas de clima seco y cálido: países africanos subsaharianos del Sahel, Oriente Medio y algunas zonas de Asia (sudeste asiático y Pacífico Oeste). La transmisión se establece, como en los procesos anteriores, por contacto directo con la piel o la mucosa oral de sujetos afectados y está favorecida por las deficientes condiciones higiénicas, siendo una enfermedad propia de los niños, los cuales a su vez, transmiten la infección a sus familias y convivientes adultos. Se discute si la mosca doméstica (*Musca*) puede actuar como vector. En determinadas zonas la prevalencia de la serología positiva frente al *Treponema* en la población infantil puede ser del 40%.

Sintomatología

El bejel cursa en dos fases: precoz (bejel primario y secundario) y tardía (latencia y bejel terciario). La enfermedad afecta a piel, mucosas, hueso y cartílago. La afectación neurológica es extremadamente rara, diferenciándose por ello de la lues. Tras la incubación aparece a las 2-10 semanas la lesión primaria, una pápula ulcerada indolora en la piel o en la boca, que casi siempre pasa inadvertida por su rápida curación sin secuelas. La reacción ganglionar regional es escasa.

Bejel secundario. Se manifiesta por una erupción cutánea (papulosa o pápulo-escamosa en piel descubierta o condilomatosa en axilas y zona perianal) y mucosa (placas erosionadas en labios, lengua, velo del paladar, ángulo labial, amígdalas, laringe) acompañada de linfadenomegalias generalizadas y dolores óseos (periostitis). El cuadro se prolonga durante varios meses con algunas recidivas.

Bejel terciario. Se parece al pian porque los gomos cutáneos se ulceran e infectan, ocasionando tractos fistulosos crónicos con grandes cicatrices hipopigmentadas y retracciones deformantes. Los gomos en hueso y cartílago son erosivos y pueden destruir la nariz y perforar el paladar. No es frecuente la afectación cardiovascular o neurológica.

Diagnóstico

La sífilis endémica no venérea se sospecha por la clínica sugestiva, y se confirma por el hallazgo de treponemas en los raspados de las úlceras examinados al campo oscuro y la serología luética positiva. Debe diferenciarse de la frambesia, de la sífilis venérea y de las mismas enfermedades no treponémicas que pueden simular las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades.

Tratamiento

Se realiza mediante penicilina G benzatina IM con una pauta que varía según el estadio clínico. El bejel primario o secundario se trata con una única dosis de 1,2 millones UI. El bejel latente o terciario se trata con 3 dosis separadas por una semana. En pacientes alérgicos a penicilinas se usan eritromicina o doxiciclina en pauta de dos semanas de duración. La respuesta al tratamiento de las manifestaciones infec-

ciosas es rápida y las recaídas suelen evitarse con el tratamiento. Las medidas preventivas no difieren de las referidas para las otras treponematososis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chulay JD. Treponema species (Yaws, Pinta, Bejel). En: Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious diseases. 5ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2490-4.
- Falabella R. Nonvenereal trepanomatoses: yaws, endemic syphilis and pinta. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1075-83.
- Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic trepanomatoses. *Microbes Infect* 2002; 4: 83-94.
- Koff AB, Rosen T. Nonvenereal trepanomatoses: Yaws, endemic syphilis and pinta. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 519-35.

9.6 Borreliosis. Enfermedad de Lyme

C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

Enfermedades producidas por diferentes especies de *Borrelia*, espiroquetas que tienen en común su transmisión al ser humano a través de vectores desde diferentes reservorios. *Borrelia burgdorferi* tiene como reservorio diversos animales salvajes y se transmite mediante la picadura de garrapatas del género *Ixodes*; *Borrelia duttonii* y *Borrelia hispanica* tienen su reservorio en diferentes roedores y se transmiten a través de la picadura de garrapatas del género *Ornithodoros*; *Borrelia recurrentis* tiene por reservorio al ser humano enfermo y se transmite a través de piojos (*Pediculus humanus*). Las únicas enfermedades producidas por borrelias que existen actualmente en España son la enfermedad de Lyme y la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

ENFERMEDAD DE LYME

Las primeras descripciones datan de 1975, a raíz de un brote de "artritis crónica" que afectó predominantemente a niños y adolescentes en la población norteamericana de Lyme (Connecticut). El agente etiológico es la espiroqueta denominada *Borrelia burgdorferi*, la cual se transmite a través de garrapatas *Ixodes ricinus*. Existen algunas diferencias entre las cepas de *B. burgdorferi* identificadas en Europa y las americanas, lo cual podría explicar que existan variaciones en las manifestaciones clínicas entre unas y otras áreas geográficas.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. La enfermedad presenta tres estadios: inicial localizado, temprano diseminado y tardío. El período de incubación hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la *fase inicial localizada* es de 1 a 2 semanas (límites entre 3 días y un mes). En el lugar dónde picó la garrapata surge una erupción característica, el *eritema migratorio*, que comienza como una máculo-pápula roja y crece a lo largo de días o semanas hasta formar una lesión anular eritematosa de entre 5 y 20 cm de diámetro; la zona central puede quedar blanquecina, ampollosa o necrótica. En ocasiones se asocian síntomas generales como fiebre, malestar, cefalea, artralgias y meningismo (sin pleocitosis ni déficit neurológicos) que, en ausencia de tratamiento, evolucionan de forma intermitente durante varias semanas y acaban por remitir.

La manifestación más frecuente de la *fase temprana diseminada* consiste en la aparición de múltiples eritemas migratorios secundarios, similares pero más pequeños que el primero; se observan a las 3-5 semanas de la picadura y son consecuencia de la espiroquetemia con diseminación dérmica. Otro tipo de lesión cutánea, exclusiva de las formas europeas de infección por *B. burgdorferi*, es la *linfadenitis benigna cutis*. Durante esta fase diseminada a menudo hay fiebre, cefalea, fatiga, artralgias y mialgias. También son manifestaciones típicas de este segundo estadio las neurológicas —que pueden ocurrir con o sin la presencia de las lesiones cutáneas—, en forma de parálisis del séptimo par craneal (parálisis de Bell), meningitis linfocitaria o radiculoneuritis; mucho más raras son las parálisis de otros pares craneales, la neuropatía periférica y la encefalomielitis. La asociación de dolor radicular intenso, meningitis linfocitaria, paresia periférica de extremidades y parálisis de pares craneales se conocía en Europa central desde muchos años antes de identificarla con la *B. burgdorferi*, con el nombre de síndrome de Bannwarth. Menos frecuentes, son conjuntivitis, carditis, adenopatías, esplenomegalia, hepatitis y orquitis; la afectación cardíaca suele consistir en bloqueo aurículo-ventricular de diversos tipos.

La *fase tardía*, o forma persistente de la infección, tiene como manifestación más característica la artritis crónica oligoarticular de grandes articulaciones; habitualmente afecta a la rodilla y dura semanas o meses, con recurrencias. La artritis suele aparecer tras unos seis meses de evolución de la infección; en ocasiones se presenta de forma aislada, sin que hayan existido manifestaciones de los estadios previos de la enfermedad y ello puede dificultar el diagnóstico si no se tiene un alto índice de sospecha. Otras manifestaciones correspondientes a este tercer estadio son la acrodermatitis crónica atrófica y la afectación neurológica crónica. Ésta abarca una gran variedad de signos y síntomas, tanto referidos al SNC como al periférico, pero excepcionales en niños.

Diagnóstico etiológico. Es fácil aislar la *B. burgdorferi* de muestras de la periferia de la lesión de eritema migratorio si se cultiva en un medio especial (BSK). El diagnóstico de confirmación en otros estadios de la enfermedad se ve dificultado por la falta de estandarización de las pruebas serológicas específicas, que ocasiona unas deficientes sensibilidad y especificidad de la detección de anticuerpos frente a *B. burgdorferi* en muchas ocasiones. Las IgM específicas empiezan a aumentar entre las 2 y las 4 semanas después del inicio de la infección, y la respuesta de tipo IgG no aparece hasta las 6-8 semanas. Es necesario corroborar, mediante una prueba estandarizada de Western immunoblot, los resultados serológicos positivos o dudosos obtenidos por técnicas de inmunofluorescencia indirecta o ELISA. Los resultados negativos de estos métodos, si se han realizado en un laboratorio de confianza, no requieren confirmación. La mayoría de pruebas serológicas positivas en pacientes con sintomatología inespecífica o no bien estudiados desde el punto de vista clínico son, en realidad, falsos positivos. Se han utilizado técnicas de amplificación de ADN (como PCR) en muestras cutáneas, de sangre y de LCR y sinovial, pero estas pruebas aún no están suficientemente estandarizadas ni validadas.

Diagnóstico diferencial. Se ha de establecer según el estadio y las manifestaciones clínicas. El eritema migratorio con celulitis, erisipela, eritema multiforme y otras lesiones cutáneas similares; la artritis con artritis idiopática juvenil (forma oligoarticular), artritis psoriásica, artritis reactivas, fiebre reumática y artritis víricas; la meningitis con meningitis por enterovirus y tuberculosa, y en las formas de meningitis crónica o recidivante con la enfermedad de Behçet y las causas de meningitis de Mollaret.

Tratamiento

Depende del estadio clínico de la enfermedad y de la edad del niño. En la fase inicial localizada, el antibiótico de elección en los niños mayores de 8 años es la doxiciclina oral (100 mg/12 horas), y en los menores de esa edad la amoxicilina (30-50 mg/kg/día), en ambos casos durante 14-21 días. En los estadios más avanzados, se utilizan los mismos antibióticos pero durante un tiempo más prolongado en el eritema migratorio múltiple (21 días), la parálisis facial aislada (21-28 días) y la artritis no crónica (28 días); cuando hay artritis persistente o recurrente, carditis o meningitis, se recomienda administrar tratamiento por vía parenteral con ceftriaxona o penicilina G, durante 14-21 días.

Durante unos años se dispuso en Estados Unidos de una vacuna para prevenir la enfermedad de Lyme en personas con alto riesgo de contraer la infección, pero se ha retirado por su escasa eficacia.

FIEBRE RECURRENTE

Enfermedad ocasionada por espiroquetas del género *Borrelia*, cuya característica clínica fundamental es la recurrencia de los episodios febriles, que tienen varios días de duración, y están separados por intervalos de apirexia. En España es muy baja la incidencia y, como en todo el Mediterráneo Occidental, el agente etiológico predominante es la *Borrelia hispanica*, transmitida por la garrapata *Ornithodoros erraticus*. Se presenta de forma esporádica o en pequeños brotes, con predominio en zonas rurales y durante el verano. El período de incubación es de alrededor de una semana.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Las manifestaciones se inician bruscamente con fiebre elevada, escalofríos, sudoración, cefalea intensa, artromialgias en extremidades y debilidad progresiva. Puede haber un exantema macu-

lar en el tronco y petequias en piel y mucosas. A menudo se asocia dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, ictericia, epistaxis, tos con dolor pleurítico y, en casos graves, neumonitis, meningitis y miocarditis. El episodio inicial dura de 4 a 7 días y termina espontáneamente por crisis. Tras unos días o semanas de apirexia se produce un nuevo brote. Las recurrencias tienen características semejantes a las del primer episodio, aunque, a medida que se repiten los brotes, se hacen más suaves, breves y espaciados. El número de recurrencias es variable entre una y más de diez.

Diagnóstico etiológico. Se confirma por la identificación de las espiroquetas en el examen de un frotis de sangre durante el período febril, con microscopio de campo oscuro o mediante tinción de Giemsa, Wright o naranja de acridina. Posible cultivo en el medio BSK.

Tratamiento

En los niños menores de 8 años los antibióticos de elección son la penicilina o la eritromicina; por encima de esa edad se suele recomendar una tetraciclina. Se administran durante 5 días. Al iniciar el tratamiento es posible una reacción de Jarisch-Herxheimer, habitualmente leve.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. *Borrelia* infections (Relapsing fever). En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 220-2.
- American Academy of Pediatrics. Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi* infection) En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 407-11.
- Gerber MA. Lyme disease vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 825-6.
- Rodrigo Gonzalo de Liria C. Leptospirosis, borreliosis. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 508-12 (con referencias bibliográficas de años anteriores).
- Shapiro E. Lyme Disease. En: Jonson HB, Baltimore RS. *Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice*. 2ª ed. Filadelfia: Saunders, 2002. p. 348-53.
- Shapiro ED. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease). En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 965-9.
- Stechenberg BW. *Borrelia* (Lyme disease). En: Feigin RD, Cherry JD, Demier GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 1700.

9.7 Infecciones por *Chlamydia*

J.M. Corretger, E. Tardío-Torío, E. Sánchez

Las clamidias son un grupo de pequeños microorganismos cuyo obligado parasitismo intracelular les asemeja a los virus, pero poseen dos ácidos nucleicos y una pared celular gramnegativa, lo que las identifica como bacterias. Su forma infecciosa, el corpúsculo elemental, penetra en la célula, experimenta su ciclo de desarrollo en una vacuola intracitoplasmática y provoca una lisis celular, con liberación de nuevas partículas infecciosas. Aunque estos organismos siguen designándose como clamidias, recientemente se han diferenciado dos géneros: *Chlamydia*, que incluye la *C. trachomatis* y *Chlamydiaophila*, a la que pertenecen *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. pecorum*. Las 3 primeras citadas son agentes patógenos humanos reconocidos (Cuadro 9.7.1).

INFECCIONES POR *CHLAMYDOPHILA* (*CHLAMYDIA*) *PSITTACI*: PSITACOSIS U ORNITOSIS

Constituye una enfermedad aguda transmitida por pájaros, preponderantemente del grupo psitácido, tales como loros y periquitos; de aquí el nombre de psitacosis, pero también a través de otras especies, domésticas o salvajes: palomas, pollos, patos, pavos; por ello algunos autores prefieren la denominación de ornitosis. El organismo causal, la *C. psittaci*, posee unas características antigénicas y genéticas propias. Penetra por inhalación de polvo contaminado o secreciones de animales enfermos o portadores. El contagio interhumano es posible, pero infrecuente. Su incidencia en niños es baja, aunque no bien conocida.

Diagnóstico

Clínico. Tras un período de incubación de 5 a 21 días, la enfermedad puede manifestarse bajo aspectos diversos: a) *forma pseudogripal*. Es la más frecuente. Un acceso febril se acompaña de signos generales de variada intensidad: malestar, cefalea, mialgias, fotofobia, escalofríos, epistaxis. Su resolución suele ser espontánea y rápida. b) *Neumonía aguda*. Es la forma más frecuente. Junto a fiebre elevada y signos generales, aparece una tos variable, frecuentemente tenaz. La exploración clínica es

Cuadro 9.7.1. Enfermedades humanas provocadas por clamidias

Especie	Serovars predominantes	Enfermedad
<i>C. psittaci</i>	Varios, no identificados	Psitacosis
<i>C. trachomatis</i>	L-1, L-2, L-3	Linfogranuloma venéreo
<i>C. trachomatis</i>	A, B, Ba, C	Tracoma
<i>C. trachomatis</i>	D, E, F, G, H, I, J, K	Conjuntivitis de inclusiones, uretritis, cervicitis, salpingitis, proctitis, epididimitis, peritonitis, perihepatitis, neumonía del lactante
<i>C. pneumoniae</i>	TWAR	Bronconeumonía aguda, conjuntivitis

pobre; suele destacar una bradicardia relativa y una esplenomegalia. En contraste, la radiología torácica muestra alteraciones importantes: extensas imágenes parenquimatosas intersticiales o infiltrativas, adenopatía mediastínica e incluso una reacción pleural. c) *Formas raras*. Propias del niño mayor, se presentan prácticamente siempre por encima de los 5 años y pueden adoptar una semiología muy diversa: reumática (artralgias, posible miocarditis o pericarditis), tifoide (fiebre en meseta, esplenomegalia), meningoencefálica (convulsiones, delirio, meningismo o una auténtica meningitis linfocitaria), pseudomononucleósica (con un cuadro hematológico aparentemente típico de mononucleosis), digestiva (hepatitis, falsa apendicitis), renal (oliguria, albuminuria, hematuria).

Etiológico. El método clásico continúa siendo la reacción de fijación del complemento (RFC) al detectar un incremento cuádruple de los anticuerpos fijadores del complemento en un suero tardío respecto al de la fase aguda de la infección; un título único $\geq 1:32$ puede considerarse, asimismo, compatible con el diagnóstico en presencia de una clínica sugestiva. Sin embargo, esta técnica no permite la distinción de las infecciones provocadas por las distintas especies de *Chlamydia* y puede resultar falsamente negativa si se ha efectuado un tratamiento antibiótico. Los test de microinmunofluorescencia (MIF) y PCR son más específicas, pero no son de uso rutinario; la demostración por MIF de una IgM ≥ 16 en una única muestra se considera diagnóstica. El aislamiento a partir de secreciones respiratorias es posible, pero sólo debe efectuarse en laboratorios altamente cualificados cuyas estrictas medidas de seguridad puedan prevenir la diseminación del microorganismo.

Diferencial. Es amplio, invocando las diferentes manifestaciones clínicas inespecíficas que es capaz de adoptar. El contacto con posibles vectores tiene un especial valor indicativo.

Tratamiento

Se basa en la tetraciclina, el antibiótico de elección en niños mayores de 7 años, a dosis de 50 mg/kg/día, vía oral en 4 tomas diarias, administrada como mínimo hasta 10-14 días a partir de la mejoría clínica. En niños de menor edad se recomienda eritromicina (50 mg/kg/día), siguiendo la misma pauta; la azitromicina (tratamiento de 5 días) y la claritromicina son alternativos, así como el cloranfenicol.

INFECCIONES POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

C. trachomatis posee un mínimo de 18 variantes serológicas (*serovars*), responsables de infecciones a nivel ocular, genital y respiratorio (*serovars* A a K) y del linfogranuloma venéreo (Cuadro 9.7.1).

Manifestaciones clínicas

Tracoma. Es una queratoconjuntivitis crónica contagiosa, predominante en la edad infantil e íntimamente asociada con una pobre higiene personal. Se propaga, sobre todo, a través de las manos y moscas. Ocasiona ceguera en un 1-15% de casos.

Conjuntivitis. La conjuntivitis por inclusiones es la más característica y frecuente. Es propia del período neonatal, por transmisión vertical

durante el parto a partir de una infección clamidial cervical materna; excepcionalmente puede encontrarse en niños mayores por contagio de enfermos o a partir de baños o piscinas contaminados. Se caracteriza por una congestión ocular, edema y supuración aparecidos a los pocos días o semanas del contagio, con un curso natural mínimo de 1 a 2 semanas. Algunos casos de síndrome de Reiter, que asocia conjuntivitis, uretritis y artritis, son atribuibles a *Chlamydia*.

Infecciones del área genital. De transmisión sexual, se detectan con creciente frecuencia en adolescentes sexualmente activos o en niños víctimas de abusos sexuales (2-3% de casos). Pueden consistir en uretritis, cervicitis o proctitis. Con frecuencia coinciden con una infección gonocócica. Sobre todo en regiones tropicales, no debe desdénarse la posibilidad de un linfogranuloma venéreo, particularmente en niños mayores de 3 años; su clínica es parecida a la del adulto, incluyendo adenopatías supuradas inguinales, rectitis, eritema nodoso, acompañados de eosinofilia y elevación de la VSG.

Neumonía del lactante pequeño. Los *serovars* oculogenitales de *C. trachomatis* son causantes de ciertas neumonías que acaecen durante las primeras semanas o meses de vida. Se transmiten a partir del tracto genital materno y su presentación está relacionada con la existencia e importancia de reservorios endocervicales del microorganismo, que coloniza la rinofaringe del RN y en un 20-30% de ocasiones provocan una neumonía. Con frecuencia se asocia a virus, como el VRS y el CMV. Aunque excepcional, es posible su transmisión intrauterina, pudiendo causar una grave forma neonatal.

Otras manifestaciones clínicas. *C. trachomatis* de adquisición perinatal puede producir enfermedades de aparición neonatal o postnatal precoz: vaginitis, proctitis, otitis media, infecciones del tracto respiratorio superior. La infección en estas localizaciones suele ser asintomática y puede persistir hasta 3 años. En niños mayores afectos de algún tipo de inmunosupresión (SIDA, leucemia, trasplantados), puede ocasionar graves neumonías con una evolución clínica totalmente inespecífica.

El cuadro habitual se desarrolla entre las 2 y las 19 semanas de vida y es bastante característico. Se inicia por rinitis y posteriormente se añade taquicardia, a veces intensa, y tos pertusoide, aunque sin gallo. No existe fiebre y el estado general está poco afectado. La sintomatología se instaura gradualmente. La pre o coexistencia de una conjuntivitis purulenta es evocadora, puesto que existe en el 50% de pacientes. Una otitis media, de intensidad moderada, es, asimismo, frecuente. La exploración física es pobre, apreciando estertores crepitantes de variable distribución y, más raramente, sibilancias. La radiología torácica revela casi constantemente un atrapamiento aéreo, que puede asociarse a infiltrados bilaterales y a atelectasias. El laboratorio suele mostrar un descenso de la PaO₂ con normalidad de la PaCO₂. Pero los datos más orientativos son un incremento de las concentraciones de inmunoglobulinas séricas, sobre todo de IgG (≥ 500 mg/dL) e IgM (≥ 110 mg/dL) y la elevación de la eosinofilia, absoluta (≥ 300 μ L); no obstante, la ausencia de estos datos no excluye el diagnóstico. La evolución natural es prolongada; la semiología clínica se alarga durante varias semanas y la radiológica, un mes o más. Suele adoptar un carácter leve, aunque en ocasiones aparece un distrés respiratorio o episodios de apnea. Es incluso posible la instauración de una enfermedad pulmonar crónica.

Diagnóstico etiológico. En el Cuadro 9.7.2 se exponen las pruebas de laboratorio diagnósticas. En algunos casos es imprescindible el aislamiento del microorganismo en cultivos celulares, como ante la sospecha de abusos sexuales. Entre los test no invasores, los más sensibles y específicos son los basados en la amplificación de ácidos nucleicos: PCR y la reacción en cadena de la ligasa, entre otros. Ante resultados dudosos en casos con posibles repercusiones negativas médicas, sociales o psicológicas, son obligadas otras pruebas confirmativas. En muchos casos, deberá investigarse la coincidencia de otras enfermedades de transmisión sexual.

La neumonía del lactante pequeño debe sobre todo diferenciarse de las virosis respiratorias, que pueden coexistir, así como de la tos ferina. Las restantes infecciones por *C. trachomatis* exigirán una cuidadosa exploración y su confirmación etiológica a través del laboratorio.

Cuadro 9.7.2. Pruebas diagnósticas de infección por *C. trachomatis* en niños

Entidad clínica	Muestra	Electivas	Alternativas
Conjuntivitis	Raspado conjuntival	Cultivo	ELISA, IFD, PCR, LCR
Neumonía	Secreciones rinofaríngeas, suero	ELISA, MIF (IgM)	IFD, cultivo, IFI, RFC
Área genital prepúber	Escobillado mucosa	Cultivo	-
Proctitis	Escobillado rectal, biopsia	Cultivo	-
LGV	Suero	MIF	RFC
Cervicitis*	Escobillado endocervical	Cultivo	PCR, LCR
Uretritis*	Escobillado uretral	Cultivo	PCR, LCR

ELISA: enzimoimmunoensayo; IFD: inmunofluorescencia directa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LCR: reacción en cadena de la ligasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; RFC: reacción de fijación del complemento; LGV: linfogranuloma venéreo. En adolescentes pospúberes pueden ser útiles ELISA e IFD.

Tratamiento

En el Cuadro 9.7.3 se especifican los tratamientos de las distintas entidades clínicas en niños y adolescentes. Su eficacia no es del 100%, por lo que puede ser preciso un segundo curso de antibioterapia. Según los casos, deberán tenerse en cuenta medidas profilácticas, el tratamiento simultáneo de adultos contagiantes, la posibilidad de reinfecciones o de coinfección por otros microorganismos de transmisión sexual.

INFECCIONES POR *CHLAMYDIOPHILA* (*CHLAMYDIA*) *PNEUMONIAE*

C. pneumoniae (antigua cepa TWAR) constituye una especie distinta, antigénica, morfológica y genéticamente, de las restantes clamidias. Es un patógeno humano exclusivo y reconocido con creciente frecuencia como causa de infecciones respiratorias en la comunidad, sobre todo entre los 5 y 15 años; en áreas tropicales y de renta baja ocurren más frecuente y precozmente que en las industrializadas de clima templado. Se transmite a través de secreciones respiratorias, incluso procedentes de portadores faríngeos asintomáticos (2-5% de la población). Pueden manifestarse en pequeños brotes y, sobre todo en adultos, las infecciones recurrentes no son infrecuentes.

Clínica

Los procesos clínicos que ocasiona son muy variados y de curso a menudo leve o asintomático. Incluyen:

Faringitis. Ha sido responsabilizada del 10% de faringitis agudas en niños mayores y adolescentes, aunque es un dato no confirmado; en todo caso, la *Chlamydia* puede persistir asintomáticamente en la faringe entre semanas y meses después de su primoinfección.

Tos persistente. En ocasiones pertusoides, con o sin fenomenología de bronquitis.

Neumonía. Se le atribuyen el 6%-19% de los casos de neumonías infantiles comunitarias, aunque con una incidencia baja en la edad preescolar (1% en menores de 4 años). El período de incubación es de unas 3 semanas y su semiología, variable; adopta con particular frecuencia las características de una neumonía atípica, pero también las de cualquier otro tipo. Puede mostrar un curso moderado o grave, incluyendo derrames pleurales e insuficiencia respiratoria. Puede influir en ello la coinfección con otros microorganismos (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, virus respiratorios, *P. jiroveci*, entre otros) o la preexistencia de una inmunodepresión. Suele cursar de modo subagudo, con una VSG elevada y un recuento leucocitario normal.

Hiperreactividad bronquial. Consecuencia de una inflamación persistente del epitelio respiratorio, inductora de episodios de asma en niños susceptibles, que quizás sólo cedan con una antibioterapia específica.

Otras manifestaciones. Su asociación con la enfermedad vascular arterioesclerótica es objeto actual de investigación. Se especula también acerca de su posible papel etiopatogénico en el síndrome de Kawasaki, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple.

Diagnóstico etiológico

El aislamiento del microorganismo a partir de secreciones respiratorias es factible en laboratorios de referencia, aunque debe tenerse en cuenta que puede persistir en la rinofaringe meses después de la infección. La MIF es la técnica serológica más sensible y específica, aunque la aparición tardía de anticuerpos la inhabilita a menudo para un diagnóstico precoz; títulos de IgM específica $\geq 1:16$ o de incrementos serológicos cuádruples de IgG o IgM evidencian una infección actual. Una antibioterapia previa puede inhibir la respuesta inmune humoral. Títulos de IgG iguales o superiores a 1:16 se corresponden con una exposición antigua. Entre otras pruebas, aun no estandarizadas, la PCR es la más prometedora, con una sensibilidad superior a la del cultivo. Se plantea el diagnóstico diferencial, en caso de neumonía con el resto de neumonías atípicas. Una tos accesiforme prolongada puede sugerir una tos ferina, aunque falta el típico gallo. La posible presentación de los procesos respiratorios en brotes epidémicos de larga duración puede ser significativa.

Tratamiento

El antibiótico de primera elección en niños es la eritromicina oral, a dosis de 40 mg/kg/día en 4 dosis durante 14 a 21 días. Para niños mayores de 7 años, la tetraciclina oral es alternativa, con una posología de 25-50 mg/kg/día en 4 dosis durante 14-21 días, con un máximo diario de 1-2 g; o la doxiciclina oral durante el mismo tiempo, de 2 a 4 mg/kg/día cada 12 horas y un máximo de 100 a 200 mg al día. Tratamientos de duración inferior a 2 semanas se han mostrado ocasionalmente insuficientes; en algunos es preciso repetir la serie. Entre los macrólidos, pueden ser asimismo útiles la azitromicina y la claritromicina, pero no están aún avaladas por una suficiente experiencia. Las fluoroquinolonas representan otra alternativa para mayores de 18 años.

Cuadro 9.7.3. Tratamiento antibiótico de las infecciones por *C. trachomatis*

Entidad clínica	Electivo	Alternativas
Conjuntivitis neonatal	Eritromicina, 50 mg/kg/día VO, en 3-4 dosis x 14 días	Azitromicina VO, 20 mg/kg x 3 días
Tracoma	Eritromicina o tetraciclina tópica, 2 veces/día x 2 meses	Eritromicina o tetraciclina tópica, 5 días/mes x 6 meses Azitromicina VO, 20 mg/kg dosis/semana x 3 semanas
Neumonía del lactante	Eritromicina, 50 mg/kg/día VO, en 3-4 dosis x 14 días	Sulfisoxazol, 150 mg/kg/día VO, en 4 dosis x 14 días (en > 4 semanas de vida)
Cervicitis, proctitis, uretritis (adolescentes)	Doxiciclina, 4 mg/kg/día VO (max: 200 mg) en 2 dosis x 7 días (en > 7 años)	Azitromicina, 1 g dosis única Eritromicina etilsuccinato, 3,2 g/día VO, en 4 dosis x 7 días Ofloxacin (300 mg/12 h) o levofloxacin (500 mg/24 h) VO, td
Cervicitis en embarazo	Eritromicina (etilsuccinato), 1,6 g/día VO en 4 dosis x 7 días	Amoxicilina 1,5-2 g/día VO en 3 dosis x 7-10 días Azitromicina VO, 1 g dosis única
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina, 200 g/día VO, en 2 dosis x 21 días	Eritromicina o sulfisoxazol, 2 g/día VO, en 4 dosis x 21 días

Chlamydia pecorum es una nueva especie de *Chlamydia*, que no había sido identificada como patógena. Se conoce actualmente que puede causar infecciones similares a las provocadas por *C. psittaci*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Chlamydial infections. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 235-43.
- Corretger JM. Clamidirosis. En: Corretger JM, Cruz M, González-Hachero J, Moraga FA. Barcelona: Espaxs, 2005. p. 95-100.
- Darville T. Chlamydia trachomatis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 902-10.
- Dowell SF. Chlamydia pneumoniae (Chlamydia pneumoniae). En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003. p. 899-902.
- Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N et al. An epidemic of a pertussis-like illness caused by Chlamydia pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 271-5.
- Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: what we know and what we don't know. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 75-6.
- Hammerschlag MR. Chlamydial infections. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 2482-96.

9.8 Rickettsiosis

J. Pou-Fernández

Comprenden las rickettsiosis maculosas y las tíficas. Las primeras están presididas por la fiebre botonosa mediterránea y la fiebre de las Montañas Rocosas.

FIEBRE BOTONOSA

Llamada también fiebre exantemática mediterránea, predomina en toda la cuenca del Mediterráneo. En los últimos decenios se detectó con menor frecuencia, probablemente debido al uso de antibióticos capaces de abortar muchos casos incipientes, pero en los últimos años se ha registrado un aumento del número de afectos, quizá por diversos cambios ecológicos, junto con la mayor convivencia con perros y el abandono de normas higiénicas básicas. El agente causal es la *Rickettsia conorii*. El vector es la garrapata del perro (*Rhipicephalus sanguineus*), que actúa al mismo tiempo como reservorio habitual. Es de destacar que la garrapata transmite la infección a su descendencia. El perro sobre todo, pero también otros animales domésticos o salvajes parasitados por la garrapata (gatos, conejos, gallinas), son tan sólo reservorios ocasionales, no imprescindibles para la perpetuación de la infección. El niño adquiere la *Rickettsia* por vía cutánea, debido a la picadura de garrapatas infectadas. Los brotes de enfermedad se presentan en verano y otoño, coincidiendo con el ciclo biológico de la garrapata. Es más frecuente en zonas rurales, por las mayores posibilidades de contacto con animales.

Clínica

El período de incubación oscila entre 8 y 12 días. Las manifestaciones clínicas se inician de manera brusca, con un cuadro gripal caracterizado por fiebre elevada, postración, cefaleas, a veces conjuntivitis y enantema bucal. Coincidiendo con estas manifestaciones, en un 30-90% de los casos puede apreciarse, en cualquier zona de la piel, el chancro de inoculación, conocido como "mancha negra" o "botón": de 1 a 10 mm de tamaño, indoloro, inicialmente de aspecto ampolloso y adoptando después el de una escara negruzca de límites netos, rodeado de un halo eritematoso (Fig. 9.8.1). Se acompaña de adenopatía satélite. La ausencia de la mancha negra se justifica, entre otras razones, por el posible contagio a través de mucosas (conjuntivas).

La fiebre alcanza su máximo (39-40 °C) entre el 3º y 5º días de evolución y se acompaña de mialgias y artralgias. En esta fase aparecen brotes de un exantema morbiliforme, formado por maculopápulas de 1-2 mm de diámetro, no confluentes, ni pruriginosas, que tienden a adquirir

un color oscuro y a veces se hacen hemorrágicas (Cuadro 9.8.1). Corresponde a una vasculitis: se inicia en extremidades y se extiende a todo el cuerpo, incluida la cara, palmas de manos y plantas de los pies. Los elementos cutáneos son policíclicos, hallándose en diversos estadios evolutivos. Si la erupción es hemorrágica queda pigmentación residual. La intensidad de las manifestaciones clínicas es muy variable, pero en todos los casos el cuadro suele haber remitido por completo a los 10-12 días de enfermedad. Las complicaciones son poco frecuentes, en especial en la infancia. Pueden adquirir especial gravedad en niños afectos de déficit de G-6-PD, sobre todo si reciben tratamiento con cloranfenicol, por lo que esta posibilidad requiere ser investigada. Se han descrito neumonitis, pleuropericarditis, miocarditis, meningoencefalitis, nefritis, uveítis, flebitis, hemorragias digestivas, parálisis facial y algunos cuadros de insuficiencia renal. Excepcionalmente, un curso grave debido a una vasculitis generalizada. El pronóstico, salvo las complicaciones, es benigno.

Diagnóstico

Se sospecha si a la clínica se suma el antecedente de contacto con perros parasitados, especialmente si se demuestra la picadura del niño por la garrapata. Es muy evocadora la comprobación del típico chancro de inoculación o "mancha negra". El diagnóstico de seguridad se realiza mediante exámenes de laboratorio: a) *inmunofluorescencia directa*: permite la pronta detección de la *Rickettsia* a partir de la biopsia precoz de la mancha negra; b) *investigación del parásito*: mediante cultivo en cobaya o embrión de pollo; c) *métodos serológicos*: comprenden diversas reacciones de microaglutinación, fijación del complemento, inmunofluorescencia directa; la clásica reacción de Weil-Felix puede seguir aún siendo

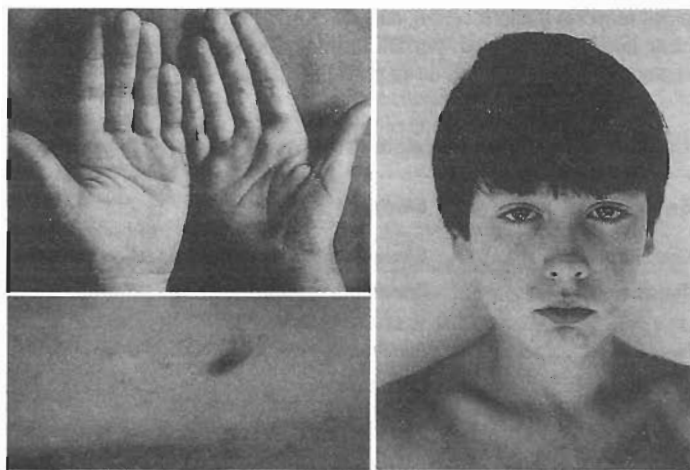


Figura 9.8.1. Fiebre botonosa mediterránea. Las imágenes muestran las lesiones en cara y manos, así como la "mancha negra" (véase también Lámina de color VI, Fig. 9).

Cuadro 9.8.1. Rickettsiosis

Enfermedad rickettsiosis	Distribución geográfica	Ciclo natural Artrópodo	Mamífero	Transmisión al hombre	Incubación	Exantema predominante	Semiología	Complicaciones
Grupo tífico								
Tifus exantemático epidémico (<i>R. prowazekii</i>)	Universal	Piojo humano. Ectoparásito de las ardillas	Hombre. Ardillas voladoras	Heces de piojos infectados sobre piel erosionada	7-14 días	Centrífugo. Generalizado. Maculopetequial	Síndrome gripal. Cefalea. Estupor	Encefalitis. Insuf. renal. Miocarditis
Enfermedad de Brill-Zinsser (<i>R. prowazekii</i>)	América del Norte. Europa. África	Se presenta como una recidiva del tifus exantemático epidémico, años después de la infección inicial				Centrífugo. Maculopetequial (inconstante)	Similar, en general más benigna al tifus exantemático	Raras
Tifus murino o exantemático endémico (<i>R. typhi</i>)	Universal	Pulga de la rata	Rata. Otros roedores	Heces de pulgas infectadas sobre piel erosionada	7-14 días	Similar a tifus exantemático epidémico	Id	Raras
Tifus de los matorrales (<i>R. tsutsugamushi</i>)	Asia. Australia. Islas del Pacífico	Ácaro	Roedores salvajes	Picadura de ácaro	7-14 días	Generalizado. Maculopapuloso	Escara inoculación. Síndrome gripal. Adenopatías. Estupor	Encefalitis. Neumonía. Insuf. cardíaca Shock
Grupo maculoso								
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (<i>R. rickettsii</i>)	América	Garapata	Roedores salvajes. Perros. Zorros	Picadura de garapata	4-8 días	Centrípeto generalizado. Maculopapuloso	Síndrome gripal. Cefalea. Estupor	Encefalitis. Hemorragias. Shock. CID
Fiebre botonosa mediterránea (<i>R. conorii</i>)	Área mediterránea. África. India. Medio Oriente	Garapata	Perros. Roedores salvajes	Picadura de garapata	8-12 días	Ascendente generalizado. Maculopapuloso	Escara inoculación. Síndrome gripal	Raras
Tifus de Queensland (<i>R. australis</i>)	Siberia. Asia Central. Mongolia. Europa Central	Garapata	Roedores salvajes. Marsupiales	Picadura de garapata	8-12 días	Id.	Id.	Id.
Rickettsiosis del Norte de Asia (<i>R. sibirica</i>)	Siberia. Mongolia	Garapata	Roedores salvajes	Picadura de garapata				
Rickettsiosis vesiculosa (<i>R. akari</i>)	América del Norte. Rusia. Corea. Sur-África	Ácaro	Ratón. Roedores salvajes	Picadura de ácaro	9-14 días	Generalizado. Maculopapuloso	Escara inoculación. Adenopatías regionales. Síndrome gripal	No
Otras rickettsiosis								
Fiebre Q. (<i>C. burnetii</i>)	Universal	Garapata	Roedores salvajes. Ganado bovino. Cameros. Cabras	Inhalación o ingesta material infectado. Picadura de garapata	14-21 días	No	Síndrome gripal. Neumonía	Hepatitis. Endocarditis
Ehrlichiosis								
Ehrlichiosis monocítica (<i>E. chaffeensis</i>)	Universal	Garapata	Perro. Caballo. Ciervo	Picadura de ácaro	7-21 días	Tronco. Extremidades. Síndrome maculopapuloso petequial	Febril. Algias. Leucopenia	Pancitopenia. Meningitis. Hepatopatía
Ehrlichiosis granulocítica (ahora anaplasmosis humana, por <i>Anaplasma phagocytophilum</i>)	EE.UU.	Garapata	Perro. Caballo. Ciervo. ¿Rumiantes?	Picadura de garapata	12-14 días	Raro	Síndrome febril. Mialgias. Leucopenia. Plaquetopenia	Neumonía. Vértigo
Fiebre sennetsu (<i>E. sennetsu</i>)	Japón. Malasia	Ácaros	Roedores salvajes	Picadura de garapata	9-14 días	No	Síndrome mononucleósico	Letargia. Formas crónicas

útil para el diagnóstico de muchas rickettsiosis y consiste en la aglutinación de diversos grupos de *Proteus* (OX₁₉, OX₂ y OXK) por el suero de los enfermos. La positividad es debida a la existencia de un antígeno polisacárido idéntico, que se halla, tanto en la pared celular de los *Proteus*, como en la de las rickettsias. En el caso de la fiebre botonosa, la reacción de Weil-Felix es positiva frente a los *Proteus* OX₁₉ y OX₂. Los falsos negativos son frecuentes, resultado que puede ser favorecido por el tratamiento antibiótico. La aplicación de las técnicas de biología molecular (PCR) han permitido diferenciar nuevos tipos de rickettsias capaces de producir cuadros clínicos semejantes.

Profilaxis y tratamiento

Se evitará el contacto de los niños con animales parasitados y se cuidará su desparasitación. La profilaxis mediante vacunación específica es útil en algunas rickettsiosis graves. En el caso de la fiebre botonosa no existen vacunas. Los antibióticos de elección son *tetraciclina* (25-50 mg/kg/día en 4 dosis), *doxiciclina* (5 mg/kg/24 h; máximo 200 mg/día) en mayores de 7 años y *cloranfenicol* (menores de esta edad), a dosis de 50 mg/kg/día VO repartidas en 4 tomas. Sólo excepcionalmente se requerirá su administración parenteral, de preferencia EV. La asociación de ambos antibióticos sólo estará justificada en complicaciones graves

(miocarditis, endocarditis, encefalitis). Si hay que recurrir a la vía parenteral, es preferible el cloranfenicol, ya que es frecuente la hepatitis tóxica por tetraciclinas EV, sobre todo si se sobrepasa la dosis de 15 mg/kg/día. La duración media de la antibioterapia es de cinco días, aunque pueden alcanzarse resultados satisfactorios con un solo día de tratamiento. Tres días de *azitromicina* parecen tener una eficacia similar a la obtenida con doxiciclina. También ha sido comprobada la eficacia de la claritromicina a dosis de 15 mg/día repartida en dos dosis diarias administradas durante 7 días en niños menores de 8 años.

FIEBRE DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

Producida por la *R. rickettsii*, fue descrita por primera vez en algunas regiones de América del Norte a principios de siglo. Durante un tiempo su presencia quedó limitada al área de las Montañas Rocosas desde donde se extendió a otros lugares de Estados Unidos. Su incidencia decreció de forma evidente hacia los años 1950-1960 para luego, en los 1980, volver a incrementarse. La región del Atlántico Sur en EE.UU. es la de mayor incidencia, destacando los estados de Carolina del Norte, Oklahoma y Virginia. El agente etiológico se transmite por la picadura de garrapata a otra genéticamente, ya que la infección persiste en los huevos, en las larvas, las ninfas y los individuos adultos. Existen gran cantidad de animales que pueden actuar como reservorios (mamíferos, pájaros). La enfermedad aparece en relación al ciclo biológico de la garrapata y por ello la incidencia es máxima de abril a septiembre, época de mayor actividad de estos artrópodos. Unas dos terceras partes de los casos aparecen en menores de 15 años, con una incidencia máxima entre 5 y 9 años.

Clínica

Tras la picadura existe un período de incubación de 7 días (2 a 14). Las primeras lesiones se encuentran a nivel vascular, donde las rickettsias se multiplican en el endotelio. A partir de aquí se diseminan por vía hematogena produciendo la inflamación de los diferentes tejidos y dando lugar a las principales manifestaciones clínicas. La fiebre, que aparece en el 81% de los casos, la cefalea (80%) y el exantema (66%), constituyen la tríada clínica característica. La fiebre suele ser muy elevada (40-40,5 °C), mantenida y con oscilaciones en pocas horas. El exantema suele aparecer al 2º o 3º día, como maculoso al inicio para convertirse en maculopapular, petequial y, en ocasiones, hemorrágico. Empieza en muñecas e ingles, para luego alcanzar el tronco y las extremidades. Es muy típica la afectación de palmas y plantas. La cefalea es intensa, continua y difícil de calmar. Se acompaña de alteración del sensorio con signos de meningoencefalitis (irritabilidad, somnolencia) aunque con casi nula traducción en el LCR.

No es rara la aparición de mialgias. La afectación pulmonar con déficit de oxigenación e imágenes radiológicas de infiltrados, o la cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, son menos frecuentes aunque su presencia puede conducir a la muerte del paciente.

Diagnóstico

No existe un test diagnóstico de utilización rápida que permita establecer el diagnóstico. En consecuencia, el tratamiento debe iniciarse en cuanto exista la sospecha clínica. El recuento leucocitario y el de plaquetas son inespecíficos y presentan alteraciones similares a otras infecciones.

R. rickettsii puede ser identificada mediante inmunofluorescencia a partir de una muestra de piel obtenida por biopsia. La fijación del complemento, la aglutinación de látex, la hemaglutinación indirecta o la microaglutinación, son útiles para el diagnóstico. También puede obtenerse en cultivos realizados en cobayas o en embrión de pollo aunque no suele realizarse por peligro de contagio.

Los test serológicos, aunque no definitivos, son importantes para confirmar el diagnóstico. El motivo es que las rickettsias poseen algunos antígenos comunes con algunas cepas de *Proteus* y por ello el suero de estos enfermos puede provocar reacciones de microaglutinación. La reacción de Weil-Felix, que permite comprobar este fenómeno, puede obtenerse en pocos minutos. No es una reacción específica ya que puede aparecer también si el enfermo tiene una infección por *Proteus*, *Borrelia*,

enfermedades hepáticas, etc. En el caso de la fiebre de las Montañas Rocosas, la aglutinación se produce frente a las cepas de *Proteus* OX₁₉ y OX₂. Unos títulos de 1:160 o mayores con una clínica compatible debe hacer pensar en este diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. El sarampión y la enfermedad meningocócica son las dos enfermedades que más dudas pueden provocar. La evolución clínica durante las primeras horas permitirá diferenciarlo. Cuando no existe exantema, el diagnóstico con enfermedades como el tifus, la leptospirosis y cualquier proceso febril, puede plantearse.

Tratamiento

La evolución de la enfermedad cambia mucho cuando el tratamiento se inicia en la primera semana. En este caso el pronóstico suele ser bueno, pero a partir de la segunda ya no es así. Los únicos antibióticos que han demostrado ser eficaces cuando se administran prontamente y a dosis correctas son el cloranfenicol y las tetraciclinas, siendo la doxiciclina la de elección. El cloranfenicol se administra inicialmente por vía EV, a dosis de 100 mg/kg/día con un máximo de 3 g/día. Posteriormente y ante la mejoría clínica puede pasarse a tratamiento oral a 50 mg/kg repartido en 4 dosis. Debido a los efectos que produce sobre la dentadura las tetraciclinas no parecen recomendadas. La doxiciclina minimiza estos riesgos y sería el más recomendado. Actualmente es el tratamiento de elección para todas las edades. La dosis es de 4 mg/kg, VO o EV en niños de menos de 45 kg, y de 100 mg/12 h para los mayores. Si se utilizan tetraciclinas la dosis es de 30-40 mg/kg VO en 4 dosis o de 20 mg/kg EV. La dosis máxima es de 2 g/día.

La duración mínima aconsejada es de 7 días y, en general, hasta 3 días después de ceder la fiebre.

Pronóstico. Es bueno si el tratamiento se instaura en la primera semana. La muerte, presente en un 2 a 4% de los casos ocurre cuando el diagnóstico y el tratamiento se retardan más de 5 días. En los pacientes tratados, las complicaciones son raras.

Prevención. Pasa por evitar el contacto y la picadura de garrapatas sobre todo en los meses de máxima actividad del artrópodo. Para ello se debe evitar el contacto con animales y procurar desparasitarlos.

GRUPO TÍFICO

TIFUS EXANTEMÁTICO EPIDÉMICO

Es una enfermedad que tuvo gran importancia durante la primera mitad del siglo XX porque apareció de forma epidémica, durante los períodos de guerra, como consecuencia de la falta de higiene, el hambre, etc., puesto que el agente transmisor es el piojo. Actualmente, aunque la distribución es universal y no está limitada a una zona geográfica, los casos aparecen de forma esporádica y poco numerosos.

El agente etiológico es la *R. prowazekii*, que tiene características similares a las rickettsias de su grupo. El piojo, una vez contagiado, es infectado por la *Rickettsia* que se multiplica y es eliminada por las heces en gran cantidad. El mecanismo puede ser a través de picadura, o de las mucosas (ojos, respiratoria).

El cuadro clínico se inicia de forma brusca al cabo de 1 ó 2 semanas del contagio, con fiebre muy elevada, cefalea y una erupción. La fiebre, en ausencia de tratamiento, se mantiene alta (40 °C), sin fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, difícil de tratar y da lugar a postración, estupor y coma, pudiendo, en ausencia de tratamiento, acompañarse de fallo renal o cardíaco y producir la muerte. El exantema se inicia en el tronco para, a partir del 7º día, pasar a extremidades respetando palmas de las manos y plantas de los pies. Es un exantema inicialmente macular que pasa luego a pápula y hemorragia. Aunque hay descritas muchas complicaciones (otitis, pericarditis, miocarditis, pleuritis, neumonía) su presentación es rara.

El diagnóstico se basa en la clínica, por la presencia de un exantema que se distribuye de forma diferente que en otras rickettsiosis y por el ambiente epidémico. La reacción de Weil-Felix es positiva sobre todo a

Proteus OX₁₉ y, con menor frecuencia, a OX₂. La inmunofluorescencia, aglutinación al látex y PCR pueden confirmar el diagnóstico.

El *tratamiento* debe realizarse con tetraciclinas, aunque también es eficaz el cloranfenicol. Pueden utilizarse por VO o EV. Es conveniente mantener el tratamiento hasta que el paciente lleve 72 horas afebril, lo que ocurre aproximadamente a la semana. Hay que hacer, además, tratamiento para eliminar los piojos.

Aunque existe una cierta mortalidad, el *pronóstico* es bueno en los niños, sobre todo si reciben tratamiento. El padecimiento de la enfermedad acostumbra a dejar inmunidad duradera.

La *prevención* pasa por la lucha frente a los piojos mediante el uso de insecticidas y la aplicación, en aquellos casos en que esté indicado, de vacunas específicas.

TIFUS MURINO

Es una enfermedad propia de las ratas, que se transmite de unas a otras por la picadura de la pulga y en la que el hombre puede infectarse accidentalmente. La distribución es universal, con un ligero predominio en zonas costeras y sobre todo donde abundan las ratas. El número de casos es actualmente pequeño. Aparece con mayor frecuencia entre abril y octubre. El hombre puede infectarse por inhalación o penetración a través de piel erosionada de las heces de la pulga infectada.

El cuadro clínico es igual que el del tifus exantemático epidémico aunque más leve. La fiebre no es tan alta, tiende a ceder espontáneamente en 9 a 13 días. La cefalea es menos intensa y el *rash*, menos intenso y de menos duración.

El diagnóstico se basa en la clínica. La reacción de Weil-Felix es positiva para el *Proteus* OX₁₉ y también el OX₁₂. La inmunofluorescencia, reacción de fijación del complemento y la PCR específica permiten el diagnóstico.

Una dosis única de doxiciclina, que raramente es necesario repetir, es el tratamiento de elección. El cloranfenicol también se ha demostrado eficaz. La prevención pasa directamente por la lucha contra las ratas (venenos, trampas). Las campañas en este sentido disminuyen la incidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cascio A, Colomba C, Di Rosa D et al. Efficacy and safety of Clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted Fever in children: a randomized controlled trial. *CID* 2001; 33: 409-11.
- Dumler JS. Murine typhus. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 137-42.
- Edwards MS, Feigin RD. Rickettsial diseases. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004. p. 2497-515.
- Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N et al. An epidemic of a pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 271-5.
- Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae*. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998. p. 2227-38.
- Krause PJ, Telford III SR. Emerging tick-borne zoonoses: Lyme disease, Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1997; 8: 34-43.
- Macaluso KR, Davis J, Alam L et al. Spotted fever group rickettsiae in ticks from the masai Mara region of Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 551-3.
- McQuiston JH, Paddock CD, Singleton J et al. Imported spotted fever rickettsioses in United States travelers returning from Africa: a summary of cases confirmed by laboratory testing at the centers for disease control and prevention 1999-2002. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 98-101.
- Meloni G. Azithromycin vs. Doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 1042-4.
- Razaq S, Schutze GE. Rocky Mountain Spotted fever: a Physician's challenge. *Pediatr Rev* 2005; 26: 125-30.
- Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 21-6.

9.9 Fiebre Q

E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío

Enfermedad producida por *Coxiella burnetii* y caracterizada por un cuadro de aparición brusca con fiebre, cefalea, malestar general y neumonitis intersticial.

Descrita por vez primera en 1937 por Derrick a partir de un brote de fiebre en trabajadores de un matadero de Brisbane (Australia), llamándola fiebre Q (de *query*: interrogación) por desconocer su etiología. En 1937, Burnet aisló el organismo en muestras de sangre, catalogándolo como una especie de rickettsia. Aunque primariamente se disemina vía inhalación o ingestión. Cox, en 1938, identificó a la garrapata como vector de transmisión, por lo que actualmente se conoce al agente causal como *Coxiella burnetii*.

PATOFISIOLOGÍA

Coxiella burnetii es un organismo intracelular, pleomórfico, gramnegativo de distribución mundial. Causa infección inaparente en animales domésticos y de granja, siendo sus reservorios los mamíferos, pájaros y garrapatas, encontrándose en su orina, heces y tejidos, especialmente en la placenta de animales parturientos. Sólo los humanos expresan la enfermedad, predominando en los varones (1,5-3,5:1) relacionado seguramente con la exposición ocupacional, por la misma razón los adultos se afectan más que los niños. Su frecuencia es difícil de calcular, al no ser enfer-

medad declarable y pasar desapercibida en muchas ocasiones. Predomina en el medio rural y en nuestra patria se han descrito mayor número de casos en el País Vasco. El período de incubación oscila entre 9 a 40 días, con una media de 20 días. Se transmite por aerosolización de productos contaminados de animales infectados, placetas, pieles, ingestión de leche cruda, queso de cabra, polvos, paja o a través de ropa contaminada (granjeros) y, menos frecuentemente, por picadura de garrapatas.

Coxiella burnetii existe en dos formas, la forma de fase 1 es la virulenta responsable de las infecciones agudas, la forma de fase 2 se ha identificado durante la transmisión a huéspedes con inmunodeficiencia, y en el laboratorio, en huevo embrionario de gallina y en células de cultivo. La variación entre las fases 1 y 2 parece estar relacionada con cambios en la composición de sus lipopolisacáridos. En la infección aguda se desarrollan anticuerpos IgM contra ambas formas, los anticuerpos IgG aparecen sólo contra la forma de fase 2. En la enfermedad crónica aparecen anticuerpos IgA e IgG contra ambas formas.

CLÍNICA

En los niños, casi la mitad de los pacientes son asintomáticos; se puede manifestar con un cuadro clínico inaparente, limitándose a tos seca o poco productiva, rara vez se aprecia afectación grave ni síndrome neumónico como se presenta en los adultos (cuadro de neumonía atípica). En los adultos, es rica en sintomatología; su comienzo es brusco, con características de un resfriado común, fiebre de intensidad variable, entre 38° y 40°, con bradicardia, astenia, afectación del aparato respiratorio, cefaleas de localización retroorbitaria, dolor osteoarticular y mialgias, no presentan exantema. En las formas graves se aprecia afectación hepática subclínica evidenciada con hepatoesplenomegalia, en otras ocasiones aparecen dolor abdominal. Puede haber síntomas neurológicos con afectación meníngea y encefalopatía aguda con trastorno de la conciencia,

alteraciones del EEG y lesiones en la TC craneal. La afectación pulmonar grave es más frecuente en adultos; en los niños el cuadro es menos intenso. Aparece tos seca, no productiva, dolor torácico tipo pleurítico, dificultad respiratoria y signos de afectación neumónica. Síntomas cardiovasculares, con una disociación entre la temperatura y la frecuencia cardíaca, pericarditis e incluso miocarditis potencialmente mortal.

En las formas crónicas por activación de una infección previa asintomática, puede haber artritis séptica, osteomielitis, infección vascular con formación de aneurismas, endocarditis de curso fatal sin tratamiento y hepatitis crónica normalmente asociada a endocarditis.

Radiología. En tórax, los hallazgos varían entre la normalidad a múltiples opacidades sin un patrón definido, en ambos pulmones, como una neumonía atípica. Los derrames pleurales son raros. La ecografía en hígado con frecuencia revela hepatitis granulomatosa incluso en pacientes asintomáticos. La TC estaría indicada en la evaluación de pacientes neurológicos.

Laboratorio. Ambas formas clínicas cursan con cifras normales de leucocitos, otros con leucopenia, desviación de la fórmula leucocitaria a la derecha y en algunos casos trombocitopenia, con trombocitosis reactiva en la fase de convalecencia. La alteración hepática se evidencia con discreta elevación de la tasas de bilirrubina y de las transaminasas, la normalización se establece a las pocas semanas de la curación. El diagnóstico de certeza se obtiene por:

a) *Aislamiento de la C. burnetii* en las muestras de sangre cultivadas en medios específicos. En los casos graves, durante la fase aguda febril de la enfermedad se puede aislar el agente etiológico en sangre o esputo.

b) *Estudio serológico.* Se aprecia un aumento significativo de los títulos de anticuerpos fijadores del complemento en los sueros obtenidos en la fase aguda y a las 2-3 semanas de evolución, elevación que para ser representativa debe ser igual o superior a cuatro veces los valores iniciales. Como sucede con este tipo de determinaciones el valor diagnóstico en la fase aguda es escaso.

c) *Determinación de las tasas de IgM específicas para C. burnetii determinadas por IFI.* Los test de fijación de complemento y las técnicas de inmunofluorescencia que miden las tasas de anticuerpos IgG anti-fase I y II son útiles para el diagnóstico. Los pacientes con hepatitis y miocarditis suelen tener un título alto de anticuerpos fijadores de complemento frente a los antígenos fase I.

d) *PCR* es más útil para el diagnóstico que el aislamiento del microorganismo y tiene menos riesgo de contagio. La determinación de anticuerpos IgG contra *C. burnetii* determinados por ELISA es el mejor medio para el diagnóstico de la fiebre Q, incluso es una técnica más sensible que la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFI). En las formas crónicas, los títulos de anticuerpos IgA e IgG de la fase 1 son iguales o mayores que los de la fase 2.

PREVENCIÓN

El aislamiento de los animales vacunos y la higiene veterinaria correcta es el mejor medio de combatir la enfermedad, aunque el escaso número

de contagios humanos y la benignidad del proceso muchas veces no justifica medidas profilácticas exhaustivas. Debe procederse a la inmunización de las personas con riesgo de enfermar (ganaderos, matarifes, industriales lecheras). Las vacunas son eficaces pero, como el riesgo de transmisión entre personas es mínimo, no están indicadas como medida profiláctica generalizada; por otro lado, todavía no están comercializadas. Debe administrarse a los niños la leche hervida o pasteurizada.

ANTIBIOTERAPIA

El tratamiento médico de elección es la *tetraciclina*, administrada a la dosis de 40 mg/kg/día, VO; la dosis total se administra en 4 tomas, una dosis cada 6 horas. Debe tenerse en cuenta el riesgo que este antibiótico comporta para los niños. Con la tetraciclina las recaídas son excepcionales. La administración debe mantenerse durante 10-12 días después de desaparecida la fiebre, si bien la duración del tratamiento en las formas graves no está bien establecida.

Como alternativa puede administrarse *cloranfenicol* a la dosis de 50-75 mg/kg/día, repartido en 3 tomas, una cada ocho horas, durante 10-14 días. Se deben tener presente los efectos indeseables de esta medicación. La administración de *quinolonas* (ciprofloxacino) ha demostrado ser eficaz. No es recomendada en menores de 18 años; dosis 250-500 mg cada 12 horas, vía oral. Otros antibióticos utilizados (eritromicina, lincomicina, rifampicina y cotrimoxazol) han demostrado tener una eficacia variable. La mortalidad es inferior al 1%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bartlett JG. Questions about Q fever. *Medicine* 2000; 79: 124-5.
- Camacho MT, Ootschoorn I, Echevarría C et al. Distribution of IgA subclass response to *Coxiella burnetii* in patients with acute and chronic Q fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 80-3.
- Caron F, Meurice JC, Ingrand P. Acute Q fever pneumonia: review of 80 hospitalized patients. *Chest* 1998; 114: 808-13.
- Devine P, Doyle C, Lambkin G. Combined determination of *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin M (IgM) and IgA improves specificity in the diagnosis of acute Q fever. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 384-6.
- Leven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 242-56.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-53.
- Musso D, Raoult D. Serological cross-reactions between *Coxiella burnetii* and *Legionella micdadei*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 208-12.
- Nguyen SV, Hirai K. Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by sequence determination and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of isocitrate dehydrogenase gene. *FEMS Microbiol Lett* 1999; 180: 249-54.
- Raoult D, Houpihan P, Tissot-Dupont H. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxycycloquine. *Arch Intern Med* 1999; 159: 167-73.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. *Medicine* 2000; 79: 109-23.

10.1 Aspergilosis

E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez

Se trata de un grupo de enfermedades producidas por un hongo del género *Aspergillus*. La especie patógena más frecuente en el hombre es *A. fumigatus*. Aparte del *A. fumigatus*, también son frecuentes las especies *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*. Se observan en todas las partes del mundo y se aíslan en frutos secos, gramíneas, materia en putrefacción, suelo y aire. Afectan a plantas, insectos y animales domésticos. Producen los cuadros patológicos por tres mecanismos: a) enfermedad invasora, b) colonización en forma no invasora y c) enfermedad inmunoalérgica.

EPIDEMIOLOGÍA

Abundan en el medio ambiente, el contagio se produce de forma directa, no existen formas de contagio entre animal y persona ni de persona a persona. Los hongos crecen en los medios indicados (véase cap. 5.2) y se infectan por inhalación. Las formas invasivas se presentan principalmente en niños con una enfermedad primaria subyacente (leucemia aguda o crónica, fibrosis quística, tuberculosis, diabetes mellitus, neoplasias malignas, etc.). No existe diferencia entre sexo, raza y edad.

PATOGENIA

La puerta de entrada suele ser el aparato respiratorio, donde los conidios inhalados asientan en los bronquios o pulmones previamente alterados en sus estructuras o afectos de alteración inmunológica. Desde esta localización de la infección, puede producirse diseminación de la misma con asentamiento en tejido subcutáneo, huesos, cerebro y otros órganos. Se desencadena hipersensibilidad a los conidios inhalados que produce cuadros de asma y la forma clínica conocida como aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), una de las formas más importantes.

FORMAS CLÍNICAS

Se describen tres formas clínicas habituales, dependiendo de la gravedad del cuadro y de los mecanismos patogénicos:

Colonización no invasiva

Los cuadros son similares a otras infecciones pulmonares, principalmente tuberculosis, sin olvidar que en ocasiones pueden coexistir las dos infecciones. La gravedad del cuadro es diversa, pudiendo presentar un cuadro discreto mientras que en otros casos puede evolucionar a una forma invasiva de aspergilosis pulmonar con un final fatal.

Aspergillus asienta en una zona del pulmón de forma saprofita sin que se extienda en la vecindad ni se produzca una invasión. Generalmente asientan en cavidades pulmonares preexistentes debidas a otras patologías (tuberculosis, neoplasias, bronquiectasias, quistes, bullas), en ellas se desarrolla una masa de micelios vivos o muertos, secreción broncopulmonar, sangre, células inflamatorias, fibrina y productos de desecho. Las lesiones asientan en lóbulos superiores. La evolución es variable; pueden crecer, estabilizarse, disminuir de tamaño y desaparecer con o sin

calcificación. Las manifestaciones clínicas del *aspergiloma* son diversas, desde la forma asintomática hasta la que cursa con síntomas inespecíficos, febrícula, pérdida de peso, tos crónica irritativa que se complica con hemoptisis. Todas estas formas pueden asociarse con manifestaciones alérgicas cuyos principales síntomas consisten en sibilancias, expectoración de tapones mucosos, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia y febrícula. Este componente alérgico es distinto del cuadro de ABPA.

La radiografía de tórax descubre una masa redondeada de tamaño diverso, situada en el interior de una cavidad; alrededor de la masa sólida existe una capa de aire. La evidencia es mejor con TC.

Forma invasiva

También conocida como diseminada. Afecta principalmente a niños inmunodeprimidos o afectos de enfermedades subyacentes. La mayoría de los casos son de adquisición intrahospitalaria. El cuadro respiratorio es inespecífico (fiebre, tos no productiva, dolor torácico, síntomas de afectación pleural); en otras ocasiones suele presentar cuadro de neumonía que evoluciona rápidamente con dificultad respiratoria, hipoxemia y hemoptisis. Son datos característicos de la aspergilosis generalizada en niños los abscesos cutáneos, la secreción nasal purulenta y la conjuntivitis crónica. La evolución de esta forma no siempre es progresiva y rápida, en ocasiones es más lenta, de semanas o meses, aunque esta forma es más rara. En esta forma se afectan otros órganos (cerebro, meninges, senos paranasales y asiento cardiovascular).

Formas alérgicas

Dependiendo del tipo de hipersensibilidad que desencadene el cuadro, pueden observarse: a) asma propiamente dicha, asienta en niños atópicos y el tipo de hipersensibilidad que lo desencadena es el tipo I. b) Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es el cuadro más importante e intervienen los tipos de hipersensibilidad I y II. c) Alveolitis alérgica extrínseca (AAE), se da en no atópicos y en su desencadenamiento intervienen los tipos de hipersensibilidad I y III. En algunos casos se puede ver involucrada la reacción tipo IV (celular).

La forma alérgica está producida por anticuerpos, reagínicos o por IgE específica con antecedentes de atopía y respuesta positiva a las pruebas cutáneas con antígeno de *Aspergillus* y la IgE muy elevada. La sintomatología es común a cuadros de asma, con imágenes radiológicas y pruebas funcionales idénticas, incluso las pruebas broncodilatadoras tienen respuesta positiva significativa. El pronóstico es bueno si el tratamiento es el correcto y se evita el contacto persistente con las esporas.

ABPA es la más importante. Aparece con frecuencia en pacientes afectos de fibrosis quística indistintamente de la edad, aunque la frecuencia es discretamente mayor con la edad. Los criterios diagnósticos se basan en la clínica y en la radiología. El cuadro clínico es similar a un cuadro de asma con dificultad respiratoria sibilante con febrícula que no siempre se valora, tos y expectoración de tapones de moco marrones. El estado general está afectado.

Para algunos autores se diferencian cinco estadios evolutivos: a) fase aguda, con sintomatología evidente (tos, fiebre, sibilancias, expectoración, etc.) y hallazgos radiológicos compatibles con infiltrados pulmonares, IgE elevada, eosinofilia y pruebas cutáneas positivas. b) Fase de remisión; desaparecen los síntomas y la tasa de IgE y el recuento de eosinófilos disminuye. c) Exacerbación de los síntomas iniciales, datos de laboratorio y hallazgos radiológicos. d) Fase dependiente de corticoides. Las manifestaciones clínicas sólo mejoran con la administración de corticoides. e) Aparición de manifestaciones de fibrosis con incremento de la dificultad respiratoria y la espirometría detecta la aparición de un patrón mixto (patrón conjunto restrictivo y obstructivo).

El diagnóstico de la ABPA se basa en una serie de criterios mayores y menores. Son criterios mayores: 1) asma bronquial, 2) prueba inmediata para *A. fumigatus* positiva, 3) opacidades pulmonares, 4) IgE sérica

superior a 1.000 ng/mL, 5) IgE o IgG específicas elevadas, 6) anticuerpos precipitantes, 7) eosinofilia en sangre, 8) bronquiectasias. Son criterios menores: 1) cultivo positivo para *A. fumigatus*, 2) tapones o moldes bronquiales, 3) prueba cutánea positiva para *A. fumigatus*, 4) diagnóstico etiológico positivo, 5) fiebre, 6) hemoptisis, 7) atelectasia. Los hallazgos radiológicos muestran imágenes de taponamiento bronquial parcial o completo con formación de atelectasias; las imágenes son abigarradas, pudiendo simular cuadros graves (tumores, carcinoma, etc.); se asocian imágenes de bronquiectasias, infiltrados alveolares que asientan preferentemente en lóbulos superiores, son cambiantes y crónicas. En los estadios avanzados aparecen imágenes de fibrosis intersticial.

Alveolitis alérgica extrínseca. Se detecta la presencia de precipitinas séricas contra *Aspergillus*. La clínica se manifiesta después de unas horas de la inhalación del antígeno y se caracteriza por fiebre, leucocitosis, disnea, tos no productiva, mialgia y estertores crepitantes diseminados por ambos campos pulmonares.

DIAGNÓSTICO

Examen microscópico. Estudio de esputo para buscar la hifas; pueden observarse filamentos o tapones de micelios y conidias. Los hongos del género *Aspergillus* pueden proliferar en casi todos los medios de rutina pero no deben emplearse medios que contengan cicloheximida, el más utilizado es el agar-dextrosa de Sabouraud. El simple aislamiento de este hongo en los cultivos no es determinante para el diagnóstico: debe ser identificado en tejidos.

Serología. Las reacciones serológicas no son fiables; existe un número elevado de falsos positivos. Los anticuerpos IgE específicos contra *A. fumigatus* pueden detectarse en algunos casos. Se utilizan técnicas de doble inmunodifusión e inmunoelectroforesis contracorrente. En inmunodeficientes es improbable que estos test den resultados positivos. Se han utilizado también técnicas de detección de antígenos en fluidos biológicos como el galactomanan y el 1-3 beta-glucano, así como por ELISA, que es el método más sensible.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la forma clínica.

Colonización no invasiva. Aspergiloma. El tratamiento debe establecerse con amfotericina B o amfotericina B liposómica por vía intravenosa, aunque por la escasa penetración del fármaco no es todo lo eficaz que se desea. En ocasiones se puede recurrir a instilación directa, vía transbronquial con agentes micóticos; en casos de hemoptisis puede recurrirse a la embolización de las arterias bronquiales. La hemorragia es difícil de controlar. En hemorragias masivas y difíciles de controlar se puede practicar a la exéresis quirúrgica, teniendo en cuenta que los resultados no siempre son los deseados y las complicaciones múltiples.

Forma invasiva. Los resultados también son diversos y discutibles, unos responden bien con amfotericina B liposómica y en otras ocasiones pueden obtenerse buenos resultados con la asociación amfotericina B y 5-fluorocitocina. En formas no meníngeas, otra opción es el itraconazol, al igual que en las formas refractarias o intolerantes al tratamiento convencional. Recientemente también se señala que la asociación de voriconazol y caspofungina podría ser útil en formas resistentes.

Formas alérgicas. Se recurre al tratamiento con corticoides inhalados (budesonida o fluticasona) y broncodilatadores asociados a antimicóticos. La AAE responde con la administración de corticosteroides a dosis de 1 mg/kg/día durante una semana y proseguir el tratamiento con corticoides inhalados por uno o dos meses, controlando la evolución. Entre las medidas profilácticas más necesarias está el evitar la inhalación de esporas; en los niños este cuadro es raro, en adultos se debe recurrir al uso de máscaras en determinados casos y profesiones.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los corticoides sistémicos están indicados en el período agudo; deben administrarse durante períodos prolongados, son eficaces a largo plazo, disminuyen los síntomas y evitan episodios recurrentes y los títulos de IgE y mejoran las imágenes radiológicas. La dosis de prednisona es de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas y se continúa a días alternos durante seis meses, con reducción gradual.

Se controla con la evolución del título de IgE, si éstos se elevan nuevamente debe iniciarse otra vez el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuhammour W, Hasan RA. Treatment of invasive Aspergillosis in children with hematologic malignancies. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 837-43.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803.
- Matt P, Bernet F, Habicht J et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004; 126: 1783-8.
- Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU et al. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-9.
- O'Neill JT, Blair M, Graham BS. Necrotic ulcer on the thumb of a teenager with leukemia. *Arch Dermatol* 2005; 141: 633-8.
- Schwesinger G, Junghans D, Schroder G et al. Candidosis and aspergillosis as autopsy findings from 1994 to 2003. *Mycoses* 2005; 48: 176-80.
- Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases. *Neurosurgery* 2004; 55: 602-11.
- Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 358-64.
- Schuster F, Moelter C, Schmid I et al. Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 682-5.
- Van Mieghem IM, De Wever WF, Verschakelen JA. Lung infection in radiology: a summary of frequently depicted signs. *JBR-BTR* 2005; 88: 66-71.

10.2 Blastomycosis

A. Martínez-Roig

Es una micosis producida por un hongo difásico, que provoca una enfermedad sistémica, granulomatosa y supurativa, con lesiones en pulmones, piel, huesos, articulaciones y aparato genitourinario.

Agente etiológico. *Blastomyces dermatitidis* es un hongo difásico. En las lesiones animales y humanas actúa en su forma levaduriforme esférica y en el medio natural bajo la forma filamentosa o forma infectante por la producción de conidios. En los medios de cultivo, esta última forma puede transformarse en la primera. Existen dos serotipos.

Epidemiología. El hábitat de este agente es poco conocido. Suele vivir en la tierra de forma errática, se asocia a cursos de agua, a suelos húmedos, de pH ácido ricos en sustancias orgánicas y con frecuencia abonados por deyecciones de animales. Las zonas endémicas tienen un clima templado, con abundantes precipitaciones. Es muy sensible a la desecación. Afecta al hombre y los animales, especialmente a los perros. El área endémica de mayor importancia está en el continente norteamericano. Casos esporádicos han sido descritos en América Central, del Sur, Norte de África y zona subsahariana y recientemente en la India y algunas zonas del Oriente Medio. La epidemiología es mal conocida ya que es muy difícil aislarlo del suelo o del entorno de los casos diagnosticados. Es prácticamente imposible aislarlo dos veces seguidas del mismo sitio.

No existe una incidencia estacionaria y la edad, raza o sexo, no parece que influyan. El predominio de casos en edad adulta parece más relacionada con el factor de exposición que con otros factores. La falta de un antígeno útil para realizar pruebas cutáneas no ha permitido estudiar la prevalencia de formas inaparentes y su distribución geográfica. No obstante, se han detectado formas inaparentes en el entorno de casos clínicos al realizar estudios del test de transformación linfoblástica en individuos asintomáticos. En zonas muy endémicas del 30 al 60% de habitantes han sido hallados positivos.

El modo de contaminación más frecuente es a través de los conidios presentes en el suelo y su inhalación. Los fómites contaminados con tierra de zonas endémicas pueden propagar la infección a distancia. No se transmite de persona a persona.

La mayor parte de las primoinfecciones respiratorias suelen ser casos subclínicos, que se resuelven sin dejar secuelas radiológicamente demostrables, pero también existen las evoluciones hematógenas metastásicas o las formas pulmonares crónicas. Después de la curación aparente puede producirse una reactivación pulmonar o extrapulmonar. Existen también otras puertas de entrada: la cutánea por mordedura de perro o inoculación accidental. La transmisión interpersonal no ocurre excepto en casos aislados de transmisión conyugal y por vía intrauterina. No parece más frecuente en los inmunodeprimidos, pero una buena inmunidad celular sirve para limitar la progresión de la enfermedad y en los déficit inmunitarios se producen formas diseminadas más graves.

CLÍNICA

Formas pulmonares. Después de un período de incubación de 30 a 45 días, la enfermedad pulmonar sintomática se desarrolla en el 50 por ciento de los niños infectados. Se manifiesta, en la gran mayoría de las veces, en forma de enfermedad aguda como las infecciones bacterianas. Fiebre, tos, que puede ser productiva, malestar general y dolor torácico, son las manifestaciones habituales, lo que hace que empíricamente se traten como enfermedad bacteriana. En muchas ocasiones existe una respuesta inicial favorable al antimicrobiano con posterior reaparición de las manifestaciones. A diferencia de lo que ocurre en los adultos, rara-

mente pasan más de 6 meses sin reaparición de los síntomas. No existen formas crónicas en la infancia. Las imágenes radiológicas son de consolidación, como las infecciones bacterianas, fibronodulares o efecto masa, si bien este último es poco habitual en la infancia. También se han visto abscesos, o adenopatías paratraqueales. Las lesiones pleurales o cavitarias son de muy escasa incidencia.

Formas extrapulmonares. El número es bajo, pero más de la mitad de los niños diagnosticados suelen presentarlas. La localización más frecuente es la ósea, en forma de osteomielitis. Puede ubicarse en cualquiera de los huesos, aunque son los largos, costillas y vértebras los sitios más frecuentes. Las manifestaciones cutáneas primarias producen un complejo primario de inoculación directa, generalmente en la cara y extremidades. Las lesiones secundarias se presentan en forma de pápulas, papulovesículas o nódulos que podrían llegar a ulcerarse o bien desarrollar placas verrugosas con costra central, forma mucho menos frecuente que en los adultos. Otras localizaciones pueden ser otitis media, sinusitis, abscesos esplénicos, afectación laríngea, hepática, cardíaca, muscular, meningitis o abscesos cerebrales. En inmunodeprimidos la evolución es más agresiva que en las personas inmunocompetentes. Los infiltrados pulmonares son más frecuentes y el riesgo de diseminación, más elevado, principalmente al SNC. Tasas de mortalidad del 30-40 por ciento han sido referidas.

Enfermedad durante el embarazo. Pocas veces ha sido referida, pero se ha visto que puede presentar una forma diseminada o respiratoria grave, si bien también puede manifestarse como forma respiratoria común.

Enfermedad neonatal. Se han descrito casos de muerte por formas pulmonares graves, en los que la aspiración de secreciones vaginales se supone podría haber sido la causa de la colonización. Se han descrito 2 casos de blastomycosis perinatal en hijos de madres no tratadas durante el embarazo. Aunque un caso de presunta transmisión intrauterina ha sido referido, no se realizó examen de la placenta. Por las características de la propia enfermedad no es erróneo pensar en la posibilidad de la transmisión perinatal.

El pronóstico en general es bueno, incluso en las formas progresivas. La desaparición de las lesiones cutáneas es más rápida que la curación de las lesiones óseas o viscerales.

DIAGNÓSTICO

El examen directo de las muestras como lavado broncoalveolar, esputo obtenido por broncoscopia, pus de abscesos, orina por punción suprapúbica, biopsias de lesiones cutáneas, óseas o de otros tejidos es capital y puede hacer el diagnóstico en pocos minutos. En los materiales no fijados se visualiza fácilmente el *B. dermatitidis* con hidróxido de potasio al 10%. Se aprecian elementos levaduriformes esféricos con pared celular gruesa y refringente, y un solo brote, unido a la célula madre por un pedículo ancho. El cultivo es el elemento formal para el diagnóstico, el crecimiento se obtiene con facilidad en los medios usuales en micología adicionados de antibióticos antibacterianos. La observación de los cultivos se lleva a cabo durante 4 semanas como mínimo. Todo aislamiento positivo es signo de infección, no existe la colonización.

En el examen histológico, la presencia de piogranulomas debería alertar de la posibilidad de blastomycosis. Las levaduras generalmente son poco numerosas, pero su gran tamaño y las coloraciones específicas permiten distinguirlas. Los métodos serológicos pueden tener su aplicación para estudios epidemiológicos. También se ha empleado la determinación de antígenos en suero u orina pero tiene una utilización limitada.

Diagnóstico diferencial. En las lesiones pulmonares se debe establecer en la fase aguda con las neumonías comunitarias comunes y la evolución seguida planteará la diferencia. Las formas con ocupación de espacio, las adenopatías y las formas cavitadas, deben diferenciarse de la tuberculosis o la histoplasmosis. Las lesiones óseas también deben

diferenciarse de la tuberculosis, actinomicosis o coccidioidomicosis y las lesiones cutáneas de la esporotricosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, paracoccidioidomicosis y lupus vulgar.

TRATAMIENTO

Podría cuestionarse la aplicación del mismo en aquellos casos en los que el diagnóstico se establece después de la recuperación espontánea del paciente. En estas situaciones es obligado un seguimiento exhaustivo durante meses, e incluso años, para valorar la posibilidad de reactivación. En adultos la experiencia con imidazólicos ha sido positiva, tanto con ketoconazol, itraconazol o fluconazol, así como, en menor número de casos con los más modernos voriconazol y posaconazol. No obstante, en la infancia la amfotericina B sigue siendo el fármaco de referencia. En las formas pulmonares graves, meníngeas, graves del SNC, neonatos, inmunodeprimidos o durante el embarazo: amfotericina B desoxicolato con una dosis total de 25-30 mg/kg, en forma de 1 mg/kg/día cada 3-4 horas. Las formas lipídicas probablemente serán igual de efectivas, pero

no han sido evaluadas suficientemente. Esto no excluye que ante mala tolerancia del desoxicolato puedan utilizarse.

En las formas clínicas moderadas el itraconazol, 5 mg/kg/día, o ketoconazol, pueden ser fármacos alternativos. Los azoles también pueden ser utilizados en el tratamiento secuencial para completar los 6 meses de tratamiento, una vez el paciente ha sido estabilizado, que puede ser tras 10-14 dosis de amfotericina. En las osteomielitis la duración debe ser hasta de 1 año. En ocasiones se deben drenar abscesos o eliminar tejidos desvitalizados en las osteomielitis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chapman SW, Bradsher RW, Campbell GD et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 679-83.
- Dupont B. Blastomycosis. *Encycl Méd Chir. Maladies infectieuses*. París: Scientifiques et Médicales Elsevier, SAS, 2002. p. 5.
- Schutze GE. Blastomycosis. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004. p. 2560-8.

10.3 Candidiasis

M.T. Guardia-Camí, J.J. García-García

Candida es el principal agente responsable de micosis infantil. La patología causada es muy amplia: desde infección cutaneomucosa en pacientes sanos hasta enfermedad invasiva grave en pacientes de riesgo.

Epidemiología

Las candidiasis cutaneomucosas son una patología frecuente en la población infantil, principalmente en los lactantes. En los últimos años se ha observado una mayor incidencia de enfermedad invasiva debido al aumento de factores predisponentes, como el uso de antibióticos de amplio espectro o la mayor supervivencia de pacientes inmunodeprimidos. Rosen (2005), en una unidad de hemato-oncología pediátrica, menciona la elevada incidencia de infecciones fúngicas en pacientes afectos de leucemia (hasta el 67%) aunque con una disminución relativa de las candidiasis y un aumento de las infecciones por *Aspergillus*. Actualmente, cerca del 50% de las candidiasis sistémicas están causadas por especies no-*albicans*. La candidiasis invasora es un tema de gran interés actualmente en la micología médica y las enfermedades infecciosas, tanto por la morbilidad que supone como por la aparición de resistencias a los antifúngicos.

Biología y patogenia

Candida es un hongo que pertenece a la familia de las *Cryptococcaceae*. La mayoría de estos hongos se encuentran en el medio ambiente. *C. albicans* es la especie responsable de la mayoría de infecciones, tanto superficiales como sistémicas. Es la única que coloniza en condiciones normales la boca, el tracto gastrointestinal y la vagina, adheriéndose a las células epiteliales. Aunque en condiciones normales no suele aislarse *C. albicans* en la piel, cualquier lesión o cambio físico da lugar a una rápida colonización de la misma. A diferencia de las otras especies, *C. albicans* raramente se aísla en el medio ambiente, lo que hace suponer que se adapta rápidamente a la vida parasitaria perdiendo algunas de las propiedades que poseen las demás especies.

Su crecimiento está regulado por la presencia de bacterias saprófitas y por la inmunidad del huésped. La microflora bacteriana participa creando una barrera física en la superficie de las mucosas, estimulando la inmunidad local y manteniendo un pH bajo (principalmente los *Lactobacillus* mediante la producción de ácido láctico) que inhibe el creci-

miento de otros microorganismos. La alteración de esta microflora o de la inmunidad da lugar al sobrecrecimiento fúngico hasta desarrollar infección y ocasionar síntomas. Sin embargo, pacientes sanos pueden presentar también infecciones superficiales.

Es un microorganismo dimórfico que se reproduce de forma asexual, por mitosis, mediante la emisión de blastosporas. En su estado saprófito es unicelular, en forma de levadura (forma Y: *yeast*). Cuando se convierte en patógeno, se observa en forma de pseudomicela (forma M: *mycelar*) ya que, tras la multiplicación, las células hijas se mantienen unidas en forma de filamentos pero sin los tabiques propios de los micelios. Se han descrito dos serotipos de *C. albicans*, el A y el B, siendo más prevalente el primero. El B se aísla con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos y suele ser más resistente a la terapia antifúngica. Las especies de *Candida* aisladas más frecuentemente con expresión clínica se describen en el Cuadro 10.3.1.

Colonización. Aunque puede producirse intraútero, es más frecuente que se produzca en el momento del parto o post-natal. Un 5% de las mujeres son portadoras vaginales de *C. albicans*, aumentando hasta un 30% durante la gestación. La colonización se produce durante el paso a través del canal del parto, por ingesta de las levaduras. La colonización post-natal se produce por contaminación cruzada con otros lactantes, madres o personal sanitario. *C. albicans* se aísla con frecuencia en los dedos de las manos, que actuarían como vector en la diseminación interpersonal. Intraútero, la contaminación puede producirse a través de la placenta o bien por rotura de membranas.

Factores de riesgo para el desarrollo de infección. Comprenden: *Edad.* Neonatos y lactantes, dado que la microflora y la inmunidad local que limitan su crecimiento están insuficientemente desarrollados. *Cambios fisiológicos.* Como el embarazo, disfunciones endocrinas o administración de esteroides. *Antibioticoterapia.* Por alteración de la microflora bacteriana habitual. *Desnutrición o alteración de la inmunidad.* Hipovitaminosis, neoplasias y enfermedades o tratamientos que alteren

Cuadro 10.3.1. Especies de *Candida* y factores predisponentes para la infección

<i>C. albicans</i>	Unidades de cuidados intensivos, catéteres intravasculares centrales, tratamiento antibiótico o corticoideo, cirugía
<i>C. parapsilosis</i>	Prematuridad, leucemia, catéteres intravasculares
<i>C. tropicalis</i>	Inmunodepresión
<i>C. glabrata</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión grave
<i>C. krusei</i>	Tratamiento previo con fluconazol

la inmunidad celular. *Rotura física de las barreras naturales del organismo*. Producida por el uso de dispositivos externos como catéteres vasculares y peritoneales, prótesis valvulares o cualquier material que se coloque en el músculo, piel, torrente sanguíneo o SNC.

CANDIDIASIS CUTÁNEAS

Intertrigo. Es la candidiasis de los pliegues. Se presenta en localizaciones donde existe oclusión y maceración. Suele afectar a las axilas, pliegues inguinales e interglúteo, cuello, surcos retroauriculares e interdigitales y comisuras bucales en forma de “boqueras” (queilitis angular). Puede sobreinfectar lesiones por dermatitis del pañal.

Es una patología muy frecuente en edad pediátrica, sobre todo en lactantes y niños obesos. Las lesiones empiezan en forma de pústulas que posteriormente se erosionan y confluyen, dando lugar a placas eritematosas brillantes, de aspecto fisurado, con collarite descamativo. Pueden observarse en la periferia pequeñas pústulas satélite.

Perionixis. Relacionada con la humedad, frecuente en las manos. Se inicia en forma de edema y eritema de los pliegues ungueales, doloroso; posteriormente se forma pus. Puede haber afectación ungueal como onicodistrofia, onicolisis o coloración anormal. Supone una puerta de entrada para *S. aureus*, pudiéndose formar incluso un absceso subungueal.

Candidiasis mucocutánea crónica. Es una entidad poco frecuente que suele debutar durante los primeros 3 años de vida. Afecta a pacientes con alteración de la inmunidad celular, diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo o déficit de cortisol. Se ha asociado a déficit de hierro. Se trata de una infección persistente o recurrente de piel, mucosas o uñas por *C. albicans*. Puede afectar también al cuero cabelludo, manos, pies y tronco. Las lesiones son en forma de escamas y costras hiperqueratóticas.

Foliculitis. Se trata de pústulas de pequeño tamaño que rodean los folículos pilosos. Suele aparecer en sitios de oclusión.

CANDIDIASIS MUCOSAS

Candidiasis oral o muguet. Es la forma más común de candidiasis, predominando en neonatos y lactantes. En niños mayores puede ser el reflejo de un defecto anatómico o de una endocrinopatía. La lesión está constituida por placas grumosas blanco-amarillentas sobre una base eritematosa, friable al intentar despegarlas con el depresor. Pueden afectar a la mucosa yugal, cara interna de los labios, dorso de la lengua o paladar. Puede presentarse en forma de eritema bucal generalizado, con sequedad y dolor local.

Candidiasis vaginal. Es infrecuente en niñas prepубerales, siendo más común durante el período perimenárquico, relacionándose con cambios hormonales. Como factores predisponentes destacan la antibióticoterapia y la humedad local. Se manifiesta como edema y eritema de la mucosa vaginal, con pseudomembranas blanquecinas adheridas y flujo vaginal grumoso. Puede acompañarse de eritema perineal. Ocasiona prurito, escozor local y disuria. En su mayoría las vulvovaginitis en las niñas responden a factores ambientales, como son la irritación y la humedad local, por lo que el tratamiento antifúngico no está indicado de entrada. Si la sintomatología persiste a pesar de las medidas higiénicas, se recogerá muestra de flujo vaginal para cultivo y se iniciará tratamiento antifúngico tópico si se confirma la presencia de levaduras.

CANDIDIASIS DIGESTIVAS

Esofagitis. A menudo es debida a la extensión de la candidiasis oral en lactantes. En niños mayores puede ser debida a alteraciones genéticas, endocrinopatías, inmunosupresión o antibióticoterapia. Las lesiones afectan más frecuentemente al tercio inferior del esófago y producen destruc-

ción de la mucosa pero conservando los pliegues longitudinales, sobre las cuales se adhieren pseudomembranas. Dan lugar a un aumento de la distensibilidad esofágica con un patrón característico en el estudio radiológico baritado. Puede haber estenosis esofágicas secundarias. Sin embargo, las alteraciones en la radiología no suelen aparecer en estadios precoces por lo que, ante la sospecha clínica, la prueba diagnóstica de elección es la esofagoscopia. Se acompaña de disfagia, dolor retroesternal, vómitos y hemorragia digestiva. Hay que considerarla en lactantes con inmunodepresión profunda que, tras haber presentado muguet oral, cuentan con clínica de irritabilidad, rechazo del alimento, sialorrea y vómitos (véase cap. 11.15).

Gastritis. Es una forma clínica poco común, dado que el pH ácido gástrico inhibe el crecimiento de *Candida*. Suele ser debida a extensión directa por esofagitis o en el contexto de candidiasis diseminada. Puede infectar lesiones preexistentes como úlceras o zonas de resección gástrica. El uso de antihistamínicos, como la cimetidina, en pacientes con úlcus podría favorecer la colonización gástrica por aumentar el pH del estómago. Se manifiesta como náuseas, vómitos, rechazo del alimento y, ocasionalmente, hematemesis.

Candidiasis intestinal. Síndrome diarreico con un número moderado de deposiciones líquidas amarillo-verdosas con ligero tinte naranja, en las que suele haber moco y sangre. Puede evolucionar a un cuadro de enterocolitis grave. El diagnóstico etiológico es difícil, ya que *C. albicans* coloniza en condiciones normales la mucosa intestinal, por lo que hay que demostrar invasividad o aislamiento repetido del hongo en las lesiones mucosas.

Peritonitis. *Candida* puede invadir el peritoneo tras cirugía abdominal, perforación del tubo digestivo o por colonización de catéteres de diálisis peritoneal. Es una forma clínica grave y mortal sin tratamiento.

CANDIDIASIS URINARIAS

Candidiasis renal. Suele ser secundaria a diseminación hematógena en el contexto de enfermedad invasiva. Es más frecuente en neonatos, sobre todo en prematuros. Puede adquirirse también vía ascendente en pacientes con uropatía previa, aunque este mecanismo patogénico es más frecuente en adultos. Puede afectar a la corteza renal ocasionando alteración en la función renal o a la pelvis en forma de “bolas fúngicas”, que causan hidronefrosis obstructiva.

Cistitis candidiásica. La mayoría de las veces es asintomática aunque puede cursar con síndrome miccional. Las lesiones en la pared de la vejiga son parecidas a las observadas en el muguet o en la vaginitis. Se relaciona con anomalías urológicas, antibióticoterapia prolongada, diabetes y sondaje vesical.

CANDIDEMIA Y CANDIDIASIS HEMATÓGENA DISEMINADA

La invasión por *Candida* del torrente sanguíneo ocurre como consecuencia de la rotura de la barrera epitelial por algún dispositivo externo (catéter intravascular, sonda urinaria), por perforación del tracto digestivo o en casos de inmunosupresión profunda (como neutropenia prolongada, por ejemplo). La gravedad del cuadro se relaciona con el grado de inmunosupresión. De esta forma los neonatos y los pacientes neutropénicos con frecuencia sufren diseminación a varios órganos como consecuencia de la candidemia, de manera que pueden presentar osteomielitis, endocarditis, endoftalmitis, neumonía, pielonefritis, afectación hepato-esplénica, abscesos cerebrales. El cuadro clínico de la candidemia puede ser superponible al de una bacteriemia o una sepsis bacteriana. En ocasiones, puede presentarse una erupción típica en forma de rash petequial o exantema maculonodular diseminado. Es característica la trombocitopenia acompañada de leucocitosis y aumento de la proteína C reactiva en la analítica sanguínea. En pacientes con SIDA, la candidiasis generalizada es infrecuente, aunque puede presentarse por disemi-

nación a partir del esófago en caso de coinfección con *Herpes simplex virus* o *Citomegalovirus*. En estos pacientes, alrededor del 50% están causados por especies no-*albicans*, ya que la mayoría reciben tratamiento con azoles orales para el control de la candidiasis oral y esofágica.

Diagnóstico. Se deben buscar *Candida* en sangre y orina. El hemocultivo debe ser de sangre periférica y de los catéteres centrales en los pacientes que los lleven. En caso de que el hemocultivo obtenido del catéter resulte positivo, es fundamental retirar el catéter juntamente con el tratamiento antifúngico sistémico. Es importante saber que el rendimiento del hemocultivo para *Candida* es inferior al 50% por lo que, en un paciente con clínica compatible y alguno de los factores de riesgo, no hay que esperar a la positividad del hemocultivo para iniciar el tratamiento.

CANDIDIASIS BRONCOPULMONAR

Por afectación primaria suele producirse en niños con candidiasis orofaríngea por continuidad, manifestándose como cuadro de bronquitis leve con tos y broncorrea.

Neumonía por *Candida*. Se produce en el contexto de enfermedad invasiva por diseminación hematógena o como enfermedad primaria (menos frecuente) en pacientes colonizados con factores de riesgo. Es un cuadro clínico grave que cursa de forma tórpida y que se agrava con el tratamiento antibiótico. Debuta con tos, febrícula y pérdida de peso. Radiológicamente se manifiesta con engrosamiento hiliar y peribronquial, y las lesiones parenquimatosas simulan una tuberculosis miliar. Hay que sospecharla en pacientes inmunodeprimidos o con neumopatía grave (fibrosis quística) que no responden a la antibioticoterapia.

Es difícil establecer la importancia del aislamiento de *Candida* en pacientes con enfermedad broncopulmonar, ya que este germen puede ser un colonizador menor (en pacientes con neumopatía crónica) o un alérgeno.

Se ha descrito la *candidiasis broncopulmonar alérgica*, que cursa como asma bronquial. Se trata de una reacción de hipersensibilidad (al igual que la producida por *Aspergillus*) al germen y se diagnostica por títulos elevados de IgE específicos en sangre. Responde al tratamiento corticoideo inhalado.

OTRAS FORMAS CLÍNICAS

Meningitis. Es muy poco frecuente. Se produce por diseminación hematógena en pacientes con candidiasis sistémica. Se presenta como rigidez de nuca que puede acompañarse de sintomatología neurológica como afasia, paresias, vértigo, tinnitus o diplopía, hasta llegar al coma. No suele haber aumento de la presión endocraneal. Puede producir abscesos y trombosis vasculares con infarto isquémico secundario. El LCR puede ser normal, aunque es típica una ligera pleocitosis, con proteínas muy elevadas y glucorraquia normal.

Candidiasis hepatoesplénica. Es relativamente frecuente en pacientes con candidiasis sistémica. Se manifiesta con fiebre, dolor en hipocondrio derecho y episodios de trombopenia. Las lesiones están constituidas por granulomas candidiásicos que se necrosan, pudiendo dar un cuadro de colestasis si obstruyen las vías biliares.

Endoftalmitis. Ocurre como diseminación de una candidiasis sistémica. Se caracteriza por unas lesiones algodonosas en retina que pueden extenderse al humor vítreo. En todo paciente con candidemia debe investigarse la posibilidad de una endoftalmitis.

Otras. Endocarditis, trombosis séptica, artritis, osteomielitis.

TRATAMIENTO

Candidiasis cutánea. Es importante evitar los factores que favorecen la humedad local. El tratamiento de elección es la nistatina, que

se aplica cada 6-12 h hasta 2-3 días después de la remisión de las lesiones. También pueden utilizarse el clotrimazol o el miconazol tópicos.

Candidiasis orofaríngea. Aparte del tratamiento antifúngico, deberán esterilizarse o cambiarse chupetes y tetinas de biberones en caso de que se utilicen. De primera elección se utilizan antifúngicos tópicos, como la nistatina, el miconazol, el clotrimazol o el itraconazol. *Nistatina*: es uno de los fungicidas más utilizados. Actúa a nivel local, ya que no se absorbe. Se administran 400.000-600.000 U/mL (4-6 mL 4 veces/día) durante 1-2 semanas y, como mínimo, hasta 2 días después de la desaparición de las lesiones. *Clotrimazol*: se administra a 10 mg/dosis 4-5 veces/día durante 14 días. *Miconazol*: se aplica el gel oral en las lesiones, 4 veces al día durante 7-14 días.

Si la terapia inicial no es efectiva, se utilizarán azoles sistémicos VO: *Fluconazol*: 3-6 mg/kg una vez/día durante 7-14 días. *Itraconazol*: 2,5 mg/kg/dosis 2 veces/día durante 14 días para casos de candidiasis refractaria al fluconazol.

Candidiasis esofágica. Deberá tratarse con antifúngicos sistémicos como el itraconazol o el fluconazol. El segundo ha demostrado mejores resultados. La vía oral es de elección. Se reserva la amfotericina B, el voriconazol y la caspofungina para casos refractarios.

Candidiasis sistémica. El tratamiento de elección es la amfotericina B en su forma convencional, lipídica o liposomal. Se elimina vía renal y es nefrotóxica. *Amfotericina B convencional*: se administra a 0,5-1,5 mg/kg cada 24 horas por vía endovenosa. *Amfotericina B lipídica* y *amfotericina B liposomal*: se utilizarán en infecciones refractarias a la amfotericina B convencional o en pacientes con alto riesgo de presentar nefrotoxicidad (enfermedad renal previa o uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos). Algunos autores han sugerido que los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos o neonatales sean tratados de entrada con una forma lipídica o liposomal, debido a que tienen riesgo adicional para presentar fallo renal. Se administran también cada 24 horas, a 5 mg/kg la amfotericina B lipídica y a 3-5 mg/kg, la amfotericina B liposomal. Se recomienda prolongar el tratamiento hasta 2-3 semanas después del último hemocultivo positivo y estando resueltos todos los signos y síntomas de la enfermedad. Si persisten los mismos o no se logra negativizar el hemocultivo a pesar de la terapia adecuada, habrá que descartar focos de infección en tejidos profundos. *Flucitosina*: se utiliza en combinación con la amfotericina B en candidiasis sistémica severa o cuando existe afectación del SNC. Se administra a 100-150 mg/kg/día en 4 dosis. Es nefrotóxica, hepatotóxica y puede producir aplasia medular.

Fluconazol: tiene indicación en las infecciones invasivas producidas por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* (no *C. krusei*) en pacientes estables. Se utiliza por vía oral o endovenosa a dosis de 6 mg/kg/dosis cada 12 horas, debido a que tiene un aclaramiento más rápido en niños que en adultos. En neonatos el aclaramiento es más lento, por lo que se administra cada 24 horas. También puede utilizarse como tratamiento de continuación tras haber iniciado el mismo con amfotericina o caspofungina, una vez el paciente está estable y tolera la medicación. *Voriconazol*: además de ser fármaco de elección en aspergilosis invasiva, puede utilizarse en infecciones por *Candida* (incluso *C. krusei*) invasivas resistentes al fluconazol. Se administra inicialmente por vía endovenosa para pasar posteriormente a vía oral cuando el paciente tolere la medicación. *Caspofungina*: puede utilizarse en candidiasis invasivas. Aunque no existen estudios en la edad pediátrica, parece que es segura y eficaz en estos pacientes. Quizás pueda jugar un papel en tratamiento combinado con otros antifúngicos, debido a su diferente mecanismo de acción, aunque todavía no existen estudios al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argemí J. Micosis en la infancia. En: M. Cruz. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 531 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Collier L, Balows A, Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9ª ed. Londres: Oxford University Press, 1998.

- Hostetter MK. *Candida* species. En: Long S. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003.
- Joishy M, Ashtekar CS, Jain A et al. Do we need to treat vulvovaginitis in prepuberal girls? *BMJ* 2005; 330: 186-8.
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L et al. Treatment opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-14): 1-92.
- Odds FC. *Candida* and candidosis. 2ª ed. Londres: Baillière Tindall, 1998.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
- Patrick CC. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Pemán J, Cantón E, Gobernado M and the Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23-30.
- Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection. Diagnosis and management. 3ª ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2003.
- Rosen GP, Nielsen K, Glenn S et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 135-40.

10.4 Coccidioidomicosis

E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío

La infección por *Coccidioides immitis* se adquiere por inhalación del hongo en personas susceptibles. El contagio desarrolla inmunidad de larga duración aunque, en un gran porcentaje, producirá infección pulmonar aguda o crónica. Es más frecuente en adultos por encima de la quinta década de la vida y escaso en niños menores de 5 años. Afecta con frecuencia a inmunodeficientes.

Etiopatogenia

El hábitat natural del *C. immitis* son los suelos desérticos donde la sequedad, altas temperaturas y concentraciones elevadas de sales favorecen su crecimiento, encontrándose en forma saprofita micelar. No se produce contagio entre individuos ni entre animales y personas, aunque existe la posibilidad de que se contaminen los animales. Cuando son inhalados por huéspedes predispuestos entran en fase de parásito, adquiriendo forma esferular que, al crecer, puede romperse, liberando endosporas. Éstas propagan la infección dentro del huésped, aunque ya no son infectantes como en la primera fase micelar. La coccidioidomicosis está geográficamente limitada a las regiones del hemisferio oeste americano desde California hasta Argentina, aunque su distribución no es uniforme. La mayor incidencia de casos se observa al final de la primavera, verano y principios de otoño.

El período de incubación tras la exposición inicial es de 2 a 3 semanas, siendo importante para el diagnóstico el antecedente de viajes a zonas endémicas o, de forma más rara, el contacto con materiales procedentes de estas zonas. Ciertas razas (asiáticos, principalmente filipinos, en la raza negra e indígenas americanos) son más susceptibles de padecer la infección. El riesgo mayor se da en embarazadas en el 2º y 3º trimestres, pacientes en estado de inmunosupresión por tratamientos prolongados con corticoides, quimioterapia o infectados por VIH. Recuentos linfocitarios Th (CD4) menores de 250/mm³ tienen valor predictivo para el desarrollo de coccidioidomicosis activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma primaria

Se refiere a cuadros de infección primaria. El 60-70% de los infectados permanecen asintomáticos, constatándose únicamente una reacción positiva al test cutáneo de hipersensibilidad retardada con antígeno coccidioidal. Pueden curar de forma espontánea o, por el contrario, evolucionar a la progresión de la infección, produciendo diseminación. Se describen casos de reinfección procedentes de fuentes endógenas o exógenas.

La inoculación cutánea sola es rara, si bien la afectación cutánea asociada a otras formas de diseminación es más habitual, apareciendo pápulas, pústulas, placas verrugosas, úlceras, abscesos o escaras, con predilección en la cara, surco nasolabial, pudiendo asociarse linfangitis y linfadenopatía regional. Se requiere biopsia y cultivo para su diagnóstico.

Coccidioidomicosis pulmonar primaria

Se debe a la inhalación del hongo. Puede cursar de forma asintomática, en los casos cuya sintomatología sea aparente; ésta aparece tras un período de incubación comprendido entre 10 y 16 días. El cuadro clínico representa un síndrome gripal, con tos, fiebre, dolor torácico, pérdida de peso, astenia, cefalea, artralgias y sudoración nocturna. La tos, inicialmente seca, se vuelve productiva y, ocasionalmente, se acompaña de esputos hemoptoicos. En los niños son comunes las manifestaciones cutáneas, principalmente de características alérgicas, en forma de eritema tóxico, fino, difuso y pruriginoso, de predominio en tronco y extremidades. En un 15% de pacientes puede haber eritema nodoso o multiforme que, cuando se asocia a la presencia de artralgias, se conoce como "fiebre del valle".

Examen radiológico. Aparecen infiltrados alveolares segmentarios o lobares en una o varias zonas pulmonares, que pueden adquirir apariencia redondeada nodular. No es rara la asociación de adenopatías hiliares y, ocasionalmente, mediastínicas. En casos aislados, afectación pleural en forma de exudado, que puede ser masivo y enmascarar las lesiones parenquimatosas.

La neumonía primaria se resuelve espontáneamente en más del 98% de los pacientes. Rara vez puede persistir durante más de 6-9 semanas y en el 1% se desarrolla neumonía progresiva con fiebre, pérdida de peso, disnea y hemoptisis, cursando durante meses e incluso años. En el examen radiológico pulmonar se observan lesiones fibronodulares apicales con cavidades y retracción de las áreas afectas, que recuerdan el patrón de la tuberculosis pulmonar crónica o de la histoplasmosis.

Nódulos y cavidades. De diámetro menor de 5 cm, raramente calcificados, cerca de los hilios, son las secuelas más frecuentes de esta neumonía primaria. El nódulo, casi siempre asintomático, plantea el diagnóstico diferencial con lesiones malignas, requiriendo proceder al estudio histológico. Las cavidades son nódulos que han vaciado su contenido en el árbol bronquial. Son únicas y de paredes delgadas; en algunas ocasiones aumentan de tamaño o se multiplican en número.

La *neumonía difusa* es debida a exposiciones masivas al hongo, como sucede en estudiantes de arqueología que trabajan en áreas endémicas o, más frecuentemente, en el curso de una infección diseminada en pacientes inmunodeficientes. Ocasiona fallo respiratorio agudo, con elevada mortalidad (75%) y un patrón radiológico miliar o reticulonodular.

Formas diseminadas

Producidas por la diseminación hematógena del hongo por todos los órganos del cuerpo. Se consideran una complicación de las formas primarias. La diseminación por vecindad es excepcional, siendo más frecuente por vía hematógena.

La afección pleural o costal es la diseminación por vecindad más frecuente. Se presenta en forma de pionesumotorax, secundario a una fístula broncopleurale de evolución tórpida.

La *diseminación extratorácica* por vía hematogena ocurre a partir de un foco pulmonar, que inicialmente puede ser asintomático, presentándose como lesión única o múltiple, con un curso impredecible, con evolución lenta en meses y años o rápidamente progresiva.

La *afección ósea* es la de mayor importancia; asienta en huesos largos pero primordialmente lo hace en cuerpos vertebrales (espondilitis), donde puede involucrar las raíces nerviosas originando compresión medular. Se manifiesta con dolor persistente; es frecuente la afectación de los tejidos blandos adyacentes. La radiología es inespecífica con lesiones osteolíticas bien delimitadas, que pueden ser múltiples. A nivel vertebral respetan el disco intervertebral.

Son posibles *artritis* de articulaciones de los pies, brazos, pelvis y, principalmente, de la rodilla, con erosión ósea o del cartílago.

Meningitis. Presenta cefalea persistente, alteración del sensorio, náuseas y vómitos y donde, además de los signos meníngeos, puede haber afectación de los pares craneales. La fiebre es inconstante. En el 50% hay síntomas de diseminación en otros lugares. Se presenta dentro de los 6 meses que siguen a la infección pulmonar inicial.

Laboratorio

Hemograma. Eosinofilia ocasional. Número normal o elevado de leucocitos.

Líquido cefalorraquídeo. Hay linfocitosis y eosinofilia, proteinorraquia y glucosa disminuida, planteándose el diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa.

Pruebas cutáneas. Con coccidioidina o, mejor, esferulina. No son específicos de infección aguda. Facilitan el diagnóstico siempre que se tenga constancia de la negatividad anterior. La determinación de la infección sin reacción cutánea positiva se ha considerado de peor pronóstico por la facilidad para presentar diseminaciones.

Examen directo de muestras de esputo o de broncoaspirado. Sólo es positivo en el 15% de los casos; con tinción Papanicolaou o con plata-metamina se pueden alcanzar positivities del 40% (formas neumónicas). Los exámenes de forma directa en preparados de hidróxido de potasio (KOH) proporcionan resultados positivos en un 85% de los casos.

El cultivo en medios idóneos para hongos (*Inhibitory Mold, Agar Sabouraud*, etc.), alcanza resultados positivos entre el 25-50% de las muestras de esputo, lavado bronquioalveolar, LCR y orina.

En las *formas extratorácicas*, la identificación de las esferulas tras biopsia y cultivo confirma el diagnóstico.

Métodos serológicos. La detección de precipitinas (IgM) sólo es positiva en la fase inicial de la enfermedad. Las de tipo IgG (fijación de complemento, FC), tardan en ser positivas y duran más tiempo. Son útiles para establecer el diagnóstico y pronóstico. Títulos iguales o superiores a 1/32 son significativos de enfermedad diseminada activa. Los contro-

les de títulos sucesivos son útiles para el pronóstico. El aumento es sinónimo de infección activa no controlada y un mal pronóstico.

Tratamiento

Amfotericina B (AMB). Fue el primer agente utilizado, a dosis total de 15-40 mg/kg (1 mg/kg/día) vía EV. Es inefectiva en la meningitis, requiriéndose tratamiento intratecal. Presenta nefrotoxicidad y puede causar hipopotasemia, anemia, fiebre y flebitis. Otras formas de presentación más modernas como Abelcet (5 mg/kg/día) y Amphotec (3-5 mg/kg/día) parecen ser menos tóxicas.

Antifúngicos azólicos. Ketoconazol (6 mg/kg/día), fluconazol (3-6 mg/kg/día) e itraconazol (4 mg/kg/día). Son activos por vía oral y con relativa falta de toxicidad. El itraconazol presenta una menor tasa de recurrencias tras interrumpir el tratamiento y es activo en la meningitis.

Ante enfermedad grave se recomienda empezar con AMB asociada con itraconazol, debido al comienzo de acción más rápido de la primera, suprimiéndose posteriormente cuando el curso es más estable.

Duración del tratamiento. Debe ser, como mínimo, de 6 meses y, con frecuencia, de 1 a 2 años. Un tercio de pacientes presentan recaída tras la interrupción de los fármacos siendo factor pronóstico los títulos de anticuerpos FC > 1/256 con test cutáneo negativo.

Supresión del tratamiento. Debe ser lenta y progresiva en 3 meses aproximadamente, observando la respuesta clínica y no debe efectuarse hasta que el título de anticuerpos FC sea menor de 1/4. El seguimiento posterior debe durar al menos 1 año. En la meningitis, la tasa de recurrencia es de un 80%, debiéndose efectuar tratamiento de por vida.

En el síndrome pulmonar persistente, los nódulos tampoco requieren tratamiento. En el pionesumotorax se realiza *tratamiento quirúrgico* con cierre de la fístula broncopleurale, siendo controvertido el tratamiento antifúngico.

El tratamiento específico se reserva para los casos de cavidades sintomáticas con cultivo positivo, en la neumonía progresiva y en las diseminaciones extratorácicas. En los raros casos de hemoptisis masiva se recurre al tratamiento quirúrgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ampel NM. Coccidioidomycosis. En: Sarosi GA, Davies SF. Fungal Diseases of the Lung. 3ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 59-77.
- Galgiani JN, Cantazaro A, Cloud GA et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 133: 676-86.
- Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN et al. Itraconazole Treatment of Coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1990; 89: 282-90.
- Jacobs RF, Bradsher RW. The mycoses other than histoplasmosis. En: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 6ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998. p. 961.
- Maxson S, Jacobs RF. Community-acquired fungal pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 196-203.
- Yorgin PD, Rewari M, Al-Uzri AY et al. Coccidioidomycosis in adolescents with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 77-81.

10.5 Criptococosis

A. Mur-Sierra

Es una micosis cosmopolita y esporádica causada por *Cryptococcus neoformans*, una levadura encapsulada que crece a 37 °C y que es la única de su género considerada como patógeno humano. Se reproduce por gemación y su tamaño varía entre las 4 y las 20 µ de diámetro. Actualmente se desconoce el período de incubación y se descarta la transmisión de persona a persona.

El *Cryptococcus neoformans*, variedad *neoformans*, se aísla principalmente del suelo contaminado con heces de pájaros y causa la mayoría de infecciones humanas, especialmente en inmunodeprimidos. El *Cryptococcus neoformans*, variedad *gattii*, se encuentra con mayor frecuencia en regiones tropicales y subtropicales y generalmente causa enfermedad en personas inmunocompetentes. Las especies de *Cryptococcus* infectan del 5 al 10% de los adultos con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, pero la afectación en niños infectados por VIH es rara.

CLÍNICA

La infección primaria se adquiere por inhalación de elementos aerosolizados provenientes de tierra contaminada y suele ser leve o asintomática. La enfermedad pulmonar, cuando es sintomática, se caracteriza por tos, hemoptisis, dolor torácico y síntomas generales. Las radiografías pueden mostrar un nódulo solitario o infiltrados focales o difusos. Puede presentarse diseminación hematógena al SNC, huesos y articulaciones, piel y membranas mucosas, pero la diseminación es rara en niños sin defectos de inmunidad celular. Generalmente se infectan varios lugares pero predominan las manifestaciones en uno de ellos. La meningitis criptocócica, la variedad más frecuente y grave de enfermedad criptocócica, a menudo sigue un curso indolente. Los signos son característicos de meningitis, meningoencefalitis o lesiones ocupantes, pero pueden manifestarse únicamente como cambios conductuales. La fungemia criptocócica, sin afectación orgánica permanente, se observa en pacientes con infección por VIH, pero en niños es muy poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

Consiste en demostrar las levaduras celulares encapsuladas con tinta china o con otras tinciones en muestras de LCR con 10³ unidades formadoras de colonias de levaduras por milímetro. El diagnóstico definitivo requiere la demostración del microorganismo en tejidos o muestras de líquidos corporales. Respecto a los hemocultivos, la técnica más eficaz para la recuperación del hongo es la de lisis-centrifugación. Para su cultivo, el medio óptimo es el de agar Sabouraud glucosa. Una técnica rápida de diagnóstico es la aglutinación de látex y el EIA para la detección del antígeno polisacárido capsular criptocócico en muestras de suero o LCR, con un 90% de sensibilidad.

TRATAMIENTO

La amfotericina B (seis semanas en monoterapia), en combinación con la flucitosina oral (controlar niveles séricos entre 40 y 60 mg/dL), está indicada para infecciones graves. Probablemente esta combinación es superior a la de la amfotericina B sola. La supresión de la médula ósea que puede llegar a producir la flucitosina puede requerir la interrupción del tratamiento, sobre todo en pacientes infectados con VIH. Otros efectos adversos de la flucitosina son: diarrea, colitis ulcerosa, disfunciones hepática y renal, erupción cutánea y sangrado del tracto gastrointestinal, especialmente en pacientes con azoemia. Si el paciente presenta meningitis deberá recibir terapia de combinación como mínimo durante dos semanas o hasta que los cultivos de LCR sean negativos. Si sólo se trata con fluconazol, la duración del tratamiento será de hasta diez semanas. En el caso de pacientes inmunodeprimidos (VIH y trasplantes) la duración del tratamiento debe ser más larga. En niños infectados por VIH que han sido tratados para la criptococosis se les deberá administrar a lo largo de toda su vida terapia profiláctica con fluconazol a dosis bajas, aunque consigan una reconstitución inmunológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Adeyemi OM, Pulvirenti J, Perumal S et al. Cryptococcosis in HIV-infected individuals. *AIDS* 2004; 18: 2218-9.
- Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier. *Infect Immun* 2004; 72: 4985-95.
- Lortholary O, Charlemagne A, Bastides F et al. A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 456-64.

10.6 Esporotricosis

A. Martínez-Roig

Es una infección fúngica granulomatosa subaguda, que se puede encontrar en cualquier parte del globo, producida por un hongo dimorfo.

Etiología y epidemiología

Sporothrix schenckii es un hongo difásico, con una forma micelial saprofita a 25 °C o una forma de tipo levadura a 37 °C. Parece existir una cierta relación entre la forma y su comportamiento térmico con la expresión clínica. Así, las formas diseminadas suelen ser las de tipo levadura

de 37 °C y las lesiones nodulares únicas, las de 35 °C. Los análisis del ADN mitocondrial han permitido establecer 20 tipos y 5 subtipos diferentes y repartirlos en dos grupos, A y B. La expresión clínica depende del estado inmunitario del paciente y, sobre todo, de la respuesta celular de macrófagos-monocitos, neutrófilos y linfocitos T.

Méjico, Guatemala, Brasil, Colombia y Perú, son consideradas regiones endémicas. Las condiciones óptimas para su supervivencia son una temperatura de 26 °C, una humedad entre el 92 y el 100%, junto a una altitud entre 900 y 1.200 m. El adulto suele ser el huésped predominante pero, en zonas hiperendémicas, un 60% de los casos pueden ocurrir en niños con edad inferior a 15 años. La principal forma de contaminación es a través de heridas por vegetales contaminados, picaduras de artrópodos o mordeduras de animales. La contaminación por vía aérea es posible por inhalación de polvo infestado. Son comunes las microepidemias familiares o laborales, al exponerse un reducido número de personas a una fuente masiva de infección, generalmente pastos o plantas de jardín. Las formas más graves se van a desarrollar en inmunodeprimidos y niños.

CLÍNICA

Forma linfocutánea. Es la más frecuente (46-92%), con una localización habitual en extremidades superiores (53%), inferiores (18%) o en cara (21%). En el niño la localización facial suele ser superior al adulto y con una localización que puede ser uni o bilateral. La lesión inicial es una pápula oval, rosada y consistente. Ésta se infiltra y se transforma en un nódulo, con tendencia a la necrosis y ulceración (*chancro esporotricótico de inoculación*). El fondo de la úlcera es rojo vivo, granulomatoso, sus bordes están mal limitados y se halla cubierto frecuentemente con una costra serohemática. En ocasiones, esta lesión primaria se rodea de pápulas satélites, de consistencia firme, pequeñas y de color rojo violáceo. La lesión inicial de la cara del niño puede evolucionar hacia una formación queloidal. Al cabo de unas dos semanas se aprecian, siguiendo el trayecto linfático principal, nódulos que, en pocos días, aumentan de tamaño, se adhieren a la piel, que adquiere un color rojovioláceo y se reblandece su parte central. Con el tiempo las lesiones secundarias se ulceran y dan salida a un contenido gomoso o purulento. Los ganglios linfáticos están generalmente infartados. El estado general es bueno. La evolución es crónica y sólo en raras ocasiones tiende a la curación espontánea. Cuando la lesión primaria está en los miembros inferiores, se pueden formar chancros gigantes con nódulos extensos, úlceras de fondo vegetante y placas profundas que simulan micetomas.

Esporotricosis fija o dermoepidérmica. Es la forma localizada y polimorfa, que acontece en un 25% de los casos. Se suele ubicar en la cara, cuello, tronco y piernas. La lesión inicial puede ser de tipo pápula eritematosa, nódulo o placa verrugosa, a veces ulcerada, rodeada de halo violáceo y cubierta por descamación o costra. Las lesiones son indoloras y pueden asociarse a exantema descamativo, vesículas, pústulas o pápulas acneiformes. A veces hay lesiones satélites y, rara vez, a distancia. En la llamada forma cutánea superficial, una variante de la dermoepidérmica, existe localización facial, en forma de placas violáceas de crecimiento periférico.

Forma sistémica o diseminada. Es la propia del niño inmunodeprimido, con diseminación hematógena desde un foco primario. Las manifestaciones cutáneas son similares a la forma linfocutánea, pero con menor localización y formación de nódulos subcutáneos además de los superficiales. Presenta síntomas generales: fiebre, pérdida de peso y malestar que se pueden acompañar de pielonefritis, orquitis, afectación meningoencefálica y osteoarticular. En adolescentes con SIDA la forma diseminada con afectación cutánea, ocular, articular y meningoencefálica, puede ser una presentación inicial de la infección VIH.

Forma pulmonar. Ocurre en casos de penetración a través de la inhalación en las zonas endémicas. Se describe de forma predominante en adultos y puede presentarse desde una forma asintomática con agrandamiento de los ganglios hiliares, a infecciones sintomáticas de tipo neumopatía aguda.

DIAGNÓSTICO

Micológico. El examen directo suele tener un valor limitado; raras veces pueden verse cuerpos asteroides, con su típica corona de elementos radiados. La inmunofluorescencia es el método más sensible de obser-

vación directa, pero no está al alcance de todos los laboratorios. Un examen directo negativo no excluye el diagnóstico. El cultivo es el método ideal. Los medios de agar-miel o el agar glucosado de Sabouraud y el lactimel de Borelli, a temperaturas de 25-27 °C, son donde crece con facilidad. En 3 a 7 días pueden desarrollarse las colonias a temperatura ambiente. Para su identificación final es necesario demostrar su carácter bifásico. Puede inocularse a ratas o cobayos por vía intratesticular, o a ratones en la almohadilla plantar y a las 2-3 semanas presentan lesiones de las que se puede obtener material para preparaciones microscópicas o histopatológicas.

Histopatología. La imagen histopatológica más característica y frecuente es el *cuerpo asteroide*, que puede ser único o múltiple. Está integrado por una parte central correspondiente a un elemento levaduriforme con un brote que se rodea de elementos eosinófilos radiados, que pueden alcanzar un diámetro de hasta 80 µm.

Diagnóstico inmunológico. Puede ser mediante pruebas cutáneas con valor de diagnóstico clínico y epidemiológico. Se han utilizado también diversas reacciones serológicas como aglutinación con látex, inmunodifusión, fijación del complemento, inmunoelectroforesis, ELISA, *Western blot*, inmunofluorescencia directa y anticuerpos fluorescentes.

Diagnóstico diferencial. Se debe establecer con la tuberculosis cutánea, infecciones por micobacterias atípicas, leishmaniasis, nocardiosis, blastomycosis, micetoma o pioderma gangrenoso. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier pápula costrosa, lesión papulonodular o lesión nodular que no responde al tratamiento antibiótico.

TRATAMIENTO

Es de elección el *itraconazol* a 5 mg/kg/día durante 6 meses, que puede ser útil en las formas cutáneas y en las sistémicas. En estas formas, la solución de *yoduro potásico* (1 g/mm³) es una alternativa aceptable, efectiva y económica, que debe ser administrada con leche y 3 veces al día. Se debe iniciar con 1-2 gotas/año de edad y día, con un máximo de 30 gotas dosis y deberá continuarse hasta 4-6 semanas después de la curación completa. Otra alternativa puede ser la *terbinafina*. La mejoría debe ser en 3 meses, pero el tratamiento debe proseguir durante 4-6 semanas después de la curación clínica para evitar recaídas. Las formas sistémicas pueden tratarse con *amfotericina B* o *fluconazol*, aparte del itraconazol. La esporotricosis cutánea responde bien al tratamiento y tiene un pronóstico bueno. La forma osteoarticular suele requerir tratamientos prolongados. Las formas diseminadas son graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burch JM, Morelli JG, Wiston WI. Unsuspected sporotrichosis in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 442-5.
- Cáceres-Ríos HW. Deep fungal infections. En: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. 3ª ed. Edimburgo: Mosby, 2003. p. 1117-28.
- Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 684-7.
- Rex JH, Okhuysen PC. *Sporothrix schenckii*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Filadelfia: Elsevier 2005. p. 2984-8.

10.7 Histoplasmosis

E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez

Infección causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, la histoplasmosis es endémica en la zona central de Norteamérica y en otras regiones del mundo con suelos húmedos y climas calientes, principalmente cuando tienen grandes poblaciones de aves migratorias. En Norteamérica existen 30 millones de personas infectadas y se considera que cada año se exponen e infectan 500.000 más. De todas estas infecciones un porcentaje muy bajo van a presentar manifestaciones clínicas (5% de los infectados) y de éstas es escaso el número que requerirá ingreso hospitalario, dependiendo del estado inmunitario del huésped y de la cantidad de hongos infectantes. La infección se descubre en la mayoría por la positivización de la reacción cutánea de hipersensibilización o el hallazgo de calcificaciones en un examen radiológico rutinario.

ETIOLOGÍA

La enfermedad es producida por inhalación de esporas de *H. capsulatum* hongo que, en su forma parasitaria, se localiza en el interior de las células, igual que *Leishmanias*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci* y *Streptococcus neoformans*, entre otros. En la forma de micelio tiene color blanco y, si se eleva la temperatura, adquiere forma de levadura. Crece en zonas húmedas, ricas en nitrógeno y su reservorio natural es el suelo relacionado con zonas específicas en las que habitan gallinas, palomas, cuevas habitadas por murciélagos y espacios en los que la descomposición de las excretas proporciona condiciones idóneas para su persistencia y multiplicación. La forma *H. capsulatum*, variante *duboisii*, se aísla principalmente en África y se diferencia por levaduras de mayor tamaño, frecuencia en erosiones cutáneas y óseas, escasa afectación pulmonar y lesiones con gran participación de células gigantes.

Contagio. Se efectúa por inhalación, vía cutánea, bucofaríngea e intestinal, provocando el cuadro de primoinfección. Los *H. capsulatum* son fagocitados por neutrófilos y fagocitos donde unos se destruyen y otros sobreviven y se multiplican en su interior.

Período de incubación. Depende del estado inmunológico del niño, del lugar de la inoculación y del estado de la inmunidad del sujeto; en los niños sanos con inmunidad normal el período de incubación es más o menos de 3 a 5 días. En el niño no inmune se prolonga hasta 12-16 días.

Mecanismo de la inmunidad. Es de tipo celular y se desarrolla en 10-12 días después de la exposición. Las calcificaciones propias de la curación aparecen antes en niños (meses) que en adultos (hasta 10 años).

Se padece a todas las edades. En los niños de menor edad el cuadro clínico es más grave, pudiendo ser mortal en lactantes.

CLÍNICA

Se presenta de diversas formas clínicas:

Forma asintomática. Los síntomas pasan desapercibidos o son inespecíficos (dolor de cabeza, astenia, cansancio, tos).

Forma pulmonar. Se inicia con manifestaciones catarrales inespecíficas, siempre acompañadas de hepatoesplenomegalia, dato mucho más frecuente en lactantes y niños. Las manifestaciones iniciales progresan hasta afectar al aparato respiratorio en mayor o menor intensidad, pudiendo desencadenar insuficiencia respiratoria. La alteración pulmonar en la radiografía es variable, desde la normalidad a lesiones de condensación

propias de las neumonías; la afectación es más extensa cuanto más pequeño es el niño. Son formaciones granulomatosas con infiltración de células gigantes multinucleares. En su interior aparecen calcificaciones, detectables en las exploraciones radiológicas.

Los granulomas afectan a los ganglios del mediastino constituyendo formas especiales o adenopatías mediastínicas, por lo general asintomáticas pero que, en determinadas ocasiones, pueden producir compresión de las estructuras del mediastino. La progresión del proceso, a partir de estas adenopatías, da lugar a fibrosis de esta zona, produciendo un cuadro de compresión de los vasos que circulan por el mediastino (vena cava superior, obstrucción venosa pulmonar, arterias pulmonares, etc.), del esófago (disfagia) y bronquios (tos, manifestaciones de bronquitis obstructiva por compresión de los bronquios, presencia de sibilantes, disnea e incluso hemoptisis). En algunos casos se producen hemoptisis masivas después de la resección de un lóbulo. Los granulomas se pueden fibrosar o cicatrizar, persistiendo en pulmones o bazo, confiriendo cierta inmunidad a la reinfección.

La forma pulmonar crónica es rara en los niños. En los adultos se pueden observar, circunstancialmente, nódulos confluentes con áreas centrales de necrosis y la correspondiente cavitación, imágenes que pueden ser observadas ya en las fases agudas. Puede presentarse como un cuadro de neumonitis con afectación de los espacios intersticiales bullosos dando lugar a imágenes cavitarias (histoplasmosis cavitaria) y localizada primordialmente en los vértices. Cursa con febrícula, tos productiva, debilidad progresiva y fatiga. La imagen radiológica corresponde a enfisema centrolobulillar o bulloso.

Forma cutánea. Suele ocurrir durante la inoculación primaria pero, por lo general, es una manifestación de las formas diseminadas.

Forma diseminada. Aparece en un 17,9% de los casos. La diseminación se produce desde los focos pulmonares de inoculación alcanzando otros órganos por vía hematogena o linfática. Asienta primordialmente en SRE del bazo, hígado, tejido óseo y, con menor frecuencia, otros órganos. Los lactantes y niños inmunodeprimidos (inmunodeficiencia congénita secundaria a enfermedades, fármacos o infección por VIH) se afectan con mayor frecuencia, lo mismo que la raza negra. Puede presentar un cuadro benigno, inaparente, descubierto de forma casual durante una exploración rutinaria. También existe la forma aguda, de evolución progresiva que es fulminante y rápidamente letal, se asocia con estados subyacentes de inmunodepresión (SIDA, tratamientos inmunosupresores); este cuadro puede presentarse por reactivación de antiguas infecciones. La asociación con VIH presenta formas más graves (choque, fracaso respiratorio y muerte). Hay una forma intermedia con una clínica marcada por alteración del estado general con fiebre persistente sin otros síntomas. Durante los primeros meses de la enfermedad se acompaña de hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La localización pulmonar es frecuente, aunque no siempre se detectan alteraciones en la radiografía. En estas formas de evolución progresiva pueden afectarse el sistema óseo, las meninges, endocarditis, aparecer úlcera orofaríngea y lesionar las glándulas suprarrenales, constituyendo un cuadro de enfermedad de Addison.

Otras formas clínicas. Afectación simultánea de piel y tejido mucocutáneo. Es una infección directa producida por lesión traumática en la que no están afectados los pulmones. La afectación ocular es conocida en pacientes con formas diseminadas o de manera aislada como granuloma coriorretiniano.

DIAGNÓSTICO

Observación directa del hongo en tejidos. Es difícil demostrar su presencia en órganos, LCR y sangre. A veces en sangre y médula ósea puede detectarse la presencia de macrófagos llenos de levaduras, lo mismo que sucede con *Leishmania*, *Pneumocystis jiroveci*, *Blastomyces* y *Toxoplasma*.

Cultivo. Es el método diagnóstico definitivo, pero *Histoplasma* es difícil de cultivar dependiendo los resultados de la cepa, de la muestra

obtenida y del tipo de enfermedad (mayor positividad en las formas diseminadas de la infancia que en las asintomáticas). Los medios de cultivo son especiales con sangre, agar inhibidor de mohos o agar de Sabouraud con antibióticos. Las muestras se deben obtener del aparato respiratorio, sangre, médula ósea, LCR, hígado, bazo o lesiones cutáneas.

Detección de anticuerpos y antígenos. Las pruebas serológicas son parte importante del diagnóstico, aunque pueden dar falsos positivos en niños afectos de blastomycosis y paracoccidioidomycosis. Persisten positivas durante 3-5 años después de la infección. Una determinación de la fijación del complemento (FC) se valora como positiva si el título es igual o superior al 1/8 detectado por FC o inmunodifusión, y se considerará como enfermo el niño con clínica sospechosa y procedente de una zona endémica. Las tomas de las muestras deben efectuarse antes que los test cutáneos, ya que pueden interferir en los resultados. La primera muestra debe tomarse antes de la primera semana y la segunda a las 2 ó 3 semanas de la primera. La inmunodifusión tiene una especificidad del 99%; es más específica que la FC. Se detectan los dos antígenos del *Histoplasma* (M y H). El antígeno M es de aparición más frecuente, si bien la presencia del antígeno H es indicativo de enfermedad activa. Se conoce en fecha reciente un test por ELISA.

Prueba cutánea. Poco utilizada. Tras la administración intradérmica del antígeno *histoplasmina*, preparado con filtrado de cultivo. Se considera positiva si a las 48 horas aparece una zona de induración mayor o igual a 5 mm de diámetro transversal. Su positividad aparece a las 2-4 semanas de la infección, por lo que un resultado negativo no excluye la enfermedad, circunstancia que se observa con frecuencia en los inmunodeprimidos. La positividad a los 12 años es elevada en las zonas endémicas.

TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones curan espontáneamente y no requieren tratamiento. Sólo se establece tratamiento en las formas graves o diseminadas.

Amfotericina B. Está indicada en las formas diseminadas y progresivas. Es el medicamento de elección. Se administra a dosis de 0,3-0,5 mg/kg/día hasta completar una dosis de 30-35 mg/kg. En las formas graves la dosis se eleva hasta 1 mg/kg/día, pudiéndolas administrar a días

alternos. Se han comunicado buenos resultados con dosis inferiores, si bien en estos casos el porcentaje de recaídas es de un 16%. Los preparados de amfotericina liposomal y lipídica parecen más útiles.

Ketoconazol. Es de utilidad como medicamento único en formas no graves. Se ha utilizado en endocarditis y afectación del SNC sin resultados concluyentes. Pasa en poca cantidad al LCR. La dosis es de 3-6 mg/kg/día. En los niños es un tratamiento seguro y eficaz administrado a las dosis recomendadas y con una duración de 9 a 12 meses.

Itraconazol. Se considera eficaz en el tratamiento de las formas no graves de la enfermedad y como profiláctico en pacientes adultos con SIDA siempre que se administre durante un período de 3-6 meses. La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg/día.

Tratamiento quirúrgico. Sólo está indicado en casos de fibrosis mediastínica, cuando la administración de glucocorticoides no haya dado los resultados deseados y en las adenopatías del mediastino que produzcan compresión.

Profilaxis. En los pacientes positivos a VIH se aconseja la administración de amfotericina B cada 1 ó 2 semanas o la administración diaria de ketoconazol de por vida. Las dosis son las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argemi J. Micosis en Pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 531-25.
- Kleiman MB. Histoplasmosis. En: Feigin-Cherry. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004: 2607-28.
- Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM et al. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1065-8.
- Ormerod LD, Qamar TU, Toller K et al. Acute disseminated histoplasmosis with multifocal choroiditis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 479-81.
- Pillay T, Pillay DG, Bramdev A. Disseminated histoplasmosis in a human immunodeficiency virus-infected African child. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 417-8.
- Shaffer JP, Barson W, Luquette M et al. Massive hemoptysis as the presenting manifestation in a child with histoplasmosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 57-60.
- Tutor JD, Schoumacher RA, Chesney PJ. Chylothorax associated with histoplasmosis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 262-3.
- Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B et al. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 877-81.

10.8 Mucormicosis

E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío

Son las infecciones causadas por los hongos pertenecientes al grupo mucorales, miembros de la clase zigomicetos. Se manifiestan en los sistemas rinocerebral, pulmonar, cutáneo, gastrointestinal, SNC y también de forma diseminada. Con frecuencia la infección puede ser mortal, por lo que su diagnóstico precoz y una pronta instauración de tratamiento adecuado, junto al de la condición subyacente que la ha propiciado, son vitales para su pronóstico. Los hongos más comunes de este grupo son el *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*, aunque en los últimos años se han descrito infecciones oportunistas causadas por *Cunninghamella* y *Saksenaea*. Estas especies son ubicuas del terreno y se encuentran también en la fruta, el pan y, en general, en productos con alto contenido de azúcares o restos

orgánicos en descomposición. A menudo son termotolerantes, creciendo a temperaturas de 37 °C, que les aseguran una amplia distribución en la naturaleza.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de cigomicosis son los mismos que se ven en el conjunto de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos: trasplante de órganos, terapia inmunosupresora o corticoide, quimioterapia oncológica, grandes quemados, granulocitopenia, bajo peso al nacer en RN, prematuridad, SIDA. Específicamente, en la mucormicosis se señalan, además, la cetoacidosis diabética, enfermedades con insuficiencia vascular periférica y el tratamiento con desferrioxamina en anemias hemolíticas, aunque ocasionalmente se han visto casos en los que aparentemente no se descubre ningún factor de riesgo. No hay evidencia de transmisión de persona a persona.

Las acidosis metabólicas, como la cetoacidosis diabética y, menos frecuentemente, los salicilatos y la aciduria metilmalónica, favorecen la cigomicosis al disminuir la capacidad fagocítica y la movilidad de los neutrófilos hacia las áreas de inflamación e inhibir la capacidad funcional del sistema transferrina, permitiendo una mayor disponibilidad de hierro para el crecimiento del hongo, igual que sucede en tratamientos con agentes quelantes como la desferrioxamina. También tienen impor-

tancia factores virulentos propios del hongo que favorecen su crecimiento, como cetoacetas en las hiperglucemias diabéticas o proteasas, que favorecerían la invasión vascular.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas y su evolución dependen de la puerta de entrada de la infección y de la susceptibilidad del huésped.

Cigomicosis rinocerebral. Forma más común de mucormicosis, es causada en la mayoría por el *Rhizopus arrhizus*. Se inicia como una infección de los senos paranasales, especialmente maxilares y etmoidales, invadiendo posteriormente la órbita, región retroorbital, seno cavernoso y cerebro. Puede progresar rápidamente, siendo mortal en pocos días o ser lentamente progresiva y raramente regresar, permaneciendo estable mientras, por ejemplo, la diabetes esté controlada, recayendo tras otro episodio de cetoacidosis.

Comienza con cefalea unilateral, irritación ocular, quemosis, lagrimeo, edema periorbital, visión borrosa, congestión nasal o epistaxis; en dos tercios de los casos aparecen celulitis facial u orbital y proptosis, y a veces escaras negras y secreción de pus negruzco a nivel del velo palatino, en mucosa nasal o periorbital secundaria a trombosis vascular, infarto y necrosis tisular. Una vez la infección se extiende, ocasiona trombosis del seno cavernoso, manifestándose con parálisis del segundo, tercero, cuarto y sexto nervios craneales, así como la primera y segunda divisiones del quinto nervio, con pérdida de visión, oftalmoplejías interna y externa, anestesia corneal y anhidrosis facial. La trombosis de la arteria carótida interna afecta a un tercera parte de pacientes, ocasionando hemiplejía contralateral. Si se afecta el sistema nervioso central aparecen letargia, coma y convulsiones, causando la muerte rápidamente.

Otras manifestaciones incluyen hematoma subdural agudo y trombosis de la vena yugular interna, así como infección diseminada a distancia.

Para valorar la extensión anatómica de la infección son útiles la radiología de senos, la TC y, mejor aún, la RM, con las que se puede constatar la presencia de líquido, destrucción ósea u osteomielitis, así como la posible participación meníngea.

Cigomicosis pulmonar. Causada en la mayoría de casos por especies del género *Mucor*, puede aparecer, de forma aislada, en el curso de enfermedad rinocerebral o en formas de infección diseminada. Se inicia como *bronconeumonía* con posterior invasión vascular pulmonar, trombosis e infarto; más tarde puede haber diseminación a tejidos extrapulmonares, tanto localmente como a distancia, afectando a la pared torácica, diafragma, pericardio y miocardio, siendo rara la afectación traqueal con obstrucción de la vía aérea. Radiológicamente, los hallazgos son variables: bronconeumonía, consolidación segmentaria o lobar, formación de cavidades y, ocasionalmente, afectación pleural. La TC puede aportar más detalles, como aumento de nódulos pulmonares, áreas de hiperclaridad que sugieren necrosis, signo del halo, pseudoaneurismas arteriales pulmonares y destrucción de huesos vertebrales. Pueden desarrollarse conglomerados de hongos similares a los aspergilomas y síndrome de Pancoast agudo. Normalmente la infección progresa rápidamente, pudiéndose producir infartos hemorrágicos con hemoptisis graves. Otras manifestaciones son: masas endobronquiales, ulceración bronquial, fístulas broncopleurales o broncocutáneas y mediastinitis granulomatosa. El diagnóstico se puede confirmar en algunos pocos casos mediante cultivo de esputo, lavado broncoalveolar o punción biopsia, precisando la mayoría la biopsia pulmonar abierta.

Cigomicosis abdominal. La forma gastrointestinal es más rara, siendo consecuencia normalmente de la ingesta del hongo en niños con malnutrición, pelagra o con enfermedades graves subyacentes del tracto digestivo, como colitis amebiásica o fiebre tifoidea, pudiendo haber diseminación generalizada posterior en pacientes inmunodeprimidos. Se ha descrito también *afectación renal primaria* en pacientes con SIDA por contagio vía parenteral.

Cigomicosis cutánea. Localizada o manifestación de infección generalizada, se manifiesta con nódulos o granulomas y áreas abscesificadas, con invasión vascular, infarto y necrosis, pudiendo llevar al *exitus* cuando afecta a grandes quemados. En algunos casos se han señalado como fuentes de transmisión los *vendajes adhesivos* y los *depresores de madera* cuando se usan como férulas para mantener líneas intravenosas en departamentos de RN o lactantes.

Cigomicosis diseminada. Se desarrolla habitualmente a partir de infección pulmonar o rinosinusal. Se manifiesta por fiebre en el 50% de los enfermos, síntomas pulmonares y, dominando el cuadro, la afectación del SNC, con cefalea, letargia, confusión o coma y signos focales como convulsiones y paresias, resultado de trombosis, infarto, abscesos o hemorragia cerebral, consecuencia de la invasión vascular. Los hallazgos en líquido cefalorraquídeo son inespecíficos, diagnosticándose por TC o RM. Otras localizaciones, como endocarditis u osteomielitis, son más raras. La clínica sugestiva de carácter progresivo, a pesar de un tratamiento bacteriano correcto en pacientes con las enfermedades subyacentes descritas, debe hacer sospechar esta etiología, debiendo descartarse otras micosis que pueden dar clínica similar como la aspergilosis invasiva.

DIAGNÓSTICO

El *diagnóstico etiológico* requiere la demostración histológica del hongo en el material obtenido por esputo, lavado broncoalveolar o biopsia directa, apreciándose hifas anchas no divisibles con ramas cortas que brotan en ángulo recto del tronco central, junto a un infiltrado predominante de neutrófilos como respuesta a la infección. Técnicas de anticuerpos inmunofluorescentes ayudan a diferenciar otros hongos filamentosos. Actualmente se están desarrollando *técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales* específicos para poder realzar el diagnóstico en las primeras fases de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento depende de su aplicación en las primeras fases de la enfermedad. Se requiere la escisión quirúrgica de las áreas desvitalizadas o necróticas, lo más completa posible.

Amfotericina B (AMB). A dosis de inicio de 0,6 mg/kg/día, aumentando progresivamente hasta dosis altas de 1,5 mg/kg/día según respuesta. Dada la relativa alta resistencia que suelen presentar los cigomicetos, las formulaciones lipídicas o liposómicas de la AMB, abelcet y amphotec (4-5 mg/kg/día), parecen ofrecer mejores resultados.

Compuestos azólicos, como el fluconazol, han resultado útiles en algún caso, aunque no suelen aportar resultados mejores que con la amfotericina B.

La duración del tratamiento no está definida y debe individualizarse; se ha de proseguir hasta la resolución de los síntomas y lesiones evidentes. Oxígeno hiperbárico, ejerce un efecto coadyuvante al haberse demostrado que altas presiones de oxígeno son fungicidas *in vitro*.

Control de los factores favorecedores. Es fundamental para rebajar la alta mortalidad (80%), planteándose muchas veces un dilema terapéutico, cuando se trata de suprimir o disminuir tratamientos corticoides, inmunosupresores o quimioterápicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Abbadi MA, Russo K, Wilkinson EJ. Pulmonary mucormycosis diagnosed by bronchoalveolar lavage: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 222-5.
- Amin SB, Ryan RM, Metlay LA et al. Absidia corymbifera infections in neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 990-2.
- Bhansali A, Bhadada S, Sharma A et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004; 80: 670-4.

- Diven SC, Angel CA, Hawkins HK et al. Intestinal zygomycosis due to *Absidia corymbifera* mimicking necrotizing enterocolitis in a preterm neonate. *J Perinatol* 2004; 24: 794-6.
- Dubey A, Patwardhan RV, Samph S et al. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *Surg Neurol* 2005; 63: 254-60.
- Featherston PL, Fernández G, Mugía H et al. Mucormycosis: study of five cases found in San Juan de Dios Hospital and Sor María Ludovica Hospital in La Plata, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 1998; 30: 176-9.
- Hoover M, Morgan ER, Klezziel M. Prior fungal infection is not a contraindication to bone marrow transplant in patients with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 268-73.
- Irwin RG, Rinaldi MG, Walsh ThJ. Zygomycosis of the Respiratory Tract. En: Sarosi GA, Davies SF. *Fungal Diseases of the Lung*. 3ª ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. p. 163-85.
- Jacobs RF, Bradsher RW. The mycoses other than histoplasmosis. En: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 6ª ed. WB Saunders Company, 1998. p. 963.
- Koszyca B, Ellis D, Toogood I et al. Fluconazole in the treatment of pulmonary zygomycosis. *Mycoses* 1995; 38: 277-80.
- Ruiz CE, Arango M, Correa AL et al. Necrotizing fascitis in an immunocompetent patient caused by *Apophysomyces elegans*. *Biomedica* 2004; 24: 239-51.
- Wiederman BL. Zygomycosis. En: Feigin-Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders 2004. p. 2633-40.

10.9 Amebiasis

J.J. García-García

La amebiasis está producida por *Entamoeba histolytica*, protozoo no flagelado móvil de unas 25 micras. Existen dos especies morfológicamente idénticas de *Entamoeba*: *E. histolytica*, que es la especie patógena, y *E. dispar*, más frecuente que la primera pero no asociada a la producción de enfermedad. Además, existen otras especies de *Entamoeba* que también colonizan el tracto gastrointestinal y que tampoco producen manifestaciones clínicas.

La infección se origina al ingerir agua o alimentos contaminados con los quistes del parásito, los cuales se eliminan por las heces de los enfermos o de los portadores sanos (humanos o primates, que son los reservorios únicos de *E. histolytica*). También puede originarse infección por contacto directo fecal-oral. En el intestino tiene lugar la ruptura de los quistes con la formación subsiguiente de trofozoítos con capacidad de invadir la pared del intestino grueso. En aproximadamente el 10% de los infectados, los trofozoítos rompen la barrera intestinal dando lugar a enfermedad invasiva (colitis) y produciendo las lesiones típicas de la amebiasis que consisten en ulceraciones en forma de matraz, predominantes en ciego y rectosigma y separadas por mucosa sana. Desde ahí puede tener lugar una diseminación hematógena a través de la vena porta hacia el hígado y, más excepcionalmente, otros órganos.

Epidemiología

La amebiasis es una enfermedad endémica en África, América Central y del Sur, India y Sureste Asiático. También puede verse en países desarrollados, fundamentalmente en viajeros a áreas endémicas o emigrantes. La enfermedad invasiva es más prevalente en niños pequeños y mujeres embarazadas, y afecta por igual a hombres y mujeres mientras que el absceso hepático afecta, en los adultos, más a los hombres. La infestación por *E. dispar* es diez veces más frecuente que por *E. histolytica*. Se calcula que cada año tienen lugar 50 millones de infecciones sintomáticas por *E. histolytica* y que puede llegar a producir hasta 100.000 muertes anuales.

Patogénesis

Los trofozoítos se adhieren a la mucosa colónica mediante un receptor específico y, una vez adheridos, penetran en la célula epitelial y tiene lugar la citólisis. Se produce destrucción tisular debido a la secreción de enzimas proteolíticas, originando úlceras que típicamente muestran una escasa reacción inflamatoria alrededor. La diseminación a otros órganos ocurre en escaso porcentaje de pacientes. En hígado las amebas producen lesiones líticas similares a las descritas en intestino que, aunque se denominan abscesos hepáticos, no contienen granulocitos.

CLÍNICA

Las formas más frecuentes de infección son las asintomáticas (90%). Se trata de portadores sanos que eliminan amebas y, por lo tanto, son fuente de contagio. La colonización por *E. dispar* no tiene trascendencia clínica mientras que la producida por *E. histolytica* debe tratarse siempre debido a su capacidad de producir enfermedad invasiva incluso años después de la infección.

Amebiasis intestinal

Tras un período de incubación de 2 semanas a varios años se produce un cuadro disentérico de intensidad variable. Consiste en una diarrea de moderada intensidad al principio y que se agrava posteriormente, con tenesmo frecuente. El inicio suele ser insidioso, hecho que dificulta el diagnóstico. Las heces contienen moco y cantidad variable de sangre. Se acompaña de dolor abdominal cólico, movimientos aumentados y meteorismo. Faltan síntomas generales. El apetito suele estar conservado aunque existe pérdida de peso. Sólo se registra fiebre en un tercio de los casos. En niños pequeños son más frecuentes las formas de disentería grave con diarrea intensa, fiebre elevada y deshidratación. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con otras formas de diarrea infecciosa, fundamentalmente *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enteroinvasivo y *Campylobacter*. En aproximadamente un 0,5% de los casos puede tener lugar una colitis necrotizante fulminante, principalmente en pacientes inmunodeprimidos o tratados con corticoides.

Existe también una forma crónica con diarrea de larga evolución, que obliga a realizar diagnóstico diferencial con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Amebiasis hepática

La enfermedad extraintestinal habitualmente afecta sólo al hígado. Ocurre en menos del 1% de los pacientes infectados, en ocasiones sin manifestaciones intestinales previas. En niños es una entidad poco frecuente. Se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y hepatomegalia dolorosa. Puede existir elevación del hemidiafragma derecho y derrame pleural o atelectasia pulmonar asociados, que no son debidos a una extensión pulmonar directa de la amebiasis. Es más frecuente en el lóbulo hepático derecho. El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con el absceso bacteriano, el quiste hidatídico y el hepatoma. Otras manifestaciones excepcionales de la amebiasis extraintestinal son el empiema y la pericarditis, como extensión local a partir de un absceso hepático, y el absceso cerebral por diseminación hematógena.

DIAGNÓSTICO

En los países en vías de desarrollo la amebiasis intestinal frecuentemente se diagnostica al identificar quistes o trofozoítos en un examen en fresco de las heces. Este método tiene abundantes falsos positivos, debido a la presencia de *E. dispar* o de otras especies de amebas no patógenas. Tan sólo podría asegurarse el diagnóstico si se visualizasen amebas con hematíes en su interior. Además, es una técnica observador-dependiente

con lo que las cifras de sensibilidad son variables. Actualmente existe una prueba de detección de antígeno comercializada (ELISA) con sensibilidad y especificidad superiores al 95% para el diagnóstico de la amebiasis intestinal. En laboratorios de referencia también puede recurrirse a la detección de ADN específico en heces por PCR. Los métodos serológicos (hemaglutinación indirecta) son también muy sensibles. Son especialmente útiles en pacientes que no viven en zonas endémicas. Por el contrario, en áreas con alta prevalencia de amebiasis su utilidad es limitada debido a que los anticuerpos persisten durante años tras la infección aguda.

La colonoscopia está indicada en el caso de que las pruebas anteriores sean negativas y exista un alto índice de sospecha. La mucosa aparece hemorrágica con ulceraciones de intensidad variable. Debe realizarse toma de biopsias alrededor de las úlceras, tanto para identificar las amebas, como para descartar una enfermedad inflamatoria intestinal.

Las pruebas de imagen (ecografía, TC y RM) son útiles para la detección de absceso hepático amebiano, si bien ninguna de las tres sirve para diferenciarlo del absceso bacteriano. La resolución radiológica de las imágenes es tardía, por lo que dichas pruebas no son útiles para realizar el seguimiento. En el caso de sospecha de absceso amebiano, la detección de amebas en heces no suele ser de utilidad, ya que no suele cursar con manifestaciones intestinales de forma simultánea. Sí pueden resultar más útiles la serología y la detección de antígeno en suero. En ocasiones se requiere la aspiración del absceso para descartar la existencia de un absceso bacteriano. El aspecto del pus aspirado es de un color marrón oscuro característico, pero la visualización de amebas en el interior no es frecuente.

TRATAMIENTO

La infección asintomática por *E. histolytica* debe tratarse con paromomicina (25-35 mg/kg/día en tres dosis, 7 días) o yodoquinol (30-40 mg/kg/día en 3 dosis [máx: 650 mg por dosis, 20 días], ambos amebicidas con actividad intraluminal. La amebiasis invasiva (colitis o absceso

hepático) requiere tratamiento con un amebicida tisular como el metronidazol (35-50 mg/kg/día en 3 dosis, 7-10 días [máx: 750 mg por dosis]) seguido de un agente intraluminal, dado que el parásito persiste en el intestino hasta en el 50% de los pacientes tratados sólo con metronidazol. No deben administrarse ambos amebicidas simultáneamente debido a que la paromomicina causa con frecuencia diarrea como efecto secundario, lo que dificulta la evaluación de la respuesta al tratamiento.

El absceso amebiano suele responder al tratamiento amebicida. En algunos casos, no obstante, debe recurrirse al tratamiento quirúrgico. Así, son indicaciones de drenaje la falta de respuesta a los 5-7 días después de haber iniciado el tratamiento o un riesgo elevado de ruptura (diámetro superior a 5 cm o lesiones en lóbulo hepático izquierdo). En ocasiones se ha observado co infección bacteriana por lo que, en caso de falta de respuesta, puede estar indicado añadir antibióticos.

Prevención

Evitar el contacto fecal-oral y mejorar las condiciones sanitarias y de salud pública son las medidas fundamentales para el control de la amebiasis. Hay que tener en cuenta que los quistes son resistentes a las condiciones ambientales, a las bajas temperaturas y a las concentraciones de cloro utilizadas en el tratamiento del agua potable. Puede prevenirse la transmisión al calentar el agua a 55 °C. Es importante en áreas no endémicas informar a los viajeros del riesgo de transmisión y de las medidas higiénicas a tener en cuenta para impedir la infección. Actualmente no se dispone de una vacuna efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haque R, Huston CD, Hughes M et al. Amebiasis. *N Eng J Med* 2003; 348: 1565-73.
- Huston CD, Purdy JE, Petri WA. Entamoeba histolytica (Amebiasis). En: Long S. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2ª ed. New York: Churchill Livingstone, 2003.
- Stanley S. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-34.
- Vall O, García O, Ferrer Pi S, Mendoza H. Patología tropical. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.

10.10 Babesiosis

A. Mur-Sierra

La babesiosis es una enfermedad producida por un protozoo del género *Babesia* que es capaz de parasitar los eritrocitos de los animales vertebrados y domésticos. En Estados Unidos el reservorio primario de la *Babesia microti* es el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) y se transmite mediante el mismo vector que en el caso de la *Borrelia burgdorferi* (agente causante de la enfermedad de Lyme), es decir, la garrapata *Ixodes*. Relacionadas con el hombre sólo existen las especies *Babesia microti* en los Estados Unidos y *Babesia divergens*, junto con la *Babesia bovis* en Europa. El reservorio del vector es el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) y su aumento de población en las últimas décadas puede ser la causa de la importante diseminación del *Ixodes scapularis*. Este factor puede ser la causa del aumento de casos de babesiosis en humanos. La garrapata es infectada por la *Babesia* después de alimentarse de un ratón infectado y luego, al volver a alimentarse, infecta a otro roedor o a un ser humano. El protozoo llega a la circulación sanguínea desde las glándulas salivales de la garrapata y es entonces cuando se produce la infección de los eritrocitos. Puede adquirirse por transfusiones sanguíneas; también se han descrito transmisiones transplacentarias o

perinatales. En la mayoría de los casos la infección se produce durante el verano o en otoño en áreas endémicas donde las infecciones asintomáticas son frecuentes. El tiempo de incubación es de 1 a 9 semanas.

Las zonas en las que se han comunicado casos humanos de babesiosis son en la región noreste, en la costa oeste y en el medio oeste de Estados Unidos.

CLÍNICA

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas. Normalmente los pacientes no recuerdan la picadura de la garrapata. Los principales síntomas son fatiga, anorexia, malestar general y fiebres intermitentes con temperaturas que pueden llegar a 40 °C. Otros síntomas son dolor abdominal, inyección conjuntival, pérdida de peso, tos seca, vómitos, cefaleas, náuseas, artralgias, fotofobia, dolor faríngeo e hiperestesia. La exploración clínica no suele ser de mucha ayuda debido a que los signos son mínimos y en ocasiones se puede encontrar esplenomegalia, hepatomegalia o ambas. La duración de la enfermedad puede ser de unas semanas o varios meses con una recuperación prolongada de hasta 18 meses. La forma más grave de la enfermedad se produce en personas mayores de 40 años, en esplenectomizados y en pacientes inmunodeprimidos. Especialmente en el caso de los esplenectomizados, puede presentar una forma fulminante que causa la muerte o una convalecencia prolongada. El laboratorio muestra anemia hemolítica con niveles disminuidos de haptoglobina sérica y elevación de reticulocitos. El número de leucocitos es normal y pueden aparecer linfocitos atípicos acompañados de trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

Consiste en la identificación microscópica del microorganismo en extensiones de sangre o gota gruesa con tinción de Giemsa o Wright. Si el examen inicial es negativo se deben revisar múltiples extensiones. Actualmente hay algunos laboratorios de referencia e investigación que disponen de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra el protozoo.

TRATAMIENTO

Se suele aplicar en casos de enfermedad moderada o grave, ya que los que presentan un curso clínico leve se pueden recuperar sin quimioterapia específica. El tratamiento estándar es una combinación de clindamicina y quinina oral durante 7 días o bien atovaquona y azitromicina durante siete a diez días (este último tratamiento presenta menos efectos adversos). La exanguinotransfusión en pacientes esplenectomizados con

babesiosis potencialmente mortal ha sido eficaz y debe considerarse en personas gravemente enfermas con una elevada parasitemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Esernio-Jenssen D, Scimeca PG, Benach JM et al. Transplacental/perinatal babesiosis. *J Pediatr* 1987; 110: 570-2.
- Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA et al. Transfusion-transmitted babesiosis in Washington State: first reported case caused by a WA1-type parasite. *J Infect Dis* 1997; 175: 1259-62.
- Krause PJ. Babesiosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2000; 11: 182-8.
- Krause PJ, Lepore T, Sikand VK et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1454-8.
- Lee BP. Apnea, Bradycardia and Thrombocytopenia in a premature infant. *Ped Infect Dis J* 2001; 20: 816-20.

10.11 Kala-azar

O. Vall, O. García-Algar

Es una enfermedad infecciosa, producida por *Leishmanias*, cuya mayor incidencia ocurre en lactantes y niños pequeños. Tres protozoos del género *Leishmania* ocasionan otras tres diferentes enfermedades humanas, todas ellas transmitidas por insectos del género *Phlebotomus*: la *Leishmania tropica* produce la leishmaniasis cutánea o botón de Oriente. La *Leishmania braziliensis* causa la leishmaniasis cutaneomucosa, estando localizada en áreas de Centro y Sudamérica. La *Leishmania donovani* es el agente causal de la forma visceral de leishmaniasis, la más grave de todas, que en España aún no ha sido totalmente erradicada. Recibe el nombre de kala-azar (KA), que procede de la India.

ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Leishmania donovani. Agente productor del KA infantil, se presenta de dos maneras diferentes: a) *Forma amastigota*. Es la que adopta el parásito en el organismo humano. En el huésped humano, las leishmanias son parásitos intracelulares obligados de fagocitos mononucleares. Aparece en todos los órganos ricos en SRE, como un corpúsculo pequeño, de aspecto ovalado, intracelular, con un diámetro de 2 a 4 micras. Se distingue una membrana más teñida que el resto del protoplasma, que es ligeramente granuloso, con algunas vacuolas y dos núcleos, uno mayor, núcleo verdadero, macronúcleo o trofonúcleo, y otro pequeño, llamado quinetonúcleo o blefaroblasto. b) *Forma promastigota o flagelada*. La presenta en el insecto vector y cuando se cultiva en medios a base de leche o sangre citratada, como el denominado medio NNN: entonces se hace móvil y su aspecto es el de un grano de cebada, con un cinetónúcleo, del cual surge un flagelo.

Reservorios. Los principales son los perros, especialmente los vagabundos, que padecen leishmaniosis visceral. Pueden ser también reservorios el caballo, las gallinas y otros animales (ardilla, hámster, etc.).

Vector. Es el *Phlebotomus*, pequeña mosca de color blanquecino, que vive en escombros, arena y grietas, y predomina en determinadas zonas que coinciden con las áreas donde el kala-azar es endémico.

Epidemiología. El KA es endémico en los países de la cuenca mediterránea (España, Italia, Francia, Grecia, norte de África), aunque en todos ellos ha disminuido muchísimo en los últimos decenios. También es frecuente en el sur de Rusia, en África oriental y, sobre todo, en la India. En España se conoció inicialmente y alcanzó su mayor frecuencia en las costas mediterráneas, pero también se describen casos en el interior de la Península ibérica. La lucha contra los mosquitos, que erradicó el paludismo, contribuyó a la eliminación de otros insectos como el *Phlebotomus*, con una subsiguiente disminución del KA. No obstante, se siguen observando raros casos esporádicos, fundamentalmente en tiempo frío. El *Phlebotomus* se multiplica al máximo en verano y entonces se produce el contagio pero, como el período de incubación es largo, la enfermedad suele surgir en otoño e incluso en invierno. Predomina entre los seis meses y los cuatro años de edad, pero se observan casos en niños mayores e incluso en adultos, y más en el ámbito rural y, dentro de él, en las familias más humildes, en las que hay mayor contacto con animales domésticos y más insectos en la vivienda.

Patogenia. Cuando el *Phlebotomus* pica al perro adquiere el parásito en la forma amastigota. Dentro del aparato digestivo del insecto sufre una transformación que le confiere la morfología adulta, promastigota, flagelada. Cuando el *Phlebotomus* pica al niño, le transmite la *Leishmania*, que va a acantonarse en el SRE, donde adquiere de nuevo la forma redondeada y se multiplica. La sintomatología, en gran parte, es expresión de la impregnación del SRE, por lo que se manifiesta, fundamentalmente, en los órganos ricos en este sistema: médula ósea, bazo, hígado y ganglios linfáticos.

CLÍNICA

Después del largo período de incubación largo, viene un breve período prodrómico, que suele durar una semana, con sintomatología inespecífica: febrícula, anorexia, palidez y pérdida de peso. El cuadro típico se instaura a continuación, presidido por la tríada sintomática: "fiebre, palidez y vientre grande por esplenomegalia". La fiebre es irregular, pero aparece todos los días. Durante el día, la fiebre tiene varias elevaciones irregulares, sin ningún orden. La palidez es muy intensa y se debe a una anemia progresiva. Más raras veces aparece hipertriosis marcada y púrpura: petequias y equimosis. El vientre grande se debe a la existencia de hepatomegalia y, sobre todo, esplenomegalia, que se desarrolla rápidamente. La hepatomegalia es más discreta, pero hay formas especiales donde puede predominar (formas hepáticas de KA); la ictericia en estas raras formas puede ser un síntoma llamativo.

Otros síntomas. Menos importantes, pero frecuentes, son: crisis diaireicas con moco y sangre (acción de las *Leishmanias*, infecciones intercurrentes), anorexia y vómitos. En la boca y en otras localizaciones es posible la presencia de ulceraciones (expresión del déficit inmunitario secundario), en el aparato urinario ligera albuminuria, micropoliadenia generalizada y, en el aparato circulatorio, taquicardia, dilatación cardíaca y soplos funcionales.

Evolución y complicaciones. El KA es una afección mortal en ausencia de tratamiento. Raramente cursa en forma aguda, rapidísima, que conduce al niño a la muerte en pocos días; el diagnóstico de esta forma es difícil. Una evolución subaguda de dos a tres meses es lo más frecuente. Hay escasas formas crónicas, generalmente por tratamiento incorrecto, algo más frecuentes en niños mayores y adultos, evolucionando con fiebre discreta y gran esplenomegalia dura. Son *complicaciones*: enterocolitis disenteriforme, malnutrición, estomatitis necrótica (*noma*), amigdalitis ulceronecrotica, neumonía (Fig. 10.11.1), diversos procesos sépticos (sepsis, osteomielitis), favorecidos por el trastorno de la inmunidad que conlleva el bloqueo del SRE y la neutropenia. En el aparato urinario, nefrosis (menos veces, glomerulonefritis aguda hemorrágica) y excepcionales, meningitis o meningoencefalitis (por infección sobreañadida o por acción directa de la *Leishmania* sobre el SNC). Las hemorragias son propias de formas muy graves y de mecanismo diverso (trombocitopenia, hipoprotrombinemia). Ha sido descrito la posibilidad de ruptura esplénica.

DIAGNÓSTICO

Hemograma. La neutropenia es muy acentuada; a veces se asocia a formas inmaduras (mielocitos y metamielocitos). La anemia es intensa y de tipo hipocromo, con formas inmaduras de la serie roja. La VSG está muy elevada.

Reacciones serológicas. Las reacciones de *inmunofluorescencia* ponen en contacto el suero del enfermo con *Leishmanias* mantenidas en cultivo en el laboratorio; son poco usadas, porque se ha revalorizado la serología por *Crithidia*. Entre las *alteraciones bioquímicas* destaca la disproteinemia (albúmina disminuida, gammaglobulina muy elevada).

Investigación del parásito. Proporciona el diagnóstico de seguridad. Se intentará siempre su búsqueda por punción de médula ósea, y, en caso de no hallar parásitos, recurrir a la punción esplénica.

Diagnóstico diferencial. Antes de llegar al hallazgo del parásito se plantean problemas de diagnóstico diferencial con todas las afecciones que cursan con fiebre, palidez y esplenomegalia. Especialmente se trata del diagnóstico diferencial de las *esplenomegalias* en el lactante; las infecciones urinarias prolongadas; la histoplasmosis diseminada, excepcional; el paludismo y algunos *procesos hematológicos*.

TRATAMIENTO

Antimonio pentavalente. Es el medicamento más eficaz. Existen dos fármacos de antimonio pentavalente de eficacia comparable: el estibogluconato sódico y el antimoniato de metilglucamina. La mejor tolerancia de este último le hace preferible. La dosis de ambos preparados es de 20 mg/kg/día de Sb⁵⁺ IM. En el caso del antimoniato de metilglucamina equivale aproximadamente a 75 mg/kg/día de la sal de antimonio o a 0,25 mL/kg/día de la solución inyectable. Los dos primeros días se

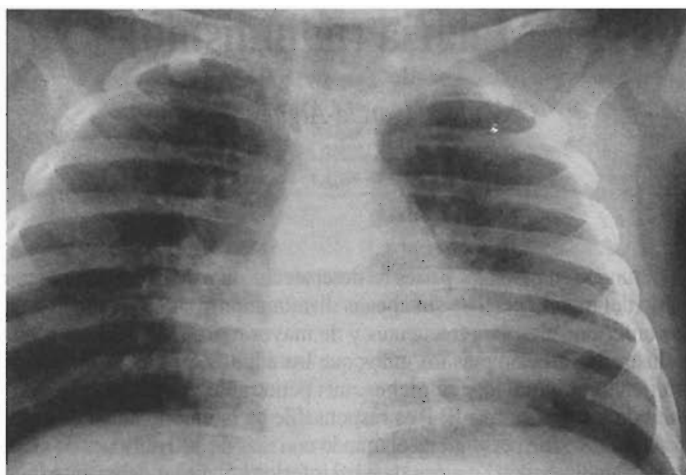


Figura 10.11.1. Imagen radiológica de neumonía como complicación del kala-azar en un niño.

dará solamente la mitad de la dosis. La administración será diaria hasta completar una tanda de 20 días. Si después de este período persisten fiebre u otros síntomas clínicos o analíticos, se descansa un mínimo de 4 días y se realiza una segunda tanda; es excepcional que se requiera una tercera. Al dar por terminado el tratamiento, se repite la punción esternal para comprobar que no existen *Leishmanias*. La intolerancia al antimonio se manifiesta por fiebre, escalofríos, tos, mialgias y exantemas diversos, que obligan a suspender la terapéutica.

Estibointolerancia o estibiorresistencia. Se empleará como alternativa el *isetionato de pentamidina* a la dosis de 2 a 4 mg/kg/día, por vía intramuscular, durante 15-20 días. La *amfotericina B* es activa a la dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, por vía EV, a días alternos, hasta alcanzar una dosis total de 15 a 20 mg/kg; en algunos casos resistentes se ha mostrado eficaz su asociación con alopurinol. Se puede emplear la amfotericina B liposomal, a la dosis de 3 mg/kg/día, por vía EV, los días 0, 1, 2, 3, 4 y 10.

Tratamiento complementario. La anemia obliga a la administración de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂ y, en bastantes ocasiones, una transfusión de sangre. La aparición de una complicación infecciosa obliga a una antibioterapia precoz y enérgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría. Barcelona: Antares, 2004.
- Di Martino L et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr* 1997; 131: 271.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2004.
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2004. p. 270-7.

10.12 Malaria (paludismo)

O. Vall, O. García-Algar

Aunque en bastantes países ha desaparecido el paludismo (P), en gran parte del mundo persiste sin apenas disminución y sigue siendo una de las enfermedades más frecuentes y de mayor mortalidad. En las zonas palustres se afectan más los niños que los adultos, ya que los primeros no tienen inmunidad y su piel es más penetrable y sensible a la picadura de los mosquitos. El P es responsable de la muerte anual de entre 1 y 3 millones de personas en el mundo con más de 300 millones de afectados. Medio millón de niños de edad inferior a 5 años mueren en África cada año por el plasmodio. Además, en las zonas endémicas, el paludismo es la principal causa de mortinatalidad, debido a la frecuencia de abortos y de RN afectados de paludismo congénito. En el niño tiene unas manifestaciones clínicas variables y polimorfas. Hay que añadir el riesgo creciente de plasmodios resistentes a la terapéutica y la esperanza puesta en una inicial vacuna.

ETIOPATOGENIA

Agente. Es el *Plasmodium*, existiendo varios: *vivax*, *ovale*, *falciparum* y *malariae*. Los dos primeros producen la forma terciana, el *P. falciparum* ocasiona la forma terciana maligna o estío-otoñal tropical y el último produce la forma cuartana.

Vector. Es el mosquito del género *Anopheles*. La hembra transmite la enfermedad, ya que tiene la trompa dispuesta para succionar sangre, que necesita para la maduración de su puesta ovular. El reservorio es el propio enfermo. De él toman el parásito los mosquitos para transmitirlo a otras personas.

Ciclo del parásito. Consta de dos fases: una, asexual en el organismo humano, y otra, sexual en el mosquito. El *ciclo asexual* es la fase de esquizogonia: empieza el proceso cuando un esquizonte (al microscopio como un anillo con una zona azulada periférica y una zona clara en el centro) entra en un hematíe e inicia su reproducción. El parásito aumenta de tamaño, ocupando casi todo el hematíe y salen fuera los nuevos elementos formados que son esquizontes o merozoítos. Esto, en la fiebre terciana, ocurre cada 48 horas, en la cuartana, cada 72 horas. La rotura del hematíe y la salida de los merozoítos produce una liberación de toxinas, que motivan el acceso febril, que caracteriza al paludismo. También a partir de los merozoítos se producen en la sangre células sexuales o gametos de los que existen dos formas: una grande o macrogameto y otra pequeña o microgameto, femenino y masculino, respectivamente. Cuando el mosquito chupa sangre succiona macro y microgametos. Entonces se pone en marcha el *ciclo sexual* dentro del mosquito: el macro y microgameto se unen dentro del estómago del insecto y constituyen el ooquinet, o sea, un huevo ya fecundado, que se mueve y forma un quiste (oocisto). Al madurar se produce dentro de él una fragmentación que da lugar a los esporozoítos. Éstos invaden la cavidad general del vector y salen por sus glándulas salivales, de manera que cuando el mosquito pica inocula en el organismo humano los esporozoítos.

El *P. vivax* y el *P. ovale* tienen en el ser humano una fase exoeritrocítica en el hígado, donde permanecen acantonados durante semanas o meses algunos esporozoítos, independientemente de la afectación eritrocitaria; de ahí que un tratamiento que sólo elimine los parásitos existentes en la sangre no erradicará los esporozoítos persistentes en el hígado y capaces de dar lugar a una recaída, incluso después de más de un año de aparente curación. El *P. falciparum* tiene una fase exoeritrocítica muy breve y por esta razón no produce recaídas tardías, aunque son frecuentes las recidivas, porque este tipo de parásito es más resistente que los otros al tratamiento. El *P. malariae* también tiene una fase exoeritrocí-

tica muy breve, pero es causa de recaídas muy tardías, incluso después de años, probablemente debidas a la larga persistencia de algunos parásitos, en fase eritrocítica latente, por resistencia al tratamiento. El ciclo del *P. falciparum* tiene otras características diferenciales con respecto a los restantes plasmodios, que son responsables de su especial gravedad, como son la mayor rapidez de multiplicación del parásito y la capacidad de los esporozoítos para invadir todos los hematíes, sea cual sea su grado de madurez, llegando a encontrarse afectaciones de más del 60% de los hematíes circulantes. Por el contrario, el *P. vivax* y *P. ovale* invaden de manera casi selectiva a los hematíes más jóvenes y el *P. malariae* los hematíes viejos, con la consecuencia de que la anemia es menos aguda y más leve (parasitemia menor del 2%).

CLÍNICA DEL PALUDISMO

Sintomatología típica. En la infancia es evidente en la edad prepuberal o escolar. En el preescolar y, por supuesto, en el lactante, es raro encontrarla. Es idéntica a la del adulto. En el caso de la *terciana*, por el *Plasmodium vivax* u *ovale*, el período de incubación dura de seis a doce días. En el período prodrómico o de invasión hay, durante una o dos semanas fiebre irregular, generalmente diaria, que puede acompañarse de palidez moderada, esplenomegalia, cefaleas, raquialgias y lengua saburral. El *período de estado* está caracterizado por el acceso palúdico. Cada crisis febril consta, a su vez, de una fase de escalofrío, otra de calor o fiebre y una final, de sudoración. Hay pocos síntomas más: esplenomegalia discreta, hepatomegalia y palidez. En la cuartana, producida por el *Plasmodium malariae*, la sintomatología es prácticamente igual, pero la fiebre, en vez de aparecer un día sí y otro no, deja dos días libres en medio. La forma debida al *Plasmodium falciparum* o *forma maligna estío-otoñal o tropical*, se caracteriza por un período de incubación más breve y comienzo brusco. El enfermo presenta una gran elevación febril, mal estado general, síntomas de tipo nervioso (raquialgias, rigidez de nuca, rigidez espinal) y, con frecuencia, dolores abdominales. También suelen aparecer fenómenos hemorrágicos. La fiebre, diaria al comienzo, adopta pronto la forma terciana.

Modificaciones en la edad infantil. Son tanto más acentuadas cuanto menor es la edad del niño. El *período prodrómico* es más prolongado, durando como mínimo 2 semanas. Al final del mismo viene el *período intercurrente* o de recaídas; en vez de aparecer los accesos palúdicos típicos, surgen períodos de fiebre de varios días, alternando con otros de apirexia, que pueden repetirse dos o tres veces. En el *período de estado* las diferencias son más marcadas: la *crisis febril de los niños pequeños* es atípica; el escalofrío está sustituido por otros síntomas (convulsiones, vómitos, palidez, cianosis, agitación, llanto nocturno); la fiebre es más breve, de duración no superior a dos horas y, en general, es diaria e irregular, sin adoptar la típica periodicidad terciana o cuartana; incluso es posible la evolución sin fiebre en RN y lactantes pequeños; la fase de sudoración falta con frecuencia y es sustituida por postración. Entre los *síntomas acompañantes*, la hepatoesplenomegalia puede ser intensa, son frecuentes las manifestaciones digestivas (diarrea, vómito, anorexia, dolor abdominal) y las respiratorias iniciales (traqueobronquitis); entre los síntomas neurológicos puede existir cefalea y, raramente, un cuadro de meningismo y, como manifestaciones cutáneas, herpes labial, erupciones urticariadas y púrpura, mientras el estado nutritivo se altera siempre, a poco que se prolongue la enfermedad.

Formas clínicas. El predominio de determinados síntomas va a motivar diversos cuadros: de predominio respiratorio, por ejemplo, neumonías de repetición; nervioso, sobre todo con síntomas encefalomielíticos; hiperpirético e hipotérmico; hemorrágico, donde los trastornos hemorrágicos son muy intensos. Las formas crónicas se caracterizan por desnutrición, hepatoesplenomegalia, edemas, apirexia o pequeños brotes febriles, a veces ascitis o derrame pleural y retraso del crecimiento. El *paludismo congénito* se presenta en el RN cuando la embarazada padece la enfermedad. Se aprecian manifestaciones clínicas dentro de la primera semana de vida, extraordinariamente atípicas: puede faltar la fiebre y predominar la ictericia, la cianosis y la esplenomegalia, junto con dificultad para mamar, convulsiones, palidez, colapso y trastornos digestivos.

Complicaciones. La más conocida es la *fiebre biliosa hemoglobi-núrica*, que surge, sobre todo, en paludismos crónicos y mal tratados (hemólisis intravascular, con hemoglobinuria). *Otras complicaciones* son la rotura del bazo, neumonías, nefrosis, en las formas crónicas, cirrosis hepática y en el paludismo por *P. falciparum* (especialmente en niños menores de 4 años): *paludismo cerebral o neuropaludismo* (convulsio-nes, meningoencefalitis, coma), insuficiencia hepática aguda.

Pronóstico. El paludismo por *P. vivax*, *ovale* y *malariae* es más benigno. El paludismo por *Plasmodium falciparum* tiene los mismos ries-gos y además los peligros derivados de la rapidez evolutiva del cuadro clínico, de la intensidad de la anemia, de sus frecuentes complicaciones y de la posible resistencia del parásito a los antipalúdicos habituales. En cualquiera de sus formas, si el paludismo es sensible, precoz y correc-tamente tratado, se transforma en enfermedad benigna.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de seguridad. Es imprescindible la demostración del *Plasmodium*, habitualmente en gota gruesa. El mejor momento para prac-ticar la extracción es en el curso de una crisis febril o pocas horas des-pués. En caso de duda se recurrirá a la investigación del parásito en el SRE, mediante punción de médula ósea o esplénica. La infección por *P. falciparum* es una verdadera urgencia.

Hemograma. Puede mostrar datos de anemia hemolítica, con abun-dantes reticulocitos, que se acompaña de leucopenia y linfomonocitosis.

Diagnóstico diferencial. Incluye numerosas afecciones que cursan con fiebre prolongada, esplenomegalia y anemia de larga evolución, como las citadas para el kala-azar infantil.

TRATAMIENTO

Para destruir el parásito en la fase eritrocítica y acabar con el brote palúdico, el quimioterápico fundamental es la *cloroquina*, a la que son sensibles prácticamente todos los *Plasmodium vivax*, *ovale* y *malariae*. Los *P. falciparum* eran en un principio igualmente sensibles, pero han ido haciéndose resistentes en los últimos años. Sin tratamiento correcto tienen estos casos una elevada mortalidad.

Infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Se administrará una primera dosis de cloroquina a razón de 10 mg/kg y luego 3 dosis más, 6 horas, 24 horas y 48 horas después de la primera. Desde el primer día se dará además *primaquina* a la dosis de 0,3 mg/kg, una vez al día, durante 14 días.

Infecciones por *P. malariae* y *P. falciparum* sensible. Se hace el mismo tratamiento de *cloroquina* que en las infecciones por otros plas-modios, pero se prescinde del tratamiento con primaquina. Si se trata

Cuadro 10.12.1. Tratamiento del paludismo resistente en el niño

Fármacos	Dosis
P. falciparum resistente a cloroquina	
Sulfadoxina 500 + pirimetamina 25 (Fansidar®)	25 mg/kg, dosis única 1,5 mg/kg, dosis única
Quinina + sulfadoxina/pirimetamina	10 mg/kg cada 8 horas, 7 días (igual)
Mefloquina 250 + sulfadoxina/pirimetamina (Fansimef®)	25 mg/kg, dosis única (igual)
P. falciparum resistente a cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina	
Quinina	10 mg/kg cada 8 horas, 7 días
Quinina + tetraciclina	10 mg/kg cada 8 horas, 7 días 20-30 mg/kg al día, 7 días
Quinina + mefloquina	10 mg/kg cada 8 horas, 7 días 25 mg/kg, dosis única

de una forma grave de infección por *P. falciparum* y, sobre todo, en el paludismo cerebral, se hará el tratamiento de las formas resistentes.

Infecciones resistentes por *P. falciparum*. Inicialmente se incluirán en este grupo (Cuadro 10.12.1) los enfermos que procedan de un país en el que la OMS haya comunicado que existen casos resistentes (en la duda se tratarán como resistentes todos los casos graves). En las formas leves o de moderada gravedad con buen estado general el tratamiento de elec-ción es mefloquina, administrada en dos dosis de 10 mg/kg separadas por 10 a 12 horas de intervalo, asociada a *doxiciclina*, 5 mg/kg/día cada 12 horas durante 8 días o a *clindamicina*, 25 mg/kg/día, cada 6 horas durante 8 días. El *sulfato de quinina* VO puede ensayarse como alternativa a la mefloquina; la dosis es 25 mg/kg/día cada 8 horas durante 8 días. En las formas más graves o con mal estado general y en todos los casos de paludismo cerebral, se debe recurrir al clorhidrato de quinina adminis-trado EV muy lentamente a la dosis de 25 mg/kg/día, cada 8 horas durante 8 días; se asociará a doxiciclina o clindamicina a las dosis arriba reseña-das. La alta toxicidad de la vía EV (hipotensión, arritmias, coma) obliga a restringirla al máximo, y a someter al enfermo a una rigurosa monito-rización de los signos vitales mientras dura su administración. También se puede emplear la asociación de pirimetamina y sulfadoxina. Recien-temente se está usando la halofantrina, a dosis de 8 mg/kg/día, cada 6 horas, VO, un total de 3 dosis, en lugar de la mefloquina.

Profilaxis. Es importante evitar las picaduras de los mosquitos, inclui-das campañas masivas para su erradicación. A nivel individual, el empleo de mosquiteros y pomadas o lociones repelentes de los insectos. La *qui-*

Cuadro 10.12.2. Quimioprofilaxis del paludismo en el niño y durante el embarazo

	Fármacos	Intervalo	Dosis
Zona A de la OMS: riesgo bajo de paludismo resistente	Cloroquina (Resochin®)	Semanal	8 mg/kg
Zona B de la OMS: riesgo intermedio de paludismo resistente	Cloroquina (Resochin®) + proguanil (Paludrine®)	Semanal Diario	8 mg/kg 3 mg/kg
Zona C de la OMS: riesgo alto de paludismo resistente	Mefloquina (Lariam®) o doxiciclina (Vibracina®)	Semanal Diario	5 mg/kg 75 mg (> 30 kg de peso y > 8 años de edad)
Mujeres embarazadas en zona A	Cloroquina		
Mujeres embarazadas en zona B o zona C	3 primeros meses: cloroquina + proguanil Después: mefloquina No protege al niño: mefloquina a partir de los 3 meses o 5 kg de peso		

mioprophilaxis bien practicada es muy eficaz: se iniciará una o dos semanas antes de emprender viaje a una zona endémica, y se prolongará 6 semanas tras el regreso de la misma. En las áreas donde no hay plasmodios resistentes o su incidencia es escasa, el fármaco de elección es la *cloroquina*, tomada una vez a la semana a la dosis de 5 mg/kg. Si, de acuerdo con los informes de la OMS, se considera elevada la incidencia de *P. falciparum* resistentes, conviene asociar a la cloroquina el *proguanil* a la dosis diaria de 4 mg/kg. Si la estancia en zona endémica ha de ser de duración inferior a 2 meses, puede emplearse la mefloquina a la dosis única semanal de 5 mg/kg (en niños de peso inferior a 15 kg). La toxicidad y la eficacia relativa de los fármacos empleados en la prevención de las formas resistentes de *P. falciparum* hacen aconsejable que no sean administrados durante más de ocho semanas. Si se prolonga la estancia en zona endémica, deben extremarse las medidas protectoras frente a la picadura de mosquito y se estará preparado para iniciar automedicación con mefloquina tan pronto como se presente una crisis palúdica. El Cuadro 10.12.2 muestra un resumen de la quimioprophilaxis antipalúdica en el niño (véase caps. 25.13 y 25.14).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Aristegui J, Corretger JM, Fortuny C et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría. Barcelona: Antares, 2004.
- Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA et al. Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. 17ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 2004.
- Lobel HO, Kozarsky PE. Update on prevention of malaria for travelers. *JAMA* 1997; 278: 1767-71.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2004.
- Vall O, García O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2004. 270-7.

10.13 Toxoplasmosis adquirida

O. Vall, O. García-Algar

Enfermedad producida por el protozoo intracelular *Toxoplasma gondii*. La clínica es muy diferente según se trate de una forma congénita (véase cap. 2.24), adquirida o, la más rara, recurrente.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

La toxoplasmosis (T) es una antropozoonosis generalizada que afecta tanto al hombre como a numerosos mamíferos y aves, pero no a los insectos y animales de sangre fría. La proporción de individuos afectados es muy elevada, alcanzando cifras del 90% en la especie humana. La infección se adquiere habitualmente entre las edades de 5 y 20 años, aunque varía mucho de unos países a otros, dependiendo, sobre todo, del hábito de comer carne poco cocida. La frecuencia de T congénita se sitúa alrededor de 2 por mil RN, y es variable en los diferentes países en función de la frecuencia con que se observa la T adquirida en las mujeres embarazadas. La forma grave de coriorretinitis, calcificaciones y encefalopatía, aparece en 1 de cada 5 RN infectados: en los prematuros, el porcentaje es mayor. Es difícil precisar la incidencia de T adquirida, porque generalmente cursa de forma inaparente. La infección manifiesta aparece por un aumento de la virulencia del parásito o porque el contagio coincide con una disminución de la inmunidad del huésped. El porcentaje de fiebre de origen desconocido, hepatitis, neumonía y exantema de etiología toxoplásmica, es poco conocido; se calcula que del 5 al 7% de los cuadros clínicos de mononucleosis infecciosa corresponden a esta etiología. De la frecuencia de T subclínica en la población infantil da idea el hecho comprobado en Francia de que, al llegar a la edad adulta, del 85 al 90% de la población tienen serología positiva para T. Parece que en nuestro medio es inferior.

Fuentes de infección. El gato es el huésped habitual de T y es necesario para su transmisión. En el intestino del gato infectado, el parásito se reproduce, de la misma manera que lo hace en los demás animales y en el hombre, por esquizogonia o reproducción asexual. Además, y en el gato y solamente en él, se ha descubierto la multiplicación de T en forma gametogónica o sexual. Mediante ella se forman en el intestino del gato unos oocistos conteniendo dos esporocitos cada uno y su eliminación por las

heces (Fig. 10.13.1) infecta el medio que rodea al animal: agua, hierba, etc. Los gatos excretan oocistos durante un año o más tiempo y, si se dan condiciones de temperatura y ambientales adecuadas, se produce la esporulación del oocisto, que es indispensable para que adquiera capacidad infectante. Los oocistos son el vehículo que transmite la infección a los animales herbívoros de carne comestible (cordero, vaca, cerdo, aves); también pueden infectar al hombre, al propio gato y a otros animales que ingieran vegetales o aguas infectadas conteniendo el oocisto esporulado. La *infección humana* se puede producir de manera ocasional por medio de oocistos procedentes de gatos infectados con los que se vive en estrecho contacto o por ingestión de agua o verduras contaminadas por deyecciones de gatos; este mecanismo es algo más frecuente en niños menores de 5 años que viven en condiciones higiénicas deficientes. El mecanismo habitual es por ingestión de carne insuficientemente cocida procedente de animales herbívoros infectados: cerdo, cordero, vaca y aves.

Agente. *Toxoplasma gondii* (T) pertenece al grupo de los coccidios y tiene forma de media luna o pequeña banana en estado libre y activo. Desarrolla su actividad patógena en el interior de las células, se multiplica por fisión primaria y gemación interna, se tiñe bien con los métodos de Giemsa y Wright y tiene unas dimensiones de 4 a 7 micras de largo por 2 a 4 de ancho. Cuando la resistencia del huésped es elevada, es eliminado o forma quistes esféricos de pared gruesa, que contienen millares de T más pequeños que las formas libres.

Patogenia. La vía digestiva es la puerta de entrada única o, al menos la principal. Los T libres pueden ingresar por la orofaringe; los procedentes de formas quísticas lo hacen necesariamente por el tubo digestivo. El parásito produce *in situ* una colonización intracelular, y a continuación, por los vasos linfáticos y sanguíneos, una parasitemia que es responsable durante un período de 7 a 14 días de la fase aguda de la enfermedad. Con la producción de anticuerpos desaparece la parasitemia y son destruidos los parásitos intracelulares, pero pueden persistir en diversos órganos, acantonados en forma de quistes, característicos de la fase latente o crónica de la enfermedad. La desaparición de los T sigue un cierto orden: en primer lugar, los del bazo, hígado y pulmón, y los últimos, los de cerebro y retina. Los quistes persisten durante largo tiempo, sobre todo en las musculaturas lisa y estriada y sistema nervioso; generalmente, son inofensivos para el organismo excepto en la retina, donde pueden provocar brotes sucesivos de coriorretinitis. El T se multiplica en gran número de órganos, pero las alteraciones más importantes se evidencian en el sistema nervioso. La *patogenia* de la T congénita se explica como consecuencia de la parasitemia que se produce en el curso de la primoinfección ocasionada en la mujer gestante. Después del paso de la placenta de forma directa o a través de una lesión local, ocurre la parasitemia fetal.

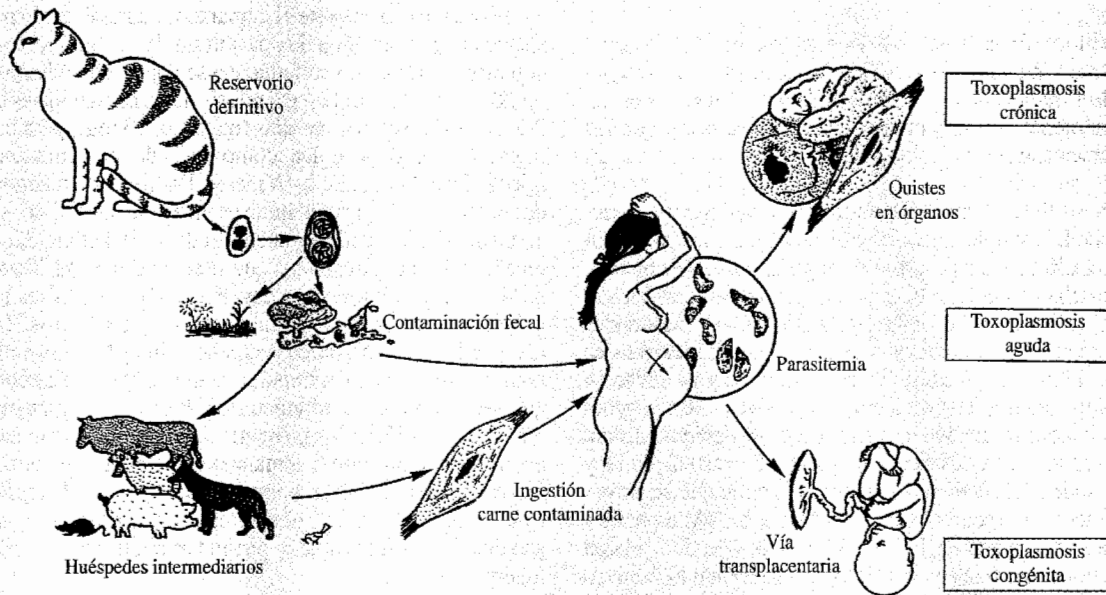


Figura 10.13.1. Aspectos principales de la epidemiología de la toxoplasmosis.

Anatomía patológica. Tanto las lesiones de la T congénita como de la adquirida se presentan prácticamente en todos los tejidos, si bien en las formas prenatales es mayor la afectación del SNC, coroides y retina. En las infecciones agudas graves se aprecian los quistes característicos en los músculos, con muy escasa reacción tisular. Otras veces serán evidentes áreas de necrosis microscópica o de mayor tamaño, sobre todo en hígado, músculos, corazón y pulmón. Estas lesiones no son características en ausencia del parásito.

SINTOMATOLOGÍA

Toxoplasmosis congénita

Ha sido ya descrita a propósito de las *infecciones del recién nacido* (véase cap. 2.24 y 2.25). Se distingue una primera fase de meningoencefalitis congénita, asociada, frecuentemente, a un cuadro de infección generalizada, y una fase tardía de secuelas con la tetra clásica de hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y alteraciones nerviosas (retraso psicomotor, convulsiones).

Toxoplasmosis adquirida

Es mucho más benigna que la T congénita, cursando, habitualmente, como enfermedad banal, sin excluir la posibilidad de formas graves.

T inaparente. Es el cuadro más frecuente que sólo se puede diagnosticar mediante la práctica de exámenes serológicos sistemáticos en niños sanos.

T febril. Cursa con fiebre prolongada de duración variable, desde pocos días a varias semanas, generalmente, con tendencia a la curación espontánea; no existe una curva febril típica, aunque en ocasiones adopta un tipo tífico. Puede acompañarse de un exantema maculopapuloso, adenomegalias, diarrea, astenia, mialgias y artralgias.

T generalizada grave. Es la forma grave de T adquirida y es con frecuencia letal en pocas semanas. Se ve especialmente en niños debilitados o sometidos a terapéutica inmunosupresora. Cursa con fiebre elevada, exantemas y afectación de múltiples vísceras, especialmente del SNC.

T ganglionar. Es frecuente y puede cursar sin fiebre; las adenopatías tienen predominio cervical, son de tamaño moderado, sin carácter infla-

matorio, no supuran y persisten durante varias semanas o meses; es un cuadro pseudomononucleósico.

T con afectación hepática. Existe una hepatitis intersticial que acompaña a formas graves de toxoplasmosis. La hepatitis simple que simula una hepatitis viral es poco frecuente. La exploración encuentra una hepatoesplenomegalia llamativa. Excepcionalmente, tanto en la forma adquirida como en la congénita, puede haber calcificaciones hepáticas residuales.

T neumónica. No es excepcional y se caracteriza por una neumonía intersticial que tiene un pronóstico benigno si se trata de una forma pura. En ocasiones adopta carácter miliar.

T neuromeningea. Poco frecuente en la T adquirida, su pronóstico es grave, especialmente cuando acompaña a las formas generalizadas. Evoluciona como una encefalitis, meningoencefalitis o encefalomielitis y, más raramente, como pseudotumor cerebral, polirradiculitis o polineuritis.

T ocular. Domina la coriorretinitis; antes de los 5 años de edad, esta lesión ocular está causada por T en el 90% de los casos.

T miocárdica. En las formas generalizadas graves son casi constantes los signos de miocarditis.

Toxoplasmosis recurrente

Puede darse en pacientes con déficit inmunitario (primitivo o secundario) y después de realizar tratamiento antiinflamatorio en una retinopatía. La clínica principal es de tipo encefalítico, aunque pueden existir síntomas en retina, músculos, corazón, o en cualquier órgano donde se rompan los quistes preexistentes.

Toxoplasmosis crónica

Se refiere a la persistencia durante años de los quistes toxoplásmicos. La más conocida es la forma ocular que cursa con coriorretinitis, que puede tener aspecto circunscrito y en este caso se atribuye a una reacción de hipersensibilidad por ruptura de un quiste, o bien adopta una forma progresiva con destrucción de la retina, debida a la multiplicación de numerosos parásitos. Cabe también la posibilidad de que quistes existentes en el corazón, cerebro y otros órganos, produzcan reacciones inflamatorias crónicas, aunque lo habitual es que los quistes permanezcan asintomáticos y sin modificaciones.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico. En la *T congénita* es posible por la tetrada característica (coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y convulsiones), pero la *T adquirida* se presta a confusión con muchas enfermedades, especialmente con la mononucleosis infecciosa y con los síndromes que cursan con fiebre prolongada.

Pruebas de laboratorio. Para el diagnóstico de *toxoplasmosis adquirida* basta, en general, la simple determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia o ELISA, que han sustituido al primitivo test de Sabin y Feldmann; son pruebas estándar o de *cribaje*, que determinan básicamente anticuerpos IgG. Los títulos inferiores a 1/500 no son valorables para el diagnóstico de infección actual y se consideran indicativos de infección antigua. Títulos iguales o superiores a 1/500 o una elevación del título al cuádruplo en dos determinaciones sucesivas indican, generalmente, infección reciente, aunque más raramente son debidos a rotura de quistes de toxoplasma en una infección crónica. En caso de duda, y especialmente cuando se trata de una *embarazada* en la que se sospecha una infección activa, se recurre a la determinación de IgM específica por inmunofluorescencia o técnica ELISA. Títulos de IgM de 1/64 con la prueba de inmunofluorescencia y de 1/256 con ELISA son indicativos de infección adquirida en los últimos 6 meses. Las máximas sensibilidad y especificidad las tiene el test IgM-ISAGA (*IgM Immunosorbent Agglutination Assay*) que evita los resultados falsamente positivos con las otras pruebas, cuando en el suero del enfermo exista factor reumatoide o anticuerpos antinucleares. Mayor especificidad corresponde a la presencia de anti-P30 IgA. También se está ensayando la determinación de IgE específica. El T puede determinarse por PCR en líquido amniótico. Para más datos del diagnóstico de T congénita véase el capítulo 2.24.

Profilaxis. Interesa especialmente en las embarazadas que carecen de anticuerpos al comienzo de la gestación. En estos casos, y siempre que se ignore el estado inmunitario de la madre, se le aconsejará que no tenga contacto con gatos y que evite la ingestión de carne, no sometida como mínimo a temperatura de 65 °C o congelada. En un sentido más amplio es aconsejable evitar el contacto de la gestante con otros animales domésticos cuya fuente de alimentación no sea conocida y llevar a cabo una higiene cuidadosa de las manos después de tocar carne o tierra.

TRATAMIENTO

Toxoplasmosis adquirida. Requieren tratamiento las formas agudas con manifestaciones clínicas, las clínicas o subclínicas en niños

inmunodeprimidos, las crónicas con coriorretinitis y todas las infecciones adquiridas durante el embarazo. La medicación más activa consiste en la combinación de una sulfamida, de preferencia sulfadiazina, con pirimetamina. La sulfadiazina se administra a la dosis de 150-200 mg/kg/día, sin pasar de 4 g; la dosis de pirimetamina es de 2 mg/kg, en 2 dosis, los dos primeros días (máximo, 50 mg), para continuar con 1 mg/kg/día, en dosis única, como dosis de mantenimiento. Este tratamiento debe durar entre 2 y 4 meses. Dado que el tratamiento es de larga duración y que la pirimetamina es un agente antifólico, se administrará al mismo tiempo ácido fólico a la dosis de 1-2 mg/día en menores de un año y 5-10 mg/día en los que superen esta edad. *Tratamiento alternativo:* menos tóxica, si no hay afectación del SNC es la espiramicina a dosis de 100 mg/kg/día, máximo 3-4 g, en 2 dosis. También tienen actividad antitoxoplásmica la clindamicina y las tetraciclinas. En el *tratamiento de la coriorretinitis* es aconsejable asociar corticoides hasta que cedan los signos inflamatorios. *Pauta en las formas graves:* combinación de sulfamidas-pirimetamina durante 3 semanas, seguidas de espiramicina durante 6 semanas; estos ciclos se continúan sin interrupción hasta completar un mínimo de 4 meses. *Toxoplasmosis adquirida durante el embarazo:* espiramicina, a dosis de 3 g/día, ya que la asociación de sulfamidas y pirimetamina tiene posibles efectos teratogénicos.

Toxoplasmosis congénita. Deben recibir tratamiento todos los RN y lactantes afectos de T congénita, si hay manifestaciones clínicas, como en la infección subclínica con datos de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría. Barcelona: Antares, 2004.
- Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA et al. Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. 17ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2004.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2004.
- Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185: 573-82.
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Enfermedades por protozoos. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2004. p. 270-7.

10.14 Tripanosomiasis

A. Mur-Sierra

Los organismos del género *Tripanosoma* son protozoos flagelados que habitan en la sangre y los tejidos de una gran variedad de vertebrados, incluyendo los pájaros, los reptiles y los mamíferos. Su ciclo vital incluye dos huéspedes. La transmisión hacia los humanos se produce mediante insectos que actúan como vectores y se desarrolla por dos mecanismos. Los tripanosomas se clasifican en dos grupos según el lugar en el que se desarrollan en el huésped vertebrado. El primer tipo de tripanosomas son los del tipo *salivaria*, que completan su ciclo en las glándulas salivales del vector y se transmiten por inoculación cuando el vec-

tor se alimenta. Este grupo incluye el *Tripanosoma brucei*, que es el causante de la tripanosomiasis africana, y su vector es la mosca *Glossina*, que lo transmite por su mordedura. El segundo tipo son los *stercolaria*, que completan su ciclo en la parte distal del tracto digestivo del vector y que se transmiten mediante las heces contaminadas de un vector artrópodo. Este grupo incluye el subgénero *schizotrypanum* y el patógeno *Tripanosoma (schizotrypanum) cruzi*, que es el que causa la tripanosomiasis americana. Su vector responsable es una chinche de la familia *triatominae*, que lo transmite al defecar.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA

La tripanosomiasis africana o "enfermedad del sueño" está causada por dos protozoos hemoflagelados extracelulares que viven en la sangre y los tejidos del huésped humano: el *Tripanosoma brucei gambiense*, responsable de la forma africana occidental o gambiense, y el *Tripanosoma brucei rhodesiense*, que causa la forma africana oriental. Normalmente la

transmisión se produce a través de la mordedura de una mosca *Glossina*, infectada, pero también se puede transmitir con el contacto directo con la probóscide del vector si recientemente ha estado en contacto con un huésped infectado. Raras veces se da una transmisión vía transplacentaria o por transfusión de sangre, pero se puede producir. Los niños se infectan raramente por el bajo riesgo de exposición pero, cuando lo hacen, las consecuencias pueden ser fulminantes, sobre todo si se afecta rápidamente el SNC. Las zonas donde se encuentra la enfermedad vienen determinadas por la distribución geográfica de sus vectores y reservorios, por lo que la transmisión está restringida a unas zonas de África (entre las latitudes 15° Norte y 20° Sur), que corresponden a las zonas de distribución de la mosca *Glossina*, también llamada *tse-tse*. La forma gambiense se desarrolla en la parte occidental del África tropical con incursiones focales hacia el este, hacia el norte del lago Victoria y hacia el Sudán. La forma *rhodesiense* se encuentra en la parte sureste de África, al norte de la Unión surafricana y, recientemente, se ha extendido a Etiopía.

Los reservorios principales son: 1) para África oriental (*Tripanosoma brucei rhodesiense*) son antílope y ciervo. 2) Para África occidental (*Tripanosoma brucei gambiense*), cerdos y perros, pero actualmente los humanos son los únicos reservorios en el África occidental y el central.

Clínica

En general el curso de la infección se produce en tres fases. La primera ocurre después de la inoculación y se caracteriza por una proliferación local. La segunda se produce cuando se dan una rápida multiplicación y diseminación de los tripanosomas por el cuerpo. Y la tercera, cuando se afectan los órganos diana especialmente los ganglios linfáticos, el corazón y el SNC. Según la subespecie infectante, las manifestaciones clínicas y su gravedad varían.

Infección por *Tripanosoma brucei gambiense*. La enfermedad sistémica es crónica, se desarrolla meses o años después de ser infectado. Puede aparecer un chancro doloroso en el lugar donde se produjo la inoculación a los 2 ó 3 días y sus síntomas más característicos son: fiebre intermitente, linfadenopatía cervical posterior (*signo de Winterbottom*) y múltiples síntomas inespecíficos como artralgias, malestar, pérdida de peso, erupción, prurito y edema. Si hay afectación del SNC, el enfermo puede llegar a desarrollar una meningoencefalitis crónica con alteraciones de la conducta, alucinaciones, cefalea, somnolencia, *delirium* y caquexia.

Infección por *Tripanosoma brucei rhodesiense*. Se manifiesta de forma aguda y generalizada, que se desarrolla días o semanas después de la inoculación del parásito. Las manifestaciones clínicas son: chancro cutáneo, fiebre alta, hepatitis, anemia, miocarditis, trombocitopenia y evidencias de coagulación intravascular diseminada. También se puede desarrollar una meningoencefalitis si se ha dejado evolucionar la enfermedad sistémica sin tratamiento durante tres semanas. Su tasa de mortalidad es muy elevada y sin tratamiento los infectados no suelen vivir más de unos meses desde que se inicia la enfermedad.

Diagnóstico

Se establece cuando se identifican tripomastigotes en alguna de las siguientes muestras: 1) sangre, 2) médula ósea, 3) líquido aspirado de un chancro o de un ganglio linfático en los estadios iniciales de la enfermedad o cuando esta adopta una forma aguda, 4) LCR cuando la enfermedad se encuentra en estadio avanzado o adopta la forma crónica. El cultivo o la inoculación en animales constituye a veces los únicos métodos diagnósticos eficientes. El estudio del LCR es crucial para la elección del tratamiento y debe practicarse con la técnica de doble centrifugación. También puede ser de utilidad la tinción de Giemsa de la capa leucocitaria mononuclear de la sangre periférica. La concentración de IgM en el LCR puede ayudar en el diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad. Suele estar elevada en la tripanosomiasis africana en estadios avanzados de la enfermedad y suele disminuir gradualmente después de un tratamiento satisfactorio. Si se produce un nuevo aumento después del tratamiento, indica una recaída.

Tratamiento

La pentamidina es el fármaco de elección para la infección por *Tripanosoma brucei gambiense* y la suramina sódica, para la infección por

Tripanosoma brucei rhodesiense cuando se trata de una infección sin afectación del SNC. Si ya existe afectación hemolinfática y del SNC el tratamiento de elección es el melarsoprol. A los pacientes con afectación del SNC se les debe controlar con un examen de LCR cada seis meses durante dos años debido al alto riesgo de recidiva.

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA (enfermedad de Chagas)

El agente causante es el *Tripanosoma (schizotrypanum) cruzi*. La enfermedad se transmite por el contacto con las heces de una chinche, de la familia de los *triatominae*, que actúa como vector. Estas chinches (llamadas vulgarmente “chinche besadora” o “chinche asesina”) se alimentan con sangre de animales o personas y, antes o después de comer, defecan encima de la piel. El momento de la inoculación se produce cuando la persona se frota la piel donde se encuentran las heces con el parásito infectado y lo arrastra hacia la herida de la picada o hacia las membranas mucosas de ojos o de la boca. Otros métodos de transmisión de la enfermedad son: congénita (tiene una incidencia del 0,7 al 2%), por transfusión sanguínea, por trasplante de órganos, por consumo del vector o de sus heces y a través de la leche materna. La enfermedad de Chagas humana se extiende desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina y Chile. Aproximadamente hay de 7 a 10 millones de personas infectadas y otros 45 millones en riesgo de ser infectados y es una causa de muerte importante en el sur de Estados Unidos.

Clínica

La enfermedad de Chagas se puede dividir clínicamente en tres fases: 1) aguda, 2) latente, 3) crónica. La *fase temprana de la enfermedad* suele ser, en la mayoría de los casos, asintomática, pero los niños tienen más probabilidades de presentar los signos clínicos que los adultos. En ciertas personas se desarrolla un nódulo rojo, conocido como *chagoma*, en el lugar de la inoculación, normalmente en los brazos o la cara. Después de un *período de incubación* de 7 a 14 días puede aparecer uno de los signos más característicos que se observa en estos pacientes, es el *signo de Romaña*, que consiste en un edema palpebral indoloro unilateral asociado a conjuntivitis y al crecimiento de los ganglios preauriculares. Este signo no se observa en todos los pacientes pero, en un habitante de una región endémica, es muy probable que se trate de un estadio inicial de la enfermedad. Unos cuantos días después empiezan a manifestarse los *síntomas agudos* con fiebre, cefalea, linfadenopatía generalizada, anorexia y malestar general. Posteriormente el enfermo puede desarrollar miocarditis aguda, hepatoesplenomegalia, vómitos, diarrea, exantemas y meningoencefalitis. Del 5 al 10% mueren por miocarditis durante la fase aguda y la meningoencefalitis a menudo es la causante de la muerte de los lactantes. La fase aguda suele durar de uno a tres meses y da paso a la *fase asintomática*, en la cual la enfermedad puede permanecer en estado latente durante 10 ó 40 años o incluso más. Del 20 al 30% de los casos llegan a desarrollar *secuelas* importantes. Las más relevantes son la miocardiopatía chagásica y la insuficiencia cardíaca. Otras complicaciones son el megaesófago y el megacolon, que se producen por la destrucción de las células ganglionares del plexo mientérico, pero son menos frecuentes.

La *enfermedad congénita aguda* se presenta con bajo peso al nacer, ictericia, anemia, hepatoesplenomegalia, petequias, edema y convulsiones. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el grupo de infecciones de transmisión materno-fetal.

Diagnóstico

Se basa en la identificación del parásito en sangre periférica o tejidos mediante la tinción de Giemsa o en una preparación en fresco directa. Durante la fase aguda o durante un brote agudo en la fase crónica es cuando la parasitemia en sangre es mayor y en la fase aguda también puede hallarse en el LCR, incluso sin signos neurológicos clínicos evidentes. Durante la fase crónica, en la que el nivel de parasitemia es muy bajo, la demostración del parásito requiere métodos de cultivo especiales o xenodiagnóstico. También pueden servir de ayuda al diagnóstico la biopsia hepática, la aspiración de MO o la punción esplénica. Las técnicas serológicas comprenden la hemaglutinación indirecta, la inmunofluorescencia indirecta y ELISA.

Tratamiento

En la fase aguda de la enfermedad es el benznidazol o el nifurtimox. En algunos países de América Latina se realiza el tratamiento de los niños durante la fase latente, si bien aún no se ha demostrado su eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.

- Castro C, Prata A, Macedo V. The influence of the parasitemia on the evolution of the chronic Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38: 1-6.
- Chappuis F, Loutan L, Simarro P et al. Options for field diagnosis of human african trypanosomiasis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 133-46.
- Gurgel-Gonçalves R, Ramalho ED, Duarte MA et al. Enzootic transmission of Trypanosoma cruzi and T. rangeli in the Federal District of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 323-30.
- Gerrant RL et al. Tropical infectious diseases. Principles, pathogens and practice. Nueva York: Churchill-Livingstone, 1999.
- Kumate J. Infectious diseases in the 21st century. *Arch Med Res* 1997; 28: 155-61.

10.15 Patología tropical

O. Vall, O. García-Algar, H. Mendoza

En los países considerados paradisíacos por su clima tropical y bellezas de todo tipo, también existen riesgos sanitarios, con una serie de afecciones que tienen en estas áreas geográficas especial prevalencia o mayor gravedad. Los traslados ahora frecuentes de población y los viajes confieren un interés, cada vez más general, a este capítulo. Su conocimiento interesa, ante todo, a los que desarrollan su actividad sanitaria en estos países, pero igualmente debe estar informado todo pediatra. El término *patología tropical*, aplicado a las enfermedades que predominan en las áreas geográficas tropicales, se presta a confusión, porque casi todas estas afecciones pueden detectarse esporádicamente en otras zonas y, además, en los trópicos se puede ver la mayor parte de la patología propia de las regiones más frías. En su acepción más amplia, el término patología tropical se refiere a las enfermedades que se observan en los trópicos de manera exclusiva o casi exclusiva, pero también comprende los procesos patológicos que, teniendo incidencia parecida en todas las áreas geográficas, presentan en estos países unas características peculiares. En patología tropical pediátrica destacan unos índices de mortalidad altos. En la mayor parte de África y de Asia meridional la mortalidad en el curso del primer año de vida se sitúa alrededor de 100 por 1.000 nacidos vivos, hasta 20 veces por encima de las conocidas en los países desarrollados. Las diferencias son todavía mayores cuando se tiene en cuenta la mortalidad global hasta los 5 años de edad. Las causas fundamentales de esta mortalidad son la malnutrición y la frecuencia y gravedad de las enfermedades infecciosas y parasitarias. La patología nutricional, ha sido suficientemente estudiada en otros capítulos. El problema de las enfermedades infecciosas y parasitarias tropicales se aborda en especial aquí, aunque también hay referencias en otros capítulos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INFECCIONES PEDIÁTRICAS TROPICALES

Dentro de la diversidad etiopatogénica, las infecciones tropicales tienen algunas características comunes.

Factores epidemiológicos. Destaca la posible falta de buenas condiciones de higiene, lo cual condiciona una contaminación del ambiente, de los alimentos y de la propia población. La mayor parte de las diarreas infantiles, así como muchas parasitosis, se deben al contagio fecal-oral. La contaminación de los alimentos viene facilitada por la abundancia de insectos, por la ausencia de higiene de las manos y, sobre todo, por la falta de agua potable. Las GEA tienen una gravedad mayor, repercutiendo sobre la nutrición para cerrar el círculo vicioso de infección-malnutrición. Las elevadas tasas de infección neonatal guardan relación con la ausencia de medidas higiénicas en el parto. Las infecciones respiratorias,

incluyendo la tuberculosis, se propagan con facilidad por las condiciones de las viviendas (hacinamiento, escasa o nula ventilación).

Características clínicas. Es frecuente que las infecciones pediátricas habituales muestren peculiaridades. Una *malnutrición* evidente o larvada determina la mayor gravedad, como ocurre en las enteritis, infecciones de vías respiratorias bajas, sarampión, tos ferina y tuberculosis. En cambio, la *infección muy precoz*, cuando aún existe alguna inmunidad pasiva de origen materno, sería causa de menor gravedad y frecuencia en algunas, como la difteria y poliomielitis, en ausencia de vacunación. La intensificación de las campañas de inmunización está cambiando este panorama. El *poliparasitismo intestinal* ocasiona cuadros clínicos abigarrados con alergenización y trastornos enzimáticos secundarios. El paludismo crónico, la anemia de células falciformes y otras enfermedades crónicas presentan, asimismo, peculiaridades. Como ilustración de la distinta expresión sintomatológica pueden utilizarse dos afecciones tan diversas como la piomiositis y la enteropatía tropical. La *piomiositis tropical* es una infección muscular de origen estafilocócico. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con otras miositis, sobre todo el cuadro de miositis estafilocócica generalizada no supurada con rabdomiólisis. Con los términos de *esprúe* y *enteropatía tropical* se suele designar un cuadro celiaquiforme grave propio de algunas áreas definidas del Caribe y otras zonas tropicales. Junto a la diarrea crónica con esteatorrea, hay un síndrome grave de desnutrición y de malabsorción, demostrando la biopsia peroral una alteración intensa y difusa de la mucosa. La más probable es una etiología multifactorial con predominio de la agresión bacteriana y parasitaria y sus consecuencias enzimáticas (lactosa) e inmunológicas (alergia). En cambio, en estas áreas geográficas es más rara la celiaquía genuina por intolerancia al gluten. El esprúe tropical predomina en adultos, y algunos clínicos lo distinguen de un proceso similar más frecuente en niños y de menor gravedad: la *enteropatía tropical*. En ella el estado general es bueno, no hay desnutrición evidente y la malabsorción es demostrada únicamente por algunas pruebas.

Métodos especiales de profilaxis. La primera medida de sanidad pública es lograr instalaciones de agua potable y, paralelamente, solucionar el problema de las aguas residuales, mejorar las condiciones de habitabilidad de las viviendas; responsabilizar a los pediatras y médicos de la educación sanitaria, especialmente de las madres lactantes y de los niños escolarizados; lucha contra los reservorios de gérmenes patógenos e insectos vectores, quimioprofilaxis antipalúdica y diversas medidas concretas de profilaxis específica frente a otras infecciones y parasitosis. Destaca el importante capítulo de las *inmunizaciones*, cuyo programa será realista: reducir al mínimo el número de visitas médicas, aproximar en lo posible el centro de vacunación al lugar donde reside el niño, adelantar al máximo la edad de vacunación, incluso al RN, inmunizar frente a las enfermedades causantes de más altas tasas de morbilidad y mortalidad. Un programa recomendado para los países tropicales se expone en el Cuadro 10.15.1 en tanto no puedan implantarse los calendarios vacunales preconizados en los países desarrollados.

Aspectos especiales de la terapéutica. En el campo de la quimio y antibioticoterapia de las infecciones, se ha de tener en cuenta: 1) siempre que sea posible, el tratamiento será ambulatorio, en cuanto la escasez de

Cuadro 10.15.1. Programa de vacunaciones precoz y acelerado, para países tropicales*

2 meses	DTP. Polio oral trivalente
3 meses**	DTP. Polio oral trivalente
4 meses	DTP. Polio oral trivalente
12 meses	DTP. Polio oral trivalente. Sarampión. En zonas endémicas: fiebre amarilla

* Dar preferencia, cuando sea factible, al calendario vacunal habitual.

** Cuando existan dificultades se puede suprimir.

camas obliga a reservar el ingreso hospitalario para los casos más graves; 2) la vía farmacológica de elección es la oral; 3) se dará preferencia a los fármacos básicos (con pocas resistencias) y fácilmente asequibles para los padres; 4) son aconsejables los tratamientos cortos; 5) el médico deberá familiarizar a personas poco calificadas en el manejo de los antibióticos y quimioterápicos de mayor utilidad; 6) puede asociarse la terapéutica científica actual a los recursos de la medicina tradicional en áreas en que tenga fuerte arraigo, utilizando, por ejemplo, infusiones de hierbas medicinales como vehículo para tomar un jarabe o unos comprimidos. Para las enfermedades tropicales asistidas en países desarrollados son cada vez más frecuentes en los hospitales las unidades de medicina o pediatría tropical.

INFECCIONES VIRALES

Se revisan de manera resumida las principales enfermedades de etiología viral con predominio en los países tropicales y subtropicales, aunque algunas de ellas se extienden a otros ámbitos geográficos. Todas ellas tienen como característica común la frecuente aparición de un síndrome hemorrágico (*fiebres hemorrágicas*).

Fiebre amarilla

Es una infección producida por arbovirus. El vector es el mosquito del género *Aedes*, sobre todo por *A. aegypti* y, en América, del género *Haemagogus*. El reservorio es el propio mosquito, donde el virus se multiplica, transmitiéndose a la descendencia por vía transovárica. La lucha contra los mosquitos y la vacunación han hecho descender notablemente la frecuencia de la enfermedad, pero siguen persistiendo casos esporádicos y brotes epidémicos aislados. La incidencia es semejante en adultos y niños, pero en éstos son más frecuentes las formas leves o inaparentes, con simple viraje serológico.

Cuadro clínico clásico. Es de comienzo muy agudo, con grave afectación del estado general, fiebre elevada, mialgias y, frecuentemente, vómitos y diarrea. Hacia el cuarto día se produce una mejoría relativa pero, uno o dos días más tarde, sobreviene una agravación con aparición de *ictericia*, un cuadro nefrítico (proteinuria, hematuria), hemorragias (cutáneas, digestivas) y signos de afectación neurológica. En los casos fatales se asocia miocarditis que, con las hemorragias, produce el *exitus*. Si la evolución es favorable, se inicia la mejoría al final de la segunda semana y se alcanza la curación sin secuelas.

Formas abortivas. Cuadro pseudogripal de evolución favorable, siendo la forma más frecuente de la enfermedad en la infancia. La letalidad global de la fiebre amarilla, incluidas todas las edades, se sitúa entre el 20 y el 30%.

Diagnóstico. Determinación de anticuerpos específicos IgM por técnica ELISA.

Tratamiento. Sintomático (deshidratación, hipoglucemia, fiebre); la exanguinotransfusión y la diálisis peritoneal mejoran los resultados.

Profilaxis vacunal. Es muy eficaz y la protección que confiere dura más de 10 años. Por el riesgo de provocar encefalitis se desaconseja, en general, la vacunación de los niños menores de un año (véase cap. 5.4).

Dengue

Infección producida por flavivirus (virus *Dengue*, 4 tipos); está muy difundida en zonas tropicales de América, África, sudeste asiático y Oceanía, y ocasionalmente se detecta en zonas templadas. El huésped habitual es el hombre enfermo y el contagio interhumano se efectúa por picadura de mosquitos, generalmente, del género *Aedes*.

Incubación. De 5 a 8 días.

Cuadro clínico. Inicio brusco con hiperpirexia, cefalea, fotofobia, trastornos digestivos e intensos dolores osteoarticulares. A menudo, exantema rubeoliforme. Con menor frecuencia se observa el llamado *dengue hemorrágico*: asocia púrpura, hemorragias mucosas y tendencia al *choque*. Con excepción de esta forma, la evolución es favorable, produciéndose la remisión después de 8 a 10 días de la enfermedad. En el niño pequeño el cuadro no es tan aparatoso, a veces se limita a un síndrome febril sin otras manifestaciones o se trata de una forma asintomática, con simple conversión serológica.

Diagnóstico. Inhibición de la hemaglutinación y fijación del complemento.

Tratamiento. Sintomático (fiebre, deshidratación). Evitar ácido acetilsalicílico por el peligro de hemorragias.

Profilaxis. Lucha contra los mosquitos vectores. Vacuna en experimentación.

Fiebre de Lassa

Es una grave infección viral (virus *Lassa*) descrita por vez primera en países africanos. El reservorio es una rata del género *Mastomys* y el contagio humano se produce por la orina del roedor o por contacto estrecho con un enfermo. La letalidad global es elevada, pero en los niños son frecuentes las formas abortivas o inaparentes, que confieren inmunidad duradera.

Cuadro clínico. Fiebre, amigdalitis pultácea, mialgias intensas y marcada proteinuria. La muerte sobreviene por la aparición de un síndrome hemorrágico con choque hipovolémico, por miocarditis o por insuficiencia renal.

Terapéutica. Ribavirina intravenosa. Cuidados sintomáticos.

Enfermedad de los virus Marburg y Ébola

La *enfermedad de Marburg* se conoce desde 1967, en que se infectaron simultáneamente 25 empleados de un laboratorio de Marburg, Frankfurt y Belgrado, cuando manipulaban un mismo lote de monos importados de Uganda (macaco verde). En 1976 se describió en varios países africanos la *enfermedad de Ébola*, que afectó de forma epidémica a cientos de casos, muchos de ellos, niños.

Sintomatología. En las dos enfermedades es semejante. La letalidad de ambas es muy elevada (30 al 80%) y se supone que están producidas por virus parecidos (virus *Marburg*, virus *Ébola*). Después de un período de incubación de 4 a 9 días, se inicia, de manera brusca, con hiperpirexia, mialgias, cefaleas, vómitos, diarrea mucosanguinolenta y un exantema maculopapuloso o vesiculopustuloso que aparece de 5 a 7 días después del comienzo de la enfermedad. Las formas graves cursan con signos encefalíticos, insuficiencias renal y hepática aguda, hemorragias por CID.

Tratamiento. Sintomático.

Profilaxis. Aislamiento riguroso de los enfermos y máximas medidas de higiene por parte del personal asistencial.

Fiebres hemorrágicas argentina y boliviana

Si bien por su ámbito geográfico no encajan plenamente en el concepto de enfermedades tropicales, se estudian entre ellas por su semejanza con otras fiebres hemorrágicas virales de localización tropical. Los agentes etiológicos son *adenovirus*: virus *Machupo* para la fiebre hemorrágica boliviana y virus *Junin* para la fiebre hemorrágica argentina. Ambas enfermedades son poco diferenciables.

Clínica. Fiebre elevada de 5 a 8 días de duración, mialgias, dolores abdominales, exantema bucal petequeal, exantema petequeal de predominio en el tronco y hemorragias digestivas o de otra localización. El estado toxiinfeccioso es llamativo y con frecuencia existen manifestaciones de choque o un cuadro neurológico grave con síntomas encefalíticos. La mortalidad en algunas epidemias llega al 30%.

Tratamiento. Sintomático y se dirigirá, sobre todo, a la prevención o curación del choque. Existe una vacuna eficaz para la fiebre hemorrágica argentina.

Otras fiebres hemorrágicas (Cuadro 10.15.2). Deben ser citadas: la fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo (virus *Congo*), la fiebre hemorrágica de Omsk (virus *Omsk*), la fiebre del llamado valle del Rift (virus

Cuadro 10.15.2. Fiebres hemorrágicas tropicales por virus. Mecanismo de transmisión

Artrópodos	Contacto directo	Mosquitos	Garrapatas	Tejidos y sangre de animales	Excrementos de roedores	Sangre y secreciones humanas
Fiebre amarilla		+				
Dengue		+				
Fiebre de Lassa				+	+	+
Fiebres hemorrágicas argentina y boliviana				+	+	±
Enfermedad de los virus Marburg y Ébola				+	+	+
Fiebre del Valle del Rift		+		+		
Fiebre hemorrágica de Crimea y Congo			+			+
Enfermedad del bosque de Kyasanur			+		+	
Fiebre hemorrágica de Omsk			+	+		
Fiebre hemorrágica con síndrome renal					+	

del valle del Rift), la fiebre hemorrágica con síndrome renal (virus *Hantaan*) y la fiebre hemorrágica de los bosques de Kyasanur, limitada a la India (virus *Kyasanur-forest*).

INFECCIONES BACTERIANAS

Algunas, como la bartonelosis o enfermedad de Carrión y las treponematoses no venéreas, están localizadas en áreas restringidas de los trópicos y, gracias a una eficaz antibioterapia, tienden a la extinción. Otras, como el cólera o la peste, ocasionaron en tiempos pretéritos grandes epidemias, incluso en países templados y fríos, pero hoy están limitadas, de manera casi exclusiva, a países tropicales y subtropicales, si bien en otras latitudes se detectan esporádicamente casos aislados o pequeñas epidemias, lo que obliga a mantener una vigilancia epidemiológica. La lepra, antes existente en todo el mundo, tiende a reducirse cada vez más a las regiones tropicales, pero todavía persiste (véase cap. 8.4).

Cólera

Infección ocasionada por un bacilo gramnegativo, el *Vibrio cholerae*; se caracteriza por una intensa diarrea aguda que, en todas las edades, aboca rápidamente a una grave deshidratación. Persisten algunas áreas endémicas, especialmente en la India y Bangladesh, pero, favorecidos por la rapidez de las comunicaciones aéreas, se han detectado focos epidémicos aislados en varios países europeos y de América del Sur. Se distinguen dos tipos de vibrión colérico, el clásico, descubierto por Koch, y la variante El-Torr, de características muy semejantes. Ambos poseen dos antígenos somáticos idénticos llamados Ogawa e Inaba. El cólera en zonas endémicas es más frecuente en niños porque los adultos adquieren inmunidad durante la infancia, siendo sorprendente que, en cualquier situación epidemiológica, los niños menores de un año pasan con frecuencia la infección de forma asintomática. Predomina en las épocas calurosas. La inmunidad que confiere es firme y de duración indefinida.

Patogenia. Constituye el ejemplo más típico de las diarreas infecciosas de mecanismo toxicogénico. La gravedad de la enfermedad se debe a las consecuencias de la diarrea: deshidratación, desequilibrio electrolítico e hipovolemia.

Clínica. Se inicia con un breve episodio de vómitos, seguidos de una diarrea acuosa, sin sangre y con grumos de moco que dan el típico aspecto de "agua de arroz". Al cabo de pocas horas (más rápidamente en los niños pequeños) se establece la deshidratación, generalmente isotónica. En esta fase los niños están febriles, tienden al coma y pueden tener convulsiones. En ausencia de tratamiento adecuado aparecerá acidosis metabólica, hiponatremia, hipokaliemia con sus típicas alteraciones de ECG, ileo paralítico e insuficiencia renal terminal. En condiciones desfavorables y en ausencia de tratamiento correcto, se cita una mortalidad del 50%.

Tratamiento. Se basa en una rehidratación precoz y correcta. En las fases iniciales y con gravedad media se puede hacer por VO (solución OMS). En las deshidrataciones avanzadas y en caso de acidosis grave,

es preferible iniciar el tratamiento por vía EV (véase cap. 12.2). Varios *antibióticos* han demostrado su eficacia; se aconsejan especialmente las tetraciclinas o el ciprofloxacino en niños mayores y el cotrimoxazol, en los menores de 8 años, durante 3-4 días. También es eficaz el cloranfenicol, estando contraindicados los fármacos inhibidores de la motilidad intestinal.

Profilaxis. *Medidas sanitarias* generales rigurosas: aislamiento de los enfermos, desinfección del agua, control sanitario de los alimentos. Se evitará la bebida de agua que no haya sido hervida o clorada y la ingestión de alimentos potencialmente transmisores, como la piel de las frutas y las verduras crudas. *Vacunas anticoléricas:* tienen una eficacia limitada (véase cap. 5.4). Es aconsejable practicar *quimioprofilaxis* en familiares y personas de alto riesgo con sulfamidas y, en niños mayores, tetraciclinas.

Peste

Es una de las antiguas grandes plagas de la humanidad (en inglés: *plague*). Persisten focos endémicos localizados sobre todo en Asia Central y en algunas zonas de África. Casos esporádicos se detectan todavía en diversas áreas del continente americano. Ahora forma parte de los posibles agentes de bioterrorismo. El agente productor fue separado del género *Pasteurella* y se incluye entre las yersinias como *Yersinia pestis* (véase cap. 8.12). La transmisión rata-rata y rata-hombre se efectúa por la picadura de pulgas que constituyen el insecto vector. Menos veces el niño se puede infectar por contacto directo con ratas o por contacto interhumano en caso de peste pulmonar. Después de atravesar la barrera cutánea por picadura de una pulga infectada, *Y. pestis* llega a los ganglios linfáticos regionales, donde provoca una intensa linfadenitis. Una vez vencida la barrera linfática, se disemina rápidamente a todo el organismo.

Sintomatología. Tras el período de incubación, que dura de 2 a 8 días, hay manifestaciones prodrómicas banales e inespecíficas de uno o dos días de duración. A continuación, de manera brusca, se instaura un cuadro hiperagudo de fiebre elevada, somnolencia, vómitos, diarrea y tendencia al choque. En la *peste bubónica*, que representa el 80-90% de los casos, se produce una llamativa adenitis supurada. Muchas veces, de la fase ganglionar se pasa rápidamente a la fase septicémica, que puede ser de evolución mortal en horas o días. En las formas septicémicas primarias el niño muere con un cuadro hiperagudo de sepsis, antes de que sea apreciable la adenitis. La forma pulmonar o *peste pulmonar*, la más grave de todas, se caracteriza por tos, taquipnea, esputo purulento, a veces hemoptoico, y por imágenes de condensación pulmonar de aspecto neumónico o bronconeumónico. La meningitis supurada suele surgir como complicación de la adenitis. Es más frecuente en niños. El pronóstico es muy malo en ausencia de tratamiento.

Diagnóstico. El diagnóstico de seguridad requiere la demostración del microorganismo a partir del pus obtenido por punción de un ganglio infectado o por hemocultivo. De los tests serológicos, el más útil es la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia.

Cuadro 10.15.3. Principales parásitos tropicales

Parásito	Áreas donde predomina	Enfermedad
Nematodos		
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Cuenca mediterránea India	Anquilostomiasis
<i>Necator americanus</i>	África Central Sur de EE.UU.	Anquilostomiasis
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Todo el Trópico	Estrongiloidiasis
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Todo el Trópico	Filariasis linfática
<i>Loa loa</i>	África Ecuatorial	Loasis
<i>Onchocerca volvulus</i>	África Ecuatorial América Central	Oncocercosis
<i>Dracunculus medinensis</i>	África Ecuatorial Sudeste asiático	Dracunculosis (gusano de Guinea, dracontiasis)
Trematodos		
<i>Schistosoma haematobium</i>	Delta del Nilo	Esquistosomiasis (Bilharziosis)
<i>Schistosoma mansoni</i>	África Ecuatorial	
<i>Schistosoma japonicum</i>	Extremo Oriente	
<i>Fasciola hepatica</i>	Todo el mundo	Fasciolosis
<i>Opisthorchis felinus</i>	Sudeste asiático	Opistorquiasis
<i>Clonorchis sinensis</i>	Sur de China	Clonorquiasis
<i>Paragonimus westermanii</i>	Sudeste asiático	Paragonimiasis (distomatosis pulmonar)

} Filariasis

} Distomatosis hepática

Tratamiento. El mejor antibiótico frente a la *Y. pestis* es la estreptomicina a dosis de 30 mg/kg/día, repartida en 2 dosis, por vía IM, durante 8 a 10 días. Se aconseja cloranfenicol para tratar las meningitis y sepsis. También son eficaces las sulfamidas, el cotrimoxazol, la kanamicina y las tetraciclinas.

Profilaxis. Se basa en la lucha contra ratas y pulgas en las áreas endémicas. Los enfermos serán rigurosamente aislados. Se dispone de una vacuna eficaz para personas de alto riesgo. La quimioprofilaxis con sulfamidas es aconsejable en las personas que cuidan al enfermo o que hayan estado en contacto con él.

Bartonelosis

Las infecciones por *Bartonellas* se presentan en el capítulo 8.10. Así como en los países industrializados interesa ante todo la enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), en la patología tropical destaca la enfermedad de Carrión (*Bartonella bacilliformis*). El mismo microorganismo produce la fiebre Oroya y la verruga peruana, que suele seguir a la anterior en su evolución clínica. Estas tres entidades se conocen como bartonelosis, en sentido estricto.

Treponematosis no venéreas

Comprenden la sífilis endémica no venérea (Bejel), la pinta (*Treponema carateum*) y el pian o frambesia, producida por el *Treponema pertenue*. Para más datos, véase el capítulo 9.5.

PROTOZOOSIS

En este apartado se incluyen infecciones tan importantes y genuinas en las zonas consideradas como las tripanosomiasis, amebiasis, toxoplasmosis, kala-azar y paludismo. Todas corresponden con el concepto de patología tropical, pero su importancia general hace que se las revise aparte en los capítulos 10.11, 10.12, 10.13 y 10.14.

PARASITOSIS

Los principales parásitos que ocasionan patología humana son gusanos de 3 grupos: *Nematodos*, *Cestodos* y *Trematodos*. Los *Nematodos* son gusanos redondos que causan muchas parasitosis intestinales. Algunas, como la oxiuriasis, ascariidiasis, tricuriasis, toxocariasis y triquinosis están difundidas por todo el mundo y serán estudiadas en otro capítulo

(véase cap. 15.32). Aquí se estudian otras *nematodosis* (anquilostomiasis, estrongiloidiasis y diversas filariasis), por ser de presentación predominante o casi exclusiva en áreas tropicales. Los *Cestodos* patógenos están representados por las diversas tenias. Las teniasis, como todas las enfermedades parasitarias, tienen frecuencia máxima en las zonas tropicales, pero son también muy frecuentes en zonas templadas y, por ello, serán estudiadas en el capítulo de parasitosis intestinales. Los *Trematodos* tienen importancia en patología tropical por ocasionar tres grupos de enfermedades: esquistosomiasis, distomatosis hepática y paragonimiasis, que son frecuentes en los trópicos y excepcionales en otras áreas del globo. En el Cuadro 10.15.3 se citan los parásitos que se incluyen en el presente capítulo.

Anquilostomiasis

La ocasionan varios tipos de nematelmintos, en especial *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. El contagio se verifica por contacto de la piel del niño con suelos o terrenos húmedos en los que existan larvas del parásito, las cuales penetran a través de la piel intacta y, por el torrente circulatorio, llegan a los pulmones, en ellos maduran, pasan luego a los bronquios y tráquea y son deglutidos para fijarse en la mucosa del duodeno o parte inicial del yeyuno. Las larvas de *A. duodenale* son también contagiosas si son deglutidas directamente sin pasar por la piel y los pulmones, mientras que las larvas de *N. americanus* han de seguir forzosamente la vía descrita.

Clínica. Al atravesar la piel, generalmente la de los pies, las larvas producen una erupción papulovesiculosa, pruriginosa, que puede pasar inadvertida. Otras veces, las manifestaciones cutáneas son muy intensas y provocan un típico cuadro de *larva migrans cutánea* (en especial por *A. braziliense*): las larvas progresan bajo la piel a través de un túnel serpiginoso, produciendo al tacto una crepitación característica. Cuando los parásitos se han fijado en el intestino los síntomas más llamativos son: anemia ferropénica crónica por pérdida constante de sangre oculta en heces, debida a las ulceraciones que los anquilostomas provocan en la mucosa intestinal, malnutrición, diarrea intermitente y dolor abdominal. El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico, la eosinofilia y la sangre oculta en heces. La seguridad viene dada por el hallazgo coprológico de huevos de parásito.

Tratamiento. El etiológico se efectúa con antihelmínticos benzimidazoles: *mebendazol* a la dosis de 100 mg, dos veces al día durante tres días; *albendazol* en dosis única de 400 mg en niños mayores de 2 años. También es eficaz el *pamoato de pirantel* a la dosis de 10 mg/kg una vez al día, durante 3 días.

Estrongiloidiasis

Infestación producida por el *Strongyloides stercoralis*, es frecuente en regiones tropicales húmedas, pero puede verse en zonas más frías. La hembra adulta vive en el interior de la mucosa del duodeno y en ella pone los huevos. Las larvas cruzan la mucosa intestinal y son eliminadas por las heces. Como ocurre en la anquilostomiasis, el niño adquiere las larvas por contacto directo de su piel con la tierra húmeda que las contiene; también se autoinfesta por las propias larvas que elimina por las heces y que pueden volver a penetrar por la mucosa anal o la piel de la región perineal. Desde la piel pasan las larvas al torrente circulatorio y pulmones, donde maduran; el gusano adulto pasa a vías aéreas y tubo digestivo, penetra la mucosa duodenal y cierra así su ciclo vital.

Manifestaciones clínicas. Las más características son ocasionadas por las larvas, que, al penetrar la piel, producen unas máculas, pápulas y vesículas pruriginosas parecidas a las de la anquilostomiasis; estos síntomas o el cuadro de *larva migrans* cutánea constituyen a veces las únicas manifestaciones patológicas. La localización intestinal provoca dolor abdominal y diarrea crónica, cuando la infestación es importante. En los niños pequeños se asocia con frecuencia a malnutrición grave.

Diagnóstico. La investigación parasitológica detecta las larvas en las heces y en el jugo duodenal. Es frecuente una marcada eosinofilia.

Tratamiento. De preferencia *ivermectina* (200 µg/kg/día, 24-48 horas) y, como alternativa, tiabendazol, a la dosis de 25 a 50 mg/kg/día durante 5 días. Para el tratamiento de las lesiones cutáneas es útil su aplicación en forma de loción o crema.

Filariasis

Las filarias constituyen una familia de gusanos de muy pequeño diámetro y de variable longitud (2 a 80 cm) que se desarrollan en los vasos sanguíneos y linfáticos o en el interior de tejidos humanos, causando una abigarrada patología. Se transmiten de hombre a hombre por picadura de un insecto, en general, moscas o mosquitos. Al picar a una persona infestada el insecto vector adquiere microfilarias circulantes; se desarrollan en el interior del insecto y se convierten en pocos días en larvas infestantes de filaria. Cuando posteriormente el insecto pica a un niño sano le transmite las larvas, que se desarrollan, provocan la enfermedad y generan nuevas microfilarias, circulantes por la sangre, que cierran así el ciclo vital del parásito.

Eosinofilia pulmonar tropical

Síndrome más frecuente en el sur del Pacífico y sudeste asiático, es debido a la afectación de adultos jóvenes, adolescentes y, a veces, niños por microfilarias a nivel del pulmón y ganglios linfáticos. La denominación está justificada por la sintomatología respiratoria: crisis de disnea, fiebre y, sobre todo, tos paroxística, junto con intensa eosinofilia en el hemograma.

Diagnóstico. Títulos elevados de anticuerpos antimicrofilarias (filariasis malaya y *brancrofti*). Títulos elevados de IgE.

Filariasis linfática

Es producida por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*. El agente vector son diversos géneros de mosquitos. La filaria adulta mide de 8 a 10 cm de longitud y permanece alojada en el interior de los vasos linfáticos, sobre todo los correspondientes a las extremidades inferiores y al área genital. Las microfilarias, procedentes del gusano hembra, circulan por la sangre en gran cantidad, tienen un tamaño de 200 a 300 micras y no provocan patología por sí mismas, pero pasan al mosquito y perpetúan el ciclo. Las larvas inoculadas por el mosquito penetran en seguida en los vasos linfáticos donde crecen lentamente hasta alcanzar tamaño adulto después de varios meses.

Clínica. Se producen adenopatías generalizadas de predominio inguinal y frecuentes brotes de linfangitis en los que la extremidad inferior aparece tumefacta con un edema duro y doloroso. La filariasis crónica u obstructiva necesita años para desarrollarse y se observa en niños mayores: hidrocele, a veces ascitis quillosa o quilotorax, gran tumefacción de las extremidades inferiores y genitales externos que, en su forma extrema de elefantiasis es, actualmente, excepcional.

Diagnóstico. Visualización de microfilarias en sangre periférica.

Profilaxis. Lucha contra los mosquitos y protección frente a su picadura.

Tratamiento. Dietilcarbamazina, muy activa frente a las microfilarias y menos frente al gusano adulto. Se administra a la dosis de 2 mg/kg 3 veces al día, después de las comidas, durante 15 días. Para conseguir la total curación es preciso repetir la medicación todos los meses durante un año. Parece que una sola dosis de *ivermectina* (20-200 µg/kg) sería suficiente para combatir la microfilaremia, pero no el parásito adulto.

Loasis

Producida por la filaria *Loa-loa*, se transmite por picadura de moscas del género *Chrysops* y está limitada al África Ecuatorial. El gusano adulto se localiza en el tejido celular subcutáneo, donde produce nódulos dolorosos (contienen el parásito), prurito y tumefacción dolorosa (*edema de Calabar*). A veces se puede observar la migración del gusano por debajo de la conjuntiva bulbar del ojo con producción de conjuntivitis y molestias oculares de breve duración.

Diagnóstico. Eosinofilia intensa, demostración de microfilarias en sangre periférica o visualización del gusano adulto (piel, subconjuntival).

Tratamiento. Como en la filariasis linfática.

Oncocercosis

Está producida por la filaria *Onchocerca volvulus* y se transmite por moscas del género *Simulium*.

Manifestaciones clínicas. Las primeras se sitúan en la piel donde se localizan los parásitos, con engrosamiento, despigmentación, intenso prurito y frecuentes infecciones secundarias. Posteriormente, aparecen nódulos subcutáneos de 0,5 a 2 cm de diámetro, habitualmente en número de 3 a 6, que pueden localizarse en cualquier región. La afectación ocular se manifiesta inicialmente por fotofobia y sensación de cuerpo extraño; posteriormente, ocurre una iritis que aboca a engrosamiento del iris y formación de sinequias con el cristalino, con pérdida progresiva de la visión hasta llegar a la ceguera.

Diagnóstico. Demostración de las microfilarias en un pequeño fragmento de piel en el interior del ojo, con la lámpara de hendidura.

Tratamiento. Dietilcarbamazina, pero son frecuentes las reacciones sistémicas a la medicación y además existe el riesgo de que se agraven las lesiones oculares. Alternativa es la *ivermectina* (dosis única oral de 150 µg/kg para niños de más de 15 kg de peso). Puede repetirse si hay lesiones cutáneas u oculares, pero no en la afectación del SNC. La extirpación quirúrgica de los nódulos cutáneos permite eliminar una considerable cantidad de filarias.

Dracunculosis

Originada por la *Dracunculus medinensis*, se caracteriza por la migración subcutánea del gusano adulto y por un mecanismo de transmisión distinto del citado en otras filariasis: la filaria hembra parasita el tejido subcutáneo del hombre, depositando las larvas a través de una pequeña úlcera en el exterior; éstas pasan al agua de ríos o pozos y son ingeridas por unos pequeños crustáceos del género *Cyclops*, en cuyo interior se desarrollan, transformándose en larvas infestantes; finalmente, el niño las adquiere al beber agua contaminada; las larvas atraviesan la pared intestinal y llegan al espacio retroperitoneal donde maduran lentamente. Al cabo de meses las hembras inician la migración hacia el tejido celular subcutáneo donde permanecen y eliminan nuevas larvas al exterior, iniciando un nuevo ciclo.

Manifestaciones clínicas. Corresponden a una alergia cutánea intensa, con urticaria, eritema, prurito, edema periorbitario y eosinofilia moderada. Después de varias semanas la enfermedad acaba espontáneamente por eliminación del parásito a través de la piel o por su muerte y calcificación en el tejido subcutáneo.

Diagnóstico. Detección del parásito o de sus larvas a nivel de la úlcera o la visualización directa a través de la piel. Radiográficamente es posible, en ocasiones, la detección de gusanos calcificados.

Profilaxis. Evitar aguas de potabilidad dudosa o procediendo a su ebullición o cloración.

Tratamiento. Mebendazol o niridazol, siendo el metronidazol, menos eficaz, un fármaco alternativo.

Esquistosomiasis

Denominada también *bilharziosis*, es una grave parasitosis ocasionada por tres especies diferentes de trematodos: *Schistosoma haematobium*, que afecta de manera preponderante a las venas de la vejiga urinaria; *Schistosoma mansoni*, predominante en África, Antillas, Brasil y otros puntos de Sudamérica, que parasita especialmente las venas del tracto final del intestino; *Schistosoma japonicum*, que parasita estas mismas venas y tiene su ámbito geográfico en el Extremo Oriente. En las zonas endémicas africanas está afectado el 5% de los niños de 18 meses y más del 50% de los niños de 12 años de edad.

Los huevos conteniendo una larva ciliada, el miracidio, son eliminados por las heces u orina del enfermo. Ya en el agua, penetran y parasitan algunas especies de pequeños moluscos, en cuyo interior transcurre la fase asexual del gusano, que se multiplica extraordinariamente. Al final se desprenden del molusco las larvas diminutas o *cercarias*, que nadan hasta alcanzar la piel del niño. Por el torrente circulatorio llegan a los pulmones y, posteriormente, alcanzan el hígado, donde se detienen para terminar la fase de maduración de la larva y convertirse en gusano adulto. A partir del hígado, las hembras emigran por la vena porta hacia los plexos venosos submucosos del intestino terminal o plexo submucoso de la vejiga urinaria. Los huevos emitidos por las hembras emigran a la luz vesical o rectal para ser eliminados al exterior. Las lesiones son debidas principalmente a los huevos, de 0,15 mm de diámetro.

La lesión inicial es el tubérculo bilharziótico. Las manifestaciones patológicas y su gravedad dependen de la localización de las lesiones, de la duración de la enfermedad y del grado de fibrosis que ha provocado.

Clínica. La primera manifestación suele ser una fiebre prolongada, acompañada de hepatomegalia, urticaria, artralgias y eosinofilia. Coincidiendo con estos síntomas o sin ellos, se presentan las manifestaciones provocadas por la eliminación de huevos: hematuria, disuria y polaquiuria (afectación vesical), diarrea mucosanguinolenta en el caso de afectación digestiva.

Varios años después del inicio de la esquistosomiasis aparecen las *complicaciones*: estenosis de los uréteres, hidronefrosis, vejiga pequeña y fibrosada; cirrosis progresiva (*Sch. japonicum*), fibrosis miocárdica. El diagnóstico se basa en la demostración de los huevos en orina o heces.

Tratamiento. Praziquantel, dosis de 40 mg/kg en una sola toma y un sólo día (para el *Sch. japonicum*, 3 dosis de 20 mg/kg cada 8 horas).

Distomatosis hepática (fascioliasis)

Provocada por diversos trematodos, el más importante es la *Fasciola hepatica*, extendida por todo el mundo, sobre todo donde existe abundante ganado lanar y bovino. Otras distomatosis hepáticas frecuentes en China y Extremo Oriente son las ocasionadas por *Opisthorchis felinus* (opistorquiasis) o por *Clonorchis sinensis* (clonorquiasis). La *Fasciola hepatica* es un gusano de 15 a 30 mm en su forma adulta, que vive habitualmente en los conductos biliares de ovejas y vacas. El niño adquiere la fasciola por ingestión de vegetales crudos, sobre todo berros, que están contaminados por unos pequeños crustáceos en los que se aloja el gusano durante la fase de multiplicación asexual. Las fasciolas jóvenes ingeridas atraviesan la pared intestinal y pasan al hígado, donde en tres meses se transforman en gusanos adultos. Éstos emigran a las vías biliares y permanecen definitivamente en ellas.

Clínica. Los síntomas pueden limitarse a dolor en hipocondrio derecho, náuseas, anorexia y eosinofilia. Si la obstrucción de vías biliares

es masiva, se produce un cuadro de colangitis grave, que puede abocar a una cirrosis hepática.

Diagnóstico. Identificación de los huevos en las heces o en la bilis.

Tratamiento. Praziquantel, a la dosis de 25 mg/kg cada 8 horas, durante un solo día. Como tratamiento de segunda elección para la fascioliasis hepática, pero no para las otras distomatosis, cabe emplear el *bithionol*, a la dosis de 30-50 mg/kg a días alternos durante 3 semanas.

Paragonimiasis (distomatosis pulmonar)

Esta parasitosis es frecuente en el Extremo Oriente, aunque también se ha descrito en otros puntos de Asia, África y América. Los agentes productores son diversas especies de trematodos del género *Paragonimus*, sobre todo el *Paragonimus westermanii*. El ser humano adquiere la infección al ingerir sin cocción previa ciertos crustáceos que viven en agua dulce, en los que tiene lugar la multiplicación asexual del parásito. Las larvas ingeridas atraviesan la pared intestinal, pasan al hígado y de ahí a los pulmones, donde maduran y provocan la enfermedad.

Clínica. Tos con expectoración hemoptoica, crónica, persistente y rebelde. Las manifestaciones radiológicas pulmonares pueden ser nulas pero, con frecuencia, se aprecian imágenes redondeadas, densas, únicas o múltiples, y derrame pleural. Es frecuente la confusión con el quiste hidatídico o la tuberculosis pulmonar.

Diagnóstico. Identificación de los huevos del parásito en el esputo, jugo gástrico o heces.

Tratamiento. Praziquantel a la dosis de 25 mg/kg cada 8 horas durante 3 días. En segundo lugar, puede considerarse el bithionol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
- Aristegui J, Corretger JM, Fortuny C et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría. Barcelona: Antares, 2004.
- Brown KR, Ricci FM, Ortensen EA. Ivermectin: effectiveness in lymphatic filariasis. *Parasitology* 2000; 121: S133-40.
- Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA et al. Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. 17ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 2004.
- Cowden J, Hotez PJ. Mebendazol and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 659-60.
- Guerrant RL et al. Tropical infectious diseases. Principles, pathogens and practice. Nueva York: Churchill-Livingstone, 1999.
- Kumate J. Infectious diseases in the 21st century. *Arch Med Res* 1997; 28: 155-61.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2004.
- Pampiglione S, Rivasi F, Angeli G et al. Dirofilaria immitis due to Dirofilaria immitis repens in Italy, and emergent zoonosis. *Histopathology* 2001; 38: 344-54.
- Slom TJ, Crotte MM, Gerber SI et al. An outbreak of eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantonensis in traveler returning from the Caribbean. *N Engl J Med* 2002; 346: 668-75.
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S et al. Patología tropical. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Ergon: Madrid, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Vall O, García Algar O, Ferrer Pi S. Patología tropical. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2004: 277-86.
- Zaha O, Hirata T, Kinjo F. Strongyloidiasis. Progress in diagnosis and treatment. *Intern Med* 2000; 39: 695-700.

11.1 Conceptos básicos de nutrición en pediatría

M. Bueno-Sánchez

La nutrición humana es un ámbito científico multidisciplinar que estudia cómo las sustancias componentes de los alimentos proporcionan valor nutritivo esencial para el mantenimiento de la vida. El conocimiento de la nutrición, “lo que elegimos para comer y beber”, influye sobre la salud, el bienestar y la calidad de vida y es tan antiguo como la historia humana. Existen aproximadamente unos 50 nutrientes en los alimentos, cuyo estudio sustenta el conocimiento de la nutrición. Tanto los nutrientes mayoritarios (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos), como los minoritarios (vitaminas y minerales), participan de forma concertada con muchas hormonas en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios nutricionales.

La pediatría tiene como objetivo fundamental promocionar la salud del niño. Una nutrición óptima, equilibrada, es un indicador básico de salud e influye positivamente en la longevidad. El crecimiento es un excelente indicador de salud. Por ello, el pediatra vigilante de este proceso debe monitorizarlo, detectar sus desviaciones e intervenir cuando se presenten anomalías. La hipótesis de los “orígenes fetales” postula que determinadas condiciones, especialmente nutricionales, programan al feto para el desarrollo de enfermedades crónicas en la vida adulta. Intervenciones nutricionales en la mujer gestante podrían disminuir el riesgo de la posible patología crónica de sus frutos.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La humanidad existe como género desde hace aproximadamente dos millones de años (*homo ergaster*). Previamente, los primates predecesores encontraban en la “bóveda de la selva tropical” una despensa inmediata y repleta, en la que bastaba con alargar la mano para obtener una alimentación vegetariana y frugívora (*Ardipithecus ramidus*). Miles de años después, fue desapareciendo el bosque y, paralelamente, aumentó la sabana; la dieta debió adaptarse a la escasez de alimentos vegetales y surgieron cambios en el organismo del *Australopithecus afarensis* (genotipo ahorrador). El diseño del organismo humano, codificado en sus genes, es el resultado de millones de años de evolución biológica. Su casi totalidad se formó durante la etapa preagrícola. La notable diferencia entre la dieta de nuestros predecesores y la actual abona la sospecha de que muchos de los problemas de salud de nuestra sociedad avanzada tienen su origen, probablemente, en la desconexión entre dieta alimentaria y adaptación del organismo a la misma.

La ciencia de la nutrición tiene alrededor de 2.500 años de antigüedad. Hacia finales de la sexta centuria (a.C.), Alcmeón, de Crotona, una colonia griega del sur de Italia, afirmó que, tanto la excesiva como la deficiente nutrición, podían ser nocivas para la salud y originar enfermedad. Con posterioridad, los médicos hipocráticos rechazaron la idea de que las enfermedades eran castigo de los dioses; reconocieron, por ejemplo, que el debilitamiento de los pacientes era secundario, frecuentemente, a la inanición y aceptaron el concepto de que los alimentos constituían la fuente única de nutrientes. El mismo Hipócrates (460-377 a.C.) afirmó “que los alimentos sean tu medicina y los medicamentos tu alimento”.

La historia científica de la nutrición *in stricto sensu* se inicia en el siglo XVIII con las trascendentales aportaciones de Lavoisier (revolución química), continuadas sucesivamente por Magendie (descubrimiento de las proteínas), Liebig (alimentos respiratorios y plásticos), Hopkins (factores accesorios) y, más recientemente, Funk (vitaminas).

Cuando nace la pediatría como disciplina independiente hacia finales del siglo XIX, Camerer destacaba que “en la infancia, el crecimiento es una manifestación importante y cambia de tal modo de un mes a otro al principio y con más lentitud después, que es preciso familiarizarse con estos cambios para poder comprender bien lo que debe considerarse como normal y lo que ha de estimarse como patológico”. Gerhardt, con su obra *Handbuch der Kinderkrankheiten* escrita en seis volúmenes (1887-1889), es una de las referencias en Europa del conocimiento científico de la pediatría. Sus aportaciones, pioneras en el campo de la nutrición, son continuadas por Heubner y, más tarde, por Finkelstein. En los comienzos del siglo XX la escuela pediátrica de Berlín aportó importantes investigaciones sobre fisiología y metabolismo, recambio energético e interpretación metabólica de la patología. Czerny estudió en profundidad los trastornos nutritivos del lactante (1906) y propone el concepto de enfermedades nutricionales del lactante *ex alimentazione, ex infectione y ex constitutione*. Paralelamente Parrot, en Francia, centra su atención sobre la nutrición en su clásico trabajo *L'atrepsie* publicado en 1877. A continuación (1899), el *Traité de l'allaitement*, de Marfan, completa el nacimiento de la moderna pediatría francesa. También se introdujo, para designar la deshidratación, el término *toxicosis* y se escribió sobre las deficiencias nutricionales de la leche y del flúor. Cuando se inicia esta nueva centuria está justificado hablar de una nueva era para la ciencia de la nutrición.

Los cambios alimentarios acontecidos en el mundo occidental durante el siglo pasado han sido espectaculares. Los medios de transporte han modificado el suministro de alimentos, posibilitando que puedan consumirse en cualquier época del año. En general, la oferta dietética que se presenta al hombre occidental de comienzo del siglo XXI es variada y puede llegar a ser peligrosa en ausencia de una información adecuada. En la década de los 1980 tuvo lugar un *segundo renacimiento de la ciencia de la nutrición*, al tomar conciencia de que los conocimientos acumulados no eran suficientes para resolver los problemas globales de la inseguridad alimentaria y de la desnutrición. Ello ha justificado redefinir la nutrición como un derecho humano básico, no sólo imprescindible para su desarrollo, sino también como una consecuencia de éste.

DEFINICIONES

Nutrición. Fue definida por Grande Covián como “el conjunto de procesos mediante los cuales el organismo utiliza, transforma e incorpora en sus propias estructuras una serie de sustancias químicas que recibe del mundo exterior, formando parte de los alimentos, y elimina los productos de transformación de las mismas, con objeto de cumplir tres finalidades principales: suministrar energía, construir y reparar estructuras orgánicas y regular los procesos metabólicos”.

Alimentación. Puede definirse como la parte externa del proceso nutritivo. Es el acto mediante el cual los seres vivos introducen en su organismo, generalmente por la boca, los distintos alimentos que sirven de sustento.

Alimento. Cualquier sustancia que, de forma directa o previa modificación, es capaz de ser ingerida, asimilada o utilizada por el organismo. Los alimentos que componen la dieta de los humanos son productos de origen vegetal o animal que contienen compuestos químicos indispen-

Cuadro 11.1.1. Nutrientes esenciales, parcialmente esenciales y no esenciales

Esenciales	Condionalmente esenciales	No esenciales
Vitaminas	Aminoácidos	
Todas	Arginina	
	Fenilalanina	
Minerales	Histidina*	
Macroelementos	Isoleucina	Cisteína
H, C, N, O, Na, P,	Leucina	Glutamina
Mg, S, Cl, K, Ca,	Lisina	Alanina
H ₂ O	Metionina	Glicina
	Treonina	Ácido aspártico
	Taurina**	Ácido glutámico
Oligoelementos	Triptófano	
Fe, I, Cu, Mn, Zn,	Valina	
Co, Mo, Se, Cr		
	Ácidos grasos	
	Linoleico	
	α -linolénico	

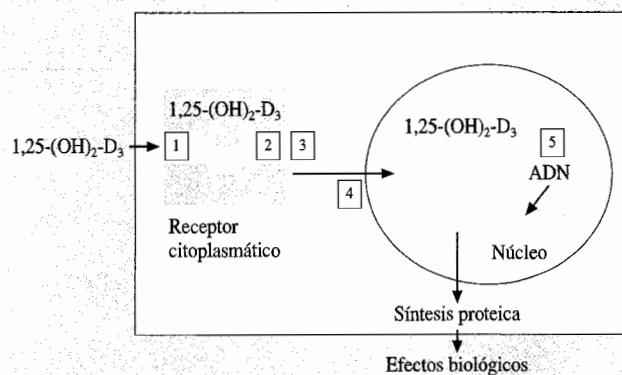
*Esencial para el lactante hasta los seis meses. **Parcialmente esencial en ciertas circunstancias.

sables para la nutrición, multitud de otras sustancias con funciones diversas y agua en muy variadas proporciones. Los alimentos sólo llegan al organismo después de haber sido transformados en el aparato digestivo previas digestión y absorción. En el intestino los hidratos de carbono son absorbidos en forma de glucosa; las grasas neutras (triglicéridos) en dos moléculas de ácidos grasos y una de monoglicérido; las proteínas en forma de aminoácidos. En definitiva, los alimentos, como tales, no participan directamente en la nutrición, sino que lo hacen sus componentes liberados durante la digestión.

Nutriente. Es el elemento nutritivo de un alimento. Se diferencian dos grupos de nutrientes: *esenciales* y *energéticos*. Los primeros precisan ser tomados del exterior o medio ambiente, ya que el organismo no puede sintetizarlos; su número alcanza 40-50 (Cuadro 11.1.1). Los energéticos son los proporcionados por los principios inmediatos, que aportan energía química y está contenida en los enlaces de sus moléculas. El ATP (adenosín trifosfato) constituye un compuesto común, formado en las células, a partir del cual se obtienen las distintas energías (química, eléctrica, mecánica, térmica) que los diversos sistemas y órganos precisan específicamente. La producción de ATP no es constante y se ajusta en cada momento a las necesidades de energía de la célula. Es formado y destruido con gran rapidez, estimándose que se renueva unas 750 veces en el curso de un día, o, una vez cada 2 minutos en el sujeto normal. El contenido de ATP de algunos tejidos, como el SNC, debe renovarse rápidamente dadas sus elevadas necesidades energéticas. Existe, por ello, una estrecha dependencia entre las funciones cerebrales y el continuo suministro de glucosa y oxígeno.

Requerimientos. Cantidad de un nutriente necesaria para mantener a un individuo en un estado de buena salud.

Dieta. Término que no siempre se aplica correctamente, se define como la manera de vivir o régimen de vida. Ello incluye la regulación de la ingesta de alimentos como medida higiénica y, a veces, terapéutica. Existen muy diversos hábitos dietéticos según las diferentes culturas de los pueblos. El ambiente donde se consumen explica esta diversidad. En España la denominada dieta mediterránea se recomienda ya que cumple los requisitos de ser una dieta: normal, adecuada, balanceada, óptima y prudente. Los seres humanos necesitan una dieta diversa, equilibrada, que contenga una mezcla compleja de macronutrientes y micronutrientes que les asegure mantener una salud óptima. Los macronutrientes –carbohidratos, lípidos y proteínas– constituyen el principal aporte alimenticio y se utilizan como fuente energética y plástica. Los micronutrientes son compuestos orgánicos e inorgánicos, están en pequeñas cantidades y no son utilizados como fuente de energía, pero son necesarios para mantener la salud. Son fundamentales en la regulación de los procesos de utilización de los nutrientes. Incluyen 17 minerales y 7 vitaminas.



Parece obvio que la dieta más adecuada para el ser humano debe reproducir, de alguna forma, la composición cuantitativa corporal, para lo que debe contener una adecuada *mezcla de nutrientes* con elevado contenido acuoso, cantidades equilibradas de proteínas, hidratos de carbono y grasas, así como otros elementos necesarios (micronutrientes y vitaminas). Los primeros meses de vida extrauterina del humano se caracterizan por la intensa velocidad de su crecimiento. Los mamíferos se alimentan durante este período de máxima vulnerabilidad con la leche que aportan sus madres. Puede afirmarse categóricamente que la leche humana tiene la composición adecuada para las necesidades nutricionales de este período (véase cap. 11.4). Sus nutrientes deben proporcionar energía para la tasa metabólica basal, la acción dinámico-específica, el crecimiento, la actividad física y las pérdidas fecales y urinarias. Durante este período las demandas de nutrientes estructurales están aumentadas para asegurar la velocidad de crecimiento.

Clasificación de nutrientes y alimentos. Los nutrientes se clasifican según su función principal en:

Energéticos: fundamentalmente hidratos de carbono y grasas.

Estructurales: ante todo proteínas y calcio.

Reguladores: como minerales y vitaminas.

Los alimentos se clasifican de acuerdo con sus propiedades nutritivas en los siguientes grupos:

Primero: leche y derivados, huevos.

Segundo: carnes, pescados, aves y caza.

Tercero: grasas y aceites.

Cuarto: Cereales, leguminosas y tubérculos.

Quinto: verduras y hortalizas.

Sexto: frutas.

Medio ambiente. El tercer componente del sistema de interacciones nutricionales es el *ambiente* de donde el organismo toma los alimentos. La elección de alimentos o productos comestibles depende del nivel adquisitivo, cultura, educación sanitaria, higiene general, forma de preparación, forma de cultivos, aditivos, conservantes, plaguicidas, dietas y, recientemente, la posibilidad de utilizar alimentos genéticamente modificados. Durante la vida intrauterina el macroambiente y el matroambiente influyen en el crecimiento y desarrollo del feto. La hipótesis de Barker de que determinados eventos, nutricionales especialmente, pueden tener implicaciones en el desarrollo ulterior de la enfermedad cardiovascular del adulto ha generado gran interés y controversias. Actualmente es objeto de especial atención la *relación genes-nutrientes*. El concepto tradicional de que los nutrientes aportan a los seres vivos sólo elementos estructurales y energía deberá completarse con la función de los nutrientes como reguladores de la expresión génica. Los principios inmediatos, ciertas vitaminas y los minerales, son *capaces de regular la expresión de un notable número de genes* (Cuadro 11.1.2).

NUTRICIÓN INFANTIL

Como ha sido señalado con anterioridad, los niños necesitan alimentos de calidad y en cantidades adecuadas para alcanzar un crecimiento y desarrollo óptimos. Los lactantes y niños pequeños son más vulnerables que los adultos a una nutrición deficiente por diferentes motivos: depósitos nutritivos bajos, grandes demandas para asegurar un crecimiento adecuado y rápido desarrollo neuronal. El interés por la nutrición infantil ha existido de siempre, pero su acta oficial de nacimiento surgió hace más de 20 años en Verona (Italia), durante la Reunión de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, que decide crear un Comité de Nutrición que actualmente se conoce con la denominación ESPGHAN. Durante la infancia la nutrición es esencial para asegurar el crecimiento y mantener la salud, pero, además, se trata de un período que ofrece importantes oportunidades para establecer hábitos dietéticos saludables que persistan a lo largo de toda la vida. Una nutrición óptima de los niños debería contemplarse, no solamente como algo que aporta beneficios inmediatos, sino también como una inversión a largo plazo sobre salud y calidad de vida. Los pediatras son los especialistas más idóneos para desarrollar estrategias que promuevan la salud por medio de un buen estado nutricional.

Cuadro 11.1.2. Regulación nutricional en la expresión de genes

Gen	Nutriente	Efecto
Glucocinasa	Glucosa	(+) Transcripción
Lipoproteín-lipasa	Carbohidratos	(+) Post-traslación (grasa) (-) Post-traslación (músculo)
Fosfo-enolpiruvato carboxiquinasa	Carbohidratos Proteínas	(-) Transcripción (+) Transcripción
Lipasa pancreática	Grasas	(+) Transcripción (cantidad) (+) Pre-traslación y traslación (saturadas)
Lipoproteín-lipasa	Grasas	(-) Post-traslación (grasa) (+) Post-traslación (músculo)
Reductasa HMG CoA	Colesterol	(+) Transcripción
Glutamina hepática	Proteínas/ayuno	(+) Transcripción
Receptor ácido retinoico	Ácido retinoico	(+) Transcripción
Procolágeno	Ácido ascórbico	(+) Transcripción
Receptor esteroides	Vitamina B ₆	(+) Transcripción
Ferritina	Hierro	(+) Traslación
Glutación peroxidasa	Selenio	(+) Pre-traslación (estabiliza ARNm)
Protrombina	Vitamina K	(+) Post-traslación

En los últimos años han tenido lugar importantes cambios que han modificado las estructuras familiares. En algunas naciones el 25% de la población infantil vive en hogares uniparentales que, aproximadamente en su mitad, pertenecen a estratos sociales desfavorecidos. También se observa el fenómeno de la mujer incorporada al mundo laboral y que, por tanto, permanece fuera del hogar durante un importante número de horas. Durante el año 1995, 14,6 millones de niños preescolares en los Estados Unidos comían en guarderías infantiles y un total de 34,4 millones de escolares hacían, al menos, una comida diaria fuera del hogar. El fenómeno migratorio procedente de países empobrecidos hacia Norteamérica y el oeste de Europa se ha constatado de forma inequívoca en las últimas décadas. En España la población extranjera se ha incrementado notablemente. Todos estos cambios tienen repercusiones en los hábitos dietéticos. Los niños pertenecientes a la población inmigrante constituyen un grupo especial de riesgo, con diferentes características alimentarias en función de su procedencia y tradiciones (véase cap. 1.1).

Nadie discute que la leche humana es el alimento óptimo para los lactantes de entre 0 y 4 meses de edad. A partir de este momento pueden iniciarse las dietas de diversificación (alimentación complementaria). Numerosas publicaciones se ocupan de cómo alimentar a los lactantes durante su primer semestre de vida e, incluso, hasta alcanzar el primer año de edad. El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda no alimentar al lactante con leche de vaca entera hasta el año de edad, para evitar estados de ferropenia, la deshidratación debida a una carga renal excesiva de solutos y un mayor riesgo de alergia alimentaria. La alimentación de niños mayores de 2 años de edad y de los adolescentes no ha sido objeto de una similar atención, al menos hasta el momento. El niño que inició su vida extrauterina como receptor pasivo de alimentos debe terminar asumiendo el control completo de su consumo dietético.

Desde el estudio PAIDOS, publicado en nuestro país en 1985, han surgido diferentes investigaciones que permiten conocer las tendencias dietéticas actuales y sus diferencias regionales. El informe de la alimentación en España del MAPA pone de manifiesto un aporte excesivo de energía, de grasa total, de grasa saturada, proteínas en el límite superior de lo aconsejable y bajo en hidratos de carbono. Durante la última década se han modificado las recomendaciones para una mejor nutrición durante la infancia (véase cap. 11.2). Deben destacarse tres aspectos que sustentan esta conducta: un mejor conocimiento de la fisiología de la digestión, la relación entre actividad física y necesidades nutricionales y la influencia de la nutrición "temprana" y enfermedades del adulto. Este último aspecto, denominado *programación fetal*, es objeto de investigación actual y, particularmente, la relación entre retraso del crecimiento intrauterino y síndrome metabólico o síndrome X del adulto, que se carac-

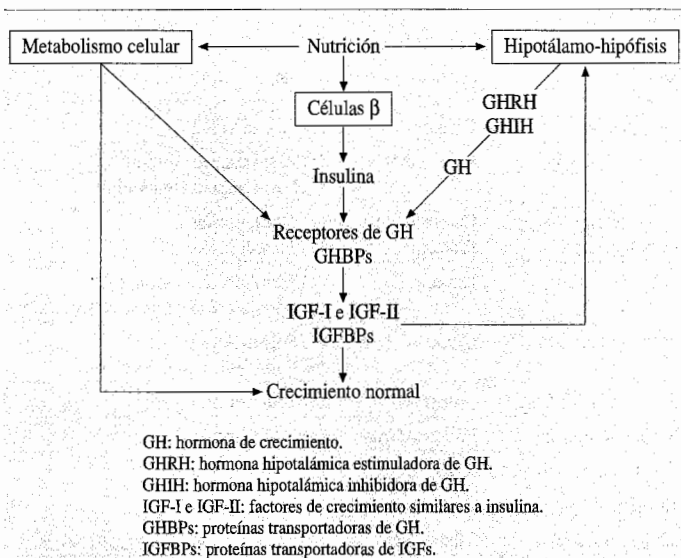


Figura 11.1.2. Acciones de la nutrición sobre el crecimiento.

teriza por la asociación de diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular.

La hipótesis del “genotipo ahorrador” propone que la asociación epidemiológica de crecimiento insuficiente fetal y postnatal y síndrome metabólico es la consecuencia de los efectos de una nutrición precaria durante la etapa fetal que da lugar a cambios permanentes en la regulación glucosa/insulina del nuevo ser, que debe reprogramarse ante esta situación de hambre. El feto modifica su metabolismo, altera su producción hormonal y la sensibilidad tisular y redistribución del flujo sanguíneo para asegurar el máximo de oxígeno y glucosa al cerebro, músculo cardíaco y suprarrenales, en detrimento de otros órganos menos importantes jerárquicamente.

NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO

La nutrición y el crecimiento son dos procesos biológicos íntimamente relacionados. La nutrición actúa sobre el crecimiento a través de dos mecanismos: de forma directa, mediante el aporte de energía y de moléculas estructurales, como ya ha sido anteriormente analizado y, de forma indirecta, utilizando el sistema endocrino. Aunque todas las hormonas regulan el crecimiento, las más directamente implicadas son la insulina y el eje hormona de crecimiento-IGFs. La Figura 11.1.2 representa estas relaciones (Hernández). El mecanismo de acción nutrientes-hormonas se intuye a partir de datos recogidos en los estados de malnutrición crónica. En éstos existe detención o enlentecimiento de la velocidad de crecimiento que se asocia a tasas plasmáticas bajas de IGF-I, aunque las de GH estén elevadas. Se puede deducir que la hiponutrición origina una alteración en el mecanismo regulador de la secreción de GH con resistencia a su acción (véase cap. 11.9). Los *nutrientes esenciales* son igualmente importantes para un crecimiento normal. Golden los clasificó de acuerdo con el tipo de respuesta clínica inicial a su deficiencia en dos

grupos: tipo I y tipo II. La respuesta a la deficiencia de los nutrientes tipo I se manifiesta por signos carenciales específicos sin afectación primaria del crecimiento. La carencia de los nutrientes tipo II se expresa inicialmente con la detención del crecimiento.

En definitiva, el potencial de crecimiento genéticamente determinado depende, entre otros factores, de la disponibilidad y del consumo adecuado de nutrientes. La OMS recomienda que los lactantes normales sean alimentados desde su nacimiento hasta los 4-6 meses exclusivamente con lactancia materna; es decir, no deberían tomar líquidos o sólidos diferentes de la leche humana durante este período. Superado este límite, además de la leche materna recibirán la alimentación complementaria. Está bien documentado que el patrón de crecimiento de los primeros 12 meses de vida difiere en los lactantes así alimentados de los que reciben biberón o fórmula. Las tablas de referencia “Euro-Growth” diseñadas para niños lactados al seno materno, una vez finalizado este estudio, serán muy útiles para el control del crecimiento en estos primeros años de vida. Como se dijo, tiene especial interés la relación genes- nutrientes. El concepto tradicional de que los nutrientes aportan sólo elementos estructurales y energía, deberá completarse con la *función de los nutrientes como reguladores de la expresión génica*, en cuanto los principios inmediatos, ciertas vitaminas y minerales, son capaces de regular la expresión de un importante número de genes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A. One Century of Pediatrics in Europe. En: Nichols BI, Ballabriga A, Kretschmer N. History of Pediatrics 1850-1950. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nueva York: Vevey-Raven Press, 1991; 22: 1-20.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Barker DJP. The malnourished baby and infant. *Brit Med Bull* 2001; 60: 69-88.
- Bueno Sánchez M, Moreno Aznar LA, Bueno Lozano G. Valoración clínica, antropométrica y de la composición corporal. En: Tojo R. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.
- Bueno M, Sarriá A, Pérez-González JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003.
- Fulhan J, Collier S, Duggan Ch. Update on pediatric nutrition: Breastfeeding, infant nutrition, and growth. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 323-32.
- Gil A, Sánchez de Medina F. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica, 2005.
- Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Brit Med Bull* 2001; 60: 5-20.
- Haschke F, van't Hof and the Euro-Growth Study Group. Influence of Early Nutrition on Growth. En: Martorell R, Haschke F. Nutrition and Growth. Nestlé Nutrition Workshop Series. Filadelfia: Vevey/Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 47: 53-63.
- Hernández M. Alimentación infantil. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2001.
- Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease- the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319: 245-9.
- Mataix J. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Madrid: Ergon, 2002.
- Paidós '84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario. Madrid: Jomagar, 1985.
- Paidós '84-II. Datos de una encuesta nutricional en escolares españoles. Proyecto Universitario. Bueno M, Sarriá A y equipo colaborativo español. Madrid: Jomagar, 1988.
- Rasmussen KM. The “Fetal Origins” Hypothesis. Challenges and Opportunities for Maternal and Child Nutrition. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 73-95.
- Tojo R. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.

11.2 Requerimientos nutricionales

J.L. Olivares, M. Bueno-Sánchez

El conocimiento de las necesidades nutricionales constituye la base teórica indispensable para determinar la alimentación ideal de un individuo en cualquier período de la vida y en diferentes condiciones ambientales. El objetivo de la nutrición no es sólo conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado, sino evitar carencias nutricionales y prevenir enfermedades con altas morbilidad y mortalidad en el adulto relacionadas con la dieta. Durante la digestión los alimentos son transformados en nutrientes, aportando la energía indispensable para asegurar el mantenimiento de los equilibrios biológicos, así como los elementos constitutivos del organismo que permiten la conservación de la materia viva sumida en una incesante renovación.

El rápido crecimiento del niño durante el primer año de vida y su continuidad hasta el final de la adolescencia conlleva unas necesidades nutricionales superiores a las de cualquier otra época de su existencia. Un suministro insuficiente de los nutrientes adecuados durante este período tendrá efectos adversos sobre su desarrollo. Durante la infancia y la adolescencia los procesos de crecimiento y maduración física y de la personalidad, no sólo influyen en la cantidad de nutrientes ingeridos y la forma de ingerirlos, sino también en la actitud del niño ante los alimentos; se establecen los hábitos alimentarios, madura el gusto, se definen las preferencias y las aversiones y, por tanto, la base del comportamiento alimentario para toda la vida.

DEFINICIONES

Las recomendaciones de ingesta más utilizadas son las elaboradas por el comité de expertos *Food and Nutrition Board de la National Research Council* que, en publicaciones periódicas, establecen las denominadas raciones dietéticas recomendadas y que se consideran adecuadas para cubrir las necesidades del 97-98% de la población de referencia. Últimamente se han introducido nuevos términos (*Dietary Recommended Intake*, RDI, o ingestas dietéticas recomendadas) y que incluyen las siguientes terminologías:

RDA (*Recommended Dietary Allowance* o raciones dietéticas recomendadas). Cantidad de un determinado nutriente suficiente para cubrir las necesidades de la mayor parte de las personas sanas de una población. Se realiza añadiendo al requerimiento medio una cantidad variable que permita obtener un margen de seguridad y evitar carencias, sin llegar a producir manifestaciones patológicas por exceso. En la práctica se calcula añadiendo dos desviaciones estándar a la cifra de requerimiento medio recomendado. Los RDA son útiles para evaluar el consumo nutricional de individuos o grupos, pero no para asegurar la idoneidad o el exceso de aporte de un determinado nutriente.

AI (*Adequate Intake* o ingesta adecuada). Término similar al anterior, pero establecido para aquellos nutrientes en los que no existen RDA (es decir, datos científicos fundados).

EAR (*Estimated Average Requirement* o ingestas medias recomendadas). Cubrirían las necesidades del 50% de la población.

EER (*Estimated Energy Requirement* o energía media recomendada). Nivel de ingesta energética diaria que permite mantener un buen balance energético y un peso normal en cada individuo, según edad, sexo, peso, altura y nivel de actividad saludable.

UL (*Upper Level* o nivel de ingesta máximo). Es el aporte diario máximo de un determinado nutriente que probablemente no entraña riesgos. Es una ayuda para evitar aportes excesivos, aunque no es un nivel de consumo recomendado. El nivel mínimo es la menor cantidad de ingesta de un nutriente a partir de la cual aparecería la enfermedad.

El establecimiento de las necesidades nutricionales se basa en estudios epidemiológicos en los que la ingesta de poblaciones sanas se compara con la de poblaciones con mayor prevalencia de determinadas enfermedades.

NECESIDADES ENERGÉTICAS

La utilización de la energía de los alimentos se suele determinar por calorimetría indirecta, en donde el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono son determinados después de la ingestión de alimentos. El cociente respiratorio (CR) es la relación entre el volumen de dióxido de carbono producido y el volumen de oxígeno consumido. El CR de las grasas es de 0,7; el de las proteínas, de 0,8 y el de los HC, de 1.

El gasto energético está integrado por varios componentes:

1. **Metabolismo basal** (MB). Se define como el “gasto energético del organismo en reposo, en ayunas y a la temperatura de neutralidad térmica”, cuando únicamente se producen las oxidaciones necesarias para asegurar el mantenimiento de la vida. La edad, sexo, tamaño corporal, el sueño, la fiebre o el ayuno, pueden modificar el metabolismo basal. Diversas ecuaciones permiten calcular el metabolismo basal en el niño (Cuadro 11.2.1).
2. **Actividad física**. Las necesidades energéticas asociadas a la actividad física representan del 20 al 30% del gasto energético. Dependen del tipo de actividad y deporte que se practica y de su intensidad. Las diferencias, según se trate de un día sedentario o activo, pueden ser de más de 1.000 kcal. Es también distinto si debe realizarse un deporte de gran gasto energético, como el tenis individual u otro en el que la relación peso/fuerza es crucial, como la gimnasia. Los varones suelen tener unos valores de actividad física superiores a las mujeres. La forma más extendida para valorar este tipo de energía es la utilización de los equivalentes metabólicos para cada actividad física (MET).
3. **Termogénesis** o gasto térmico de los alimentos. Supone entre el 10-12% de la energía ingerida. Esta energía se utiliza para la absorción intestinal, transformaciones bioquímicas y acúmulo de nutrientes. Varía en relación con la exposición a temperaturas extremas o situaciones patológicas diversas. La termogénesis postprandial se puede medir también por calorimetría indirecta.

Cuadro 11.2.1. Ecuaciones de FAO/WHO/ONU, Schofield y Harris-Benedict para predecir el metabolismo basal

FAO/WHO/ONU			
Sexo	Edad (años)	Ecuación kcal/día	DE
Varones	0-3	60,9 x peso - 54	53
	3-10	22,7 x peso + 495	62
	10-18	17,5 x peso + 651	100
Mujeres	0-3	61,0 x peso - 51	61
	3-10	22,5 x peso + 499	63
	10-18	12,2 x peso + 746	117
Schofield			
3-10 años			
Niños = (19,59 x kg) + (1,033 x talla) + 414,9			
Niñas = (16,97 x kg) + (1,618 x talla) + 371,2			
10-18 años			
Niños = (16,25 x kg) + (1,372 x talla) + 515,2			
Niñas = (8,365 x kg) + (4,656 x talla) + 200			
Harris-Benedict			
Varones = 66,473 + 5,003 (talla) + 13,752 (peso) - 6,755 (edad)			
Mujeres = 655,096 + 1,85 (talla) + 9,563 (peso) - 4,676 (edad)			

Categoría	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Energía media recomendada (kcal)		Proteínas (gramos)	
				Por kg	Por día	Por kg	Por día
Lactantes	0-0,5	6	60	108	650	2,2	13
	0,5-1	9	71	98	850	1,6	14
Preescolares	1-3	13	90	102	1.300	1,2	16
Escolares	4-6	20	112	90	1.800	1,1	24
	7-10	28	132	70	2.000	1,0	28
Adolescentes							
- Varones	11-14	45	157	55	2.500	1,0	45
	15-18	66	176	45	3.000	0,9	59
- Mujeres	11-14	46	157	47	2.200	1,0	46
	15-18	55	163	40	2.200	0,8	44

4. *Energía necesaria para el crecimiento.* El llamativo crecimiento del niño durante su primer año de vida (triplica su peso) y su continuidad hasta el final de la adolescencia conlleva unas necesidades nutritivas peculiares. El coste energético del crecimiento comporta dos elementos: el valor energético del tejido o producto formado, y el costo energético de su síntesis. El costo energético total depende de la composición del producto. Los valores de coste medio son 5,7 para las proteínas, 9,3 para los lípidos y 4,3 kcal para los HC.

El metabolismo basal depende de la masa de tejidos orgánicos activos, de la proporción de cada uno de ellos y de la contribución de cada tejido al metabolismo energético del organismo. La transformación de la composición del organismo con la edad tiene gran influencia sobre las necesidades energéticas, ya que ciertos órganos participan de forma más activa que otros en el metabolismo. Así, en el RN, el cerebro representa el 10% del peso corporal y puede llegar a absorber el 40% de la energía necesaria. En el lactante el MB es muy elevado (54 kcal/m²/h); posteriormente va disminuyendo de forma progresiva y, al llegar a los 13 años, es sólo de 41 kcal/m²/h, es decir, el niño necesita tantas más calorías cuanto más pequeño es.

Para el caso del adolescente las necesidades diarias se evalúan aproximadamente en 1.600 kcal para el MB, 600 para el trabajo muscular habitual, y 200 para la digestión y absorción de alimentos, o sea, un total de 2.400 kcal. El MB en la mujer sólo requiere 1.200 a 1.450 kcal, lo que comporta que sus necesidades energéticas sean menores. La actividad muscular conlleva también un gasto considerable y, por tanto, los requerimientos estarán en relación a la intensidad del ejercicio. En los Cuadros 11.2.2 y 11.2.3 se detallan los requerimientos calculados de calorías para niños de distintas edades y RN normales.

NECESIDADES DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS

Las proteínas son componentes esenciales para la nutrición, crecimiento, reparación de tejidos y suministro de nitrógeno y constituyen del 15-20 por ciento de la masa corporal. Son polímeros de aminoácidos de elevado peso molecular que, además de contribuir al metabolismo energético, cumplen una función estructural y forman parte de unidades bioquímicas especializadas (enzimas, hormonas, anticuerpos). Las proteínas están formadas a partir del mismo grupo de aminoácidos. Todos tienen un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH) unidos a un mismo átomo de carbono. Su unión forma los péptidos y polipéptidos. La condensación y formación de una "unión peptídica" entre el grupo carboxil de un aminoácido y un grupo amino del otro determina la formación de la proteína. Las proteínas sencillas sólo contienen aminoácidos; las conjugadas tienen distintos grupos prostéticos: lípidos (lipoproteínas), glúcidos (glucoproteínas), metales (metaloproteínas) (Cuadro 11.2.4).

Las necesidades en proteínas corresponden al "valor mínimo del aporte proteico alimentario que equilibra las pérdidas nitrogenadas del organismo". En el niño y en la mujer gestante o amamantando, las necesidades proteicas engloban las necesidades asociadas al crecimiento tisular o a la secreción láctea. Se sabe que el valor nutritivo de los alimentos nitrogenados es proporcional a su contenido en nitrógeno. El organismo

Cuadro 11.2.3. Requerimientos calculados de calorías en recién nacidos a término

Parámetro	Kilocalorías (por kilogramo por día)
Consumo calórico en reposo	40-60
Actividad	15-25
Efecto térmico de los alimentos	10
Pérdidas de calorías en la materia fecal	5
Crecimiento	20
Total	90-120

gasta un mínimo en nitrógeno, incluso cuando el aporte es muy bajo o nulo. La técnica del balance nitrogenado permite observar si la cantidad de proteínas metabolizadas en el organismo es superior, igual o inferior, a la ingesta proteica y, por consiguiente, permite evaluar los requerimientos en aminoácidos y nitrógeno. Si la ingesta es superior a las necesidades, es posible la construcción de tejidos y la retención nitrogenada, el *balance nitrogenado es positivo*, y se mantendrá en equilibrio siempre que se satisfagan las necesidades mínimas. Si la ingesta proteica es inferior a las necesidades, el organismo consume sus propias proteínas, y el *balance nitrogenado es negativo*, situación en la que especialmente el hígado y el músculo ceden proteínas para su utilización metabólica, mientras el cerebro las presta con mayor dificultad.

El *valor nutricional de las proteínas* depende de la presencia de aminoácidos esenciales y de su proporción con los no esenciales; los primeros no deben sobrepasar el 20-25% del nitrógeno alimentario total. Una proteína es de alto valor biológico cuando un aporte no muy elevado de ella es capaz de ofrecer la cantidad necesaria de cada aminoácido. La ovoalbúmina sirve de referencia y se le otorga el valor de 100, siendo de 85 para la lactoalbúmina, de 75 para las proteínas de la carne y de la soja, y de entre 40 y 60 para las legumbres y cereales. Los aminoácidos que más limitan el valor biológico de las proteínas son los azufrados, la lisina y el triptófano, pero las proteínas se complementan, aportando los aminoácidos que otras no tienen; la harina de maíz, pobre en lisina y triptófano, ofrece sus aminoácidos azufrados a las proteínas de la leche, que son deficientes en cisteína y metionina. El aporte de proteínas de origen animal y vegetal en una proporción del 50% ofrece un conjunto de aminoácidos suficiente, tanto desde un punto de vista cualitativo como cuantitativo. Otra de las cualidades que confieren valor biológico a las proteínas es su digestibilidad: en las proteínas animales es del 95-99%, y en las de origen vegetal, del 75-90%. Para una dieta equilibrada que satisfaga las necesidades en el niño se requiere que, entre el 11-15 por ciento de las calorías, procedan de las proteínas.

Una de las recomendaciones nutricionales que pueden hacerse con confianza es que la leche humana es el alimento ideal en RN a término; su contenido de proteínas, 0,9 g/dL, es bajo en relación con otras especies animales. El bajo contenido proteico indica que estas proteínas poseen una alta calidad nutricional y son digeridas y absorbidas con eficacia. El contenido proteico de la leche humana disminuye durante la lactancia y

Cuadro 11.2.4. Clasificación de las proteínas

<i>Tipos de proteínas</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>Fuentes</i>	<i>Características</i>
Holoproteínas o proteínas simples			
<i>Aminoácidos solos</i>			
Prolaminas	Zeína Gliadina	Maíz Trigo	Solubles en alcohol diluido Insolubles en agua Porcentaje bajo de lisina y triptófano
Albúminas	Ovoalbúmina Lactoalbúmina Mioalbúmina	Huevo Leche Músculo	Solubles en agua Insolubles en alcohol Coagulan al calor
Globulinas	Seroalbúmina Ovoglobulina Lactoglobulina Fibrinógeno Miosina Legumina Tuberina	Sangre Huevo Leche Sangre Músculo Legumbres Patatas	Punto isoeléctrico a pH 4,5-5 Insolubles en agua y alcohol Solubles en soluciones salinas Coagulan con el calor Punto isoeléctrico a pH 5,5-6,5
Glutelinas	Gliadina Glutenina	Trigo Trigo	Propiedades de elasticidad en el gluten
Escleroproteínas	Colágeno Queratina	Hueso Cabello, uña	Se convierte en gelatina por el calor Es resistente a ácidos y enzimas
Heteroproteínas o proteínas compuestas			
<i>Aminoácidos</i>			
+ glúcidos = glucoproteínas	Ovomucina	Huevo	Existen en el moco, saliva y sinovia
+ fósforo = fosfoproteínas	Caseína Ovovitulina	Leche Yema de huevo	Se combinan con el calcio Solubles en soluciones salinas diluidas
+ metal o pigmento = cromoproteínas	Hemoglobina	Sangre	Intercambios gaseosos respiratorios
+ ácido nucleico = nucleoproteínas		Núcleo y citoplasma en las células	Formadas por ácidos nucleicos (azúcares + bases con nitrógeno + ácido fosfórico)

Cuadro 11.2.5. Recomendaciones de aminoácidos esenciales. *National Research Council Food and Nutrition Board*, RDA. 10ª ed. 1989

<i>Aminoácidos</i>	<i>Requerimientos (mg/kg/día)</i>			
	<i>Edad (0-6 meses)*</i>	<i>Edad (6 meses-2 años)**</i>	<i>Edad (10-12 años)**</i>	<i>Edad (> 12 años)</i>
Histidina	28	?	?	8-12
Isoleucina	70	31	28	10
Leucina	161	73	42	14
Lisina	103	64	44	12
Metionina + cisteína	58	27	22	13
Fenilalanina + tirosina	125	69	22	14
Treonina	87	37	28	7
Triptófano	17	18,5	3,3	3,5
Valina	92	38	25	10
Total, excluida histidina	714	352	214	84

*Basado en las cantidades de aminoácidos de la leche humana o las fórmulas de la leche de vaca capaces de conseguir un buen crecimiento.

**Basado en estudios de balance de nitrógeno suficiente para lograr una adecuada ganancia de peso (16 mg/kg/día). Según la FAO, 1985.

la velocidad de crecimiento se reduce a mayor edad, por lo tanto los requerimientos proteicos disminuyen con la edad. Se ha calculado que las necesidades proteicas de los lactantes mayores alimentados a base de proteínas distintas a las de la leche humana se encuentran entre 1,5 a 2,5 g/kg/día. Las necesidades de proteínas y aminoácidos para las distintas edades y calidad de los mismos se detallan en los Cuadros 11.2.2, 11.2.5 y 11.2.6.

NECESIDADES DE GRASAS

Las grasas o lípidos son compuestos orgánicos de bajo peso molecular, insolubles en el agua y solubles en determinados solventes orgánicos (éter, benceno, cloroformo). Se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza en animales, plantas y microorganismos. Se utilizan de forma principal como fuente de energía, pero poseen también importantes funciones. La mayor parte de las grasas están constituidas por

Cuadro 11.2.6. Aminoácidos de alta calidad en diversas proteínas (mg/gramo de proteína)

<i>Aminoácidos</i>	<i>Leche materna</i>	<i>Leche de vaca</i>	<i>Huevo</i>	<i>Buey</i>
Histidina	26	47	54	48
Isoleucina	46	95	86	81
Leucina	93	78	70	89
Lisina	66			
Metionina + cistina	42	33	57	40
Fenilalanina + tirosina	72	102	93	80
Treonina	43	44	47	46
Triptófano	17	14	17	12
Valina	55	64	66	50
Total sin histidina	434	477	490	455

Cuadro 11.2.7. Ácidos grasos más frecuentes en alimentos

Nº de carbonos	Nº dobles enlaces	Nombre común	Nombre sistemático
Saturados			
4	0	Butírico	Butanoico
6	0	Capríco	Hexanoico
8	0	Caprílico	Octanoico
10	0	Cáprico	Decanoico
12	0	Laúrico	Dodecanoico
14	0	Mirístico	Tetradecanoico
16	0	Palmitico	Hexadecanoico
18	0	Estearico	Octadecanoico
20	0	Araquídico	Eicosanoico
22	0	Behénico	Docosanoico
24	0	Lignocérico	Tetracosanoico
Monounsaturados			
16	1	Palmitoleico	9cis-hexadecaenoico
18	1	Oleico	9cis-octadecaenoico
18	1	Elaídico	9trans-octadecaenoico
20	1	Gadolico	9cis-eicosanoico
20	1	Gondoico	11cis-eicosanoico
22	1	Erúico	13cis-docosanoico
Poliinsaturados			
ω-6			
18	2	Linoleico	9cis, 12cis octadecaenoico
18	3	γ-linolénico	6c, 9c, 12c octadecatienoico
20	3	Dihomo-γ-linolénico	8c, 11c, 14c eicosatrienoico
20	4	Araquidónico	5c, 8c, 11c, 14c eicosatetraenoico
22	4	Adrénico	7c, 10c, 13c, 16c docosatetraenoico
ω-3			
18	3	α-linolénico	9c, 12c, 15c, octadecatienoico
18	4	Estearidónico	6c, 9c, 12c, 15c, octadecatetraenoico
20	5	Timnodónico	5c, 8c, 11c, 14c, 17c eicosapentaenoico
22	5	Clupanodónico	7c, 10c, 13c, 16c, 19c docosapentaenoico
22	6	Clupadónico	4c, 7c, 10c, 13c, 16c, 18c docosahexaenoico

triglicéridos o grasas neutras, que son ésteres de glicerol y ácidos grasos. Una pequeña proporción está formada por mono y diglicéridos, ácidos grasos libres y compuestos más complejos como fosfolípidos y glicolípidos. Los triglicéridos sirven como fuente concentrada de energía, vehículo de vitaminas liposolubles y protección y aislamiento térmico. Además, contribuyen a hacer los alimentos más agradables al paladar.

Los ácidos grasos son constituyentes, tanto de los triglicéridos, como de lípidos complejos, y pueden esterificar al colesterol. De acuerdo con la longitud de su cadena se clasifican en: 1) ácidos grasos de cadena corta (4-6 carbonos); 2) ácidos grasos de cadena media (8-12 carbonos); 3) ácidos grasos de cadena larga (14-18 carbonos); 4) ácidos grasos de cadena muy larga (≥ 20 carbonos). La estructura de la cadena carbonatada, que puede tener entre los átomos de carbono, enlaces simples o enlaces etilénicos (dobles enlaces), permite clasificarlos en ácidos grasos saturados y ácidos grasos insaturados (Cuadro 11.2.7).

Los ácidos grasos saturados abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, aceites de procedencia vegetal, los de coco y de palma. Los ácidos grasos monounsaturados, concretamente el ácido oleico, es frecuente en el aceite de oliva. Entre los ácidos grasos poliinsaturados, el más abundante es el ácido linoleico, ácido graso esencial, precursor de la familia omega 6, que se encuentra en los aceites de semillas: girasol, maíz, cártamo, germen de trigo, pepita de uva y cacahuete. Dentro de los ácidos grasos de la serie omega 3, el ácido alfa-linolénico, ácido graso esencial, se encuentra en cantidades pequeñas, aunque suficientes desde el punto de vista nutricional, en los aceites de lino, cáñola (colza) y soja. Sus derivados, el ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico, abundantes en los pescados, tienen un gran interés nutricional. Algunos ácidos grasos son precursores de compuestos importantes, como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y participan en la regulación de la TA, dilatación vascular, integridad de membranas y funciones inmunológicas.

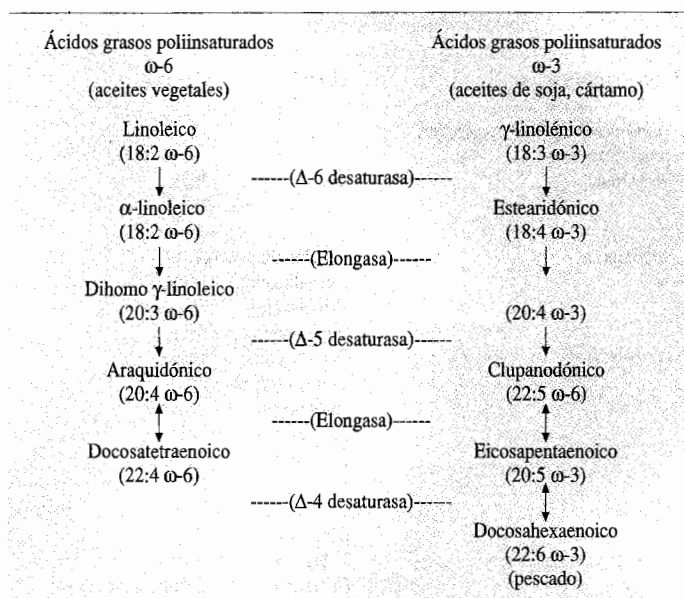


Figura 11.2.1. Vías metabólicas de los dos ácidos grasos esenciales, ácido linoleico (ω-6) y ácido γ-linolénico (ω-3).

Las necesidades de grasas son difíciles de calcular ya que, junto a los requerimientos energéticos, hay que determinar las necesidades de ácidos grasos poliinsaturados. Se recomienda, para una dieta equilibrada, que entre el 30-35 por ciento de las calorías procedan de las grasas.

El comité de nutrición de la AAP recomienda, para el lactante, un mínimo de 3,3 gramos de grasas por 100 kcal (30 por ciento de las calorías totales) y 300 mg de ácido linoleico (2,7 por ciento del total). El Comité de la ESPGAN recomienda 4-6 g/100 mL de fórmula (40-55 por ciento de las calorías) y el 1-3 por ciento del aporte calórico, como ácido linoleico. Se aconseja que la relación ácido linoleico/ácido linolénico sea 10/1, igual que en la leche materna. Actualmente, cobra especial interés el hecho que los lactantes requieran aporte suplementario de ácidos grasos de más de 18 carbonos y dos o más dobles enlaces. Los más importantes en la nutrición son el ácido araquidónico (22:4 ω-6) y el ácido docosahexaenoico (22:6 ω-3). Los ácidos ω-6 y ω-3 son los de mayor prevalencia en el SNC y en las membranas de los fotorreceptores retinianos. Ambos se sintetizan a través de la misma serie de reacciones de desaturación y alargamiento a partir de los ácidos linoleico (18:2 ω-6) y α-linolénico (Fig. 11.2.1). Las dietas ricas en grasas poliinsaturadas deben contener cantidades apropiadas de vitamina E, por lo menos 0,5 mg de equivalentes de tocoferol por gramo de ácido linoleico, para garantizar el metabolismo normal de estos ácidos grasos; de lo contrario pueden ocurrir estados hemolíticos, sobre todo cuando se añade hierro adicional (generador de radicales libres) en la dieta.

NECESIDADES DE HIDRATOS DE CARBONO

Los HC son compuestos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno. Constituyen la principal fuente de energía en la alimentación humana. Comprenden azúcares como la glucosa, fructosa, y lactosa, y polisacáridos como el almidón, las dextrinas y el glucógeno, así como otros materiales *no disponibles* como la celulosa, gomas y pectinas. Los principales carbohidratos de los alimentos se describen en el Cuadro 11.2.8. Una dieta prolongada sin carbohidratos parece inconcebible. Por esta razón no se acostumbra a definir específicamente los requerimientos en hidratos de carbono. Sólo el SNC los necesita de una forma específica, y son intercambiables con los lípidos como fuente de energía. La cantidad aconsejada, para el lactante, es de 8-12 g/100 kcal (5,4-8,2 g/100 mL) exclusivamente en forma de lactosa durante los cuatro primeros meses de vida. Posteriormente se puede introducir una pequeña cantidad de dextrina-maltosa y sacarosa. Deben aportar entre el 50-55 por ciento de las calorías de la dieta. Hay que evitar la adición de sacarosa, y es importante la administración de féculas y cereales que, además de su valor energético, aportan fibras reguladoras del tránsito intestinal.

Cuadro 11.2.8. Clasificación de los principales carbohidratos, basada en el tamaño molecular (grado de polimerización) y en subgrupos según el tipo de monosacáridos

<i>Clases mayores (grado de polimerización o número de unidades de monosacárido)</i>	<i>Subgrupos (tipo de monosacárido y cadenas α y β)</i>	<i>Fisiología</i>
Azúcares	– Monosacáridos: glucosa y fructosa – Disacáridos: sacarosa, maltosa, trehalosa, lactosa – Alcoholes: sorbitol, mactitol, lactitol	Absorción en intestino delgado Glucosa y sacarosa dan rápida respuesta glicérica Absorbidos Es fermentada en muchas poblaciones Mal absorbidos y parcialmente fermentados
Oligosacáridos	– Malto-oligosacáridos: (α-glucano) – Otros no digestibles: fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos	Digestibles y absorbibles, dando respuesta glicérica Resistentes a pasar a intestino grueso y pueden ser fermentados Fermentados. Algunos estimulan el crecimiento de bifidobacterias
Polisacáridos	– Almidones (α-glucanos) – Sin almidones	Digestibles: grado variable y respuesta glicérica Resistentes: no absorbibles en intestino delgado Pueden ser fermentados: actúan en intestino grueso Pared celular: contribuyen a regular la digestión en intestino delgado Sin pared celular: fermentescibles en grado celular variable

NECESIDADES EN AGUA, VITAMINAS Y MINERALES

Agua. El estudio de la composición química del organismo humano ha mostrado que es el elemento más importante desde un punto de vista cuantitativo al constituir del 60 al 65% del peso corporal en el adulto. Durante los primeros meses de vida el porcentaje de agua varía mucho, desde el 80% del peso al nacimiento hasta el 65% al final del primer año de vida, a partir del cual permanece constante. El mantenimiento del contenido hídrico del organismo es fundamental: una pérdida del 10% comporta una sintomatología grave y si es del 20% desencadena la muerte. El agua juega un papel importante en todos los procesos de intercambio. Los caminos de la pérdida de agua del organismo son muy conocidos. El aporte de agua se realiza por tres vías de desigual importancia: a) agua de la bebida; b) agua de los alimentos, con cantidades muy variables, que pueden llegar hasta el 95% de su peso; c) agua metabólica, originada en el proceso de oxidación de los alimentos. La oxidación de 100 g de glúcidos permite la formación de 60 g de H_2O ; 100 g de lípidos forman 110 g y 100 g de proteínas, 41 g. Un aporte calórico de 2.800 kcal en forma de 350 g de glúcidos, 100 g de lípidos y 100 g de proteínas, se acompaña de la formación de 360 g de H_2O por esta vía de oxidación. Corresponde aproximadamente al 15% del agua total aportada por la alimentación.

Durante el primer año las necesidades de agua son muy elevadas, de 1,5 mL por kcal consumida, aproximadamente de 150 mL/kg de peso y día. A partir del segundo año los requerimientos hídricos disminuyen progresivamente, siendo de 1 mL/kcal (véanse caps. 12.1 y 12.2).

Vitaminas. Una alimentación compuesta de pocos alimentos o de alimentos muy purificados provoca deficiencia. Al ser unas liposolubles y otras hidrosolubles, es fácil suponer en qué alimentos aparecen cada una de ellas en mayor proporción. Las necesidades de vitaminas liposolubles e hidrosolubles, según edad y sexo, se exponen en el capítulo 11.12.

Minerales. Un aporte suficiente y equilibrado de minerales es imprescindible para el correcto funcionamiento del organismo. Los alimentos de orígenes animal y vegetal no aportan la cantidad adecuada de Na, siendo necesario añadirlo en forma de ClNa. Entre los minerales necesarios al organismo los que deben ingresar en mayor cantidad son el fósforo, calcio y magnesio. Las recomendaciones aceptadas para las distintas edades se exponen en el capítulo 12.12.

NUTRICIÓN MATERNA, FETAL Y NEONATAL

La nutrición antes y durante el embarazo, y posiblemente el estado nutricional de la madre, influyen en el crecimiento fetal. La madre debe ganar entre 10 y 12 kg durante el embarazo, tanto por el incremento de los productos fetales (5,0 kg), como por las transformaciones de la madre,

como el crecimiento del útero y de los senos y el aumento del volumen del líquido extracelular y del líquido intersticial (4,5 kg); los 1-3 kg restantes son debidos tanto al aumento de la masa grasa como al de la no grasa. Estos incrementos representan un aumento de 925 g en proteínas y 480,2 g en grasa. Los requerimientos proteicos, con un 60-70% de utilización, son para la mujer no gravídica de 0,7-1,00 g/kg/día; durante el embarazo deben añadirse de 0,09-0,22/kg/día. En cuanto a minerales es necesario recordar la alta incidencia de anemias nutricionales durante el embarazo (falta de Fe absorbible y folatos), por lo que se recomienda un suplemento de 30-60 mg de hierro ferroso. En vista de la evidencia que relaciona la ingesta de folatos con deficiencia del tubo neural en el feto, es recomendable que todas las mujeres que puedan quedarse embarazadas consuman 400 μ g de ácido fólico sintético en los alimentos fortificados y/o suplementos, además de ingerir folatos de una dieta variada. Se asume que una mujer debe seguir consumiendo 400 μ g de ácido fólico hasta que se confirme su embarazo y pase a una fase de control prenatal; habitualmente tiene lugar tras el período periconcepcional, fase crítica de formación del tubo neural. Las ingestas dietéticas de referencia se elevan para este período hasta 600 μ g de ácido fólico/día.

Desde la formación del embrión hasta el nacimiento el aporte nutricional se realizará de diferentes maneras. Durante una primera etapa el blastocito, no sujeto al útero, absorbe nutrientes a través del trofoblasto; cuando se implanta en la pared uterina, antes de que se constituya la circulación placentaria, se forma un espacio sinusoidal, el sincitio, entre los tejidos embrionarios y los maternos, donde se descaman células que aportan los nutrientes necesarios. Durante el tercer mes de la gestación se acaba el desarrollo de la circulación placentaria, y el feto comienza a nutrirse a través de sus vasos umbilicales. En este momento el feto humano pesa unos 30 g. El gran aporte nutricional que el feto necesita lo irá recibiendo progresivamente durante los 6 últimos meses de la gestación. Al final de la misma el feto estará realizando una aposición nutricional en sus tejidos del orden de 700 mg de N, 300 mg de Ca y 140 mg de P cada día. Los gases y el agua se difunden libremente a través de la placenta, pero los demás nutrientes pasan la barrera placentaria de manera activa, o sea, mediante mecanismos específicos. Los HC llegan en forma de glucosa y el mismo feto sintetiza su propio glucógeno (aumenta sobre todo durante la última parte de la gestación en el hígado y el músculo esquelético). Durante las primeras fases de la gestación no se acumula grasa, si se exceptúan los lípidos esenciales y los fosfolípidos necesarios para la construcción del sistema nervioso y las paredes celulares; los ácidos grasos necesarios para su síntesis llegan a través de la placenta. A mitad de la gestación sólo el 1% de la composición fetal es grasa pero, a partir de este momento, se inicia un proceso de aposición que conlleva que a las 34 semanas represente del 7 al 8% y, a término, el 15%. Parece que el feto adquiere una cierta capacidad de sintetizar ácidos grasos a partir de la glucosa y los aminoácidos durante la última parte de la gestación, lo que explica el aumento del depósito graso, pero su capacidad de oxidarlos es muy baja.

El nitrógeno es transferido al feto ante todo formando parte de los aminoácidos. La concentración de aminoácidos libres es más alta en la circulación fetal que en la materna. Las formas 1-isómeras pasan más rápidamente hacia el feto, lo que indica un mecanismo activo de transporte. El gradiente de concentración desde el plasma de la madre al del feto no es el mismo para todos los aminoácidos, lo que significa que el organismo fetal los utiliza de una forma particular. Para la mayor parte de los aminoácidos su concentración es similar en el plasma y en los tejidos fetales, pero estos últimos contienen una mayor proporción de leucina, y menor de treonina. La glicina, que es el segundo aminoácido por su participación en la estructura fetal, se encuentra en menor proporción en el plasma, lo que indica que se utiliza tan pronto como se produce su síntesis.

La *vitamina C* pasa la barrera placentaria en forma de ácido dihidroascórbico. También la tiamina, el ácido fólico y la *vitamina B₁₂* la pasan fácilmente. El hígado fetal contiene *vitamina A*. La *vitamina D*, como 25-OH-D₃, puede cruzar la placenta, pero no el 1,25-OH₂-D₃, si bien es sintetizado en el riñón de madre y feto, así como en la placenta; sus niveles son bajos en el feto, entre otras razones por las altas concentraciones de calcio, fósforo y paratohormona. En cuanto a los *macro y micronutrientes inorgánicos*, al final de la gestación llega al feto mucho más Na del que necesita para su crecimiento, y la mayor parte retorna a la madre. La cantidad de Ca y P presente en la sangre fetal se corresponde mejor con las necesidades y se depositan en el feto en mayor proporción durante los tres últimos meses de la gestación que después del nacimiento. A término, las concentraciones de K, P, Ca, Mg, Fe y Zn en el plasma fetal son más altas que en plasma materno, las de Cu son inferiores y las de Na y Cl son similares. Si el feto nace inmaduro, la situación es diferente: la concentración de Na y Cl es igual en el plasma fetal y materno, pero es mayor la de K, P, Mg y Zn fetal y es la de Ca y Fe más baja que en el plasma materno; paradójicamente, el Cu muestra niveles mucho más altos y similares a los de la sangre materna.

El RN se ve obligado a recibir en su tubo digestivo una cantidad de aporte nutricional que es superior, en relación al peso corporal, a la que recibirá cuando llegue a adulto. Este trabajo debe ser abordado con una función gastrointestinal aún inmadura.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES DEL LACTANTE

El lactante es el niño que se alimenta fundamentalmente de leche. Comprende la edad que va desde 1 mes a 12 meses. Los "períodos de la alimentación del lactante" comprenden: 1. Período de lactancia, 4-6 primeros meses de vida, durante los cuales su alimento debe ser de forma exclusiva la leche materna y, en su defecto, las fórmulas para lactantes. 2. Período transicional, el segundo semestre de vida, hasta cumplir un año. En él se inicia la diversificación alimentaria o alimentación complementaria, introduciendo alimentos distintos a la leche materna o fórmula.

El lactante sano es capaz de una succión efectiva, con reflejo del cierre anatómico de la glotis. Sin embargo, la deglución de sólidos es impedida por movimientos de extrusión de la lengua hasta el 4º ó 5º mes de vida. Los movimientos masticatorios reflejos aparecen entre el séptimo y el noveno meses de vida aunque no tenga dientes. En la saliva, tanto la amilasa, presente antes que la amilasa pancreática, y la lipasa lingual están bien desarrolladas al nacimiento e inician la hidrólisis de los triglicéridos de la leche. El tono del esfínter esofágico inferior aumenta progresivamente en los 6 primeros meses, aunque su completa madurez se alcanza a los 3 años. Las pautas de vaciado gástrico pueden verse influidas por el contenido proteico y graso del alimento. Con la leche materna se vacía en dos fases, una primera rápida y otra lenta. La leche de fórmula lo hace más lentamente y de forma lineal. El ritmo de vaciado gástrico normal se alcanza hacia los 9 meses de edad. El pH gástrico es más alto que el del adulto; alcanza los valores de éste hacia los 3 años de edad. La secreción de pepsina es baja hasta los 3 meses, y hasta los 18 meses no alcanza valores del adulto. Al ser el pH gástrico menos ácido, la acción de la pepsina sobre la digestión de proteínas es menor, lo que puede favorecer el paso a la circulación de proteínas enteras. La secreción del factor intrínseco es la mitad que la del adulto hasta los 3 meses, pero el lac-

tante pequeño es capaz de absorber la *vitamina B₁₂* por un mecanismo distinto a éste. Al mes de edad el volumen de secreción pancreática es normal. La actividad α -amilasa es nula al nacimiento y va aumentando hasta los 3 años; es inducible por el sustrato, como, por ejemplo, al dar almidón. La actividad de tripsina, quimiotripsina y lipasa está presente desde el nacimiento, y la respuesta a la secretina, desde el primer mes. La secreción de sales biliares es insuficiente hasta el primer mes de vida, y la concentración micelar crítica es menor. Morfológicamente el intestino está maduro, pero bioquímicamente al nacimiento la lactasa y maltasa son un tercio de los valores del adulto. Los sistemas de absorción están presentes, pero la bomba sodio-potasio no alcanza valores normales hasta el año de edad. Las enzimas citoplasmáticas al nivel de enterocitos funcionan bien ya al nacimiento.

La tolerancia inmunológica viene marcada por el tipo de proteínas, digestión y momento de contacto con la pared intestinal. La barrera intestinal constituye una defensa contra numerosas agresiones antigénicas, alimentarias, bacterianas, víricas y parasitarias. La hipoacididad gástrica del lactante pequeño, disminución de sales biliares y motilidad, pueden contribuir al contacto con dichos antígenos en un momento en el que no está bien desarrollado el sistema linforeticular asociado al intestino, y la introducción de proteínas heterólogas podrá ser fuente de intolerancia o alergia cuanto más precozmente se introduzcan.

Otra función que tiene que alcanzar su madurez en el primer año es la renal. En los tres primeros meses, el lactante alcanza una filtración glomerular que le permite mayor tolerancia al agua y solutos, pero los valores del adulto no se alcanzan hasta los 2 años. Son bajos también los valores de excreción y reabsorción tubular. Pero si la alimentación es adecuada, el lactante puede tener una función renal satisfactoria. Es capaz de diluir la orina, siempre que no se le administren cantidades excesivas de líquidos hipotónicos. Tiene menos capacidad de concentración renal por ser más cortas la asas de Henle, bajo transporte tubular de sodio, mayor flujo medular sanguíneo, baja excreción de urea y menor respuesta tubular a la hormona antiurética. Es muy importante tener en cuenta que el lactante no dispone de ningún sistema de excreción de sodio, y éste se controla variando la reabsorción tubular del sodio filtrado. El lactante tolera bien la ingesta moderada de sodio, pero eliminar un exceso de sodio puede acarrearle un grave problema del medio interno. Se estiman unas necesidades diarias de sodio de 2-3 mEq/100 kcal metabolizadas ó 1-1,5 mEq/kg/día. Si el lactante recibe alimentos con elevada carga de solutos sin suplemento de agua puede presentar un balance hídrico negativo. Lo que podría ocurrir con fórmulas distintas a la leche materna que no estuvieran adaptadas o con la introducción precoz de alimentos sólidos en la dieta. Por tanto, hay que tener muy en cuenta que los riñones maduran morfológica y funcionalmente durante el primer año de la vida.

El proceso de maduración del SNC también va marcando los distintos períodos de la alimentación del niño. La maduración del sistema neuromuscular hasta los 4 meses permite deglutir líquidos. De los 4 a los 6 meses deglutirá semisólidos y posteriormente adquirirá la masticación. La sedestación a partir de los 6 meses y luego la bipedestación le permitirá distinguir objetos, colores, coger y manipular las cosas y elegir incluso alimentos (véase cap. 11.6).

El conocimiento de las necesidades nutricionales del lactante en los primeros meses se ha obtenido del modelo biológico insuperable que es la leche materna. Se admite que la leche materna es capaz de cubrir, por sí sola, las necesidades energéticas hasta los 6 meses pero, a partir de entonces, podrían establecerse carencias en algunos nutrientes. ESPGAN establece que la alimentación complementaria no se introduzca antes de los 4 meses ni después de los 6 meses. En el Cuadro 11.2.9 se detallan las recomendaciones nutritivas durante el primer año de vida. Las fórmulas de inicio deben ser semejantes en todo lo posible a la leche de mujer (véanse caps. 11.4 y 11.5).

Agua. Durante el primer año de vida, las necesidades de agua son aproximadamente de 150 mL/kg de peso y día (1,5 mL/kcal metabolizada), aunque esta cantidad puede variar en función de la temperatura, aumento de pérdidas o carga renal de solutos de la alimentación. El NRC (*National Research Council*) recomienda 1,5 mL/kcal de energía administrada, que es la relación agua/energía de la leche humana.

Cuadro 11.2.9. Recomendaciones de ingesta (DRI y RDA) en el primer año de vida

	0-6 meses	7-12 meses
Energía (kcal/kg/día)	108	98
Proteínas (g/kg/día)	2,2	1,6
Vitamina A (µg/día)	335	335
Vitamina D (µg/día)	5*	5*
Vitamina E (mg/día)	3	4
Vitamina K (µg/día)	5	10
Vitamina C (mg/día)	30	35
Tiamina (mg/día)	0,3	0,4
Riboflavina (mg/día)	0,4	0,5
Niacina (mg/día)	5	6
Vitamina B ₆ (mg/día)	0,3	0,6
Vitamina B ₁₂ (µg/día)	0,4*	0,5*
Folato (µg/día)	65*	80*
Ácido pantoténico (mg/día)	1,7*	1,8*
Biotina (mg/día)	5*	6*
Colina (mg/día)	125*	150*
Calcio (mg/día)	210*	270*
Fósforo (mg/día)	100*	275*
Magnesio (mg/día)	30*	75*
Hierro (mg/día)	6	10
Cinc (mg/día)	5	5
Selenio (mg/día)	10	15
Yodo (µg/día)	40	50
Flúor (mg/día)	0,01*	0,5*

Las nuevas recomendaciones (DRI) cuando son AI, van con asterisco.

Necesidades energéticas. Son muy grandes para el lactante e inversamente proporcionales a la edad del niño; varían con la velocidad de crecimiento y tipo de tejido sintetizado. Las necesidades de mantenimiento incluyen el metabolismo basal, excretas y acción dinámico específica de los alimentos. Las requeridas para la actividad física oscilan entre 9 kcal/día en los primeros meses, hasta 23 kcal/kg/día en el segundo semestre. El ajuste de energía aconsejable es de 108 kcal/kg/día en los primeros 6 meses y 98 kcal/kg/día de los 6 a 12 meses. La proporción de energía suministrada por los principios inmediatos debe ser similar a la aportada por la leche humana. Así, los HC deben aportar el 50-55% de la energía, las grasas, el 30-35%, y las proteínas, un 10% de la energía.

Proteínas. El cálculo de la ingesta proteica en el lactante se basa en el de los alimentados a pecho, se han señalado es decir: 2,2 g/kg/día en los primeros 6 meses y 1,6 g/kg/día de los 6 a los 12 meses. Representa el 10% de las calorías totales.

Grasas. Las recomendaciones de ingesta grasa son de 3,3 g por 100 kcal (30% de las calorías totales), siendo 300 mg de ácido linoleico/100 kcal (2,7% del total energético). El comité de ESPGAN recomienda cifras de 4-6 g/100 mL de fórmula (40-55% de calorías totales) y del 1-3 g/100 del aporte calórico como linoleico. Para el ácido linolénico no se han determinado cifras exactas, pero debe mantenerse la relación linoleico/linolénico de 10/1 como en la leche materna.

Hidratos de carbono. Son necesarios como aporte energético y no se pueden reemplazar por otro tipo de nutrientes. La lactosa es el disacárido predominante sintetizado por la glándula mamaria de los mamíferos. Proporciona doble cantidad de energía sin elevar la osmolaridad. La lactosa es fuente de galactosa para la formación de galactocerebrósidos. La cantidad aconsejada es de 8-12 g por 100 kcal (5,4-8,2 g/100 mL de fórmula). Debe proporcionar el 50-55% de las calorías de la dieta.

Vitaminas. La leche materna es deficitaria en vitamina K en los primeros días de vida, por lo que se aconseja administrar 0,5-1 mg de vitamina K al nacer. Se ha observado que los valores de 25-hidroxivitamina

D son más bajos en los niños alimentados con leche de mujer que en los alimentados con fórmula; sin embargo, no se demuestran diferencias ni en el contenido óseo mineral, ni en los valores de osteocalcitona, por lo que se especula con la existencia de un mecanismo pasivo independiente de la vitamina D que supla estas diferencias. La ingesta recomendada es de 5 µg/día, que equivalen a 200 UI. La falta de exposición solar, sobre todo en los meses de invierno, obliga a un suplemento de 400 UI/día, durante este período y en los lactantes con alto ritmo de crecimiento (véase cap. 11.10). Según Fomon y Ziegler, bastaría con 30 minutos semanales, de insolación en pañal o de 2 horas vestido, pero sin gorro, para suplir todas las necesidades. Una leche de fórmula cubre todas las necesidades de vitamina D si el lactante recibe como mínimo 720 mL al día.

Minerales. El hierro es el que puede dar lugar a deficiencias. Se aconseja la utilización de fórmulas enriquecidas (0,7 a 1,4 mg/100 mL) desde los 2 meses de edad. En el caso de lactancia materna, debido a su mejor biodisponibilidad, no está justificado el suplemento hasta el cuarto mes, por lo general en forma de introducción de alimentos ricos en hierro como cereales y carnes.

A partir del año de edad con una *alimentación variada*, se cubren todas las necesidades energéticas y vitamínicas, excepto en el caso de regímenes vegetarianos estrictos, sin carne, leche ni huevos, que origina déficit en vitamina B₁₂, riboflavina y otros factores del complejo B.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN EL PÁRVULO Y EN EL ESCOLAR

Niños de 1-3 años de edad

Durante este período se produce un descenso de las necesidades energéticas, mientras paralelamente el crecimiento se desacelera. La disminución del apetito, en la mayoría de los casos, no es más que un síntoma de la adaptación a las menores necesidades. El lento ritmo en la progresión ponderal se produce un poco antes que en la talla, lo que conlleva un cambio en la configuración del niño, dándole un aspecto más delgado y que no es más que una forma de adaptación fisiológica. Alrededor de los 3 años se describe una fase de negatividad, correspondiente a la *neofobia*, o sea, de estructuración de la dieta propia de cada niño, si bien la familia lo interpreta como rechazo y, por tanto, origina conflictividad entre madre e hijo.

Necesidades energéticas: 1.300 kcal/día (102 kcal/kg peso/día), OMS (1985), RDA (1989).

Proteínas: 1,2 g/kg de peso/día (65% de origen animal).

Calcio: 500 mg/día (ingesta recomendada).

Hierro: 10 mg/día (RDA) (*Recommended Dietary Allowances*) hasta los 10 años de edad.

Flúor: si el consumo es de agua de abasto público, fluorización del agua si sus niveles son inferiores a 0,7 mg/litro. Contraindicadas las aguas con niveles superiores a 1,5 ppm (1,5 mg/litro) de flúor por el riesgo de fluorosis. Si el consumo es de aguas envasadas o de abasto público con niveles inferiores a 0,7 mg/litro: 0,7 mg/día (ingesta recomendada).

Se recomienda una distribución calórica de: 25% desayuno, 30% comida, 15% merienda y 30% cena con dieta variada y equilibrada. No aplicar normas nutricionales rígidas. Incluir alimentos de todos los grupos. Si hay dificultad aún para masticar algunos alimentos o para admitir nuevos, ofrecer alternativas de alimentos, con diferentes sabores, textura y colores, sin forzarle y dejarlo a su elección, con prevención sobre el consumo de grasas que poseen mejores características organolépticas. Realizar las comidas en familia o con otros niños si lo hace en guardería, evitando la televisión, en un buen ambiente y relajado.

A los 3 años, con madurez de la mayoría de órganos y sistemas, similar al adulto, aumentan las necesidades proteicas, por el crecimiento de los músculos y otros tejidos. El incremento de peso oscila entre 2 a 2,5 kg por año y crece aproximadamente 12 cm el segundo año, 8-9 cm el tercero y 5-7 cm a partir de esta edad (véase cap. 13.1).

Niños de 4-6 años de edad

A partir del cuarto año hasta la pubertad, el ritmo de crecimiento es estable (5-7 cm de talla y entre 2,5 a 3,5 kg de peso por año). Las nece-

Cuadro 11.2.10. Estimación de los requerimientos diarios en el adolescente en relación con el peso y la talla

Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	GER* (kcal/día)	PFA** (kcal/día)	Por tiempo (kcal/kg)	Por peso (kcal/cm)	Por talla
Varones							
10-11,9	36	143	1.200	1,8	2.200	61	15,4
12-17,9***	57	169	1.580	1,7	2.700	47	16,0
18-24,9	70	177	1.750	1,6	2.800	40	15,8
Mujeres							
10-14,9***	44	155	1.300	1,7	2.200	50	14,2
15-17,9	56	162	1.410	1,6	2.300	41	14,2
18-24,9	58	163	1.420	1,6	2.300	39	14,1

*GER: gasto energético en reposo.

**Promedio factor actividad.

***Durante estos años la velocidad de crecimiento individual puede variar enormemente y ello influye en los requerimientos.

sidades energéticas son bajas, existe poco interés por los alimentos y se consolidan los hábitos nutricionales, por propio aprendizaje o por imitación y copia de las costumbres familiares.

Requerimientos energéticos: 1.800 kcal/día (90 kcal/kg peso/día).

Proteínas: 1,1 g/kg peso/día (OMS, RDA), (65% de origen animal).

Calcio: 800 mg/día (ingesta recomendada).

Flúor: suplemento de 1 mg/día si el agua de consumo es inferior a 0,7 mg/litro (RDI). Contraindicadas las aguas con niveles superiores a 1,5 ppm (1,5 g/litro) de flúor por el riesgo de fluorosis.

Niños de 7-10 años de edad

Es una etapa muy estable. El crecimiento lineal es de 5 a 6 cm por año. Aumento ponderal medio de 2 kg anual en los primeros años y de 4 a 4,5 kg cerca de la pubertad. Aumento progresivo de la actividad intelectual. Mayor gasto calórico por la práctica deportiva. Aumento de la ingesta alimenticia.

Requerimientos energéticos: 2.000 kcal (70 kcal/kg peso/día).

Proteínas: 1 g/kg peso/día (OMS, RDA).

Calcio: 800-1.300 mg/día (ingesta recomendada).

Flúor: si el agua de consumo tiene menos de 0,7 mg/litro de flúor, se debe administrar, según las RDI, 1 mg/día entre 7-8 años de edad y 2 mg/día entre 9-10 años de edad.

NECESIDADES NUTRICIONALES EN LA ADOLESCENCIA

La adolescencia comienza con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y termina cuando cesa el crecimiento somático. Es un período de crecimiento acelerado con un aumento muy importante tanto de la talla como de la masa corporal. Además, en relación con el sexo, tiene lugar un cambio en la composición del organismo, variando las proporciones de los tejidos libres de grasa, hueso y músculo fundamentalmente, y el compartimiento grasa. De este modo se adquiere el 40-50% del peso definitivo, el 20% de la talla adulta y hasta el 50% de la masa esquelética. Los varones experimentan un mayor aumento de la masa magra tanto en forma absoluta como relativa, y en las mujeres se incrementa, sobre todo, la masa grasa. Estos hechos condicionan un aumento de las necesidades de macro y micronutrientes y la posibilidad de que puedan producirse deficiencias nutricionales si la ingesta no es adecuada. Se concluye, también, la maduración psicológica, se establecen patrones de conducta individualizados marcados por el aprendizaje previo y por el ambiente, sobre todo por el grupo de amigos y los mensajes de la sociedad. Es posible que los adolescentes omitan comidas, sobre todo el desayuno, que consuman gran cantidad de tentempiés, que muestren preocupación por una alimentación sana y natural y, sin embargo, exhiban hábitos absurdos o erráticos, que tengan un ideal de delgadez excesivo, que manifiesten total despreocupación por hábitos saludables, consumiendo alcohol, tabaco u otras drogas, y no realizando ejercicio físico. Para más datos véase el capítulo 13.7.

Cuadro 11.2.11. Estimación del gasto energético total diario en relación con la actividad física y el metabolismo basal calculado con las ecuaciones de Schofield

Edad (años)	Ligera*		Moderada*		Intensa*	
	kcal/día	kcal/kg/día	kcal/día	kcal/kg/día	kcal/día	kcal/kg/día
Varones						
13	2.254	50,1	2.545	56,6	2.836	63,0
14	2.491	49,0	2.803	55,2	3.192	62,8
15	2.659	46,9	2.991	52,7	3.406	60,1
16	2.811	45,3	3.163	50,9	3.602	58,0
17	2.930	44,2	3.296	49,7	3.755	56,6
18	3.004	43,6	3.379	49,1	3.849	55,9
Mujeres						
13	1.966	42,6	2.228	48,3	2.490	54,0
14	1.982	39,4	2.256	44,8	2.529	50,3
15	2.048	38,1	2.331	43,4	2.613	48,7
16	2.091	37,4	2.379	42,6	2.668	47,7
17	2.107	37,2	2.397	42,3	2.688	47,0
18	2.105	37,2	2.395	42,3	2.685	47,4

*Actividad física habitual obtenida a través de los factores correspondientes.

Requerimientos energéticos. Las diferencias en las necesidades energéticas son muy amplias y varían, fundamentalmente, con el patrón de actividad, la velocidad de crecimiento y el sexo. Estos dos últimos factores condicionan cambios en la composición corporal y, por tanto, en la cantidad de masa magra, que es el principal condicionante del gasto energético basal. Las diferencias entre uno y otro sexo, que se hacen evidentes al comienzo de la pubertad, se acentúan a lo largo de la adolescencia. Hasta los once años las recomendaciones para ambos sexos son idénticas, en cambio, de once a catorce, la diferencia entre los niños y las niñas es de 300 kcal/día y, de los quince a dieciocho años, de 800 kcal/día. Los valores estimados de necesidades energéticas para estas edades en relación con su peso y talla pueden verse en el Cuadro 11.2.10. En el Cuadro 11.2.11 se muestran las estimaciones del consumo energético diario en relación con los niveles de actividad física.

Proteínas. Los requerimientos de proteínas se establecen en función de las necesidades para mantener el componente corporal proteico y obtener un crecimiento adecuado. El rápido crecimiento de la masa libre de grasa durante el estirón puberal exige un elevado aporte proteico para la síntesis de nuevos tejidos y estructuras orgánicas. Las proteínas deben aportar entre un 12 y un 15% de las calorías de la dieta y contener suficiente cantidad de aquellas de alto valor biológico.

Grasas. Su alto contenido energético las hace imprescindibles en la alimentación del adolescente para hacer frente a sus elevadas necesidades calóricas. Proporcionan también ácidos grasos esenciales y permiten la absorción de las vitaminas liposolubles. Las recomendaciones en la adolescencia son similares a las de otras edades y su objetivo es la prevención de la enfermedad cardiovascular. El aporte de energía procedente de las grasas debe ser del 30-35% del total diario, dependiendo la cifra máxima de la distribución de los tipos de grasa, siendo la ideal aquella en que el aporte de grasas saturadas suponga menos del 10% de las calorías totales, los ácidos monoinsaturados, el 10-20%, y los poliinsaturados, el 7-10%. La ingesta de colesterol será inferior a 300 mg/día.

Hidratos de carbono. Deben representar entre el 55 y el 60% del aporte calórico total, preferentemente en forma de hidratos de carbono complejos que constituyen, también, una importante fuente de fibra. Los HC simples no deben constituir más del 10-12% de la ingesta.

El aporte ideal de fibra no ha sido definido. Una fórmula práctica es sumar 5 g al número de años. Conviene valorar los aportes en función de su solubilidad, más que en términos absolutos de fibra dietética.

Vitaminas. Las recomendaciones derivan del análisis de la ingesta y varios criterios de adecuación, en relación con el consumo energético recomendado (tiamina, riboflavina o niacina), la ingesta proteica (vitamina B₆)

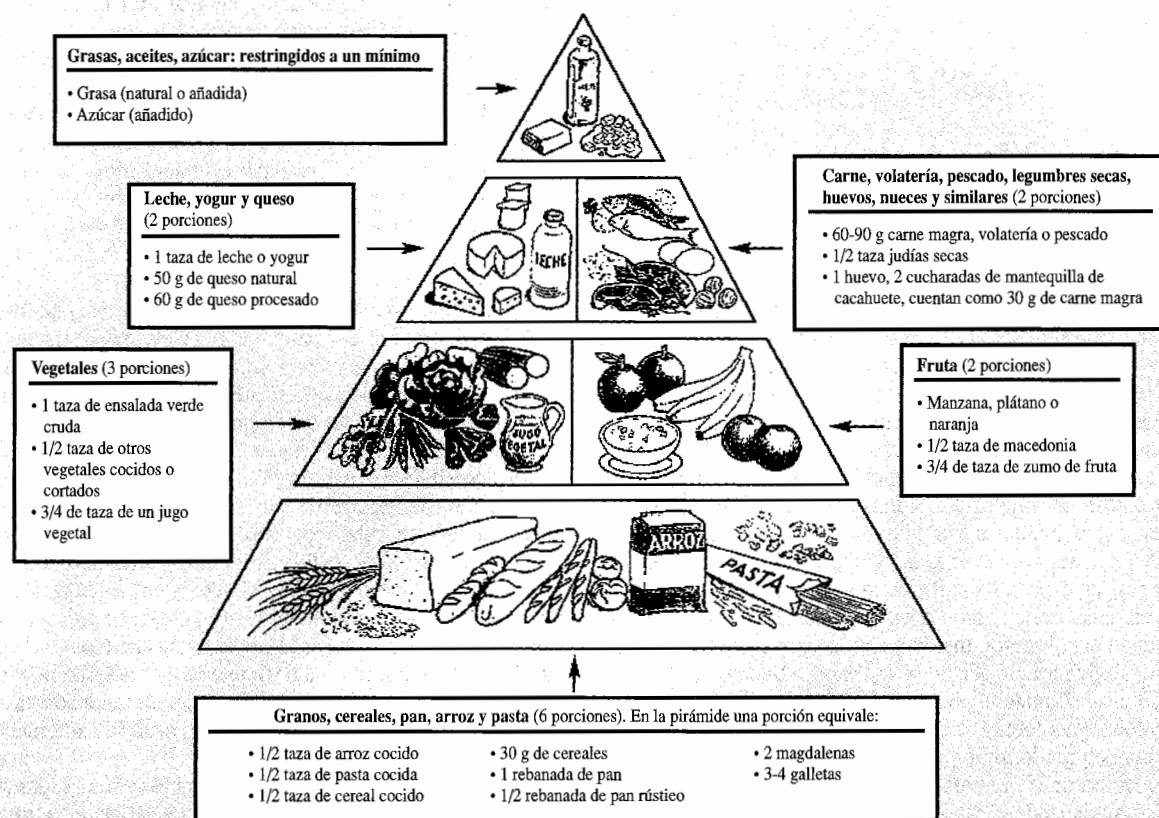


Figura 11.2.2. Pirámide para la selección de alimentos. Número de porciones para niños de 2 a 6 años de edad.

o extrapolando los datos de lactantes o adultos en función del peso (resto de las vitaminas). Para las vitaminas D, K, B₁₂, biotina y ciertos minerales, se ha reconsiderado el tipo de recomendación, pasando de RDA (ración dietética recomendada, para la que existen datos científicamente comprobados) a AI (ingesta adecuada). Además, dada la posibilidad de que una ingesta excesiva ocasione efectos secundarios, se ha marcado un máximo nivel de ingreso tolerable para las vitaminas A, D, E, C, B₆, niacina y folato.

Minerales. Las necesidades de minerales aumentan durante la adolescencia, siendo las de hierro, calcio y cinc de especial importancia para el crecimiento. Los datos sobre los requerimientos son poco precisos. Se formulan las recomendaciones por análisis de la ingesta y extrapolación de las necesidades del adulto. El importante crecimiento del esqueleto durante la adolescencia incrementa considerablemente las necesidades de *calcio*. Se ha podido demostrar que el contenido de calcio del organismo está en función de la estatura y que hay un incremento de 20 g de calcio por cada cm de talla. Esto pone de manifiesto las marcadas diferencias entre los dos sexos y la recomendación de usar la altura y no la edad para estimar las necesidades. La deficiencia de *hierro* en la adolescencia es frecuente. El crecimiento intenso en los varones durante el estirón puberal y las pérdidas menstruales en las mujeres conducen a anemia ferropénica con frecuencia y es por ello que necesitan un mayor aporte de hierro en estas edades. La amplia variación del contenido de hierro en los alimentos y del coeficiente de absorción de los distintos alimentos (el 30% de la carne, frente al 10% del de los huevos) hace difícil estimar los aportes diarios. Se aconseja un aporte diario de 11 a 15 mg, respectivamente, para los varones y las mujeres (véase cap. 18.2). Se ha relacionado el *cinc* como un factor importante para contribuir a la maduración y al crecimiento del esqueleto. Su efecto favorable se centra en la formación ósea y en la formación en la pérdida de hueso. La deficiencia de cinc puede producirse por una disminución de su biodisponibilidad en relación con la formación de complejos insolubles entre el cinc y fitatos, que son polifosfatos orgánicos contenidos en las plantas. Se aconseja de 11 mg para el varón y de 9 mg para la mujer. La *pirámide de alimentos* es un medio sencillo para

enseñar buenas prácticas dietéticas en la consulta médica, pues clasifica los alimentos en grupos fáciles de comprender y recomienda servir raciones de cada uno para lograr los objetivos señalados anteriormente (Fig. 11.2.2). Aplicada al adolescente, se puede modificar en relación con los hábitos y costumbres de un área determinada y, en el caso de nuestro medio, adaptarla a la dieta mediterránea. La base representa los alimentos que hay que consumir en mayor cantidad para asegurar un correcto aporte energético sin riesgos, y, según se va ascendiendo, la ingesta se va limitando para conseguir el equilibrio de nutrientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso M, Bedate P, Calvo C. Recomendaciones de ingesta durante el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 153-6.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Bueno M, Sarria A, Pérez González JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003.
- Food and Nutrition Board. National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington: The National Academy Press, 1997.
- Food and Nutrition Board. National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B, Folato, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington: The National Academy Press, 1998.
- Hernández M. Alimentación infantil. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2001.
- Martí-Henneberg C. Nutrición en Pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Mataix J. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergon, 2002.
- Peña L, Madruga D, Calvo C. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: dietas vegetarianas y deporte. Guías prácticas sobre nutrición (II). *An Esp Pediatr* 2001; 54: 484-96.
- Recommended Dietary Allowance. Food and Nutrition Board. National Research Council. 10ª ed. Washington: National Academy Press, 1989.
- Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.

11.3 Valoración del estado nutricional

R. Leis, R. Tojo

De acuerdo con la OMS, la valoración del estado nutricional, balance entre la ingesta, absorción y utilización de los distintos nutrientes y las necesidades, es uno de los mejores indicadores de salud tanto individual como poblacional, especialmente en los niños en los que el crecimiento y la maduración están en gran parte condicionados por la nutrición, tanto de la madre durante el embarazo y la lactancia, como del niño desde el nacimiento hasta el final de la adolescencia. Se asiste hoy, en los países avanzados o post-industrializados, a una paradoja nutricional en niños y adolescentes ya que, junto a la disminución extraordinaria de los déficit nutricionales causados por la ingesta involuntaria insuficiente de alimentos, emergen, en especial a partir de la segunda década de la vida y, sobre todo, en niñas, déficit voluntarios de aporte de nutrientes (miedo a engordar, miedo al colesterol, miedo a una imagen corporal contraria a la ideal sociopublicitaria de delgadez). Al mismo tiempo, la industria y la publicidad promocionan también el consumo ilimitado de alimentos de gran valor organoléptico y energético, pero no nutricional que, junto a una vida con predominio progresivo de los patrones de inactividad y disminución de la actividad física, favorecen el balance energético positivo, aumentando el acúmulo de grasa corporal, la adiposidad y la prevalencia de obesidad. Estos hechos son hoy la principal causa de morbilidad nutricional en los países en desarrollo. Además, se deben tener en cuenta las posibles deficiencias nutricionales que pueden aparecer durante el tratamiento de pacientes con errores congénitos del metabolismo, con técnicas especiales de alimentación (enteral o parenteral) o el déficit desarrollado en el curso de enfermedades crónicas, como fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal o procesos oncológicos.

EXPLORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

El niño puede encontrarse en una situación de nutrición normal (eunutrición) o en un estado de malnutrición, tanto por exceso (obesidad), como por defecto (hipo, desnutrición o subnutrición) o bien por desequilibrio (disnutrición). En muchas ocasiones la identificación de una alteración nutricional no es fácil y exige un estudio exhaustivo del paciente, ya que las entidades patológicas que producen disminución de la ingesta, incremento de las necesidades o aumento de pérdidas, conllevan a una serie de procesos compensatorios de adaptación fisiológica y bioquímica que facilitan, durante un cierto tiempo, el equilibrio homeostático. Una vez agotados estos mecanismos de adaptación, se produce la depleción de nutrientes por movilización desde sus depósitos con la consiguiente expresividad clínica. En consecuencia, se precisa una historia clínica cuidadosa, determinaciones bioquímicas e inmunológicas, estudio de la ingesta de nutrientes y una serie de métodos para estudiar la composición corporal, que van desde técnicas antropométricas poco costosas hasta sofisticados métodos basados en principios físicos y químicos. La información proporcionada difiere de un método a otro siendo muchas veces complementaria (Fig. 11.3.1).

VALORACIÓN CLÍNICA

Anamnesis

Aporta datos sobre enfermedades agudas y crónicas, sobre el entorno ambiental, higiénico y social del niño, permitiendo detectar una alimentación incorrecta en calidad o cantidad, así como los hábitos alimentarios de tipo individual, familiar o cultural. En ella deberá valorarse:

las características de la dieta, la conducta alimentaria, la actividad física y la existencia de enfermedades que puedan alterar la nutrición. Son datos de especial interés el tipo de lactancia, la edad del destete, la introducción y preparación de alimentos sólidos, el calendario de vacunaciones y la evolución del peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) desde el nacimiento. Es de interés también conocer los tratamientos que ha recibido o recibe en la actualidad, por las interacciones fármacos-nutrientes que se puedan producir. La historia clínica debe servir para orientar las posteriores exploraciones.

Exploración clínica

Tiene la limitación de que sólo ofrece signos y síntomas evidentes cuando la deficiencia o exceso nutricional es manifiesta. Se prestará especial atención a cambios en el aspecto y vitalidad relacionados con una ingesta dietética inadecuada mantenida en el tiempo y que pueden detectarse en tejidos epiteliales superficiales, en especial en la piel, pelo y uñas; en la boca, en la mucosa, lengua y dientes o en órganos y sistemas fácilmente accesibles a la exploración como tiroides o esqueleto, incluyendo el cráneo. La deficiencia de nutrientes se expresa sucesivamente en pérdida de masa muscular o pérdida de reservas; posteriormente aparecen cambios metabólicos, celulares, signos y síntomas clínicos y cambios morfológicos. Según la duración, intensidad de la deficiencia, período crítico del crecimiento y desarrollo en el que se produce, las manifestaciones pueden ser desde subclínicas hasta cambios funcionales, estructurales e irreversibles. La deficiencia de un único nutriente no suele originar signos específicos y su forma de presentación va a depender de la edad del niño, del grupo étnico y de la historia nutricional previa (Cuadro 11.3.1).

Dada la baja especificidad de los signos clínicos, para su interpretación se debe tener en cuenta la historia dietética, la antropometría y los datos de laboratorio.

VALORACIÓN BIOQUÍMICA

Permite detectar alteraciones nutricionales de tipo subclínico; por tanto, es útil para detectar cambios adaptativos secundarios antes de que aparezcan síntomas clínicos y, sobre todo, permite una cuantificación lo más exacta posible de la realidad de la deficiencia y su mayor o menor intensidad, gracias a la estimación de las concentraciones de nutrientes a nivel plasmático o celular y a la situación de las funciones metabólicas

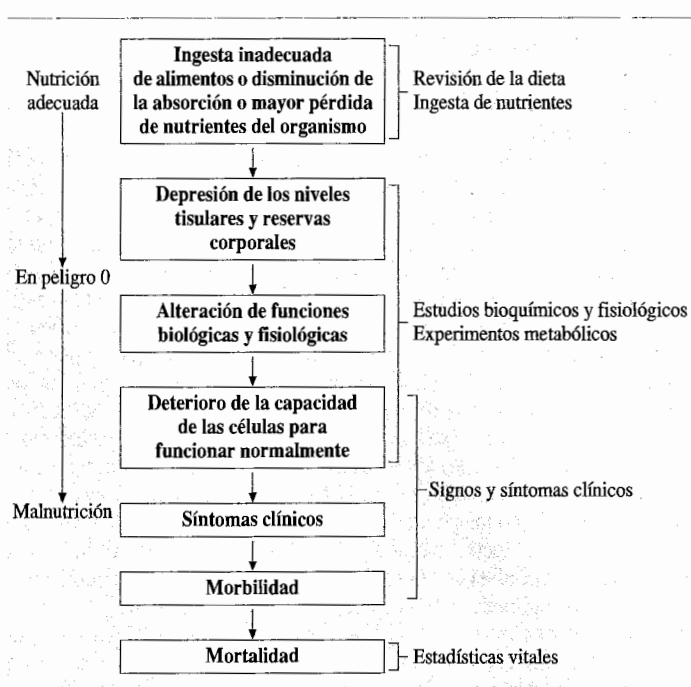


Figura 11.3.1. Secuencia clínica y fisiopatológica de la deficiencia de nutrientes.

Cuadro 11.3.1. Signos clínicos asociados con deficiencias o excesos nutricionales

Órgano	Signo clínico	Posible alteración nutricional		Órgano	Signo clínico	Posible alteración nutricional	
		Deficiencia	Exceso			Deficiencia	Exceso
Pelo	Escaso, delgado Liso y fácilmente arrancable	Proteína Energía Cinc Biotina Proteína Cobre	Vitamina A	Piel	Xerosis, queratosis folicular	Vitamina A Vitamina C AGE	
	Despigmentado				Dermatitis simétrica (luz, presión, trauma) Petequias, púrpura	Vitamina C Vitamina K Riboflavina Cinc AGE	
Cara	Pigmentación difusa	Energía Proteína Proteína Riboflavina Niacina Piridoxina			Dermatitis escrotal, vulvar Dermatitis generalizada		
	Cara de luna Dermatitis seborreica				Pigmentación amarillenta Seca, escamosa	Vitamina A AGE Cinc Proteínas	Caroteno
Ojos	Conjuntiva pálida	Hierro Folato Vitamina B ₁₂ Vitamina A Riboflavina Niacina Riboflavina Vitamina A		Uñas	Koiloniquia Distrofia Estrías	Hierro Cinc Proteínas Calorías	
	Conjuntiva seca Blefaritis angular						
	Vascularización corneal Queratomalacia, manchas de Bitot Serosis conjuntival o corneal Edema papilar		Vitamina A	Esqueleto	Craneotabes Ensanchamiento epifisario Rosario raquíptico Hemorragia subperióstica Dolor osteoarticular Fontanela abombada	Vitamina D Vitamina C Vitamina C	
Labios	Estomatitis angular Queilosis	Riboflavina Complejo B Hierro Niacina					Vitamina A
				Músculo	Masa muscular disminuida Dolorimiento muscular Edema	Energía Proteínas Tiamina Vitamina C Proteínas Tiamina	
Encías	Enrojecidas Hemorrágicas, hinchadas		Vitamina A Vitamina C				
Dientes	Caries Esmalte moteado Esmalte hipoplásico	Flúor Vitamina A Vitamina D	Flúor	Tejido subcutáneo	Disminuido Edema Aumentado	Proteínas Energía Proteínas Tiamina	Calorías
Lengua	Glositis	Niacina Folato Riboflavina Vitamina B ₁₂ Hierro Tryptófano Piridoxina Niacina Folato Riboflavina Vitamina B ₁₂ Hierro Niacina Riboflavina Cinc Vitamina A		Sistema nervioso	Confusión, irritabilidad, desorientación Somnolencia, letargia	Tiamina Proteínas	
	Atrofia papilar				Debilidad motora, hiporreflexia Parestesia, disminución sensación táctil fina Ataxias	Vitamina B ₁₂ Vitamina E Piridoxina Tiamina Tiamina Fósforo	Vitamina A Vitamina D
	Edema Lengua magenta Ageusia, hipogeusestesia				Oltalmoplejía		
Glándulas	Bocio Engrandamiento parotídeo Síndrome de Sjögren	Yodo Energía Vitamina C		Abdomen	Hepato megalia	Energía Proteínas	Vitamina A
				Corazón	Cardiomegalia, taquicardia	Tiamina	
				General	Peso, talla baja Escaso nivel de actividad Exceso de peso	Calorías Proteínas	Calorías

en las que están directamente implicados. Dentro de los métodos utilizados en la evaluación bioquímica destacan los basados en detectar la ingesta de un nutriente en concreto, la depleción celular o la función alterada. La disponibilidad de biomarcadores, cada vez más precisos y específicos, de déficit o excesos nutricionales, de la respuesta metabólica, funcional o estructural, hace de la valoración bioquímica un componente esencial del estudio del estado nutricional (Cuadro 11.3.2).

Proteínas

Valoración de la depleción corporal. La albúmina sérica, la transferrina, la proteína transportadora del retinol, la prealbúmina, la fibronectina, las inmunoglobulinas y los componentes del sistema del complemento, disminuyen en distintos tiempos en la malnutrición, dependiendo de su vida media.

Valoración de la proteína muscular. La valoración del estado proteico somático también puede realizarse mediante la cuantificación de la excreción de determinados metabolitos originados en la masa muscular como la creatinina, la hidroxiprolina y la 3-metil-histidina. Para su interpretación se debe tener presente que su excreción está condicionada por la ingesta de carne, el ejercicio, la hidratación y la fiebre.

El *índice creatinina/talla* (ICT) es útil para evaluar la masa magra e indica el grado de desnutrición.

$$\text{ICT} = \frac{\text{Excreción de creatinina en orina 24 horas} \times 100}{\text{Excreción de creatinina en orina 24 h para la talla}}$$

Un ICT superior a un 80% se considera normal, entre un 60 y un 80% sugiere un déficit moderado de masa muscular y un valor inferior al 60%

Cuadro 11.3.2. Valores normales de las mediciones bioquímicas del estado nutricional

Prueba	Grupo de edad			
	Nacimiento 1 mes	1-12 meses	1-9 años	9-18 años
Proteínas				
Sangre				
Albumina sérica (g/dL)	≥ 2,5	≥ 3	≥ 3,5	≥ 3,5
Proteína fijadora de retinol (mg/dL)	2-3	2-3	2-3	3-6
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	7-22	7-22	7-22	7-22
Transtiretina (mg/dL)	20-50	20-50	20-50	20-50
Transferrina (mg/dL)	170-250	170-250	170-250	170-250
Orina				
Índice creatinina/altura	> 0,9	> 0,9	> 0,9	> 0,9
3-metilhistidina (μmol/kg de creatinina)	253 ± 78			126 ± 32
Vitamina A				
Retinol plasmático (μg/dL)	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30
Proteína fijadora de retinol plasmático (mg/dL)	2-3	2-3	2-3	2-3
Vitamina D				
25-OH-D3 (ng/mL)	≥ 20	≥ 20	≥ 20	≥ 20
Riboflavina				
Estimulación de la glutatión reductasa de los hematíes (%)	< 20	< 20	< 20	< 20
Vitamina B₆				
Transaminasas de los hematíes	No fácilmente accesible; no es práctica en niños menores de 9 años (véase cap. 11.12)			
Piridoxal fosfato plasmático				
Excreción de ácido xanturénico				
Folacina				
Folato sérico (ng/mL)	> 6	> 6	> 6	> 6
Folato en los hematíes (ng/mL)	> 160	> 160	> 160	> 160
Vitamina K				
Tiempo de protrombina (segundos)	11-15	11-15	11-15	11-15
Vitamina E				
α-tocoferol plasmático (mg/dL)	≥ 0,7	≥ 0,7	≥ 0,7	≥ 0,7
Hemólisis de hematíes (%)	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Vitamina C				
Nivel plasmático (mg/dL)	> 0,2	> 0,2	> 0,2	> 0,2
Nivel leucocitario (μg/10 ⁸ células)	Difícil de realizar en lactantes y niños debido a la necesidad de obtener muestras			
Tiamina				
Estimulación de la transcetolasa de los hematíes (%)	> 5	> 15	> 15	> 15
Vitamina B₁₂				
Vitamina B ₁₂ sérica (pg/mL)	≥ 200	≥ 200	≥ 200	≥ 200
Prueba de absorción	Excreción de más del 7,5% de la vitamina B marcada ingerida por vía oral			
Hierro				
Hematocrito (%)	31	33	36	36
Hemoglobina (g/dL)	> 12	> 12	> 13	> 13
Ferritina sérica (ng/mL)	> 10	> 10	> 10	> 10
Hierro sérico (μg/dL)	> 30	> 40	> 50	> 60
Capacidad total de fijación del hierro sérico (μg/dL)	350-400	350-400	350-400	350-400
Saturación de la transferrina sérica (%)	> 12	> 12	> 15	> 16
Transferrina sérica (mg/dL)	170-250	170-250	170-250	170-250
Protoporfirina eritrocitaria (μg/dL de hematíes)	< 80	< 75	< 70	< 70
Cinc				
Cinc sérico (μg/dL)	80-120	80-120	80-120	80-120
Cinc eritrocitario	Los hematíes contienen aproximadamente 10 veces más cinc que el plasma			

indica que la depleción es grave. La aplicación del ICT requiere conocer previamente los valores de *excreción urinaria de creatinina* en función de la edad y de la talla en la población normal (Cuadro 11.3.3).

Valoración del equilibrio nitrogenado. El estudio del equilibrio nitrogenado indica la adecuación de la proteína alimentaria al estado proteico. El cálculo del balance nitrogenado es la diferencia entre el nitrógeno ingerido y el eliminado, por tanto, un resultado negativo indica depleción proteica.

La fórmula del equilibrio nitrogenado es la siguiente:

$$BN = (IP/6,25) - (NU + 4)$$

BN: equilibrio de nitrógeno (g/día); IP: ingesta proteica (g/día); UN: nitrógeno ureico (g/día). El valor 4 es una constante, que resulta de la suma

de 2 g de pérdidas nitrogenadas por heces y sudor y 2 g de nitrógeno no proteico (ácido úrico, creatinina).

Prueba dinámica del metabolismo proteico. Es la medición de la excreción urinaria de 3-hidroxiprolina, producto del catabolismo del colágeno, cuya eliminación en la orina disminuye en situaciones de malnutrición y retrasos de crecimiento. Para su valoración se utilizan los índices *hidroxiprolina/creatinina* (IHC) y el *hidroxiprolina* (IH), en el que se introduce un factor de corrección, que es el peso (IHC: hidroxiprolina (mg) por 24 horas/creatinina (mg) por 24 horas; IH: mg de hidroxiprolina por mL de orina x kg de peso/mg de creatinina por mL de orina).

Se debe tener en cuenta que es un parámetro dependiente de la edad y el sexo y que se encuentra elevado en algunas situaciones patológicas (artritis crónica idiopática, esprúe, fiebre reumática).

Cuadro 11.3.3. Excreción esperada de creatinina durante 24 horas en niños

Edad (meses)	Altura (cm)	Creatinina urinaria de 24 h (mg)
0	50,0	35,50
1	53,5	44,94
2	56,9	55,19
3	60,4	66,44
4	62,4	72,38
5	64,4	78,57
6 (medio años)	66,4	84,99
7	68,0	90,44
8	69,6	96,05
9	71,2	101,82
10	72,5	107,30
11	73,8	112,91
12 (1 año)	75,2	118,82
13	76,3	123,61
14	77,4	128,48
15	78,5	132,66
16	79,6	137,71
17	80,7	142,84
18 (1 año y medio)	81,8	147,24
19	82,8	156,49
20	83,7	159,03
21	84,7	165,16
22	85,6	171,20
23	86,6	177,53
24 (2 años)	87,5	183,75
25	88,5	189,39
26	89,0	194,02
27	89,8	198,46
28	90,5	203,62
29	91,5	209,54
30 (2 años y medio)	92,1	213,67
31	92,8	219,94
32	93,5	226,27
33	94,1	231,49
34	94,8	237,95
35	95,5	244,48
36 (3 años)	96,2	250,12
37	96,8	256,52
38	97,4	259,08
39	98,0	263,62
40	98,6	268,19
41	99,2	272,80
42 (3 años y medio)	99,8	277,44
43	100,4	281,12
44	101,0	283,81
45	101,6	287,53
46	102,2	290,25
47	102,8	292,98
48 (4 años)	103,4	295,72
49	104,0	299,52
50	104,5	303,05
51	105,1	305,84
52	105,6	308,35
53	106,2	311,17
54 (4 años y medio)	106,7	313,70

Vitaminas y minerales

Otros parámetros bioquímicos indicadores del estado nutricional son las vitaminas, en especial el complejo B, las vitaminas A, D y C, y los minerales, fundamentalmente calcio, hierro, selenio y magnesio. Su deficiencia puede observarse en casos de malnutrición dando lugar, cuando el déficit es muy importante, a cuadros clínicos específicos. En la mayoría de las ocasiones el déficit es subclínico, siendo el más frecuente el déficit de hierro, en especial en las adolescentes.

Hidratos de carbono. Lípidos. Ácido úrico

Los niveles de triglicéridos y colesterol así como de ácido úrico permiten detectar alteraciones de la nutrición por exceso y establecer pautas terapéuticas para prevenir la patología de la opulencia. Con respecto a los HC, la determinación de la glucemia tiene poco interés en la evaluación del estado nutricional. En la malnutrición extrema puede observarse hipoglucemia, mientras que es más frecuente el hallazgo de hiperglucemia asociada a insulinoresistencia en casos de obesidad.

Estado hormonal

La malnutrición también produce cambios en las concentraciones plasmáticas de ciertas hormonas: GH, hormonas tiroideas y gonadotropinas (véase cap. 11.9). El IGF-1 y dos de sus proteínas transportadoras, IGF-BP1 y la IGF-BP3, se comportan como marcadores del estado nutricional, produciéndose una disminución de la IGF-1 y de la proteína 3 y un aumento de la IGF-BP1 en la malnutrición y lo contrario en el sobrepeso. El IGF-1 se ha propuesto como un indicador más sensible y específico que las proteínas transportadoras en la malnutrición proteico-energética. Tiene una vida media de 12-15 horas y sus niveles se restauran, con una adecuada alimentación, entre 9 y 29 días, por lo que es bueno para el seguimiento de la respuesta de un paciente a un soporte nutricional. La malnutrición suele condicionar, asimismo, un hipotiroidismo subclínico y un hipogonadismo hipogonadotropo. La leptina del tejido adiposo está en relación con la masa grasa total del organismo. Disminuye en la malnutrición, aumenta en la obesidad y se cree que podría regular la secreción hipotálamo-hipofisaria de gonadotropinas.

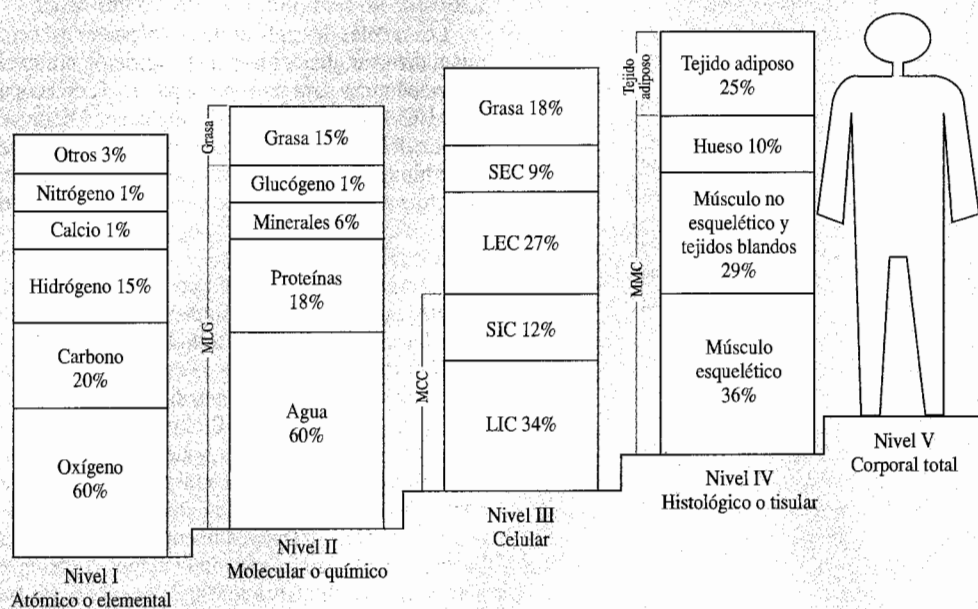
VALORACIÓN INMUNOLÓGICA

Tanto la inmunidad humoral como la celular, más precozmente, se ven afectadas en la malnutrición (véase cap. 11.9).

La *linfopenia* es un signo de malnutrición proteico-energética (véase cap. 11.9), debido a la reducción de linfocitos T, por tanto, el recuento total de linfocitos RTL se utiliza como test de detección. RTL = % linfocitos x recuento de leucocitos/100. Cifras de 1.200 a 2.000/mm³ suelen encontrarse en la malnutrición ligera; entre 800 y 1.199, en la moderada y por debajo de 800/mm³, en la grave. También puede utilizarse el recuento de sus subpoblaciones y sus relaciones CD4/CD8. Otra prueba funcional de inmunocompetencia y adecuado estado nutricional es el *test de hipersensibilidad retardada*. Una anergia cutánea, un retraso o ausencia de respuesta a la inyección intradérmica de antígenos (estreptocinas, estreptodornasa, *Candida*, *Tricophyton*, parotiditis y PPD de tuberculina) es significativo de malnutrición moderada o grave, aunque se debe tener presente que es una medida inespecífica ya que otros factores, como agentes inmunosupresores, el uso de radioterapia y patologías críticas, pueden causarla. La cuantificación de inmunoglobulinas y fracciones del complemento valoran la inmunidad humoral y se alteran en la malnutrición grave. Especial mención se debe hacer del papel de los *nucleótidos*, *ácidos grasos omega-6 y omega-3*, *cinc*, *hierro* y *vitamina A* como nutrientes involucrados en la inmunocompetencia.

DETERMINACIÓN DE LAS DIMENSIONES DE LA ESTRUCTURA Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORALES

Para llevar a cabo el análisis de la composición corporal se suele dividir el cuerpo humano en varios componentes, por lo que se habla de distintos modelos compartimentales. Los más utilizados son: el modelo de dos compartimentos, que asume que la masa corporal total se compone de masa grasa y masa no grasa, y el modelo de 4 compartimentos, que considera al organismo formado por agua, minerales, proteínas y grasa. El modelo de cinco niveles o multicompartimental considera los siguientes compartimentos: atómico o elemental (oxígeno, carbono, hidrógeno, calcio, nitrógeno y otros); molecular o químico (agua, lípidos, proteínas, glucógeno y minerales); celular (masa celular, líquidos extracelulares, sólidos extracelulares y grasa); histológico o tisular (músculo esquelético, músculo no esquelético y tejidos blandos, tejido adiposo y hueso) y el corporal total (Fig. 11.3.2).



MLG: masa libre de grasa; LIC: líquidos intracelulares; SIC: sólidos intracelulares; MCC: LIC + SIC: masa celular corporal; LEC: líquidos extracelulares; SEC: sólidos extracelulares; MMC: masa magra corporal.

Figura 11.3.2. Composición corporal: modelo multicompartimental o de los 5 niveles.

La medida de la composición corporal en niños es problemática tanto por razones teóricas como prácticas. Algunos métodos estándar de valoración, como la hidrodensitometría, pueden ser impracticables, sobre todo en niños pequeños o discapacitados. Por otro lado, la inmadurez química impide asumir una composición constante de grasa o masa libre de grasa y, por tanto, es necesario tener en cuenta los cambios en la composición de la masa libre de grasa en relación con la edad. El análisis de la composición corporal se puede hacer con métodos *in vitro* (métodos directos), que miden la composición del cadáver o tejidos extirpados, o *in vivo* (métodos indirectos), que son técnicas indirectas de exactitud variable (Cuadro 11.3.4).

Las técnicas indirectas se basan en la determinación de una propiedad física (por ejemplo, resistencia) o de un componente medible (K corporal) que se asume guarda una proporción constante con otro componente no medible. Con estos datos y mediante ecuaciones de predicción obtenidas estadísticamente a partir de otros métodos que se hayan establecido como referencia, como la hidrodensitometría, y que no suelen estar disponibles en la práctica clínica, se pueden calcular determinados componentes corporales. Esto lleva dos tipos de errores, los propios de la técnica de análisis de composición corporal y de la técnica de referencia, así como el hecho de que la generalización de fórmulas matemáticas derivadas y validadas en una muestra definida no tiene por qué ajustarse bien a toda la población o a los distintos cuadros patológicos.

ANTROPOMETRÍA NUTRICIONAL

Es el conjunto de mediciones de las dimensiones corporales en diferentes edades y grados de nutrición y, aunque tiene sus limitaciones, ya que el crecimiento está afectado por otros factores además de la nutrición, continúa siendo el método más utilizado por su simplicidad y comodidad. Las medidas antropométricas tienen una serie de ventajas y algunas limitaciones que quedan reflejadas en el Cuadro 11.3.5.

Medidas antropométricas directas

Talla o longitud. Constituye la medida lineal básica y refleja el crecimiento esquelético. Esto tiene validez en la comparación de grupos de población o en el seguimiento a largo plazo, ya que en el niño sano el canal percentilar de talla con relación a la media está condicionado fundamentalmente por el patrón genético heredado, manteniéndose en general en el mismo a lo largo de todo su período de crecimiento, siempre que

Cuadro 11.3.4. Métodos para la evaluación de la composición corporal

Métodos directos (in vitro)	Métodos indirectos (in vivo)
Análisis químico: - Organismo total (cadáver) - Tejidos (biopsia)	Método por dilución: - Agua corporal total (tritio (^3H), deuterio (^2H) o ^{18}O) - Agua extracelular (inulina, bromo...) Técnicas isotópicas - Radioisótopos (^{40}K) - Análisis con activación de neutrones Métodos basados en la conductancia eléctrica: - Impedancia bioeléctrica tetrapolar - Conductividad eléctrica total (TOBEC) Métodos de diagnóstico por la imagen: - Ultrasonidos - TC - RM Técnicas de absorciometría - Absorciometría de fotones de energía única (SPA) - Absorciometría de fotones de dos energías (DPA) - Absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA) Antropometría Espectrofotometría o interacción con infrarrojos Métodos densitométricos: - Densitometría hidroestática - Pletismografía Valoración con ultrasonidos del tejido óseo Métodos basados en la excreción de metabolitos: - Excreción urinaria de creatinina

no haya alteraciones ambientales u orgánicas que comprometan el normal proceso de nutrición. Asimismo, la velocidad de incremento de la talla se inhibe 4 meses después de que lo haga la velocidad de incremento de peso manifestando, por tanto, malnutrición crónica. Si bien la malnutrición retarda el crecimiento, la sobrenutrición lo acelera y así, en niños obesos, se observa una aceleración en la talla y la maduración.

Peso. Indicador de la masa y volumen corporales, es la medida antropométrica más usada y útil en la práctica pediátrica como parámetro de control de salud y progreso del niño. Tiene el inconveniente de ser poco

Ventajas

- Procedimiento sencillo, no invasivo
- Puede usarse a la cabecera del enfermo o en estudios de campo
- Equipo barato, portátil y duradero
- Metodología precisa y exacta si se utiliza una técnica estándar
- Da información sobre lo sucedido nutricionalmente en tiempos pasados
- Identifica casos ligeros o moderados de malnutrición, así como los graves
- Permite comparar entre una generación y otra o entre poblaciones geográficamente distantes

Limitaciones

- No detecta alteraciones acaecidas en un período corto de tiempo
- No identifica deficiencias específicas de nutrientes
- No distingue alteraciones del crecimiento o de composición corporal para determinados nutrientes
- Algunos factores no nutricionales (enfermedades, alteraciones genéticas), disminuyen la especificidad y la sensibilidad de las mediciones antropométricas

precisa, variando según el intervalo que media con las ingestas y excretas así como el grado de hidratación y la existencia de masas o colecciones líquidas anormales, de forma que, en algunas ocasiones, la pérdida de masa muscular puede quedar enmascarada por el acúmulo de líquido extracelular en forma de edemas que mantienen el peso. Indica aumento de tejido graso, magro, hueso, agua y vísceras, como expresión del ingreso calórico y, por tanto, no discrimina los distintos compartimentos corporales y tampoco valora la distribución de la grasa. Presenta valores distintos en función de la raza, la cultura y la sociedad, y depende fundamentalmente del sexo y la talla. Su interpretación, para la evaluación del estado de nutrición, precisa relacionarla con otras magnitudes como talla o proporción relativa de tejidos graso y magro. Tanto el peso como la talla son índices estáticos de valor limitado. Sólo si se efectúa el seguimiento del desarrollo pondoestatural de un niño es factible advertir las variaciones fisiológicas y patológicas a corto plazo.

Pliegues cutáneos. Tienen por objeto medir la cantidad de grasa subcutánea, que constituye el 50% de la grasa corporal. El pliegue cutáneo se puede obtener en varias zonas anatómicas del cuerpo: en extremidades, la medición se puede efectuar sobre el tríceps, bíceps, o muslo; en el tronco, los pliegues (*skinfold*) subescapular y suprailíaco. Se admite que el pliegue del tríceps estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el subescapular y suprailíaco miden preferentemente la troncular. Se debe tener en cuenta una serie de *limitaciones de los pliegues cutáneos* como son: a) la compresibilidad de los pliegues, en los niños más jóvenes es mayor debido al contenido de agua; b) el grosor de los pliegues; así, los muy obesos pueden tener pliegues tan gruesos que no entran dentro del compás, por lo que algunos autores los consideran como no fiables en obesos; c) el dimorfismo sexual, que produce variaciones en la distribución de grasa subcutánea y d) que su correcta medición necesita una técnica muy cuidadosa y una cierta experiencia al objeto de minimizar el error intra e interobservadores. A pesar de todo, el pliegue tricipital, solo o combinado con otros pliegues, es un útil indicador de la grasa corporal, aunque los datos son bastante limitados en preescolares.

Perímetros o circunferencias

Perímetro braquial. Mide la circunferencia del círculo integrado, de dentro afuera, por el húmero y paquete vasculonervioso, los músculos bíceps, braquial y tríceps con sus aponeurosis, la grasa subcutánea y la piel. Dado que en el niño, el hueso, el paquete vasculonervioso y la piel, son de reducidas dimensiones y sus modificaciones con la desnutrición o la obesidad son mínimas, este perímetro se considera como integrado por una sección aproximadamente circular, de músculo y grasa. Por consiguiente, resulta idóneo para reflejar los efectos de la malnutrición energético-proteica sobre el tejido muscular y la grasa, así como los del exceso de energía acumulada en la obesidad.

Perímetro craneal. Es un indicador de la malnutrición intrauterina y en la primera infancia, por lo que tiene un valor en los 4 primeros años y, sobre todo, en los dos primeros.

Perímetro de la cintura. Se relaciona con la distribución de grasa a nivel central y, a su vez, con los factores de riesgo cardiovascular, tanto en niños como en adultos.

Otros perímetros, como el de *cadera* y *muslo*, aisladamente tienen un valor limitado, pero sus relaciones con la circunferencia de la cintura siguen utilizándose en el estudio del patrón de distribución de la grasa y para definir el tipo de obesidad.

Circunferencia de la muñeca. Ofrece una valoración de la envergadura del esqueleto y algunos estudios demuestran su correlación con el riesgo cardiovascular. En el estudio GALINUT se observa que es el principal parámetro antropométrico predictor de alteraciones en el perfil lipídico, después de descartar la correlación escalonada (*step-wise*) con el IMC.

Valoración mediante índices

A partir de estas variables antropométricas, se pueden calcular diversos índices nutricionales que facilitan la interpretación de los resultados. Los índices se obtienen a partir de una única medición (peso para la edad, altura para la edad, perímetro cefálico para la edad) o de una combinación de mediciones como peso y altura, grosor de los pliegues cutáneos y perímetros. Además, la asociación de varios parámetros e índices puede usarse también en forma de ecuación de regresión múltiple con objeto, por ejemplo, de estudiar la densidad corporal, la masa grasa y la masa no grasa.

Relativos a la edad. El peso y la talla, así como los perímetros y los pliegues, no definen un estado nutricional, aunque sí dan una idea global si se comparan con los valores ideales o que prevalecen para cada edad y sexo. Estas curvas son las más utilizadas por los clínicos. Sin embargo, dado que las condiciones ambientales y genéticas son tan dispares en el mundo, no es extraño que se aprecien amplias variaciones. Lo ideal es disponer de datos de la propia población de estudio o, en su defecto, lo más cerca posible.

Relativos al peso y talla. Desde los clásicos trabajos de Waterlow se admite que las variaciones de talla con relación a la edad miden la malnutrición crónica, mientras que el déficit de peso refleja la malnutrición reciente y actual. Partiendo de estos conceptos se han establecido diversos índices que relacionan el peso y la talla (Cuadro 11.3.6).

Se utilizan ampliamente en estudios epidemiológicos como datos indirectos de obesidad, debido a que se correlacionan con la masa grasa y a que su cálculo se realiza con mayor facilidad que otras medidas del tejido graso; sin embargo, no permiten diferenciar con precisión si el exceso de peso es por adiposidad, musculatura o edema. Algunos han sido descritos para la malnutrición calórico-proteica como el peso para la talla en percentil 50 (Waterlow), mientras que otros, como el IMC y el de Shukla, se orientan hacia la estimación del sobrepeso y la obesidad.

Curvas de distribución del peso/talla. Se evalúan mediante la comparación de estas medidas con las curvas percentiladas. Su simplicidad de manejo ha hecho que tengan gran difusión. Sólo son fiables desde los dos años y hasta el comienzo de la pubertad, período en el que la distribución del peso para la talla es independiente de la edad. Se considera *bajo peso para la talla* a un niño que está en percentil 5 o menor. Cuando la relación peso/talla es mayor o igual al percentil 95 es obesidad, aunque en atletas y niños con gran desarrollo muscular se puede encontrar una relación peso/talla elevada no asociada a acúmulo graso. En menores de dos años son más adecuadas las curvas de distribución del cociente peso/talla con relación a la edad (índice de McLaren y Read).

Índices ponderales. Merecen una mención especial para la evaluación de la adiposidad. Relacionan el peso con alguna potencia de altura. Son un método sencillo, rápido y económico, para reflejar el estado nutricional y el grado de obesidad. El problema que se plantea es elegir cuál

Cuadro 11.3.6. Índices relativos al peso y talla

Relación o índice	Cálculo
Relación peso/talla (índice de McLaren)	Curvas de percentiles
Índice de Waterlow ⁽¹⁾ (tanto por ciento del peso para la talla en P50 = W1 y porcentaje de la talla para la talla en P50 = W2)	W1 = Peso real (kg)/peso para la talla en P50 (kg) x 100 W2 = Talla real (cm)/talla P50 para su edad
Índice nutricional ⁽²⁾ (índice de Shukla)	Peso actual (kg)/talla actual (cm) x 100 Peso P50 para su edad/talla P50 para su edad
Índice de Quetelet ⁽³⁾ o índice de masa corporal	Peso/talla ²
Otros índices peso/talla:	
Índice de Rorher	Peso (kg)/talla ³ (m)
Índice de Benn	Peso (kg)/talla ⁴ (m)
Índice de Dugdale	Peso (kg)/talla ^{1.6} (m)
Índice de Ehrenberg	Log peso (kg) - 1,6 talla (m)

⁽¹⁾ > 90%, normal, 90-80%, subnutrición leve; 80-70%, moderada; < 70%, grave. ⁽²⁾ < 90, malnutrición; 90-110, normal; 110-120, sobrepeso; > 120, obesidad. ⁽³⁾ Grados de obesidad: leve: 25-29,9 kg/m², moderada: 30-40, grave: > 40. Waterlow 2: poco utilizado y posiblemente erróneo.

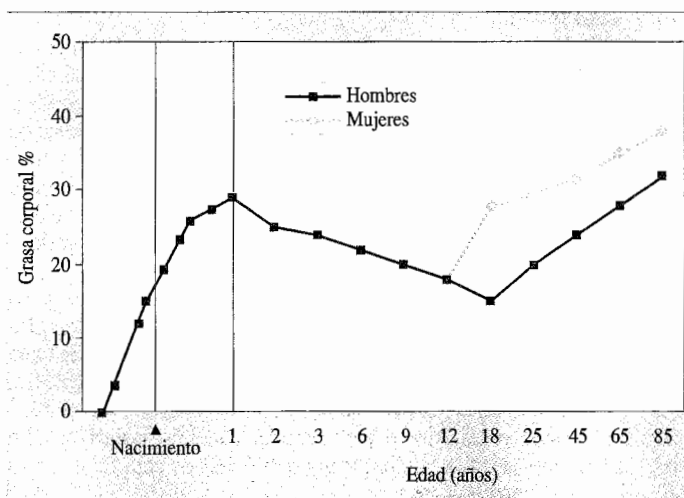


Figura 11.3.3. Cambios en el porcentaje de grasa corporal.

de todos los índices existentes refleja mejor su objetivo, que no es otro que señalar el exceso o déficit de peso, independientemente de la altura. En general, el *índice de Quetelet* o *índice de masa corporal* (IMC) es considerado el más recomendable, si bien se pueden observar cambios en el porcentaje de masa grasa con un IMC constante.

El IMC es el cociente resultante de dividir el peso, expresado en kilogramos, por la altura, expresada en metros y elevada al cuadrado. Si bien, al igual que todas las medidas que incluyen peso, no discrimina los distintos compartimentos, diversos estudios han demostrado que el IMC tiene una considerable correlación con la adiposidad en los niños, lo que lo convierte en un índice adecuado de adiposidad para su utilización en pediatría. Aunque las limitaciones del IMC han sido discutidas ampliamente, parece ser útil en adultos y niños; además, el hecho de usar un índice simple a lo largo de toda la vida parece suficiente para justificar el IMC como un indicador de la grasa en todas las edades. El depósito de masa grasa guarda relación con la edad, aumentando progresivamente desde el nacimiento (13%) hasta el final del primer año (28%), disminuye en la edad preescolar y aumenta de nuevo en la edad escolar hasta el adulto (Fig. 11.3.3).

En 1902 Stratz describe los diferentes períodos durante la niñez y adolescencia en los que se producen cambios antropométricos en relación con el porcentaje de tejido adiposo y que se considerarán para la interpretación de las mediciones. Hasta el final del primer año se produce un primer aumento del porcentaje de la grasa corporal denominado “el primer período de relleno (*filling*)”, seguido del “primer período de estirón (*stretching*)”, durante el cual, el tejido graso subcutáneo disminuye al igual que el porcentaje de grasa total, debido al incremento relativamente mayor de la masa magra corporal. Es de interés destacar que,

Cuadro 11.3.7. Períodos de incremento de las masas grasa y muscular en la edad pediátrica

0-1 año	1 ^{er} período de relleno
3-7 años	1 ^{er} período de estirón
8-10 años	2 ^o período de relleno (período de relleno puberal)
11-15 años	2 ^o período de estiramiento (brote de crecimiento puberal)
16-20 años	3 ^{er} período de relleno (maduración)

durante este período, el crecimiento longitudinal no es acelerado. Posteriormente, se repiten estos cambios cíclicos, con un aumento de la masa grasa entre los 8-10 años, en la pubertad inicial, “segundo período de relleno” y, en los varones, un “segundo período de estirón” durante el brote de crecimiento puberal, en el que la cantidad de grasa subcutánea se mantiene constante durante varios meses sin cambios en el IMC, probablemente debido al aumento significativo de la masa magra, especialmente la masa muscular. En las niñas, el “segundo período de relleno” continúa después de la menarquia, con un incremento de la masa grasa corporal hasta la edad adulta. Por tanto, el incremento de la masa corporal durante el crecimiento y el desarrollo se puede dividir en aumentos de la masa grasa y de la libre de grasa. La relación entre éstos es dependiente de la edad biológica y permite establecer períodos críticos para el desarrollo del tejido graso. Esta variación a lo largo del tiempo tiene una significación clínica. Los estudios longitudinales en niños han demostrado que es un potente predictor de obesidad tardía. Según Rolland-Cachera, el momento en que comienza el segundo período de relleno es crítico para el desarrollo de obesidad en edades posteriores. Cuanto más tempranamente se produzca, más riesgo hay de desarrollar obesidad. Normalmente, el segundo período de relleno no se produce antes de los 5,5 años (Cuadro 11.3.7). Por esta razón, el IMC en los niños necesita ser valorado usando curvas en relación con la edad, por lo que se dispone de gráficos percentilados para su seguimiento longitudinal.

Índice de Waterlow. Consta de dos partes:

Porcentaje de peso esperado para la talla en percentil 50 o peso relativo (*W1*): establece la relación entre el peso actual del niño y el peso que le correspondería en el percentil 50 para su talla; expresa, pues, el peso en un individuo respecto al peso medio de individuos de la misma talla. Su reducción es indicativa de malnutrición aguda. Para ello: se determina la edad en la que la talla se encuentra en P50. Se determina el peso para la talla en P50. Se aplica la siguiente fórmula:

$$W1 = \frac{\text{Peso real (kg)} \times 100}{\text{Peso para la talla en P50 (kg)}}$$

La segunda parte indica la evolución hacia una malnutrición calórico proteica crónica: *porcentaje de la talla para la edad en percentil 50 (W2)*.

Cuadro 11.3.8. Otros parámetros de la composición corporal

Áreas e índices	Cálculo
Área del brazo (cm ²)	Perímetro del brazo ² /4π
Área muscular del brazo (cm ²)	(Perímetro brazo - pliegue tricipital) ² /4π
Área muscular del brazo modificada (sin componente óseo)	Varón: área muscular del brazo - 10 Mujer: área muscular del brazo - 6,5
Área grasa del brazo (cm ²)	Área del brazo - área muscular brazo
Porcentaje de grasa del brazo	$\frac{\text{Área grasa del brazo} \times 100}{\text{Área total del brazo}}$
Índice adiposo muscular	$\frac{\text{Área grasa del brazo}}{\text{Área muscular del brazo}}$
Cociente adiposo muscular	Pliegue tricipital/perímetro brazo

Establece la relación entre longitud actual del paciente y el percentil 50 de longitud para su edad:

$$W2 = \frac{\text{Talla real (cm)} \times 100}{\text{Talla P50 para la edad}}$$

Basado en estos 2 índices, Waterlow elaboró una clasificación de malnutrición que diferencia entre malnutrición aguda o deficiencia de peso para la talla (*wasting*) y malnutrición crónica o deficiencia de talla para la edad (*stunting*) (véase cap. 11.9).

Índice nutricional o de Shukla. Relaciona el peso y la talla de cada individuo con el percentil 50 de los mismos parámetros para su edad.

$$\frac{\text{Peso actual/talla actual} \times 100}{\text{Peso medio (P50)/talla media (P50)}}$$

El estado nutritivo según este índice puede clasificarse en distintos grados:

Índice nutricional %	Valoración nutricional
> 120	Obesidad
110-120	Sobrepeso
90-110	Normonutrido
85-90	MCP leve*
75-85	MCP moderada
< 75	MCP grave

*MCP: malnutrición calórico-proteica.

Relativos a la composición corporal del brazo

La interpretación aislada de índices o razones derivados del peso y talla puede inducir a error de interpretación, dado que no ofrece información sobre la composición corporal. Por tanto, la evaluación nutricional requerirá el análisis de otros parámetros orientativos de composición corporal como son el cálculo del área grasa y muscular de una sección del brazo, derivada de las mediciones de grosor de los pliegues cutáneos y del perímetro braquial. Los cambios que se producen en los componentes magro y graso en esta región anatómica y, aunque no es totalmente cierto, se consideran representativos de lo que ocurre globalmente en el organismo. En general, se considera que el área muscular del brazo mide la reserva proteica mientras que el área grasa estima la reserva energética por lo que tiene interés en el estudio de la malnutrición energético-proteica.

Para calcular las distintas áreas pueden utilizarse, indistintamente, el normograma de Gurney y Jellyfe o las fórmulas recogidas en el Cuadro 11.3.8.

A partir de estos valores, se ha establecido el *índice adiposo muscular*, que resulta del cociente entre el área grasa y el área muscular. Este índice sigue un curso paralelo con el porcentaje de grasa corporal y con la masa muscular de un individuo de una determinada edad. Este índice se correlaciona incluso mejor que los pliegues con la grasa corporal total.

Cuadro 11.3.9. Cálculo de la densidad corporal (DC)

Cálculo de la densidad corporal (DC)
• Niños: 1 a 11 años = 1,1690 - 0,0788 x log Σ 4 pliegues 12 a 16 años = 1,1533 - 0,0643 x log Σ 4 pliegues
• Niñas: 1 a 11 años = 1,2063 - 0,0999 x log Σ 4 pliegues 12 a 16 años = 1,1369 - 0,0598 x log Σ 4 pliegues
Grasa corporal total (GT)
• GT = (4,95/DC - 4,5) x peso
Tanto por ciento de grasa corporal (% GC)
• % GC = (4,95/DC - 4,5) x 100
Masa magra (MM)
• MM = peso - grasa total

Es un buen parámetro para definir la obesidad, no una desnutrición. Una información parecida aporta el *cociente adiposo muscular*, que se obtiene de dividir el grosor del pliegue del tríceps por el perímetro del brazo.

Masa grasa a partir de la medida de pliegues cutáneos

La densidad corporal puede calcularse mediante diferentes ecuaciones a partir de uno o varios pliegues cutáneos y posteriormente se puede calcular el porcentaje de grasa. Las que se utilizan con más frecuencia son las de Durnin y Womersley, que incluyen la medida de los cuatro pliegues y las de Brook, aplicando posteriormente la fórmula de Siri en la que se asume que la densidad de la masa grasa es de 0,9 g/L y la de la masa libre de grasa es de 1,1 g/L de forma constante (Cuadro 11.3.9).

Distribución de la grasa corporal

Varios estudios han mostrado que medidas generales de obesidad, como IMC o contenido de grasa total, son poco sensibles como indicadores de riesgo de complicaciones metabólicas de la obesidad y, por tanto, es necesario valorar no sólo la cantidad de grasa corporal, sino la distribución regional. Así, se estableció el término de obesidad androide o tipo manzana de predominio troncular, central o superior (véase cap. 11.13), que se asocia con diabetes, hipertensión, arteriosclerosis y riesgo de accidente cerebrovascular y obesidad ginoide o tipo pera, también denominada inferior, periférica o de extremidades con riesgo de trastornos venosos y litiasis biliar. Posteriormente, diversos autores han reconocido la existencia de asociaciones entre el tipo de distribución grasa y las alteraciones metabólicas de la homeostasis glucosa-insulina y anomalías lipídicas, que configuran el denominado *síndrome metabólico*, no sólo en adolescentes y adultos, sino también en prepuberales. El tejido adiposo fue considerado clásicamente como el gran reservorio de energía del organismo; sin embargo, en la actualidad es considerado un órgano endocrino muy activo, en especial la grasa visceral. Si bien se han utilizado para valorar la distribución de la grasa distintos índices, hoy se considera más útil el *perímetro de la cintura*.

Índice perímetro de la cintura/perímetro de la cadera. Se han encontrado correlaciones significativas entre el valor de este cociente y el patrón de los lípidos plasmáticos y la tasa de mortalidad. Cuando el cociente entre el perímetro abdominal, que incluye tanto la grasa subcutánea como la visceral, y el perímetro de las caderas es superior a 1,0 en los hombres y a 0,9 en las mujeres, se considera como un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico. Las diferencias sexuales aparecen en la adolescencia y las niñas tienen una menor relación que los niños.

Índice perímetro cintura/perímetro del muslo. Tiene un mayor valor predictor de obesidad adulta y de riesgo coronario que el índice anterior.

Relación pliegue tronco/pliegue de extremidad. Ha sido considerado un buen índice de distribución grasa incluso en niños. La relación pliegue subescapular/pliegue del tríceps tiene una correlación significativa positiva con las fracciones lipídicas asociadas al riesgo cardiovascular.

Evaluación e interpretación de las magnitudes antropométricas

La validez y fiabilidad de los datos e índices antropométricos va a depender de los siguientes factores:

Precisión en la recogida de las mediciones. Las mediciones deben realizarse utilizando técnicas reconocidas y recomendadas internacionalmente. También los aparatos a utilizar deben ser de la mayor precisión posible y revisados periódicamente.

Utilización de patrones de referencia adecuados. Para poder contrastar así las medidas observadas con los valores esperados para la edad y sexo. La aceleración secular del crecimiento hace necesaria la revisión de estos datos con cierta periodicidad. En la elección de un patrón de referencia los patrones nacionales, si se disponen, son los idóneos, siempre que se hayan elaborado con muestras representativas y por procedimientos adecuados. En caso de que los nacionales no sean adecuados, la OMS y AAP recomiendan: para peso, talla y relación peso/talla: CDC-NCHS, 2000, y para el perímetro braquial y los pliegues cutáneos: Frisancho, 1981.

Interpretación correcta de los resultados. Se basa en la observación seriada de sus medidas, contrastándolas con las de sus familiares y con los patrones de crecimiento, ya que una medición aislada resulta de poco valor. Una medición aislada da idea del tamaño del niño, mientras que dos medidas separadas en el tiempo permiten calcular el crecimiento durante dicho período y la velocidad de crecimiento.

Presentación de los resultados

Escala de percentiles. Son los más usados para la clínica en su versión gráfica. Permiten situar u ordenar al niño dentro del grupo de referencia, es decir, indican la proporción de la población en la que la medida a la misma edad es mayor o menor a la del sujeto. Aunque las posiciones próximas a la media es más probable que sean normales y las posiciones de los percentiles extremos es más probable que sean anormales, hay otros factores a tener en cuenta.

Puntuaciones estándar o "Z". Es preferible la utilización de las puntuaciones de las DE cuando se quieren obtener comparaciones evolutivas en el tiempo sobre todo si se trata de niños de varias edades y distinto sexo. Se refiere al número de DE que se encuentran por arriba o por debajo de la media del valor de referencia utilizado para una medida determinada. Al tratarse de una variable numérica puede operarse con ellas, permitiendo realizar estadísticas paramétricas como promedio, desviación y error estándar que no podrían efectuarse con el sistema percentilar, así como comparaciones en grupos. Se calcula como:

$$Z_i = \frac{\text{Valor observado} - \text{valor promedio estándar}}{\text{Desviación estándar}}$$

Existe una correlación entre los valores *Z-score* y los percentiles como puede verse en el Cuadro 11.3.10.

Siempre que las medidas se sitúen por fuera de la segunda DE, por encima del percentil 97 o por debajo del percentil 3, la probabilidad de que se trate de un niño normal es escasa, y esta posibilidad aumenta a medida que se aleja de esta zona y se aproxima a la media. Sin embargo, continúa sin haber un criterio unánime; así, la OMS recomienda como límite inferior de la normalidad en el índice de talla para la edad, 2 DE de puntuación Z que corresponden al percentil 2,3, mientras que el CDC de Atlanta considera como límites de normalidad entre los percentiles 5 y 95 cuya puntuación Z correspondiente es igual o menor a -1,65 y mayor o igual a +1,65 DE.

OTROS MÉTODOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE VALORACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Espectrofotometría, espectrometría de infrarrojos o interacción con infrarrojos

Está basada en las características de absorción y dispersión de la energía emitida por un sistema de radiaciones electromagnéticas próximas al espectro de los rayos infrarrojos por los tejidos humanos. Cuando un haz de luz atraviesa un objeto compuesto por distintas sustancias va a ser modificado dependiendo de las sustancias que lo componen. Se han dise-

Cuadro 11.3.10. Correlación entre los valores *Z-score* y los percentiles

Por debajo de la media		Por encima de la media	
Percentiles	Z-score	Percentiles	Z-score
0,0-4,9	-3,090 a -1,650	50,0-54,9	0,0-0,120
5,0-9,9	-1,645 a -1,290	55,0-59,9	0,126-0,250
10,0-14,9	-1,282 a -1,040	60,0-64,9	0,253-0,380
15,0-19,9	-1,036 a -0,850	65,0-69,9	0,385-0,520
20,0-24,9	-0,842 a -0,680	70,0-74,9	0,524-0,670
25,0-29,9	-0,675 a -0,530	75,0-79,9	0,675-0,840
30,0-34,9	-0,524 a -0,390	80,0-84,9	0,842-1,030
35,0-39,9	-0,385 a -0,260	85,0-89,9	1,036-1,280
40,0-44,9	-0,253 a -0,130	90,0-94,9	1,282-1,640
45,0-50,0	-0,126 a -0,000	95,0-99,9	1,645-3,090

ñado pequeños aparatos que utilizan dos longitudes de onda de luz, 940 nm y 950 nm, y que, en unos segundos, proporcionan una estimación del tanto por ciento de grasa corporal total, peso de la masa grasa total y nivel de hidratación de la región anatómica explorada. Se trata de una sonda de fibra óptica que emite una radiación electromagnética a un sitio seleccionado del cuerpo y detecta la radiación reflejada, la cual es analizada por un espectrofotómetro computarizado.

Las mediciones a nivel del bíceps son las más utilizadas ya que se correlacionan bien con la masa grasa evaluada por otros métodos. Mediante una serie de cálculos, se obtiene la masa grasa del organismo. Sin embargo, en la mayoría de los aparatos las ecuaciones usadas para calcular el porcentaje de grasa corporal dependen no sólo de las lecturas de densidad óptica, sino también del sexo, peso y talla y de una valoración subjetiva del nivel de actividad. Estas variables son, por sí solas, importantes predictoras de la composición corporal. Otro inconveniente es la pequeña penetración del infrarrojo en los tejidos, lo cual hace que se produzcan errores, sobre todo en obesos. Tampoco se han establecido bien las características de absorción y emisión de rayos infrarrojos en la masa libre de grasa y, por tanto, se emplean los datos correspondientes al agua y se asume que el contenido de agua de la masa libre es del 73%. Todo ello hace que los estudios de validación y fiabilidad realizados, la mayoría en adultos, den resultados contradictorios. Mientras algunos autores han encontrado una buena correlación entre la cantidad de grasa detectada por infrarrojo y la grasa detectada por otros métodos como son, dilución de óxido de deuterio, pesada bajo el agua, antropometría o RM, otros consideran que el infrarrojo próximo presenta ventajas con respecto a otros métodos más simples, como la antropometría, o consagrados, como la hidrodensitometría. Como ventajas cabe destacar que es un método rápido, fácil de realizar e interpretar, no es costoso ni invasivo, no precisa de instalaciones especiales y es fácil de transportar.

Técnicas bioeléctricas para evaluar la composición corporal

Análisis de la impedancia bioeléctrica tetrapolar (BIA). Consiste en la aplicación de una corriente eléctrica débil de 800 µA y 50 kHz en dos puntos del cuerpo (muñeca y tobillo). La medida de la caída del voltaje permite estimar la resistencia o impedancia corporal la cual va a depender de dos hechos: 1) la resistencia al paso de una corriente eléctrica en un tejido biológico es inversamente proporcional al volumen de dicho tejido, y 2) el compartimento libre de grasa que contiene la práctica totalidad de fluidos y electrolitos corporales es buen conductor de la corriente eléctrica presentando una alta conductividad y una baja impedancia, mientras que la grasa se considera anhidra y actúa como aislante con una baja conductividad y una alta impedancia. Por consiguiente, la resistencia al paso de la corriente será proporcional al agua corporal total. Como el agua y los electrolitos se hallan principalmente en los tejidos libres de grasa, permite relacionar la impedancia y la masa libre de grasa mediante fórmulas matemáticas. Para ello, el cuerpo humano se considera como un cilindro y se usa la siguiente ecuación:

$$V = \pi T^2/R, \text{ es decir, } R = \pi T^2/V$$

donde V es el volumen del conductor y, por tanto, el agua corporal total; T es la longitud del conductor que equivale a la talla y R, la resistencia

corporal total, que es el resultado de la medición entre la muñeca y el tobillo y r , la resistividad.

A partir de estos datos se han desarrollado distintas ecuaciones predictivas para valorar el agua corporal total, el agua extracelular, la masa total libre de grasa y la masa grasa, que fueron formuladas usando diversas poblaciones, distintos métodos de referencia y diferentes variables antropométricas. Además talla, peso y sexo son incluidas en las ecuaciones y es posible que estas variables sean tan importantes, o incluso más, que la propia resistencia en la predicción de la composición corporal. Se deduce que estas ecuaciones tienen limitaciones, ya que asumen que el conductor es de composición homogénea, con un área de sección constante y, sin embargo, los diferentes segmentos del cuerpo contribuyen en distinta proporción a la resistencia corporal total. Además, la altura tampoco es exactamente la longitud del conductor y la resistividad específica (r) o reactancia es desconocida y, aunque es muy baja en el ser humano y se desprecia, de tal forma que impedancia y resistencia se usan como sinónimos, ésta no es constante para todos los individuos. Hay que tener en cuenta que, en los niños y adolescentes, la geometría del conductor cambia durante el crecimiento, como también varía el grado de hidratación con la edad y sexo mientras que las técnicas de impedancia asumen una hidratación de la masa libre de grasa constante (73%). Aunque la bioimpedancia ha sido validada y se ha establecido su correlación con métodos directos, existen controversias sobre su utilidad frente a la técnica antropométrica. Como ventajas cabe destacar su bajo precio, fácilmente transportable, inocuidad, necesidad de poca colaboración por parte del paciente, sencillez de manejo y baja variabilidad interobservador.

Conductividad eléctrica corporal (TOBEC). Consiste en generar un campo magnético en el interior de un contenedor cilíndrico mediante una corriente eléctrica oscilatoria de 2,5 MHz. Al introducir un individuo, se produce una interacción entre el componente magnético del campo y el sujeto, lo que produce variaciones en la impedancia. La magnitud de dicha interacción es directamente proporcional a la masa libre de grasa y está influenciada por la geometría y la composición química del cuerpo. La diferencia cuantitativa entre la impedancia del contenedor cuando está vacío y cuando se introduce el conductor recibe el nombre de índice de conductividad, a partir del cual se calcula la masa grasa, la masa libre de grasa y agua corporal total, utilizando ecuaciones de predicción obtenidas mediante métodos de referencia. Esta técnica requiere instalaciones especiales, es costosa y su uso no está generalizado, si bien es segura y rápida.

Métodos dilucionales

El agua corporal total puede determinarse mediante el principio de dilución isotópica. Consiste en determinar, tras la administración oral, enteral o parenteral de una cantidad conocida de agua marcada isotópicamente, el volumen de distribución de la misma mediante la medida del enriquecimiento isotópico en una muestra de líquido biológico. Los isótopos más frecuentemente utilizados son el tritio (^3H), el deuterio (^2O) o el ^{18}O . A partir de los datos obtenidos, es posible calcular la masa magra y deducir la masa grasa a partir del peso, asumiendo que el 73% de la masa magra es agua y que la grasa es anhidra. El tritio no está indicado en pediatría al ser radiactivo. Los otros dos son isótopos estables no radiactivos, pero el equipo necesario, la *espectrometría de masas*, es costoso, precisa de personal entrenado y sólo está al alcance de algunos laboratorios. El líquido extracelular también puede determinarse mediante el principio de dilución (isotópica o no) utilizando diferentes sustancias: inulina, bromo y radiosulfato.

Técnicas isotópicas

Potasio corporal total. Este método se basa en el hecho de que el potasio natural ^{39}K contiene una proporción fija (0,0118%) del isótopo radiactivo ^{40}K que puede medirse mediante un contador corporal. Puesto que el potasio se encuentra sólo en la masa no grasa y su concentración es relativamente constante, su cuantificación permitirá conocer la cantidad de masa magra y, por tanto, de masa grasa. Los contadores corporales totales son caros, su calibración es difícil, precisan de instalaciones y personal técnico especializado, y su uso está muy limitado.

Análisis de activación de neutrones. Puede medir directamente, *in vivo* y de manera segura, la cantidad absoluta de numerosos elementos que componen el cuerpo humano, siempre que se encuentren en cantidades suficientes como para ser detectados (hidrógeno, potasio, calcio, sodio, cloro, fósforo y nitrógeno). Consiste en aplicar un haz de neutrones acelerados que serán captados por los átomos del organismo generando isótopos inestables. Al volver a la situación de estabilidad inicial, estos isótopos emitirán rayos gamma de una energía característica para cada elemento. A partir de la cuantificación de los elementos citados se pueden determinar los distintos compartimientos corporales, como el agua extracelular (Cl), agua intracelular (Na), masa magra (N, H), masa ósea (Ca) y masa grasa (C).

Técnicas de imagen

Ultrasonidos. Debido a su inocuidad, bajo precio y fácil manejo, se ha intentado validar la ecografía para determinar el espesor del tejido adiposo subcutáneo en determinadas localizaciones del cuerpo. Al no aportar nada nuevo no han conseguido desplazar al tradicional lipocalibrador o compás para determinar la grasa subcutánea periférica.

TC. Es una técnica útil para determinar el contenido de masa grasa y masa libre de grasa de determinados segmentos corporales, diferenciando entre grasa subcutánea y grasa central y para determinar el contenido mineral del hueso. Es una técnica fiable, reproducible y segura, pero supone un elevado coste y, además, la alta dosis de radiación administrada limita su uso. Se considera el método de medida de la distribución del tejido adiposo de referencia para validar otras técnicas.

RM. Ha sido utilizada para determinar el agua corporal total y la masa grasa, así como su distribución. A la gran ventaja de ser un método inocuo y requerir poca colaboración por parte del paciente se oponen su elevado precio y la lentitud del procedimiento.

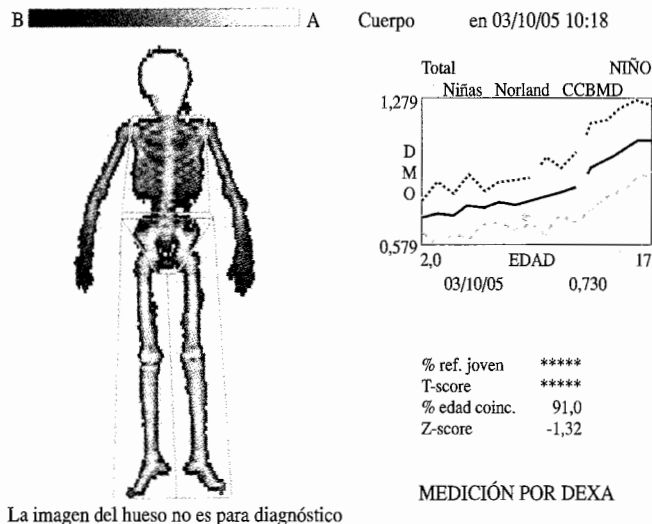
Técnicas de absorciometría

Incluyen un grupo de métodos tradicionalmente destinados a determinar el contenido mineral óseo que valoran la atenuación que sufre un rayo de fotones cuando atraviesa el hueso.

Absorciometría de fotones de energía única (SPA). Consiste en la emisión de un haz de fotones monoenergéticos obtenidos de yodo-125 o de americio-241. Requiere que el hueso esté incluido en un espesor constante de tejido blando, ya que éste contribuye a la atenuación de la intensidad del haz de fotones.

Absorciometría de fotones de dos energías (DPA). Variante de la anterior, utiliza como fuente radioisotópica el gadolinio-153, que emite haces de fotones de dos energías discretas diferentes, lo que permite valorar a la vez hueso y tejidos blandos y elimina la necesidad de un espesor constante de tejido adiposo en cada determinación.

Absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA). Utiliza un tubo de rayos X como fuente de fotones. Consiste en medir la atenuación diferencial de haces de rayos X de dos energías discretas diferentes cuando atraviesan el organismo. Esta atenuación dependerá de la intensidad del haz a su salida del emisor y de la estructura, espesor y componentes del material atravesado. El emisor y el detector de rayos X están conectados de manera que puedan desplazarse sincrónicamente a lo largo de la camilla en que está estirado el niño, con lo que puede obtenerse una imagen del organismo completo. Permite distinguir entre masa ósea (cortical y trabecular), masa libre de grasa no ósea y masa grasa, con la ventaja de que la resolución y precisión de la imagen son mayores y el tiempo de exploración, menor que con las anteriores. La dosis de radiación necesaria es muy pequeña. Por su grado de reproducibilidad, las bajas dosis de radiación a las que es sometido el paciente y el corto tiempo necesario para su realización, se está convirtiendo en una *técnica útil en la edad pediátrica*. Su problema radica en la necesidad de utilizar equipos de medición especiales, por precisar instalaciones con fuente de emisión radiactiva y por el coste económico de cada determinación. En la Figura 11.3.4 y en el Cuadro 11.3.11 se muestra el resultado del estudio de la composición corporal de un niño mediante DEXA.



La imagen del hueso no es para diagnóstico

Figura 11.3.4. Absorciometría de rayos X de dos energías.

Valoración del tejido óseo con ultrasonidos

Hace poco tiempo que se utiliza para calcular la integridad del esqueleto. La velocidad con la cual una onda de sonido viaja a través de un material es función de su elasticidad y su densidad. La velocidad del sonido a través del hueso parece, así, reflejar ambos aspectos del hueso: cualitativos y cuantitativos. Los ultrasonidos pueden aportar información, no sólo de la densidad del hueso, sino también de la microarquitectura y elasticidad y, por tanto, detectar la fragilidad ósea. La disminución de la densidad secundaria a reducción de la mineralización ósea aumenta el tiempo de transmisión, por lo cual se reduce la velocidad de los ultrasonidos emitidos y, por tanto, son útiles para predecir el riesgo de fractura. Por ello, la valoración ultrasónica del hueso ha sido propuesta como una prueba de *screening* barata y libre de radiación que permite conocer aspectos cualitativos que determinan la fuerza ósea. Los primeros equipos fueron realizados para medir la velocidad del ultrasonido en calcáneo o rótula, huesos con un alto contenido trabecular y rodeados de poca cantidad de tejido blando, que interfiere la transmisión sónica. Estos equipos mostraron un grave problema: son huesos de forma irregular que no permiten localizar el mismo punto de medición entre distintos pacientes o en sucesivas exploraciones al mismo paciente.

Existe un equipo que realiza las mediciones en las metáfisis distales de la falange de los dedos de la mano. La exploración se lleva a cabo sobre la metáfisis distal de la primera falange de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante. Este lugar posee un *turn-over* óseo de características similares al vertebral (tejido óseo trabecular), motivo por el cual sus modificaciones son representativas del estado general del hueso y del escaso tejido blando. El estudio en las falanges permite un fácil posicionamiento y reposicionamiento del instrumento porque usa la prominencia inferior de la falange como referencia, lo que ha permitido conseguir un buen coeficiente de variación. En niños hay un aumento de velocidad con la edad, paralelo al aumento de la densidad ósea. Distintos estudios demuestran una correlación significativa con otras medidas de masa ósea. No tiene exposición radiactiva y es más rápido y menos costoso que las mediciones tradicionales de masa ósea. Además, es el único sistema de medición ósea *in vivo* que incorpora todos los elementos de la calidad ósea, incluyendo la masa ósea, fuerza y microestructura ósea.

Métodos densitométricos

Se basan en el modelo bicompartimental según el cual el organismo está compuesto por masa grasa y masa libre de grasa, pudiendo conocerse la proporción de cada uno de dichos compartimentos en función de su distinta densidad.

Densitometría hidrostática. Es uno de los métodos de referencia para determinar la composición corporal. Consiste en la inmersión com-

Cuadro 11.3.11. Medición por DEXA

DMO total (g/cm ²)	0,730
CMO total (g)	1.409
Masa magra total (g)	18.041
Masa grasa total (g)	15.063
% grasa total	44
% grasa UWE de Siri	34
% grasa UWE de Brozek	33
% grasa tejido blando	46
% TCMO/FFM	7

pleta del sujeto en un tanque lleno de agua, mientras se encuentra suspendido de una balanza, para determinar su peso hidrostático después de haber realizado una espiración máxima. A partir del principio de Arquímedes, puede estimarse el volumen corporal aparente al cual hay que restar el volumen residual pulmonar y del gas gastrointestinal para obtener el volumen corporal real. A partir de este dato se puede calcular la densidad corporal como el cociente entre el peso y el volumen corporal real. Una vez obtenida la densidad corporal pueden calcularse los compartimentos de masa grasa y masa libre de grasa mediante las ecuaciones de Siri o de Brozek (Cuadro 11.3.9). Es una técnica compleja en su ejecución que precisa de gran colaboración por parte del paciente, lo que *impide su utilización en niños*.

Pletismografía. La pletismografía acústica se basa en el principio de que la frecuencia de resonancia de una onda sonora es una función de la raíz cuadrada del volumen de la cámara de resonancia. El volumen de un individuo puede determinarse emitiendo un sonido de frecuencia conocida en la cámara vacía y después con el sujeto dentro y registrando el cambio que se produce en la frecuencia de la onda. Otros dos métodos (por desplazamiento del aire y por inmersión) se fundamentan en lo siguiente: el volumen corporal de un individuo situado en una cámara hermética puede determinarse alterando el volumen de la misma introduciendo aire o agua mediante una bomba de volumen de eyección conocido y observando los cambios de presión que se producen, de acuerdo a la ley de Boyle. Una vez determinado el volumen corporal por cualquiera de los tres métodos, se calcula la densidad corporal de igual forma que en el método por inmersión.

VALORACIÓN DE LA INGESTA DE NUTRIENTES

Para conocer la ingesta de nutrientes se ha de determinar primero la ingesta de alimentos para posteriormente, mediante las tablas de composición de éstos, estimar el aporte de macro y micronutrientes que suponen. Sin embargo, lo más exacto sería el análisis químico de los alimentos consumidos, pero el coste y tiempo que esto representa limitaría la mayoría de los estudios y no supondría importantes beneficios. Una vez estimada la ingesta de nutrientes, se compara con las recomendaciones nacionales o internacionales, que superan los verdaderos requerimientos de la gran mayoría de una población determinada. Por ello, una ingesta por debajo de dichas recomendaciones supondrá una alerta de una posible deficiencia, pero nunca se podrá asegurar que ésta exista hasta la confirmación con la valoración bioquímica y clínica. La valoración de la ingesta actual de alimentos se puede establecer mediante el registro de alimentos o diario de alimentos o diario dietético, que consiste en estimar lo que se consume en el día de hoy en 1 a 7 días o incluso más. La cantidad de alimento ingerido se puede determinar mediante pesada o estimación.

1. *Pesada de alimentos.* Responde más precisamente al término de registro de alimentos. Consiste en: a) peso de los ingredientes en crudo, b) peso del alimento una vez cocinado, y c) peso del alimento sobrante.
2. *Estimación de los alimentos ingeridos.* Responde al término de diario dietético. Las cantidades de alimento consumidas se estiman com-

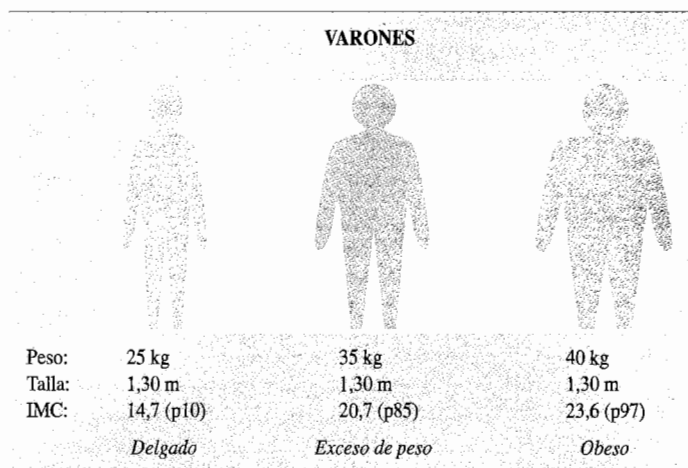


Figura 11.3.5. IMC (kg/m^2) en niños de 8 años.

parándolas con medidas caseras o de consumo habitual, con modelos tridimensionales o esquemas, que se utilizan como referencia.

La determinación de alimentos consumidos en el pasado, más o menos inmediato, puede llevarse a cabo mediante:

1. **Recuerdo de 24 horas.** Consiste en preguntar sobre los alimentos consumidos, incluyendo agua, tanto cuali como cuantitativamente, durante un período de 24 horas, que corresponde con el día precedente. Estos recuerdos pueden hacerse para períodos cortos, de unas horas, o más largos, incluso 7 días. Para obtener la ingesta habitual se deben llevar a cabo seis recuerdos de 24 horas, cada dos meses durante un año. Para la valoración cuantitativa se pueden utilizar modelos a escala de alimentos, utensilios domésticos de medida, fotografías o dibujos de alimentos y platos preparados, etc.
2. **Frecuencia de alimentos.** Obtener, a partir de la sistematización de un conjunto o listado de alimentos, la frecuencia habitual de consumo de uno de ellos o un grupo y, paralelamente, sus correspondientes nutrientes, durante un período de tiempo determinado, desde unos pocos días a una semana, un mes, varios meses o un año.
3. **Historia dietética.** Es útil en estudios epidemiológicos, sobre todo en relación con enfermedades que se desarrollan lentamente en el tiempo. Suele comprender un período de tiempo variable que puede ir desde una semana a varios meses e incluso hasta un año, pudiendo ofrecer una visión más completa de la ingesta habitual que los otros métodos. Es una combinación de los tres citados anteriormente, registro de alimentos, recuerdo de 24 horas y frecuencia de alimentos.

Puntos de corte en la medición de la adiposidad

La OMS recomienda que, en niños, el sobrepeso sea expresado como peso para edad o peso para talla por encima de 2 Z-score de los percentiles del NCHS/WHO. Para adolescentes, los índices antropométricos recomendados son el IMC y los pliegues del tríceps y subescapular ajustados por la edad, tomando como referencia los de OMS. Pero estas definiciones presentan varios problemas: la referencia de la OMS es antigua, los datos de peso para talla, IMC y pliegues son limitados en edad, los datos no son representativos internacionalmente, ya que se basan en niños de EE.UU., y los puntos de corte propuestos no tienen una justificación objetiva. Además, el IMC y el pliegue del tríceps evalúa la obesidad de forma diferente, por lo que la prevalencia arrojada también podría ser distinta. Como se expone en el capítulo 11.13, una medida universalmente aceptada como indicadora de adiposidad es el IMC o índice de Quetelet, un índice peso/talla, que se correlaciona con la adiposidad ($r = 0,84-0,91$) y muy poco con la talla ($r = 0,03$) entre 2 y 18 años, demostrando una alta interrelación con los pliegues cutáneos del tríceps y subescapular y con las circunferencias de cintura y cadera en niños y adolescentes. El IMC es, por tanto, un buen *screening* de obesidad en la edad pediátrica, pero no predice con exactitud ni la grasa corporal total, ni el % de grasa corporal. En adultos, está muy aceptado internacionalmente que un $\text{IMC} \geq 25$ se considere exceso de peso corporal, un $\text{IMC} \geq 30$, obesidad y un $\text{IMC} \geq 40$, obesidad mórbida. En niños y adolescentes no existe un consenso tan amplio para la definición de sobrepeso y obesidad, ya que la media de IMC varía con la edad y el sexo en las dos primeras décadas de la vida: es alrededor de $13 \text{ kg}/\text{m}^2$ al nacimiento, se eleva a $\sim 17 \text{ kg}/\text{m}^2$ al año de edad, descendiéndose progresivamente hasta alrededor de los 6 años, que alcanzará $\sim 15 \text{ kg}/\text{m}^2$, y se eleva progresivamente hasta los 18-20 años, alcanzando $\sim 21 \text{ kg}/\text{m}^2$. En consecuencia, los puntos de corte tienen que establecerse como porcentaje de la media, como Z-score o como percentiles, considerándose un $\text{IMC} \geq \text{percentil } 85$ como *exceso de peso*, $\geq \text{percentil } 95$ como *obesidad* y $\geq \text{percentil } 99$ como *obesidad mórbida* para cada edad y sexo, siempre buscando la máxima especificidad (menor rango de falsos positivos) (Fig. 11.3.5).

Por tanto, es importante disponer de valores propios de la distribución del IMC en la población y que abarquen desde el percentil 1 al 99.

Éste es el caso de Galicia donde el estudio GALINUT dispone de dichos estándares lo que permite conocer en el siglo XXI la evolución de la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes desde 1979 (Fig. 11.3.6).

Estudios de investigación ponen en evidencia que el punto de corte del percentil 95 para el IMC es indicativo de riesgo de persistencia de obesidad en la edad adulta y se relaciona con niveles elevados de riesgo cardiovascular, como presión sanguínea, colesterol y glucemia. Cole y el grupo de IOTF-ECOG (*European Childhood Obesity Group*) y los

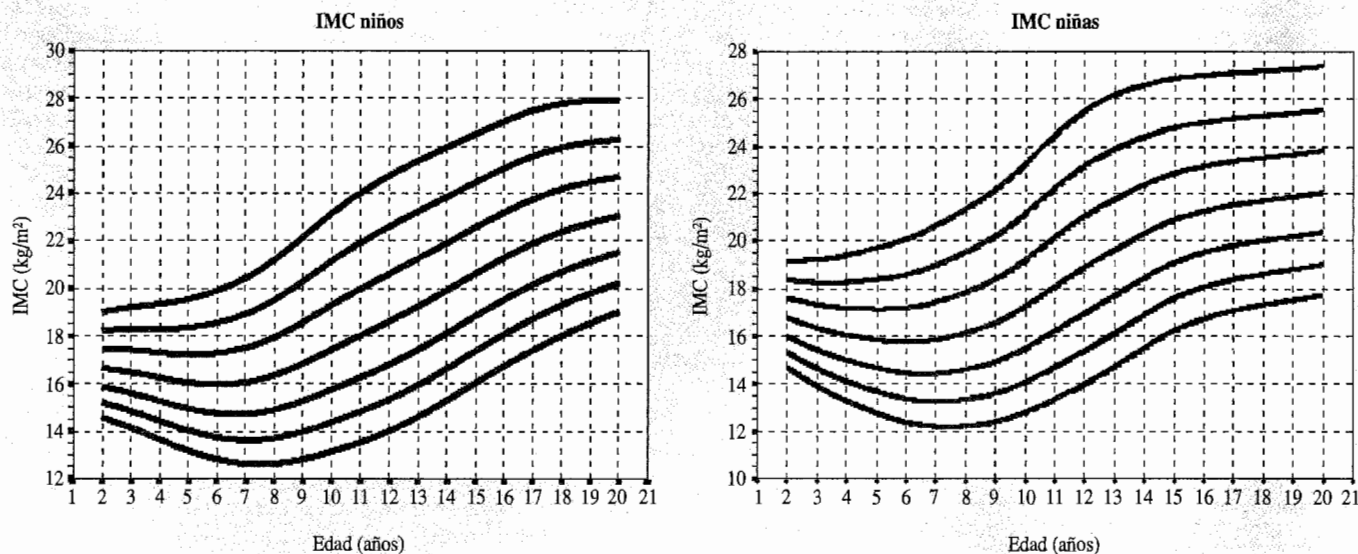


Figura 11.3.6. Percentiles de IMC por edad y sexo. Estudio GALINUT.

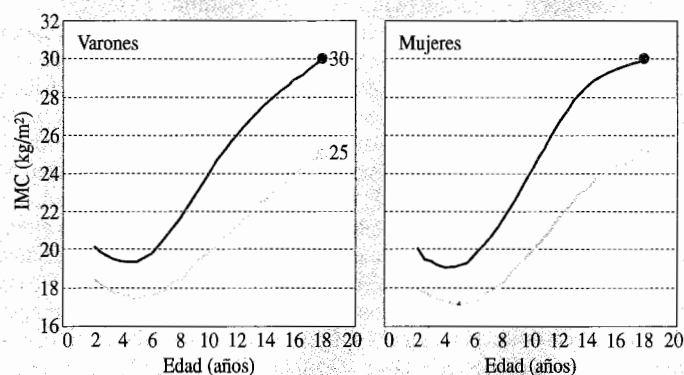


Figura 11.3.7. Puntos de corte internacionales de IMC para exceso de peso y obesidad por sexo y para un rango de edad de 2-18 años.

CDC (*Center Disease Control*) establecieron un *estándar internacional* extrapolando, mediante un modelo matemático, la curva de percentiles de IMC en niños y adolescentes al valor correspondiente a un IMC de 25 y 30 a los 18 años como límites para el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Estos estándares internacionales pueden ser útiles para la investigación epidemiológica y para monitorizar y evaluar cambios en poblaciones y entre poblaciones a nivel mundial. Sin embargo, esta recomendación de puntos de corte de IMC por la IOTF puede tener menor sensibilidad y ocasionar una estimación a la baja de la prevalencia de la obesidad en poblaciones específicas como ya se ha demostrado en algunos países de Europa, América y Asia. Por lo que el uso de medidas y puntos de corte de IMC *específicas de países o regiones* es muy importante. El riesgo observado varía desde 22 a 25 kg/m² y para riesgo alto de 26 a 31 kg/m², identificando también 23,0, 27,5, 32,5 y 37,5 kg/m² como puntos potenciales de acción de salud pública en estas poblaciones. Sin embargo, se deben mantener por ahora los estándares de la OMS como referencia internacional (Fig. 11.3.7 y Cuadro 11.3.12).

En el estudio GALINUT se pone de manifiesto también la controversia entre los puntos de corte; así, al valorar la prevalencia de obesidad en función de los percentiles de Galinut (1991), Fundación Orbegozo, enKid, NHANES-CDC y Cole, los resultados arrojan cifras significativamente diferentes (Cuadro 11.3.13).

Debe tenerse en cuenta que el IMC no identifica la distribución de la grasa corporal y no discrimina totalmente lo que es masa grasa o masa magra corporal. Cuando es necesario conocer mejor la adiposidad y la distribución de la grasa corporal, debe completarse el IMC con el estudio antropométrico de la grasa subcutánea y de las circunferencias en distintas localizaciones del tronco y miembros y, si fuera aún necesario, con alguna de las técnicas más complejas reseñadas. Una medida más selectiva de la adiposidad, como los pliegues cutáneos, es más complicada y está menos generalizada como medida de rutina y es menos útil para comparar entre poblaciones. Dada la importancia de la grasa abdominal-visceral como factor independiente de riesgo de comorbilidades de la obesidad, aun con un IMC no muy alto, es muy importante disponer de técnicas antropométricas para su valoración. Recientes estudios insisten en que la circunferencia de cintura (CC) es la más adecuada dada su

Cuadro 11.3.12. Puntos de corte internacionales de IMC para exceso de peso y obesidad por sexo y para un rango de edad de 2-18 años

Años	IMC: 25 kg/m ²		IMC: 30 kg/m ²	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
2,0	18,4	18,0	20,1	20,1
2,5	18,1	17,8	19,8	19,5
3,0	17,9	17,6	19,6	19,4
3,5	17,7	17,4	19,4	19,2
4,0	17,6	17,3	19,3	19,1
4,5	17,5	17,2	19,3	19,1
5,0	17,4	17,1	19,3	19,2
5,5	17,5	17,2	19,5	19,3
6,0	17,6	17,3	19,8	19,7
6,5	17,7	17,5	20,2	20,1
7,0	17,9	17,8	20,6	20,5
7,5	18,2	18,0	21,1	21,0
8,0	18,4	18,3	21,6	21,6
8,5	18,7	18,7	22,2	22,2
9,0	19,1	19,1	22,8	22,8
9,5	19,5	19,5	23,4	23,5
10,0	19,8	19,9	24,0	24,1
10,5	20,2	20,3	24,6	24,8
11,0	20,6	20,7	25,1	25,4
11,5	20,9	21,2	25,8	26,1
12,0	21,2	21,7	26,0	26,7
12,5	21,6	22,1	26,4	27,2
13,0	21,9	22,8	26,8	27,8
13,5	22,3	23,0	27,2	28,2
14,0	22,6	23,3	27,6	28,6
14,5	23,0	23,7	28,0	28,9
15,0	23,3	23,9	28,3	29,1
15,5	23,6	24,2	28,6	29,3
16,0	23,9	24,4	28,9	29,4
16,5	24,2	24,5	29,1	29,6
17,0	24,6	24,7	29,4	29,7
17,5	24,7	24,8	29,7	29,8
18,0	25,0	25,0	30,0	30,0

fuerte correlación con la medición mediante DEXA y con el sexo, la raza y la grasa total. El estudio GALINUT también pone de manifiesto las diferencias existentes entre los distintos parámetros antropométricos como indicadores de riesgo de comorbilidades. Por todo ello, se hace necesario disponer de valores de referencia de medidas antropométricas en poblaciones específicas y la realización de estudios longitudinales que pongan de manifiesto las medidas que mejor discriminan a la adiposidad y a sus riesgos asociados, así como su persistencia y la evolución de la comorbilidades en edades posteriores.

Cuadro 11.3.13. Obesidad en niños escolares entre 10-12 años de Galicia en 1991 y 2001

Estudio de referencia	% obesos entre 10-12 años (año 1991)			% obesos entre 10-12 años (año 2001)		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
GALINUT (% IMC ≥ p95)	7,1	5,6	6,4	17,3	14,6	15,9
NHANES-CDC (% IMC ≥ p95)	6,3	4,4	5,5	16,6	12,3	14,4
COLE (% IMC ≥ p95)	2,1	2,1	2,1	8,6	7,7	8,2
F. Orbegozo (% IMC ≥ p97)	10,3	7,2	8,8	23,4	17,5	20,5
EnKid (% IMC ≥ p95)	2,3	5,8	3,9	8,8	14,6	11,6

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Casanova M, Rodríguez I, Rico de Cos et al. Análisis de la composición corporal por parámetros antropométricos y bioeléctricos. *An Pediatr* 2004; 61: 23-31.
- Daniels JR, Kbourty PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1179-84.
- Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3 to 8 years old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res* 2004; 12: 1633-40.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-America, European-American and Mexican-American child adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
- Fields DA, Hull HR, Chiline AJ et al. Child-specific thoracic gas volume prediction equations for air-displacement plethysmography. *Obes Res* 2004; 12: 1797-804.
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M et al. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005; 164: 216-22.
- Fuller NJ, Dewit O, Wells JC. The potential of near infra-red interactance for predicting body composition in children. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 967-72.
- Gelbrich G, Reich A, Muller G et al. Knowing more by fewer measurement: about the (in)ability of bioelectric impedance to enhance obesity research in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 265-73.
- Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand. *Ultrason Med Biol* 1997; 23: 1331-35.
- Hurlick M, Wang J, Pierson RN et al. Prediction models for evaluation of total body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 337-45.
- Leis R, Iglesias JL, Pavón P et al. Valoración por impedanciometría de la composición corporal en adolescentes. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 69-70.
- Leis R, Iglesias-Diz JL, Tojo R. Niveles del perfil lipídico de riesgo aterogénico en adolescentes de Galicia, en función del sexo y de la edad. El estudio GALINUT. *An Esp Pediatr* 1998; 112-9.
- Leis R, Martínez A, Novo A et al. Cardiovascular risk factors among obese children and adolescents. The Galinut Study. *JPGN* 2004; 39 (S1): S468.
- Maffei C, Corciul N, Livieri C et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 566-72.
- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 978-8.
- Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G et al. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1307-12.
- Pietrobelli A, Andreoli A, Cervelli V et al. Predicting fat-free mass in children using bioimpedance analysis. *Acta Diabetol* 2003; 40 (Suppl 1): 212-5.
- Radley D, Gately PJ, Cooke CB et al. Percentage fat in overweight and obese children: comparison of DXA and air displacement plethysmography. *Obesity Res* 2005; 13: 75-85.
- Serra LI, Aranceta J, Moreno B et al. Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Dossier de Consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil. Madrid: IMC SA, 2002.
- Sopher AB, Thornton JC, Wang J et al. Measurement of percentages of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four compartment model. *Pediatrics* 2004; 113: 1285-90.
- Tojo R, Leis R. Growth and development. En: Caballero B, Trugo L, Fingles P. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. Londres: Academic Press, 2003. p. 2974-84.
- Tojo R, Leis R. Valores estándar de Galicia. Crecimiento. Nutrición. Factores de riesgo aterogénico. Niños. Adolescentes. Adultos. El Estudio GALINUT. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 1999.
- Wang J, Thornton JC, Bari S et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 379-84.

11.4 Lactancia natural

J.A. Molina-Font, A. Valenzuela

La situación, en cierto modo crítica, de la lactancia materna en nuestro medio y sus evidentes excelencias para la nutrición infantil, no deben hacer olvidar algunos conceptos cambiantes: dependencia de la nutrición y salud de la madre; mejor conocimiento de los factores que intervienen en la adaptación digestiva y general al nuevo sistema de nutrición que sustituye al placentario; inconvenientes, contraindicaciones y riesgos nuevos, como el paso a la secreción láctea materna de fármacos, drogas, sustancias tóxicas ambientales o agentes infecciosos antiguos y también recientes, como el VIH. El médico, y el pediatra especialmente, no considerará los detalles técnicos de la lactancia materna, como de interés exclusivo para las mismas madres o personal de enfermería. Al contrario, si los conoce bien, podrá aconsejar para su mejor realización y la prevención de su frecuente fracaso precoz, con los consiguientes riesgos digestivos, metabólicos, inmunológicos y psicológicos para el lactante. Se recordará que el lactante depende totalmente de la madre o los que le rodean para recibir este aporte vital. Pero no se trata sólo de la supervivencia, sino de asegurar de forma óptima la satisfacción de la saciedad y el gusto, permitir el normal crecimiento y una vida afectiva correcta, en esta "etapa oral" del desarrollo psicomotor. Hay que tener en cuenta en todo momento, tanto las necesidades anabólicas y energéticas, como las adaptativas y psicoafectivas.

COMPOSICIÓN DE LA LECHE DE MUJER

La leche segregada por las glándulas mamarias de la madre constituye el primer alimento que recibe el RN y es el medio previsto por la

naturaleza para que éste se adapte a las condiciones nutritivas nuevas impuestas por la vida extrauterina. La leche humana es algo más que un alimento, es un fluido vivo y cambiante, capaz de adaptarse a los diferentes requerimientos del niño a lo largo del tiempo, modificando su composición y volumen y que facilita su adaptación a la vida extrauterina.

La composición de la leche varía considerablemente, no ya de una mujer a otra, sino en una misma mujer según la hora del día (mañana, tarde o noche), momento de la tetada (al comienzo, en medio o al final), duración del embarazo (distinta si se concluye a término o pretérmino y, en este segundo caso, muy variable), prolongación de la lactancia, edad, número de lactancias previas, tipo de alimentación, toma de medicamentos, factores emotivos, menstruación, embarazo, etc., de modo que el coeficiente de variación de algunos nutrientes llega al 31%. Los diferentes tipos de leche que produce la glándula mamaria son: calostro, leche de transición, leche madura y leche del pretérmino. El calostro es la leche de los primeros 4 ó 5 días, tiene menos concentración energética, y un contenido más elevado de proteínas, oligosacáridos, diversos minerales, colesterol, ácidos grasos esenciales, IgA, y factor de crecimiento intestinal, que la leche madura. La proporción proteínas de suero/caseína es de 80/20 en el calostro, mientras que en la leche madura es de 60/40, e incluso 50/50 en la lactancia tardía. La leche de transición sigue al calostro, es la que se produce entre el 4º y 15º día posparto; su volumen es considerablemente mayor y, lógicamente, su composición es intermedia entre el calostro y la leche madura, que es segregada hasta el final de la lactancia; tiene una gran variedad de componentes nutritivos y no nutritivos. El volumen promedio de leche madura oscila entre 700-900 mL/día durante los seis primeros meses posparto. Cuando la lactancia involucciona pasa por una fase calostroal antes de desaparecer. Cuando se produce un parto pretérmino las madres producen durante un mes una leche de composición diferente, que se adapta a las características especiales del prematuro. Esta leche tiene un mayor contenido de proteínas, grasas, calorías y cloruro sódico, así como en vitaminas liposolubles, lactoferrina e IgA; es más pobre en lactosa y vitamina C que la leche madura. El Cuadro 11.4.1 relaciona las cifras medias y las oscilaciones de los componentes básicos de la leche madura de mujeres sanas. El Cuadro 11.4.2

Cuadro 11.4.1. Valores medios y variaciones corrientes de la composición de la leche madura de mujeres sanas (g/100 mL)

	Valor medio	Oscilaciones corrientes
Proteínas	1,1	0,9 a 1,6
Hidratos de carbono	7,0	6,5 a 8,0
Grasa	3,8	2,0 a 6,0
Cenizas	0,21	0,15 a 0,35
Agua	88,0	87,0 a 89,0

expone una composición detallada de la leche de mujer, revisada a continuación.

Proteínas

Dado que son básicas para el crecimiento, su proporción es adaptada a su ritmo en la especie humana; cuando éste debe ser forzado, como en los RN y lactantes de bajo peso, la leche materna debe ser “fortificada” con proteínas lácteas preferentemente humanas. El contenido total medio es de 1,1 g/100 mL. Las proteínas nutricionales reales son, aproximadamente, 0,7 g/L, ya que algunas de ellas (IgA, lactoferrina, lisozima) no son aprovechables nutricionalmente y existen 50 mg/dL de nitrógeno no proteico de significación nutritiva no bien conocida. La caseína y las proteínas del suero (lactoalbúmina y lactoglobulina) son las más abundantes, por lo que se llaman componentes proteicos mayores.

Caseína. Es pobre en cistina y rica en calcio y fósforo, coagulándose en grumos finos en el estómago por acción del ácido clorhídrico. Sus fracciones son diferentes a las de la leche de vaca (la fracción beta representa el 50% y la kappa, el 20%); hasta hace poco tiempo, a la caseína sólo se le atribuía una función nutricional como fuente de aminoácidos, pero actualmente se sabe que la beta-caseína favorece la absorción del calcio, y que un metabolito suyo (beta-caso-morfina-7-humana) puede tener un papel como analgésico endógeno, y que la kappa-caseína puede ser un sustrato para la proliferación del *Lactobacillus bifidus* y actuar también como falso receptor para el *Helicobacter pylori*.

Proteínas del suero. Son más abundantes que la caseína: la relación caseína/proteínas es de 40/60. Es de destacar la *abundancia de alfa-lactoalbúmina, la existencia de lactoferrina y la ausencia de beta-lactoglobulina*, así como que las proteínas son homólogas, lo que les confiere, no sólo un valor nutritivo más elevado, sino el ser mucho menos alérgicas. En cuanto a la composición de aminoácidos debe destacarse: alto contenido en taurina (interés en la absorción intestinal de lípidos, en la maduración del SNC, de la retina, y en la reproducción celular); contiene también carnitina, que facilita la entrada y oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias; la proporción metionina/cisteína es próxima a la unidad, lo que tiene interés dada la difícil transformación de la metionina en cistina en el RN, por la inmadurez de su sistema cistationasa, y, por tanto, su carácter de aminoácido esencial a esta edad; el contenido en triptófano es elevado, lo que es muy importante, pues el triptófano es fuente endógena de niacina, vitamina escasa en la leche de mujer; además, es relativamente bajo el nivel de fenilalanina y de tirosina, como corresponde a la limitada capacidad para el metabolismo de estos aminoácidos en los RN. Otros alfa-aminoácidos, como alanina, glicina, glutamato y aspartato, podrían ser esenciales (véase cap. 11.1).

Otros constituyentes proteicos. Son: 1) inmunoglobulinas, lactoferrina y proteínas fijadoras de vitamina B₁₂, de acción antimicrobiana, que serán estudiadas más adelante; 2) nucleótidos purínicos y pirimidínicos, que permiten una mayor biodisponibilidad del hierro, producen cambios favorables en las lipoproteínas plasmáticas, favorecen la maduración intestinal, provocan una flora intestinal tipo *bifidus* y mejoran la inmunidad; 3) enzimas, hormonas y vitaminas que, aunque cuantitativamente son de escasa importancia, son proteínas “activas” de gran interés fisiológico. Se ha podido demostrar un factor de crecimiento absorbible por el intestino y de más alta concentración en la fase de calostro, que induce la síntesis de ADN y muestra actividad mitogénica, que se ha

Cuadro 11.4.2. Composición de la leche de mujer*

Proteínas (g/dL)		1,0
	Caseína (% total)	40
	Proteínas del suero (% total)	60
Aminoácidos (mg/dL)	<i>Esenciales</i>	
	Arginina	45
	Histidina	22
	Isoleucina	68
	Leucina	100
	Lisina	73
	Metionina	25
	Fenilalanina	48
	Treonina	50
	Triptófano	18
	Valina	70
	<i>No esenciales</i>	
	Alanina	35
	Ácido aspártico	116
	Cistina	22
	Ácido glutámico	230
	Glicina	0
	Prolina	80
	Serina	69
	Tirosina	61
Lactosa (g/dL)		7,0
Lípidos (g/dL)		3,5
Ácidos grasos (%) del total	<i>De cadena media</i>	
	C ₁₂ (ácido cáprico)	1,5
	C ₁₄ (ácido láurico)	7,0
	<i>De cadena larga saturados</i>	
	C ₁₆ (ácido mirístico)	8,5
	C ₁₈ (ácido palmítico)	21,0
	C ₁₈ (ácido esteárico)	7,0
	C ₂₀ (ácido aráquico)	1,0
	<i>No saturados</i>	
	C _{16:1} (ácido palmítoleico)	2,5
	C _{18:1n-7} (ácido oleico)	36,0
	C _{18:2n-6} (ácido linoleico)	7,0
	C _{18:3n-3} (ácido linolénico)	1,0
	C _{20:4n-6} (ácido araquidónico)	0,5
Minerales (por litro)	Calcio (mg)	340
	Fósforo (mg)	140
	Sodio (mEq)	7
	Potasio (mEq)	13
	Cloro (mEq)	11
	Magnesio (mg)	40
	Azufre (mg)	140
	Cromo (µg)	40-80
	Manganeso (µg)	7-15
	Cobre (µg)	400
	Cinc (mg)	3-5
	Yodo (µg)	30
	Selenio (µg)	13-50
	Hierro (mg)	0,5
	Flúor (µg)	5-50
	Molibdeno (µg)	0,1-1,7
Vitaminas (por litro)	Vitamina A (UI)	1.898
	Vitamina B ₁ (µg)	100
	Vitamina B ₂ (µg)	360
	Niacina (µg)	1.470
	Vitamina B ₆ (µg)	100
	Pantotenato (mg)	1,84
	Ácido fólico (µg)	52
	Vitamina B ₁₂ (µg)	0,3
	Vitamina C (mg)	4,3
	Vitamina D (UI)	22
	Vitamina E (mg)	1,8
	Vitamina K (µg)	15

*Las principales cifras son adaptadas con finalidad didáctica y según valores medios más aceptados. Para más datos, véase el texto y bibliografía especializada.

relacionado con la aceleración de la maduración intestinal; 4) las mucinas son proteínas de membrana que rodean los glóbulos de grasa y están presentes en pequeña cantidad, y 5) nitrógeno no proteico (NNP); constituye aproximadamente el 20% del nitrógeno total. Se utiliza de manera preferente para sintetizar aminoácidos no esenciales y para reciclar el amonio. La mitad del mismo es urea, que se utiliza parcialmente.

Hidratos de carbono

Su tolerancia por el lactante normal, incluidos el RN y el prematuro, es grande. Por ello, la proporción es alta: el contenido total medio es de 7,0 g/100 mL. Prácticamente todo el azúcar está representado por *lactosa*, disacárido formado por glucosa y galactosa, que justamente puede llamarse azúcar de la leche, pues es sintetizado por las células de la glándula mamaria durante la lactancia. La síntesis de lactosa es esencial en la producción de leche, ya que proporciona la fuerza osmótica necesaria para la formación del fluido. Al mismo tiempo que se sintetiza lactosa por la lactosa-sintetasa, se roba agua de la circulación materna y forma el componente acuoso de la leche, lo cual da lugar a deposiciones blandas, características del niño lactado al pecho, y que facilita la absorción de calcio, hierro, manganeso, magnesio y otros minerales. No se encuentra en ningún otro tipo de alimento natural, y en la leche de todos los mamíferos es el HC más abundante. Se presenta como una mezcla de dos isómeros, alfa y beta, con idéntico valor nutritivo. La lactosa aporta el 40% del contenido energético total de la leche; además, la galactosa es utilizada como material plástico para la síntesis de galactocerebrósidos. Esta función plástica no debe menospreciarse, pues es bien conocido que la riqueza en lactosa de la leche de cada especie de mamíferos es proporcional a la velocidad de crecimiento de su cerebro y que, cuando en el período neonatal algunos mamíferos son privados de ella, se altera la composición de sus lípidos cerebrales. La lactosa es menos dulce que otros azúcares y se ha sugerido que puede influir en los hábitos dietéticos del niño mayor y del adulto, reduciendo el deseo de ingerir alimentos dulces, lo que tendría efecto preventivo sobre la obesidad, diabetes, caries dental y aterosclerosis.

La alta concentración de lactosa promueve la colonización intestinal por el *Lactobacillus bifidus*, flora fermentativa que mantiene un ambiente ácido en el intestino, inhibiendo el crecimiento de patógenos.

Otros componentes hidrocarbonados menores. Se deben destacar los *oligosacáridos*, de los cuales se han identificado más de 130 en la leche humana (1,2-1,4% de la leche madura y el 2,3% del calostro). Son moléculas complejas, que suelen contener nitrógeno (NNP), glucosa, galactosa, fructosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico. Precisamente la concentración de este último en los gangliosidos cerebrales y glicoproteínas se correlaciona con la capacidad de aprendizaje. Se ha comprobado que la concentración en la corteza cerebral frontal es superior entre el 22 y el 32% en los alimentados al pecho. Al mismo tiempo favorece la sinaptogénesis y la diferenciación neuronal. La mayor parte del ácido siálico está unido a los oligosacáridos y, en menor proporción, a glicoproteínas, existiendo una pequeña fracción (3%) libre. Actualmente se presta especial atención a los *gangliosidos* (oligosacárido + ceramida); su concentración en la leche humana varía según el momento de la lactancia (más abundante en el calostro que en leche de transición, y en ésta más que en la madura); en el calostro predomina el GD3, mientras que en la leche madura lo hace el GM3. El principal papel conocido es servir como falsos receptores de bacterias y toxinas en el intestino.

Grasas

Su papel es más importante que el simple aporte de energía, ya que son necesarias para la estructura de los tejidos (membrana celular) y como energía de depósito, entre otras funciones. Los *ácidos grasos esenciales*, además de ser precursores de los prostanoideos e intervenir en la oxidación y transporte del colesterol, son parte fundamental de los fosfolípidos de la membrana celular. De ahí el especial énfasis que se concede actualmente a su participación en la lactancia natural y en las fórmulas para la lactancia artificial. Se encuentran en la leche materna en forma de una fina emulsión de partículas de diámetro medio de 4 a 6 μ ; estas partículas están envueltas por una membrana de estructura lipoproteica que tiene analogías bioquímicas y ultramicroscópicas con la membrana

de las células epiteliales glandulares de la cual derivan, ya que son segregadas por la célula en forma de vacuolas. Su excreción celular sucede al final de la tetada; debido a ello el aspecto macroscópico de la leche es aguado al inicio y blanco-cremoso al final. Este hecho también favorece que el lactante no se sienta saciado hasta el final de la toma y siga succionando. El contenido total medio es 3,8 g/100 mL. La grasa es el principio inmediato cuya concentración en la leche varía entre límites más amplios (entre 2,0 y 6,0 g/100 mL). Más del 98% de la grasa son triglicéridos; el resto o componente graso menor está constituido por: fosfolípidos, ácidos grasos libres, monoglicéridos, diglicéridos, colesterol, vitaminas liposolubles y material no saponificable, que tiene más interés fisiológico que nutritivo. En una molécula de triglicérido, el 5% en peso está constituido por glicerol y el 95% restante, por los ácidos grasos, que, desde un punto de vista nutritivo, tienen gran importancia.

Ácidos grasos. Interesa: 1) *número de átomos de carbono*. Son ácidos grasos de cadena corta los que tienen de 4 a 8 carbonos, de cadena media los que tienen de 10 a 12, y de cadena larga los que tienen de 14 a 20 o más átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena corta aportan pocas calorías, 5 kcal/g, son irritantes para el tubo digestivo y se les considera responsables, en algunos casos, de eccema infantil. Los ácidos grasos de cadena media aportan más calorías, 8 kcal/g, y tienen como característica específica el ser fácilmente absorbidos por el intestino; su absorción no requiere ni lipasa, ni sales biliares, ni el enterocito forma quilomicrones a partir de ellos, ni tras su absorción siguen la vía linfática, sino que directamente pasan a la sangre vía porta. Los ácidos grasos de cadena larga son los que aportan más calorías, 9 kcal/g, pero su digestión y absorción son más complejas que las de los anteriores. 2) *Carácter saturado o insaturado*. Los ácidos grasos saturados se absorben mal y forman jabones con el calcio, limitando la absorción de éste. Los insaturados, no sólo se absorben mejor, sino que tienen efectos hipolipemiantes y, sobre todo, en ellos se encuentran los llamados ácidos grasos esenciales, que deben aportar, como mínimo, el 1% de las calorías de la dieta. Son ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de más de 18 átomos de carbono y más de un doble enlace, pertenecientes a dos series principales: la omega 6 (n-6), cuyo primer representante es el ácido linoleico, y la serie omega 3 (n-3), cuyo representante es el ácido linolénico. Ambas series siguen vías metabólicas independientes, aunque paralelas, compitiendo por los mismos sistemas enzimáticos (elongasas para alargar sus cadenas y desaturasas para incrementar el número de enlaces). La mayor afinidad del ácido linolénico por la primera enzima de la cadena (delta-6-desaturasa), puede justificar que el cociente linoleico/linolénico sea de 10/1 en la leche humana. Por estas vías metabólicas generan metabolitos de cadena larga (AGPI-CL), siendo los principales el araquidónico en la serie n-6 y los docosahexaenoico y eicosapentaenoico en la serie n-3, que forman parte de la llamada grasa estructural, interviniendo en la composición y función de importantes estructuras del organismo (cerebro, retina, membranas), al tiempo que son precursores de eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos); su carencia determina alteraciones cutáneas y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. 3) *Posición dentro de la molécula del triglicérido*. Los ácidos grasos que se encuentran en posición terminal, posiciones 1 y 3, se absorben peor que los que se encuentran esterificando el carbono medio, posición 2. La hidrólisis de los triglicéridos se inicia en los carbonos terminales, es decir, que los ácidos grasos situados en los carbonos 1 y 3 son los primeros que se liberan en la hidrólisis parcial de los triglicéridos y el monoglicérido restante es el 2-monoglicérido, que puede absorberse directamente sin necesidad de ser solubilizado posteriormente; el ácido graso que va en posición 2 tiene por ello facilitada su absorción. Los ácidos grasos de la leche de mujer cubren las necesidades de ácidos grasos esenciales; hay ausencia de ácidos grasos de cadena corta; escasa cantidad de ácidos grasos de cadena media; abundancia de ácidos grasos de cadena larga con predominio de los insaturados (47%) sobre los saturados (37,5%) y gran cantidad de ácidos grasos esenciales (3-6%). El 67% del ácido palmítico, que es el ácido graso saturado más abundante de la leche, se encuentra en posición 2.

El contenido en ácidos grasos varía durante la lactancia, va aumentando el de linoleico y linolénico, mientras que el de araquidónico y docosahexaenoico disminuyen el primer mes, para mantenerse estable sus nive-

les durante el resto de la lactancia. Los niveles de LC-PUFA suelen mantenerse estables (100 mg/kg/día). Los niveles de n-3 y n-6 PUFA de la leche dependen de sus concentraciones en el plasma y se relacionan con la dieta materna a corto y largo plazo. Si la dieta de la madre es rica en grasas saturadas, la composición de su leche es más rica en palmítico y oleico que en linoleico y linolénico. Si no toma grasa, los lípidos de la leche son igual que la situación anterior ya que proceden de sus depósitos. En cambio, si la madre tiene una dieta con grasas poliinsaturadas, la concentración de ácidos grasos poliinsaturados de su leche es mayor.

Componentes grasos menores. Junto a las *vitaminas liposolubles* (A, D, K, E) y un factor de acción antimicrobiana que se describirá más adelante, interesa destacar la presencia de *colesterol*. El lactante puede sintetizarlo, pero su capacidad es limitada y una dieta pobre en el mismo puede comprometer la formación de ácidos biliares y de hormonas esteroideas. Se ha sugerido que el colesterol de la dieta interviene en los mecanismos que regulan su biosíntesis y catabolismo, y una dieta excesivamente pobre en él durante los primeros años de la vida podría favorecer la hipercolesterolemia en edades avanzadas. Estos hechos han conducido a preguntarse si no sería un nutriente esencial para el lactante.

Valor energético

La leche materna está preparada para aportar los grandes requerimientos energéticos del lactante, tanto como energía consumida, excretada o de depósito, acumulada en las grasas y otros tejidos. Al mismo tiempo su composición hace más difícil un aporte energético excesivo, que provocaría una adiposidad anormal, como puede suceder en la lactancia artificial. Es de 680-740 kcal/L (unos 3.000 J). El variable contenido en grasas hace que experimente amplias oscilaciones. Se cree que en el lactante a partir de las 6 semanas existe un mecanismo de autorregulación que determina la ingesta energética de cada toma.

Volumen. El volumen promedio es de 700-900 mL/día en los primeros 6 meses posparto y de 600 mL en el segundo semestre. Contiene un 88% de agua y su osmolaridad es de 286 mOsm, semejante a la del plasma, manteniendo un buen equilibrio electrolítico.

Vitaminas

La leche materna marca la pauta para establecer los requerimientos, adecuar las fórmulas de lactancia artificial y vigilar los suplementos. Destaca, como hecho en cierto modo paradójico, la carencia relativa de vitamina D, de la que la leche de mujer sólo viene a tener la cuarta parte de la que necesita el lactante. Éste, por tanto, recibirá siempre un suplemento de vitamina D, sea cual sea la lactancia seguida (véase cap. 11.10). Todas las vitaminas conocidas existen en la leche de mujer, pero su concentración está muy influida por la alimentación materna. En las hidrosolubles influye la dieta reciente, en las liposolubles, la reciente y los depósitos. Las avitaminosis en lactantes que toman pecho son excepcionales, aunque se han señalado para las vitaminas D, B₁₂, tiamina y piridoxina, sobre todo en madres vegetarianas o que no toman sol ni vitamina D; también es posible para la vitamina K en los primeros días de vida.

Minerales

Su presencia en la leche de mujer es teóricamente óptima para el lactante normal, pero no suele ser suficiente para el pretérmino, ya que la cantidad de sales minerales es más bien baja. Principalmente son sales de Ca, P, Na, Mg, K y una pequeña proporción de Fe, Cu y Zn. Aparecen en tres modalidades: unas como sales ionizadas, algunas en solución en el suero y otras, finalmente, unidas a las proteínas. Los niveles de sodio son más bajos que los de potasio y cloro, al igual que sucede en los fluidos corporales. No depende de la ingesta materna y son variables a lo largo de la lactancia. Se sospecha que un ingreso excesivo y prolongado de sodio en el lactante puede ser causa de hipertensión en el adulto. El contenido en calcio es relativamente bajo, pero la proporción Ca/P de la leche favorece su absorción. El contenido en hierro puede parecer bajo, pero su aprovechamiento, muy superior al del hierro presente en otros alimentos, asegura un ingreso suficiente, por lo menos hasta el 4^º-6^º mes

de lactancia exclusiva, sin que aparezcan signos carenciales, aunque el peso del lactante se haya triplicado. No se han descrito casos de carencia de cobre ni de cinc en niños lactados a pecho, lo que indica, no sólo que se encuentran en la leche en cantidades suficientes, sino también que la relación entre ambos es adecuada, pues el exceso de uno puede afectar a la absorción del otro. Lo mismo cabe decir de otros oligoelementos importantes, como yodo y manganeso. De yodo el contenido es adecuado a las necesidades del lactante, salvo cuando la madre utiliza yodona yodada u otros yoduros que pueden alterar la función tiroidea, ya que se absorben por la piel y se concentran en la glándula. En cuanto al flúor el criterio actual es aportar un suplemento para conseguir su acción anticaries (véase cap. 11.2).

Hormonas

Además de los factores de crecimiento (epidérmico y nervioso), se conoce la presencia en la secreción láctea materna de hormonas hipofisarias (prolactina, gonadotropinas), tiroideas, calcitonina, estrógenos, GRF, insulina, somatostatina, PTH. Otras están presentes pero en niveles inferiores (TSH, TRH y T3). Al ser absorbidas por el intestino pueden participar en el equilibrio endocrino del niño. Un catabolito de la progesterona fue considerado responsable de la ictericia prolongada de algunos lactantes alimentados al pecho (véase cap. 2.18 y, más adelante, en "Inconvenientes de la lactancia natural"). Otras sustancias moduladoras del crecimiento son: taurina, etanolamina, fosfoetanolamina, interferón, leptina y diversas enzimas.

Enzimas

La más importante es la lipasa, que inicia la digestión de los triglicéridos en el estómago y, en segundo lugar, la amilasa, que, junto a la salival, favorece la digestión de los almidones. La actividad lipásica se debe a dos enzimas: 1) lipasa estimulada por las sales biliares que actúa, a diferencia de la lipasa pancreática, sobre los ésteres de glicerol 1, 2, y 3, indiscriminadamente, mientras la lipasa pancreática actúa preferentemente en las posiciones 1 y 3; 2) lipoproteín-lipasa, que es inhibida por las sales biliares, de modo que su acción queda limitada al estómago, hidrolizando, preferentemente, los triglicéridos en posición 1. Se ha encontrado un factor mitógeno que estimula la síntesis de ADN e induce la multiplicación de las células cultivadas, correspondiendo al "factor de crecimiento epidérmico" con importantes funciones en el desarrollo intestinal y quizá como protector frente a la enterocolitis necrotizante neonatal. Han sido demostradas otras enzimas como peroxidasa (de interés antimicrobiano), amilasa, fosfatasa, lisozima (véase más adelante) y, probablemente, una trombocinasa, que estimula la coagulación sanguínea.

FACTORES INMUNOLÓGICOS Y DEFENSIVOS

La menor morbilidad infecciosa, sobre todo entérica, de los lactantes alimentados a pecho se explica, no sólo por el mejor estado nutritivo, sino también por la presencia en la leche de numerosos factores de acción defensiva (Cuadro 11.4.3):

Factores constitutivos

Están presentes en la leche de todas las mujeres, formando parte de la composición normal de la leche humana, sin especificidad individual alguna. Cumplen su misión por diferentes mecanismos:

Quelantes. Son proteínas con propiedades de fijar y transportar micro-nutrientes, necesarios para el metabolismo microbiano, y que actúan como bacteriostáticos:

Lactoferrina. Es la más importante de este grupo, y la segunda proteína en abundancia en el suero de la leche (después de la alfa-lactoalbúmina). Su concentración en leche es variable (130-1.650 mg/100 mL), dependiendo del estado de nutrición de la madre, del nivel socioeconómico y, sobre todo, del momento de la lactancia (es especialmente abundante durante la primera semana, disminuyendo su concentración en la leche madura), no obstante, la cantidad aportada al lactante se mantiene constante, al ser compensada su menor concentración por el aumento del

Cuadro 11.4.3. Factores inmunológicos en la leche de mujer

IgA (sérica y, sobre todo, secretora)
IgG, IgM (esta segunda en mínima cantidad)
Complemento (factores C1 a C4)
Lactoferrina. Lactoperoxidasa
Lisozima. Interferón
Factor <i>bifidus</i>
Carbohidratos. Factores lipídicos (p. ej., factor anti-Dengue virus)
Proteínas transportadoras (B_{12} y otras)
Prostaglandinas
Macrófagos (cuerpos calostrales de Donne)
Linfocitos T (interleucinas y otras linfocinas)
Linfocitos B (diferenciables en células plasmáticas)
Leucocitos polimorfonucleares

volumen de leche ingerida. Al encontrarse en la leche en forma insaturada de hierro, tiene la capacidad de ligarlo de forma reversible, por lo que actúa como bacteriostático. Esta capacidad se pierde si se satura de hierro, lo que puede explicar por qué el contenido en hierro de la leche humana es tan ajustado a las necesidades, aunque suficiente por su mayor biodisponibilidad.

Se ha demostrado que, al menos durante las 4-6 primeras semanas de lactancia, la leche contiene una *antitripsina* que impedirá la hidrólisis de la lactoferrina por la digestión proteolítica de la tripsina. Entre las 6 y las 12 semanas este mecanismo protector desaparece, y la lactoferrina hidrolizada en el tubo digestivo, pasará a ser un componente nutricional, aunque actualmente se conoce que un metabolito suyo, la *ferricina*, conservará cierta función lítica sobre las membranas bacterianas.

Proteína fijadora de vitamina B_{12} . Es una glicoproteína de elevado peso molecular a la que se denomina *ligandina*; se presenta en la leche humana en forma insaturada y con capacidad para ligar vitamina B_{12} , necesaria para el crecimiento de un gran número de bacterias (*E. coli*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Salmonella*), por lo que ejerce una acción bacteriostática.

Proteína fijadora de ácido fólico. Aunque se encuentra en concentraciones muy pequeñas, su papel es importante, porque aumenta la captación del ácido fólico de la sangre materna a la leche, y de ésta a las células de la mucosa intestinal actuando, además, la forma insaturada como secuestrador del folato lácteo, impidiendo, por tanto, el crecimiento de las bacterias intestinales folato-dependientes.

Enzimas. Su acción va a ser bacteriostática o bactericida, a menudo con especificidad sobre gérmenes concretos:

Lactoperoxidasa. Es producida por los macrófagos de la leche, siendo 20 veces más abundante en la leche de vaca que en la de mujer. No obstante, su actividad en el tubo digestivo del lactante es buena, pues actúa bien a pH bajo, y resiste a la digestión. El *sistema peroxidasa + tiocianato + H_2O_2* va a ejercer una acción bactericida especialmente sobre *E. coli* y *Pseudomonas*.

Lisozima. Tiene actividad bacteriostática, siendo su mecanismo de acción la digestión de peptoglicanos de la membrana bacteriana. Es especialmente activa sobre grampositivos y, en presencia de vitamina C (que en la leche de mujer es abundante), también sobre gramnegativos. Su origen se encuentra en los neutrófilos, monocitos y macrófagos de la leche. Su concentración es 300 veces más abundante en la leche humana que en la de vaca y, el calostro es especialmente rico en ella, disminuyendo su concentración pasada la primera semana, pero también por el mismo mecanismo (aumento del volumen de leche ingerido), su aporte total al lactante se mantiene estable durante la lactancia.

Factores antiinfecciosos. Existen diversos elementos que, por mecanismos en algunos casos desconocidos y en otros, resultantes de la acción conjunta de varios, van a ejercer una acción antiinfecciosa:

Factor de resistencia antiestafilocócico. Parece ser un ácido graso C18:2, distinto del ácido linoleico, termoestable que, en combinación con otros factores, es capaz de inhibir el crecimiento de los estafilococos.

Gangliósidos y oligosacáridos. Algunos de estos componentes, por presentar una estructura bioquímica idéntica a determinados receptores de la pared intestinal para ciertos microorganismos (especialmente *E. coli* y neumococo), van a actuar como falsos receptores solubles. Pequeñas cantidades del gangliósido GM1 han sido detectadas en la leche humana, mediante su actividad inhibitoria sobre una enterotoxina; su concentración en la leche humana es 10 veces superior a la encontrada en la leche de vaca. En la leche humana se han identificado más de 130 oligosacáridos derivados de la lactosa, cuya concentración total oscila entre 3 y 6 g/L. Algunos de ellos, como la lacto-N-tetraosa y la lacto-N-fucopentosa I y II, se encuentran en concentraciones superiores a 1-2 g/L. Algunos oligosacáridos, tanto libres de nitrógeno, como los que contienen ácido siálico o N-acetilglucosamina, actúan también como receptores solubles análogos a los de la superficie de las células epiteliales, ejercen una potente acción antiadherente y favorecen la proliferación intestinal de bifidobacterias, que compiten con los *E. coli* en la colonización intestinal. Hasta no hace mucho tiempo se consideraba que eran determinados oligosacáridos, a los que se les denominó "factor de crecimiento del *Lactobacillus bifidus*", los únicos responsables del crecimiento de este tipo de flora, mientras que hoy se estima que juega también un importante papel el bajo pH existente en el intestino grueso de los niños alimentados al pecho.

Factor bifidógeno. Se denomina así actualmente a un conjunto de circunstancias que propician la proliferación de bifidobacterias en el intestino de los niños alimentados con leche materna (prebióticos y probióticos). Además de la presencia de oligosacáridos, el principal elemento lo proporciona el elevado contenido en lactosa de la leche de mujer, que sobrepasa la capacidad hidrolítica de la lactasa intestinal, lo que permite que cierta proporción de lactosa llegue intacta al intestino grueso, donde fermenta, produce ácido láctico que disminuye el pH, lo cual favorece el crecimiento de una flora específica, esencialmente compuesta por bifidobacterias, que ejercen una acción competitiva para la colonización por otras enterobacterias.

Baja capacidad tampón. La baja capacidad tampón de la leche humana, secundaria a su escaso contenido en proteínas, actúa favorablemente al no ejercer un efecto neutralizante del pH.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF), IGF1, FGF (factor estimulante de los fibroblastos), HGF (factor estimulante de los hepatocitos), TGF-alfa (factor transformador del crecimiento alfa). Estimulan el crecimiento y maduración del tubo digestivo. Sus niveles son mayores en el calostro que en la leche madura. Son importantes en el prematuro y pueden prevenir la enterocolitis necrotizante. El EGF es un péptido de estructura, al parecer, idéntica a la beta-urogastrona; es resistente a la acción de la tripsina y, por tanto, podría ser absorbido intacto por la mucosa intestinal. Su efecto principal lo ejerce sobre las estructuras y función del tracto gastrointestinal, favoreciendo la síntesis de ADN y, por tanto, el trofismo y desarrollo de la mucosa intestinal. Otras funciones son inhibir la liberación de histamina por la secreción ácida gástrica, estimular la actividad lactásica intestinal y el transporte de calcio.

Nucleótidos. Son sustancias que incorporan bases púricas y pirimídicas. Además de aumentar la absorción intestinal de hierro, los niños alimentados con fórmulas suplementadas en ellos tienen una flora fecal con valores próximos en bifidobacterias a los de los alimentados con leche humana. Los nucleótidos pueden ser importantes para el mantenimiento de una respuesta inmune normal, y para la reparación de la pared del intestino después de una enfermedad intestinal crónica.

Factores inducidos

Se les denomina así porque su actividad antiinfecciosa va a ser específica en la leche de cada mujer, inducida por los antígenos presentes en su tubo digestivo principalmente, pero también en el árbol bronquial. Los leucocitos se encuentran en concentraciones variables procedentes

del torrente circulatorio materno, unas con capacidad inmunocompetente (linfocitos y células plasmáticas) capaces de producir inmunoglobulinas (IgA secretora), y otras no inmunocompetentes en sentido específico (macrófagos).

Células no específicas. Representan el 80-90% de las células presentes en la leche humana, estando constituidas por los *macrófagos*, las células más abundantes en la leche, cuya misión principal va a ser la fagocitosis, y lisis de bacterias y hongos; y, secundariamente, la producción de enzimas, y por los *neutrófilos*, que se encuentran en menor proporción, siendo su cantidad muy variable. No se observan habitualmente eosinófilos. La leche humana contiene abundante MIF (factor inhibidor de la migración de los macrófagos). Es una citocina que protege al niño y a la glándula mamaria de la infección. Se localiza dentro de los glóbulos de grasa para evitar su digestión gástrica.

Células inmunocompetentes específicas. Representan el 10% de las células de la leche humana. Se encuentran tanto *linfocitos T*, que representan una subpoblación materna, y que posiblemente su misión sea servir de "células prestadas" (entre tanto las propias del RN adquieren suficiente capacidad funcional) como *linfocitos B*, que son quizás los que tienen una misión defensiva más específica porque, transformados en células plasmáticas, producirán la *inmunoglobulina A secretora*, que tiene una estructura bioquímica especial, que le hace resistente a la acción de las enzimas proteolíticas presentes en el tubo digestivo, ejerciendo una acción antiinfecciosa. Sus concentraciones en calostro son elevadas.

Otras *inmunoglobulinas (G, M, D, E)* están presentes en la leche humana, pero su papel defensivo es muy limitado. Quizás en prematuros pudieran tener cierta importancia, pues su posible absorción, al menos en cantidades pequeñas, podría verse facilitada por la inmadurez enzimática y la mayor permeabilidad intestinal que tienen estos niños. Al mismo tiempo, parecen proteger la glándula mamaria.

El efecto protector de la lactancia materna sobre la *sensibilización alérgica* es, tanto directo, al evitar la exposición a proteínas heterólogas, como indirecto, al interferir su contacto y posible absorción en el tracto gastrointestinal. Es bien conocido que los lactantes con un riesgo hereditario de atopía, la presentan con menor frecuencia si toman el pecho, y especialmente si la madre evita el consumo de alimentos fuertemente alérgicos como huevos, leche de vaca, pescado y frutos secos, procura introducir tardíamente la alimentación complementaria y consume ella una adecuada ingesta de grasas, con bajo cociente n-6/n-3 PUFA, ya que parece ser que niveles bajos de alfa-linolénico y de n-3 ácidos grasos poliinsaturados de 20 y 22 átomos de carbono se asocian con la atopía.

OTROS COMPONENTES

La proporción de *agua* es evaluada en un 88%, lo que revela las grandes necesidades hídricas del lactante, considerando este nutriente como el más importante de todos, el riesgo de dar alimentos lácteos hiperconcentrados (exicosis, fiebre, lactohezoar), aunque no hay que caer en el extremo opuesto: fórmulas muy diluidas, con exceso de líquidos, que inducen la producción de otros trastornos, como edema, insuficiencia cardíaca, persistencia del *ductus* o malnutrición. Los *gases* comprenden, fundamentalmente, anhídrido carbónico, nitrógeno y oxígeno.

Elementos formes. Existen glóbulos de grasa, células epiteliales y microorganismos, aparte los leucocitos. Interesa destacar que la leche de mujer es prácticamente aséptica. Ocasionalmente pueden encontrarse bacterias, casi siempre cocos, procedentes de la piel y de los conductos galactóforos externos de carácter saprofítico y carentes de importancia; cuando la madre padece septicemia o mastitis, los gérmenes patógenos pueden pasar a la leche.

Sustancias diversas. Todas las sustancias con las que tiene contacto la madre pueden pasar a su leche. Su presencia en ésta depende del peso molecular, grado de ionización, pH, grado de unión a las proteínas plasmáticas, liposolubilidad, concentración en plasma y tiempo transcurrido entre la toma del medicamento y la tetada. Las sustancias de bajo peso

Cuadro 11.4.4. Ejemplos de medicamentos contraindicados o que exigen vigilancia en lactancia materna*

Contraindicados y efectos**

- Amantadina: vómitos, exantema, retención urinaria
- Atropina: inhibe secreción láctea. Síndrome atropínico
- Carbonato de litio: lesión SNC
- Antimetabolitos: hemopatía, etc.
- Cloranfenicol: depresión medular
- Cumarinas y similares: hemorragias
- Fenitoina: hemorragias
- Heroína, morfina: sedación, síndrome de abstinencia
- Imipramina: síntomas nerviosos
- Isoniazida: acción anti ADN, hepatotóxica
- Primidona: depresión del SNC
- Productos radioactivos (Ga^{67} , I^{131} , I^{125} , etc.): peligro de lesión
- Sulfonilureas (antidiabéticos): hipoglucemia
- Vitamina A en dosis elevadas: hipervitaminosis
- Yoduros: bocio e hipotiroidismo

Exigen vigilancia***

- Acetazolamida, diuréticos: reducen la producción de leche
- Ácido nalidixico: anemia hemolítica, hipertensión craneal
- Ácido valproico: somnolencia
- Aminofilina y teofilina: irritabilidad
- Aspirina: hemorragia
- Barbitúricos, hidrato de cloral: sedación
- Bromuros: somnolencia, exantema
- Cefalosporinas: sensibilización
- Cotrimoxazol: anemia, exantema
- Estrógenos: reducen la producción de leche
- Fenobarbital: somnolencia
- Hormona tiroidea: posible tirotoxicosis
- Laxantes (aloe): diarrea
- Nitrofurantoína: anemia hemolítica
- Penicilinas: sensibilización
- Propiltiouracilo y tiouracilos: bocio, depresión medular
- Sulfamidas: anemia hemolítica. Ictericia
- Tranquilizantes (clordiazepóxido, diazepam, nitrazepam, fenotiazinas, etc.): sedación, somnolencia
- Vitamina D: hipercalcemia

*Son muchos más los que deben ser considerados. En caso de tratamiento medicamentoso necesario para la madre lactante, es preciso revisar este aspecto de la farmacocinética de cada uno.

**Otros medicamentos contraindicados: amiodarona (antihipertensivo), ciproterona (antiandrogénico), diazóxido, efedrina, estreptomicina, fenacetina, fenolftaleína (laxante), fenilbutazona, indometacina, meprobamato, novobiocina, reserpina.

***Dosis ocasionales y correctas no suelen producir alteraciones.

molecular, no ionizadas, básicas, no unidas a las proteínas plasmáticas y liposolubles, encuentran facilidades para pasar a la leche. Especial interés tienen los *medicamentos*. En general, la concentración que alcanzan en la leche es baja y los efectos tóxicos son raros. El Cuadro 11.4.4 relaciona los *contraindicados* y los *que exigen vigilancia del lactante*. Generalmente, la administración de un fármaco a la madre carece de efectos terapéuticos para el hijo que lacta, excepción hecha de las hormonas tiroideas y la pirimetamina: las primeras pueden compensar un hipotiroidismo y la segunda, servir para la profilaxis de la malaria.

Tóxicos. El tabaco, el café y el alcohol son nocivos para el lactante. Algunas *drogas*, especialmente la marihuana, pasan a la leche y son peligrosas para el hijo. El capítulo de los *tóxicos ecológicos* está creciendo y es motivo de preocupación (DDT, DDE, bifenoles policlorados, diferentes polibromados, otros tóxicos lipofílicos, plomo, cadmio). Los pesticidas clorados no son degradables, se acumulan en el tejido graso y, aunque estuviera prohibido radicalmente su uso, pasarían decenios antes de que disminuyese su concentración en la leche.

Enfoque dinámico. Casi todas las peculiaridades y excelencias de la leche de mujer hasta ahora revisadas lo han sido con un enfoque estático habitual. Sin embargo, hay que subrayar, desde el punto de vista dinámico, otra serie de características, que son aún más difíciles de "copiar" por las modernas fórmulas adaptadas para la alimentación artificial. Se

Cuadro 11.4.5. Causas de abandono de la lactancia materna

Conceptos equivocados
Circunstancias laborales
Presiones sociales
Avances de la industria dietética
Ignorancia de la técnica
Falta de apoyo sanitario

sabe, en efecto, que a lo largo de los *meses de lactancia*, la composición de la leche materna va cambiando; al principio la lactosa tiende a subir hasta los primeros 16 días, estabilizándose a los 8 meses, mientras que la proporción de proteínas, colesterol, cobre, cinc o taurina, por ejemplo, va descendiendo. Del mismo modo, durante el *acto de la tetada*, la lactosa va disminuyendo y las proteínas aumentan, lo mismo que la grasa. Según el *estado neonatal* la composición de la leche no será igual en el niño a término que en el pretérmino. Finalmente, la composición y el volumen de la leche humana son bastante variables, debido a diferentes situaciones nutricionales, psicológicas, fisiológicas o sociológicas, que pueden afectar tanto a la madre como al niño, sin olvidar que muchas de estas diferencias son adaptativas.

LACTANCIA NATURAL

Llamada también biológica, es realizada con leche de mujer. Se denomina materna si la leche procede de la madre, mercenaria si el lactante la recibe de otra mujer (nodriza) y mediante lactario si la leche procede de bancos de leche, donde se recibe de mujeres donantes, se higieniza y es conservada para su distribución a RN que la necesitan. La rareza de los últimos métodos hace sinónimos actualmente los términos de "lactancia materna", "lactancia al pecho" y "lactancia natural", ya que la naturaleza tiene previsto que el lactante sea alimentado al pecho de su propia madre. Interesa recordar que, en nutrición humana no pediátrica, es designada como "natural" toda la realizada por boca normalmente, mientras que "artificial" en sentido estricto es la recibida por sonda o gastrotomía (nutrición o alimentación "enteral") o por vía venosa ("nutrición parenteral").

La lactancia al pecho es tan vieja como la humanidad y ha sido durante milenios el único modo de alimentación en la primera época de la vida que ofrecía posibilidades de supervivencia; carecer de leche de mujer suponía, y aún sucede en medios subdesarrollados, un riesgo elevadísimo de muerte. La aparición de productos dietéticos capaces de sustituir con éxito a la leche de mujer coincidió con un progresivo abandono de la lactancia materna en los países desarrollados entre las décadas de los años 1940 a 1980, observándose en la actualidad una vuelta a la lactancia al pecho. Sin embargo, en países subdesarrollados sigue observándose que, conforme mayor es el nivel cultural y la población pasa de ser rural a urbana, disminuye la frecuencia de la lactancia natural.

Causas de abandono de la lactancia materna

Son motivo de su fracaso (Cuadro 11.4.5): 1) *conceptos equivocados*. Algunas madres piensan que la secreción de leche es una función biológica en regresión en la especie humana, y que la lactancia artificial no es sólo más cómoda y fácil, sino que también con ella se obtienen mejores resultados. Estos conceptos son erróneos; la lactancia artificial no es más fácil, sino más difícil y, por tanto, sujeta a errores, y los resultados nunca son equiparables a los conseguidos con la lactancia natural. Se piensa también de forma equivocada que la lactancia natural es antiestética (deforma el busto, produce aumento de peso, envejece) y que puede alterar las relaciones sexuales. 2) *Circunstancias laborales*. Es indudable que, si la madre trabaja fuera del hogar, hecho cada día más generalizado, es difícil compaginar el trabajo y dar el pecho al hijo. Disposiciones legales protegen en muchos países el período de la lactancia, pero es preciso ampliarlas, con una baja laboral más prolongada, siquiera a tiempo parcial o con ayudas, como la citada más adelante al tratar en el apartado de técnica sobre el vaciamiento del pecho, en las horas de trabajo. 3) *Presiones sociales*. En ciertos medios, dar el pecho

Cuadro 11.4.6. Ventajas de la lactancia materna para el niño

Mejor digestión
Adaptación a su metabolismo
Estado nutricional óptimo
Mayor inmunidad
Menos riesgo de alergia
Evolución psicológica más favorable
Buena relación afectiva familiar
Disminución de la morbilidad infantil
Prevención de trastornos posteriores (aterosclerosis, hipertensión, obesidad)

no era bien visto, por ser lo que hacen las clases peor dotadas económicamente y, cuando se asciende en la escala social, se puede permitir el "lujo" de no alimentar a su hijo al pecho. Al contrario, en los países más desarrollados, como Suecia, Alemania, Estados Unidos precisamente en las clases sociales más altas, es donde se ha reiniciado una vuelta a la lactancia natural. 4) *Avances de la industria dietética*. Sin negar el gran progreso existente y las ventajas que suponen para los lactantes que no pueden recibir el pecho materno y, por supuesto, considerados como un efecto paradójico, hay que señalar algunos hechos: los fabricantes de productos dietéticos en otros tiempos informaban solamente sobre la excelencia de sus preparados (adornados con niños sonrientes) calificados de "maternizados" o "humanizados". Encontraron en los medios sociales más bajos una población fácil de convencer, pero en ellos aparecieron cuadros de malnutrición, calificada de "comerciogénica". 5) *Ignorancia de la técnica*. Muchas madres quieren alimentar a sus hijos al pecho, pero fracasan, porque no saben las normas más elementales de su técnica, desisten a la menor dificultad, toman por hambre todo llanto del niño y acuden al biberón. No estimulan la producción de leche, vaciándose el pecho si por alguna circunstancia se ha interrumpido la lactancia, etc. En muchas ocasiones, además, están mal aconsejadas, ya que sus propias madres no las amamantaron, perdiéndose, por tanto, la tradicional transmisión oral de la técnica de madres a hijas. 6) *Falta de apoyo o interés sanitario*. Deslumbrados por los resultados que se obtienen con la lactancia artificial, algunos médicos, pediatras, ginecólogos, farmacéuticos, etc., aconsejan la lactancia artificial ya desde el primer momento y al menor incidente. Actuaciones todavía frecuentes durante el embarazo (falta de preparación materna, olvido del cuidado de las mamas), el parto (uso de analgésicos y anestésicos potentes) y el posparto (uso temprano de anovulatorios), no favorecen las posibilidades de una lactancia materna. El desconocimiento de la técnica básica correcta y de las modernas técnicas de relactación y apoyo (farmacológico, psicológico, sociológico) a la lactancia, por parte del personal sanitario, dificultan mucho más el éxito de la lactancia. Afortunadamente, encuestas nutritivas recientes señalan que, en los últimos 5-10 años y en los países más desarrollados, ha aumentado la lactancia materna: es mayor el número de madres que lactan y es, además, más prolongado el tiempo en que lo hacen.

Ventajas y desventajas de la lactancia materna

Para el hijo, prácticamente todo son ventajas (Cuadro 11.4.6).

Con la lactancia materna el lactante obtiene: a) *mejor estado digestivo y metabólico*. La leche de mujer está específicamente adaptada a las especiales características digestivas y metabólicas del lactante. Cualquier otro tipo de leche supone una sobrecarga digestiva (mayor dificultad para la digestión y absorción de los principios inmediatos, mejor aprovechamiento de éstos, mayor riesgo de diarreas y vómitos) y metabólica (riesgo aumentado de alteraciones hidroelectrolíticas, sobrecarga renal, hipera-minoacidemia). b) *Mejor estado nutritivo*. Se ha demostrado que existe relación entre el tipo de alimentación y la composición de los tejidos y el plasma del niño. Aunque con lactancia artificial se puede conseguir un aumento de peso más rápido que con una lactancia natural, este sobrepeso parece no deseable. No es tan importante la cantidad como la calidad de los alimentos empleados en el desarrollo. Conocida es la irregularidad de la curva ponderal, la hidrolabilidad y la frecuencia de afecciones carenciales, como anemia ferropénica y raquitismo en el niño lactado artificialmente. c) *Mayor protección inmunológica*. La presencia de factores antimicrobianos en la leche de mujer proporciona una mayor resis-

tencia frente a las infecciones intestinales. Las epidemias de diarrea son excepcionales y algunas formas de diarrea grave, como la enterocolitis necrotizante, son muy raras en lactantes alimentados al pecho. Por otra parte y debido al mejor estado nutritivo, la inmunidad general está aumentada, siendo más raras las infecciones generales, especialmente las respiratorias. Asimismo, ha sido demostrada una mayor respuesta a las vacunas parenterales y orales: los niños alimentados al pecho reaccionan mejor a dichas vacunas, tanto a nivel sérico, como en los anticuerpos secretores (saliva, heces). d) *Menor riesgo de sensibilización alérgica*. Derivada del carácter homólogo de las proteínas de la leche y de la mejor digestión y absorción de los alimentos. Está reducida la patología alérgica, tanto la respiratoria (asma, sinusitis, polinosis), como la cutánea (eccema) y la digestiva (cólicos y otras manifestaciones mayores). Discusión sobre este punto se puede encontrar en los capítulos de alergia, asma y sibilancias del lactante. e) *Mejor evolución psicológica*. La lactancia materna es inigualable, no sólo porque la leche de mujer es irreproducible, sino también porque la forma de recibirla, el pecho, no puede equipararse con la forma de tomar la alimentación artificial, el biberón. El compromiso y responsabilidad que adquiere la madre que amamanta hace que la lactación natural no sea solamente un tipo de alimentación, sino una distinta concepción de la maternidad. Los pediatras cada día están más convencidos de que, junto a los requerimientos nutritivos (proteínas, lípidos, etc.), el lactante necesita afecto. La lactancia materna da ocasión para reforzar las relaciones afectivas materno-filiales. Durante la tetada existe un contacto físico, táctil, sonoro y bucal, imposible de sustituir, que resulta gratificante, tanto para la madre como para el hijo. Con la lactancia materna se logra una mayor estabilidad emocional y un mejor desarrollo psicoafectivo del niño. Los psicólogos y psiquiatras atribuyen algunos de los trastornos psíquicos del adulto a frustraciones en esta etapa de la vida. f) *Menor morbilidad y mortalidad infantil*. Derivadas de los aspectos anteriores y tanto más acusada cuanto menor es el nivel higiénico y social. Las diferencias son menores cuando la lactancia de fórmula de biberón se hace de forma correcta, pero son muy evidentes en estratos sociales bajos y países subdesarrollados, en los que la lactancia artificial se hace de forma incorrecta. g) *Prevención de trastornos posteriores*. Diversas afecciones del adulto, como la obesidad, hipertensión y aterosclerosis, pueden estar relacionadas, con hábitos dietéticos erróneos iniciados en la primera época de la vida.

Ventajas para la madre. Son menos evidentes, pero comprobadas: a) *Médicas*: las inmunoglobulinas de la secreción láctea protegen el pecho materno. Se ha señalado una involución uterina más rápida y una menor frecuencia de cáncer de mama. b) *Contracepción*: la ovulación se retrasa y, por tanto, la posibilidad de un nuevo embarazo; esto supone una protección, tanto para la madre como para el hijo. La duración de la amenorrea posparto en las madres que lactan es de unos 11 meses por 3-5 en las que no lactan. Esta amenorrea supone también un ahorro de hierro por parte de la madre. El efecto anovulatorio es más evidente cuando se sigue una técnica de autodemanda y el niño lacta muchas veces al día, sin adoptar un ritmo horario riguroso y sin un descanso nocturno prolongado. c) *Psicológicas*: muchas mujeres se sienten muy satisfechas al lactar a su hijo. Existe un sentimiento de deber cumplido. Desde el punto de vista moral, la lactancia materna se considera una obligación de la maternidad, así tenida desde hace mucho tiempo, como indica la frase atribuida al emperador Marco Aurelio: "La mujer que no da el pecho a su hijo es una madre a medias". d) *Prácticas*: la lactancia materna es más económica; en las clases sociales bajas esta ventaja es muy importante, pues el costo de la alimentación del hijo supone una merma importante para el presupuesto familiar. A nivel nacional comporta un gran ahorro; en un país como la India, donde lactan, al menos, 20 millones de niños, se ha calculado que la lactancia artificial costaría al país más de tres veces el presupuesto total de Sanidad. La lactancia materna es más fácil: el pecho está siempre a punto, a cualquier hora del día o de la noche, sin errores de preparación, sin contaminación bacteriana y sin instrumentos que limpiar ni esterilizar.

Desventajas para el niño. Son mínimas. Como es sabido (véase cap. 2.18), un pequeño porcentaje de RN alimentados al pecho presentan *ictericia* por aumento de bilirrubina indirecta (ictericia por leche de mujer).

Sea cualquiera la explicación fisiopatológica, la conducta aconsejable para la prevención y cuidado de este tipo de ictericia es: 1) alimentación al pecho precoz y frecuente; 2) vigilar los niveles de bilirrubina total en plasma y cuando suban por encima de 18 mg/dL suspender la alimentación al pecho durante unas 48 horas, dando una fórmula adaptada, con lo que la bilirrubina debe descender rápidamente; 3) reanudar la lactancia natural cuando este descenso se haya producido; 4) mientras el lactante sigue la lactancia artificial, la madre debe vaciar el pecho a menudo a fin de mantener la secreción láctea y evitar la hipogalactia. También es cierto que el nivel de protrombina es menor durante los primeros días en el RN lactado al pecho que en el lactado artificialmente y se ha invocado la lactancia materna como un factor favorecedor de la *enfermedad hemorrágica del recién nacido*, pero si la primera toma de alimento se hace precozmente en las primeras horas después del parto, como es lo correcto, este factor tiene escasa importancia patogénica, aparte la obligada inyección de vitamina K. La *vitamina D* puede ser insuficiente, por lo que no serán olvidados los suplementos al lactante (los biberones de fórmulas adaptadas la llevan ya incorporada). Por último, pueden producirse estados patológicos en el RN si la secreción láctea es insuficiente o si contiene exceso de sodio, tóxicos o contaminantes.

Para la mujer. Existe un hecho que no se debe minimizar: la lactancia natural le obliga a dedicar mucho tiempo a su hijo, en detrimento de deberes profesionales o sociales. La menstruación, el embarazo, el parto y la lactancia, son estados fisiológicos de la mujer que pueden afectar a su normal actividad y que alguien llamó, en otros tiempos y de forma peyorativa, "el drama biológico de la mujer". Sin embargo, para la mujer que ha escogido libre y conscientemente su maternidad y acepta el compromiso de la misma, el inconveniente máximo no suele ser la dedicación a su hijo, sino el resto de sus "obligaciones".

FISIOLOGÍA DE LA LACTANCIA

La glándula mamaria, de origen ectodérmico, posee una estructura tubuloacinososa comparable a la de las glándulas sudoríparas, pero más complicada. Se encuentra formada por seis u ocho grandes lóbulos (cada uno con 3-4 glándulas separadas entre sí por tejidos conjuntivo y graso) de los que parten los conductillos lácteos que, en su final, poseen una dilatación o seno galactóforo, continuado con los conductos galactóforos, que desembocan en el pezón. Los lóbulos y glándulas tienen como unidad anatómico-funcional los acini, formados por células cuboides en el reposo glandular y cilíndricas cuando la mama está en actividad. Los conductos están revestidos por células aplanadas. Rodeando los acini se encuentran unas células mioepiteliales que circundan las células secretoras. Más periféricamente, existe una membrana basal y una red linfática y vascular. Toda la zona mamilar está rodeada por fibras musculares, que alcanzan el pezón y emiten prolongaciones, abarcando a los conductos galactóforos. El pezón y la areola están inervados por fibras sensoriales, encargadas de transmitir los reflejos de secreción de prolactina y oxitocina.

Desarrollo de la glándula mamaria. En el RN a término, los cambios hormonales de los primeros días de la vida ocasionan una hipertrofia transitoria de los conductos primarios ("intumescencia mamaria") y la secreción de un líquido semejante al calostro ("leche de brujas"). Durante la infancia, desde el período neonatal y hasta la *pubertad*, la glándula mamaria atraviesa una fase quiescente, durante la cual sólo hay cierto crecimiento de los conductos, ya que falta el estímulo hormonal. Al llegar la pubertad, el desarrollo de la mama suele ser en las jóvenes el primer signo externo de la misma. La mama aumenta de tamaño, en parte por desarrollo de la glándula y en parte por acúmulo de grasa. En la glándula se produce un intenso y rápido crecimiento y ramificación del sistema ductal. Estos cambios se deben a la acción de hormonas ováricas (estrógenos y progesterona), aunque también influyen las suprarrenales y la somatotropa. Los cambios hormonales que se suceden en el *ciclo menstrual* se acompañan de cambios en la glándula mamaria. Durante el *embarazo* tiene lugar el máximo desarrollo de la mama, siendo característico el marcado crecimiento de los lóbulos y los alvéolos de los acini.

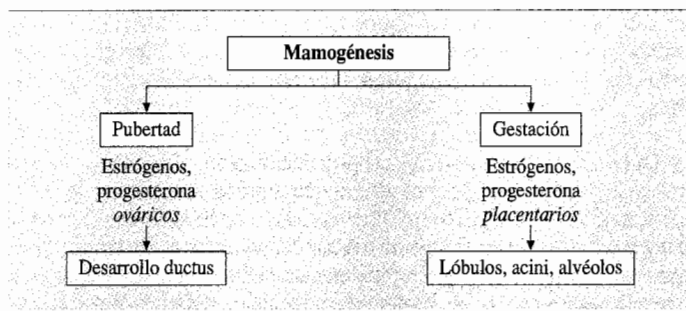


Figura 11.4.1. Mamogénesis. Para otros factores, véase también el texto.

Estos cambios se deben a la acción combinada de los estrógenos y progesterona producidos por la placenta; el lactógeno placentario, la prolactina, la hormona del crecimiento, la insulina, hormonas tiroideas y cortisol, contribuyen también a este desarrollo total de la mama o mamogénesis (Fig. 11.4.1). Con el parto tiene lugar la caída de los niveles plasmáticos de las hormonas placentarias, aunque persisten los elevados niveles plasmáticos de prolactina (10-20 veces superiores a los basales) que existían durante el embarazo. Todos estos cambios ponen en marcha la secreción de leche o *lactogénesis* (Fig. 11.4.2).

Producción de leche. Pueden distinguirse dos procesos independientes: la producción de leche en los alvéolos, o *lactogénesis*, y la salida o la eyección de la leche de la mama, o *lactopoyesis*.

Lactogénesis. En los 2 ó 3 primeros días después del parto la producción de leche es muy escasa, debido al bloqueo periférico de la prolactina producido por los niveles elevados de estrógenos placentarios en plasma; cuando éstos descienden se inicia la secreción láctea, la cual debe ser mantenida durante el tiempo que ha de durar la lactancia. Este mantenimiento corre a cargo de un mecanismo neuroendocrino: parte del pezón, estimulado por la succión y por vía simpática, llega al diencefalo e hipófisis, liberando la prolactina. También actúa como estímulo el vaciamiento del pecho, mediatizado por la oxitocina. El *papel de la prolactina* en el mantenimiento de la secreción láctea es fundamental. Se ha comprobado que su nivel en plasma se eleva coincidiendo con la tetada y que, en las madres que lactan durante muchos meses, la producción básica persiste, aunque progresivamente desciende manteniendo la secreción láctea. Los niveles basales y picos de prolactina postsucción están en relación con los distintos hábitos socioculturales, que permiten una mayor o menor succión mamaria. En los primeros días de la lactogénesis, la producción láctea se correlaciona con el nivel de prolactina, debido al mecanismo inicial de autorregulación de los receptores mamaros que la misma prolactina provoca (*up regulation*). Posteriormente, no existe dicha correlación; persiste, sin embargo, un nivel mínimo de prolactina suficiente para mantener la lactancia una vez iniciada. La succión del pecho bloquea en el hipotálamo la liberación de PIF (factor inhibidor de prolactina) y de esta forma se libera prolactina, que estimula la producción de leche; este reflejo neurohormonal es mediado por el bloqueo de las células TIDA (*tubero infundibular dopaminergic neurons*) productoras de *dopamina* en el hipotálamo. La elevación de la prolactina inhibe, además, la secreción de factores liberadores de gonadotrofinas y, posiblemente, el ovario de forma directa. Así, la succión prolongada y la hiperprolactinemia mantenida durante la lactancia (aunque no sean imprescindibles para la secreción láctea a largo plazo) aseguran la infertilidad, puesto que la hiperprolactinemia tiende a suprimir el ciclo ovárico.

Lactopoyesis. Otra hormona, que se libera también como consecuencia del reflejo de succión, es la oxitocina, del lóbulo posterior de la hipófisis, que actúa sobre las fibras musculares mamaras provocando su contracción y facilitando la *eyección de la leche* al contraerse los acini y los conductillos galactóforos. El reflejo puede ser condicionado, lo cual no sucede con la secreción de prolactina. En algunas madres, simplemente el llanto del niño determina la salida de leche del pecho, y viceversa, los estados de ansiedad y de dolor pueden inhibir la liberación de oxitocina y, como consecuencia, de la secreción láctea. Este vaciamiento activo de

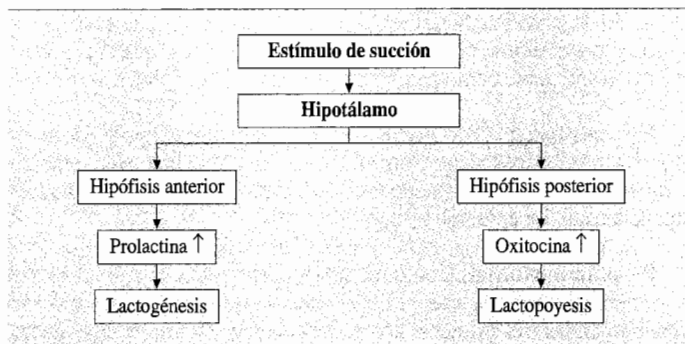


Figura 11.4.2. Esquema de los mecanismos neurohormonales para la producción y secreción de leche. Para más datos, véase el texto.

la mama es tan importante como el realizado por la succión del niño. La acción de la oxitocina explica que durante la tetada llegue a expulsarse leche por el otro pecho, que la mujer sienta entuertos al amamantar y que la involución uterina sea más rápida.

Mecanismo y fases de la secreción. La mama es una glándula holomócrina, es decir, en la leche se encuentran elementos que pasan de la sangre por filtración, mientras otros son elaborados por las células epiteliales cilíndricas de sus acini. Para liberar estos elementos la célula se destruye en parte, quedando una zona basal íntegra, a cuyas expensas vuelve a regenerarse. En cuanto a las fases de la secreción, al comienzo de la lactancia la leche no tiene la composición definitiva, que se ha analizado previamente. En esta fase inicial está constituida por el *calostro*, de color amarillento debido a la riqueza en carotinoides ligados a las grasas y con elevada concentración de los principios inmediatos de tipo plástico (proteínas y sales). La concentración de proteínas puede llegar hasta 9 g por dL, estando constituidas, sobre todo, por lactoalbúminas y lactoglobulinas. Es rico en inmunoglobulinas y factores antimicrobianos. Otras características son el escaso contenido en lactosa y grasa, el muy alto nivel de sales minerales (4 mg por dL) y el exceso de bases (2,8 mEq por dL). Posee también los "corpúsculos del calostro" o lactoblastos de Donne, de 30-40 micras, constituidos por leucocitos o células epiteliales cargadas de grasa que aparecen, sobre todo, cuando existe ectasia láctea. Su valor energético es de 670 kcal/L, algo inferior al de la leche definitiva. En cambio, su riqueza vitamínica, sobre todo en vitaminas A y C, es mayor, así como su contenido en hormonas y enzimas. A partir del cuarto día se segrega una *leche de transición*, de composición intermedia entre el calostro y la leche definitiva; aumenta el contenido en lactosa y grasa, y disminuye la concentración de proteínas. La composición es cambiante de un día a otro. La aparición de la leche de transición está marcada por discretos fenómenos generales (fiebre, cefalea, bradicardia) y locales, como pesadez dolorosa, hinchazón, congestión vascular y calor superficial. Son fenómenos conocidos popularmente como "subida de la leche". Hacia el décimo día, aunque a veces considerablemente más tarde, aparece la *leche definitiva o madura*. La composición de esta leche cambia poco a lo largo de toda la lactancia. La cantidad de la secreción es variable; normalmente se segrega de 600 a 800 mL al día, aunque en casos excepcionales incluso se llega a dos litros o más.

TÉCNICA DE LA LACTANCIA MATERNA

El éxito de la lactancia natural radica, en gran parte, en el conocimiento de su técnica por la madre. Aunque ya se adelantaron algunos aspectos en el capítulo 2.2 del RN normal, conviene insistir aquí.

Período prenatal. Durante los últimos meses del embarazo es muy importante que el pediatra u obstetra informe a la madre de las ventajas de la lactancia materna, y que deseché conceptos erróneos contrarios a la misma, a fin de que la gestante tome la decisión de lactar a su hijo. Durante esta etapa prenatal se debe también instruir a la madre sobre la técnica de la lactancia natural e iniciar el cuidado de las mamas. La manipulación diaria se considera peligrosa: puede desencadenar el parto por

liberación de oxitocina. Igual cabe decir de la tracción manual o con pezonera durante el último mes de la gestación (puede hacer que el pezón se evierte lo suficiente como para permitir la succión del niño).

Fase intraparto. Conviene utilizar la menor cantidad posible de anestésicos y analgésicos ya que, no sólo duermen a la madre, sino también al niño, reducen la capacidad de succión y dificultan el inicio de una lactancia normal. La epidural es mejor.

Período postnatal. Como medida fundamental, el *niño debe ser puesto pronto al pecho*, a ser posible en los 30 primeros minutos y, como máximo, en las tres primeras horas. Desde luego, siempre antes de las 12 horas, para evitar que el intestino permanezca aséptico y no se sintetice la vitamina K, para disminuir la pérdida de peso, impedir la aparición de fiebre de sed y, sobre todo, para favorecer la producción y la eyección de la leche. Las extendidas rutinas hospitalarias que dictaban separación prolongada del hijo de la madre, puesta tardía al pecho, a veces 24 horas o más, y administración de otro alimento al RN durante este tiempo, eran responsables de un alto porcentaje de los fracasos de la lactancia natural. La puesta tardía al pecho no ocasiona más que complicaciones: tras el parto la secreción láctea aumenta y, si el niño no es puesto al pecho, se produce un aumento de la presión intraductal, estasis venosa y linfática, compresión de las estructuras vecinas, isquemia y atrofia de las células secretoras. La mama sufre una ingurgitación dolorosa y el pezón se aplana, lo que crea dificultades para la succión y favorece la aparición de grietas. Por otra parte, es falso que deba separarse al hijo de la madre para que ésta descanse; en realidad descansa más y mejor teniendo a su hijo próximo a ella, ya que está más tranquila. La segunda medida fundamental consiste en *no precipitarse en dar biberón al recién nacido*. Con frecuencia la secreción láctea tarda algunos días, 5-8 y a veces más, en establecerse por completo; durante estos días hay que persistir en la puesta frecuente del niño al pecho y en no darle biberón. Olvidar esta medida significa el fracaso de la lactancia natural. Una tercera norma básica es *procurar el vaciamiento del pecho* para el mantenimiento de la producción de leche y, por tanto, para el éxito de la lactancia natural. Al comienzo de la lactancia la succión del niño suele ser insuficiente y hay que realizar el vaciamiento manualmente o con un extractor de leche, bien una vez al día o, mejor, después de cada tetada. La técnica manual es fácil; consiste en que la madre ponga los dedos pulgar e índice de una mano uno frente al otro sobre el borde areolar y dirigidos hacia él y haga movimientos rítmicos y suaves de aproximación y separación (véanse más datos a continuación). Cuando la madre vuelve al trabajo habría que procurar que el lactante esté próximo a ella (guardería en el centro laboral) y, puesto que esto tiene dificultades, facilitar la extracción de leche.

Horario. Al comienzo debe ser *libre*: el RN solicitará alimento cuando lo necesite, sea de día o de noche, ya que la succión es el mejor lactagogo. Pronto el niño establece un horario, pidiendo alimento cada 2-3 horas, que es el tiempo de vaciado normal del estómago del RN alimentado al pecho. Pasado el primer mes, es aconsejable una cierta *reglamentación* de la lactancia, poniendo al niño al pecho cada tres horas, seis veces al día, con un descanso nocturno de seis horas; la técnica de dar el pecho cada cuatro horas, cinco veces al día, con ocho horas de descanso nocturno suele causar una mayor incidencia de hipogalactia, por ser insuficiente el estímulo de succión. La reglamentación aporta beneficios, tanto a la madre, como al niño: la madre descansa y el vaciamiento de la mama es más completo; el niño tiene tiempo suficiente para verificar la digestión de la leche y parece producirle buen humor además de permitir descanso continuado por las noches y adquirir cierta educación desde la cuna.

Método de la autodemanda. Consiste en dar el pecho al niño cuando lo pide, es decir, cuando llora, 7 u 8 veces al día aproximadamente. Se basa, fundamentalmente en aspectos psicológicos, ya que lactantes sometidos a un régimen muy severo podrían desarrollar complejos de frustración psíquica, base de un oculto resentimiento, pero en general el niño así alimentado puede ser caprichoso, irritable y excesivamente dependiente de la madre. En resumen, debe preferirse una lactancia

reglada, pero no muy rígida: ha de tener una cierta elasticidad, no se debe despertar al niño porque falten pocos minutos para la toma de alimento, ni dejarlo llorar de hambre cuando falta algún tiempo para la toma.

Duración de la tetada. Se aconseja inicialmente ofrecer siempre los dos pechos, empezando por el último que tomó la vez anterior, y dejar que el niño mame del primer pecho 5 minutos, con lo cual prácticamente lo vacía y probablemente aceptará mamar del segundo, de forma que estimula los 2 pechos por igual. Gradualmente se aumentarán los tiempos de mamada hasta alcanzar los 10 minutos por pecho, aproximadamente, sin forzar en el segundo. En los 4 primeros minutos el lactante obtiene casi toda la leche. Prolongar la tetada conduce a favorecer la aparición de grietas en el pezón y aumentar la aerofagia del niño. A medida que el lactante crece, y aproximadamente a partir del segundo mes de vida, el niño estimula mejor el pecho y, una vez obtenido el alimento (4-5 minutos), suele rechazarlo, aceptando el segundo en caso de quedar con hambre y se enfada si se insiste en que mame más. En ocasiones este hecho es interpretado erróneamente como secreción insuficiente. El peso del lactante, sin embargo, seguirá una curva ascendente normal.

Cálculo de la ración alimentaria. Se hará mediante el método calorimétrico, en el cual la ración alimentaria se obtiene atendiendo al cociente energético, que tiene en cuenta los requerimientos energéticos del lactante y el valor energético de la leche de mujer (700 kcal/L). Existían una serie de reglas empíricas clásicas, de cierta utilidad en la lactancia artificial; para ser llevadas a cabo en la lactancia materna deberían realizarse dobles pesadas en todas las tomas de varios días para conocer la cantidad real ingerida, con los consabidos márgenes de error. El mejor medio de valorar la correcta alimentación del niño criado al pecho es la medición periódica de su peso.

Postura de la madre y del recién nacido. Las primeras tomas puede darlas la madre estando acostada en decúbito lateral, ofreciendo al RN la mama contraria al decúbito en que se encuentre. Más adelante la postura ideal es la de sentada, manteniendo al niño algo incorporado. Es importante que los labios del RN abarquen bien la areola, quedando el pezón sobre la lengua, a fin de que la succión se pueda realizar eficazmente. Hay que evitar que mamas muy voluminosas dificulten la respiración del niño, para lo que la madre sujetará la parte procidente de la mama con dos dedos de la mano del lado contrario a ésta, procurando no hacer pinza. Después de la tetada la madre debe incorporar al niño, apoyando la cara de éste sobre su hombro y darle unos golpecitos en la espalda a fin de que eructe, tras lo cual se dejará al niño en la cuna, tranquilo. Existen posturas especiales para casos concretos: amamantamiento de gemelos simultáneamente, presa del "balón de rugby" en caso de ser rechazado siempre el mismo pecho, etc.

Higiene de las mamas. Las mamas, especialmente el pezón, deben lavarse con agua hervida, tras lo cual se puede colocar una gasa estéril sobre el pezón tratando de evitar los roces y se cambiará entre las tetas si se mancha de leche. Si existen escoriaciones puede utilizarse una pomada emoliente, previo secado con aire caliente.

Normas de higiene general. La lactancia debe modificar lo menos posible la normal actividad de la madre; es desaconsejable, tanto la vida demasiado sedentaria, como la vida muy atareada. Deben evitarse, igualmente, las preocupaciones y las causas de ansiedad. La alimentación será variada y completa. Es aconsejable tomar diariamente como suplemento medio litro de leche, alimento que carece de específicas propiedades lactogogas, pero que es rico en elementos plásticos para la formación de leche. Deben suprimirse los alimentos que dan mal sabor a la leche, como los espárragos y las cebollas en caso de que el niño rechace el pecho. El alcohol, el café y el té, pueden tomarse con extrema moderación; una ingesta excesiva resulta tóxica para el lactante. El consumo de tabaco es nocivo (véase cap. 25.6). Los medicamentos que pasan a la leche ya han sido señalados. Algunas pomadas aplicadas sobre la mama pueden pasar directamente al lactante, si no se ha tomado la precaución de realizar un lavado cuidadoso antes de poner el niño al pecho.

Duración de la lactancia. Se considera como momento más adecuado para el *destete* entre los 6 y 9 meses. En ciertas áreas subdesarrolladas, se aconseja prolongar la lactancia hasta los 12-18 meses. En este sentido, la OMS y la UNICEF recomiendan dos años de lactancia materna, mientras la Academia Americana de Pediatría señala al menos un año. Con estos criterios la definición de lactancia materna prolongada sería aquella que va más allá de estas recomendaciones, aunque en nuestro medio resultarían exageradas. Ya a partir de los 6-7 meses, la leche de mujer es cualitativamente insuficiente, como alimento exclusivo, para el crecimiento del niño, siendo causa de diversos tipos de malnutrición y, especialmente, de anemia ferropénica. Un destete tardío es a veces expresión de unos lazos afectivos materno-filiales exagerados. Cuando el destete se retrasa, algunos niños se “encelan” y rechazan cualquier otro tipo de alimento, siendo preciso recurrir a la supresión brusca del pecho. Es normal introducir la alimentación complementaria de forma progresiva a partir del 4^º-5^º mes de vida. Un destete brusco causa molestias a la madre y supone una sobrecarga alimenticia para el lactante, el cual puede presentar sintomatología de tipo digestivo y tener dificultades para aceptar el biberón o los complementos (véase cap 11.6).

INCIDENCIAS DE LA LACTANCIA MATERNA

Son de variado orden. Unas veces constituyen un obstáculo para su iniciación, otras veces llegan a obligar a su interrupción. Se distinguen unas incidencias de origen materno y otras, debidas al lactante.

Incidencias maternas

Hay que considerar, en primer lugar, las posibles alteraciones de la mama. Las malformaciones mayores tipo amastia, atelia o micromastia son excepcionales. Debe destacarse que no existe relación entre el tamaño de la mama y su capacidad de producción de leche. La inversión verdadera del pezón es bastante rara, mientras que la pseudoinversión es relativamente frecuente y causa del fracaso de múltiples lactancias; se puede tratar mediante masajes del pezón durante el embarazo (riesgo de producir parto prematuro) o, mejor, con el empleo de un saca-leches manual o una bomba de succión aunque, en ocasiones, el lactante extrae el pezón succionando en el curso de las tetadas. No deben utilizarse pezoneras, ya que el niño se siente confuso y se alimenta mal.

Grietas del pezón. Son muy frecuentes y consisten en fisuras en la base del pezón y en la areola, de forma radiada o circular, siempre sumamente dolorosas. Esto se debe a que el pezón está constituido por un epitelio muy fino y además ricamente innervado. La fácil infección de estas fisuras y el intenso dolor consiguiente llegan a motivar un reflejo inhibitorio de la secreción que aboca a hipogalactia, hipernatremia y desnutrición del niño. Se dan, sobre todo, en primíparas en los primeros días. También, con menor frecuencia, aparecen en múltiparas, por el prolongado traumatismo sobre el pezón de las tetadas muy prolongadas. Como *profilaxis* se recomienda introducir todo el pezón y la areola en la boca y evitar que “tire” al succionar, no prolongar la tetada; evitar que persistan restos de leche; suave masaje con unas gotas de la propia leche materna; secar bien pezones y areola (se puede utilizar un chorro de aire caliente mediante un secador de cabello); el bronceado del pecho con luz solar parece endurecer el pezón; evitar el uso de jabón y las aplicaciones de alcohol, que suprimen la protección normal de la piel; suficiente aporte de vitamina A a la madre al final del embarazo y en los primeros días de la lactancia (protección de epitelios). Si, a pesar de estas medidas, aparecen las grietas, el *tratamiento* comienza por suprimir el dolor con una solución de anestésico al 10% y tratar de favorecer la epitelización. Se utilizan pomadas con sustancias cicatrizantes, como la alantoina y las de fundamento hormonal (estrógenos o anabolizantes del tipo de la metandrostenolona). Como a menudo la infección es la que mantiene la inflamación, suelen ser preferibles las numerosas pomadas que contienen antibióticos de espectro amplio y derivados cortisonicos. Conviene, en los casos rebeldes, estudiar bien el tipo de lesiones locales, ya que no son raras las fisuras mantenidas por moniliasis, en cuyo caso los cortisonicos y los antibióticos de amplio espectro cronifican la lesión. Si la infección por *Candida albicans* es evidente, a veces coincidente con muguet

en el lactante, se obtendrán mejores resultados con pincelaciones de violeta de genciana al 2% y pomada de nistatina.

Infecciones. Muchas veces se originan a partir de las grietas. Son, por orden de importancia: galactoforitis, linfangitis y mastitis. La *galactoforitis* es la inflamación de los conductos galactóforos (“caños tapados”). Se resuelve bien con antibióticos, calor local y provocando el máximo vaciamiento posible de la glándula. La *linfangitis* es la inflamación de los linfáticos de la mama, lo que produce una zona más o menos extensa de enrojecimiento, calor y dolor; responde bien a la terapéutica anterior. A partir de los procesos mencionados llega a desarrollarse una *mastitis* con absceso mamario, de localización parenquimatosa o intersticial. La sintomatología es la típica de una infección (fiebre, dolor, calor, enrojecimiento y tumefacción) y, una vez formado el absceso, también se encontrará una zona de fluctuación más o menos intensa. La terapéutica se basa en los antibióticos. En casos graves es preciso recurrir a la cirugía, que ha de ser lo más conservadora posible.

Afecciones maternas de tipo general. A veces interfieren, como ocurre con: 1) *infecciones generales graves*: será necesario interrumpir la lactancia transitoria, o definitivamente en muchos casos. 2) *Menstruación*: cuando sobreviene, los niños presentan a veces vómitos, náuseas o hiperexcitabilidad. Se piensa que en estos días se elimina por la leche una sustancia –la menotoxina–, que carece de importancia, así como el mayor contenido de colina. Es frecuente que, a partir de la instauración de la menstruación, disminuya la secreción láctea. 3) *Nuevo embarazo*: si el lactante es mayor no hay inconveniente en suprimir la lactancia. Cuando es pequeño se podría dar el pecho durante los dos o tres primeros meses de embarazo, agregando un suplemento, pero esto se considera peligroso ya que, en realidad, disminuye la producción de leche, debido a la nueva situación hormonal, en especial al aumento de estrógenos de origen placentario. En ningún caso la alimentación al pecho debe continuar una vez superadas las 20 semanas de gestación. 4) *Choques psíquicos*: se ha observado que el niño a veces presenta alteraciones por cambios en la cantidad y calidad de la leche materna, ocasionados con motivo de disgustos familiares, emociones fuertes y demás choques psíquicos sufridos por la madre lactante, que pueden condicionar una hipoprolactinemia. 5) *Trastornos del reflejo de eyección láctea*: la función individual de la glándula mamaria que más afecta al éxito de la lactancia materna es el reflejo occitócico y el estímulo más eficaz de este reflejo es la succión del niño. Puede ser inhibido por frío, dolor, estrés emocional, ingesta de alcohol, trastornos psicosexuales (anorgasmia, rechazo del cónyuge a la lactancia). Los trastornos en la eyección láctea pueden tratarse instilando oxitocina nasal 2-3 minutos antes de poner el niño al pecho.

Hipogalactia

Es el trastorno más temible en el curso de la lactancia materna. Con la situación actual de renovado interés por lactar de muchas madres, hay un cierto incremento del problema, ya que todas no van a tener las condiciones biológicas, psicológicas y sociales necesarias para una buena lactancia. Es la causa más frecuente invocada por las madres para recurrir a la lactancia artificial. Se distinguen diferentes tipos. 1) *hipogalactia inicial*: no se produce ni siquiera la subida de la leche, lo que es excepcional. 2) *Hipogalactia precoz*: fracasa la instauración de la lactancia en los primeros 15 días. Con frecuencia se debe a errores de técnica, especialmente la administración precoz de biberones al niño y la falta de succión y vaciamiento completo de la mama. Estos errores se producen, bien por desconocimiento de la técnica, bien por la aversión, incluso inconsciente, que tienen muchas madres de alimentar a su hijo. 3) *Hipogalactia tardía*: aparece hacia el 2^º o 3^º mes; se atribuye a factores socioculturales que dificultan una dedicación adecuada de la madre a la crianza de su hijo, con el consiguiente déficit de estímulo. 4) *Hipogalactia por separación materno-filial*: en cualquier momento de la lactancia y especialmente al comienzo de la misma, la separación del hijo motiva prontamente en la madre una hipogalactia al faltarle el estímulo necesario para el mantenimiento de la lactogénesis. 5) *Hipogalactia secundaria*: mucho más rara, se debe a enfermedades generales o locales (de la mama) de la madre o a la toma de medicamentos (diuréticos, atropina, estrógenos).

Clínicamente, toda hipogalactia conduce a la hipoalimentación y malnutrición del lactante, la curva ponderal se estaciona, el niño está irritable y malhumorado, las heces son escasas y secas y a veces aparecen dolores abdominales y vómitos.

La hipogalactia puede prevenirse evitando las causas que conducen a ella. Debe procurarse que la madre desee alimentar ella misma a su hijo y es preciso que sepa hacerlo, para que no fracase en su empeño. En los casos de separación materno-filial por enfermedad, el correcto estímulo mecánico con vaciamiento del pecho cada 3-4 horas puede mantener una correcta secreción e incluso aprovechar la leche para alimentación del niño.

El *tratamiento o relactación* consiste en: a) corregir los errores de técnica que se hayan cometido. b) Poner al niño durante 10 minutos en cada mama cada 2 ó 3 horas durante los días que sean necesarios. c) Aportar los suplementos necesarios al niño después de las tomas, o en el curso de las mismas, para conseguir un buen estímulo. La manera ideal es por medio de un "Lact Aid®", dispositivo que consiste en una bolsa que contiene el alimento y que termina en un conducto que se aplica al pezón, con lo que se consigue que el niño reciba el complemento alimenticio sin dejar de estimular el pezón. d) Administración durante la primera semana del tratamiento de fármacos hiperprolactinémicos orales, como la sulpirida (50 mg/8 h), clorpromazina (25 mg/8 h) o TRH oral (20-40 mg/24 h), vigilando la aparición de los efectos secundarios de cada uno de ellos. La sulpirida se ha mostrado el fármaco más eficaz con menor presencia de efectos secundarios. La relactación suele fracasar por realizarse incorrectamente, debido generalmente al escaso interés que ponen en ella el médico y la madre, pero su eficacia está demostrada si se realiza correctamente y con constancia. Con esta técnica se ha provocado la producción de leche en mujeres que han deseado lactar niños adoptados (*inducción de la lactancia*), aunque en estos casos es preciso un desarrollo previo de la mama conseguido con la administración de estrógenos y progesterona, simulando hormonalmente el embarazo.

Incidencias por parte del lactante

Pueden surgir, si ya no eran evidentes al iniciar la lactancia, las siguientes: a) anomalías anatómicas de la boca y vías respiratorias superiores. Son variadas y entre ellas hay que señalar las fisuras labial y palatina, hipoplasia del maxilar inferior, atresia de coanas, macroglosia, dientes congénitos y debilidad de los músculos de la boca. b) Alteraciones inflamatorias de la boca y vías respiratorias superiores. Son frecuentes la rinitis obstructiva, estomatitis, aftas de Bednar, muguet, adenoiditis, otitis. c) Alteraciones funcionales de la succión y deglución. Ocurren en múltiples circunstancias, como prematuridad extrema, lesiones cerebrales (traumatismos, hemorragias, edema, malformaciones), parálisis facial, anestesia materna, afecciones graves del lactante (deshidratación, sepsis, meningitis). d) Aversión al pecho. En raras ocasiones está condicionada por el mal sabor de la leche producido por la ingestión de ciertas sustancias por la madre (espárragos). e) Trastornos psicológicos precoces. Se trata de la llamada anorexia neuropática, apreciable en los niños muy nerviosos, que requieren ser colocados en habitaciones con poca luz y tranquilidad durante la tetada; algunas veces es incluso necesaria la administración de sedantes. f) Problemas según la constitución del niño. Algunos RN, según su forma de mamar, pueden influir negativamente en la instauración de la lactancia, existiendo desde los succionadores enérgicos que lesionan fácilmente el pezón, hasta los totalmente desinteresados, que no lo estimulan.

Contraindicaciones de la lactancia materna

Incluyen las situaciones que pueden poner a la madre o al hijo en riesgo de enfermedad. Cabe destacar: 1) cáncer materno. La necesidad de tratamiento inmediato contraindica la lactancia natural. 2) Tuberculosis. Especialmente las formas graves y abiertas. Una pleuritis o una adenopatía antigua no es motivo suficiente, pero la tuberculosis abierta es una contraindicación absoluta, debiéndose incluso separar temporalmente al hijo de la madre para evitar el contagio. 3) Tratamiento de la madre con medicamentos. Cuando pasan a la leche y son tóxicos para el RN (Cuadro 11.4.4). Debe resaltarse que, en muchas ocasiones, la medicación prescrita no es absolutamente necesaria y, a veces, en las graves enfermedades maternas (tuberculosis, neoplasias, sepsis), la contraindi-

cación de la lactancia proviene, no del fármaco que se elimina con la leche, sino de la enfermedad misma. 4) Madres drogadictas. Por el paso de la droga, aparte otras consideraciones, si bien ha sido comprobada la rehabilitación de algunas madres bajo la atmósfera afectiva favorable de la lactancia. 5) Algunas enfermedades congénitas del metabolismo. En la galactosemia y la alactasia es obligada una alimentación sin leche. Se cita la fenilcetonuria pero, como la leche materna presenta concentraciones relativamente bajas de fenilalanina, es posible una lactancia materna parcial, con análisis periódicos plasmáticos de fenilalanina. 6) Otras enfermedades del RN y lactante. Incluyen las ictericias graves, las malformaciones del tubo digestivo cuando no es fácil y rápida la solución, y la infección por el VIH. 7) Negativa de la madre a lactar. El pediatra debe orientar y aconsejar, pero no debe imponer la lactancia natural, ya que su actuación estaría condenada al fracaso, condicionando malnutrición.

Grupo de contraindicaciones no aceptadas unánimemente: infección estreptocócica B neonatal: al transmitírsela hipotéticamente a la madre provocaría mastitis bilateral grave. Enfermedades infecciosas agudas, distintas de las citadas: neumonía, fiebre puerperal o tifoidea, ya que, por un lado, pueden reducir la producción de leche y, por otro lado, existe el riesgo de contagiar al niño; con la terapéutica antibiótica, que disminuye la duración de estos cuadros, podría instaurarse o reanudarse en poco tiempo la lactancia natural. Enfermedades orgánicas graves, como cardiopatías, hepatopatías, anemias, nefropatías, etc., para no agregar a una madre enferma la sobrecarga de la lactancia, disponiendo de una alimentación artificial que proporciona buenos resultados. Fibrosis quística de páncreas; en raros casos de una madre homocigota, el elevado contenido de sodio de su leche (132-280 mEq/L) contraindica la lactancia natural exclusiva; con adecuada complementación podría llevarse a cabo si el estado general lo permite. Enfermedades neurológicas y psíquicas graves; las madres epilépticas no deben tomar en brazos a su hijo a solas por el peligro de que en una crisis el RN resulte traumatizado pero, con una adecuada asistencia social y vigilancia, no existe contraindicación expresa. En todas las circunstancias que exijan un ayuno absoluto, como intervenciones quirúrgicas y formas extremas de diversas enfermedades del lactante. Virosis (CMV, retrovirus HTLV-1 del linfoma-leucemia, VIH); la suspensión de la lactancia materna no evita siempre el contagio, aunque sí reduce el contacto íntimo madre-hijo en el caso de la hepatitis B, pero no es contraindicación (hay que hacer profilaxis activa y pasiva). La hepatitis C no es tampoco contraindicación absoluta, pero se evitará si la carga viral, determinada por PCR, es alta. Está contraindicada la donación de leche para lactarios en madres portadoras de dichos virus. En el caso de los retrovirus la contraindicación es bastante generalizada. Incluso se ha postulado el descenso de la leucosis-linfoma de células T en adultos. Está comprobado que el VIH puede transmitirse a través de la leche, el criterio general es evitar la lactancia en madres portadoras, cuando pueda garantizarse una lactancia artificial correcta, y permitirla cuando esto último no sea posible (países subdesarrollados), pues el riesgo de morbilidad por trastornos infecciosos o desnutrición es más elevado que el de contagio.

Para evitar molestias que acompañan a la retención de leche, se debe *inhibir la lactancia* mediante recursos farmacológicos. Hasta hace poco tiempo se utilizaban los andrógenos, estrógenos y los diuréticos, pero se discute el uso de bromocriptina, sustancia dopaminérgica que inhibe la secreción de prolactina por la hipófisis. Se administra durante dos semanas seguidas a dosis de 5 mg/día en dos tomas orales.

Lactancia mercenaria. En tiempos pasados tuvo este modo de alimentación del lactante mucha importancia, ya que todas las madres acomodadas confiaban la lactancia a una nodriza. Tiene hoy pocas justificaciones, ya que se dispone de fórmulas lácteas que proporcionan excelentes resultados en la alimentación del lactante sano y, en caso de enfermedad, puede recurrirse a alimentos-medicamentos (véase cap. 11.7) o, en casos extremos, a lactarios.

Lactarios. Denominados también "bancos de leche", son instituciones ideadas para recibir leche cedida por mujeres. Funcionan, generalmente, dentro de maternidades e instituciones pediátricas. Previo examen químico y bacteriológico de la leche, se esteriliza por pasteurización

y se conserva enfrascada en frigoríficos. Se utiliza, sobre todo, en prematuros y en RN con trastornos digestivos, aunque cada vez más, la tendencia es a administrar leche de la propia madre previamente tratada (esterilizada, suplementada, etc.) o, en su defecto, leche artificial. Además del riesgo de transmisión de infecciones y la necesidad de una pasteurización o esterilización, que no alteran demasiado su constitución biológica y química, hay cierto peligro de provocar alteraciones inmunológicas, en cuanto se trata de un tejido biológico extraño (si la leche no es de la misma madre), de carencias (cuando la madre donante las tuviera) y de inadaptación evolutiva del tubo digestivo del receptor. Más dudosas son las antiguas objeciones genéticas, en el sentido de dudosa transmisión de algunos rasgos característicos de la donante.

Los avances recientes en nutrición infantil son destacados: la terapéutica dietética, la interrelación con la nutrición del adulto y enfermedades relacionadas, el mejor conocimiento de los errores nutricionales por exceso, el progresivo perfeccionamiento de las leches adaptadas y las nuevas posibilidades de alimentación enteral o parenteral. Pero, por encima de todo, debe ser considerado el *redescubrimiento y fomento de la lactancia natural*. Ha sido consecuencia, según se ha podido comprobar en este capítulo, del mejor conocimiento de la composición de la leche de mujer, de su estudio comparativo con las fórmulas lácteas más perfeccionadas y de la situación especial del lactante en cuanto a su alimentación: período crítico de crecimiento, requerimientos nutricionales aumentados, funciones orgánicas parcialmente desarrolladas, tolerancia digestiva disminuida, inestabilidad metabólica, dependencia total del ambiente y graves consecuencias patológicas cuando es mal realizada. Aunque la leche de mujer en ocasiones es un *peligro*, casi siempre es un *arma defensiva* para el lactante y, sobre todo, el mejor alimento y un *óptimo modelo* para buscar posibles sustitutivos.

Promoción de la lactancia materna

Debe emprenderse desde todos aquellos ámbitos en los que puedan generarse los factores que interfieren su práctica, adoptando las medidas correctoras necesarias. Por las importantes repercusiones que su abandono puede tener sobre la salud del lactante, debe otorgársele el tratamiento del problema de salud pública, y por ello hacer incidir las medidas de promoción en todas las áreas sanitarias y sociales.

Promoción prenatal. Está demostrado que más del 90% de las madres han decidido antes del nacimiento de su hijo la modalidad de lactancia que le darán; por tanto, la educación sanitaria en este aspecto desde la época de adolescente puede ir forjando un criterio favorable para adoptar este tipo de lactancia, que se verá reforzado si los obstetras y las matronas aprovechan los cursos de educación maternal y las consultas periódicas durante el embarazo, para explicar a la madre las ventajas que la alimentación al pecho reporta, tanto para ella, como para su hijo.

Promoción en el medio hospitalario. Uno de los fenómenos que más íntimamente se han ligado al declinar de la lactancia materna en las últimas décadas, ha sido el nacimiento prácticamente de todos los niños en hospitales, donde a veces se han seguido prácticas rutinarias de alimentación durante los primeros momentos, que interfieren el establecimiento de la lactancia materna. El cambio de estas pautas, fomentando la succión precoz y la lactancia a demanda, tal vez sea la mejor ayuda que desde el medio hospitalario pueda prestarse a la promoción de la lactancia materna. La guía que ha de llevar ese cambio es la propuesta conjunta de la OMS/UNICEF sobre la declaración de *Hospitales Amigos de los Niños*, mediante el desarrollo de los *“Diez pasos para una lactancia materna exitosa”*.

Promoción desde el medio extrahospitalario. El pediatra extrahospitalario, desde su puesto de trabajo en los centros de salud o en la práctica privada, es un pilar fundamental para promocionar la práctica de la lactancia materna a través de los *Programas de Salud Infantil*.

Promoción institucional. El fomento institucional de la lactancia materna ha buscado conseguir su objetivo, siguiendo dos directrices distintas, pero convergentes en el mismo fin: regulando el uso de sucedáneos de la leche de mujer, modificando la política sobre lactancia materna en hospitales y maternidades y promocionando guarderías en el lugar de trabajo. No obstante, la práctica de la lactancia materna es una actividad tan influenciada por los cambios socioeconómicos, culturales, familiares o de la propia conducta humana, que nunca se puede estar seguro de que las circunstancias adversas que impulsaron su declinar no puedan volver a darse en otro momento, por lo que su promoción debe ser una constante en el quehacer de todos los relacionados con la salud infantil.

Sería venturoso, pero difícil, llegar a alcanzar la meta de la *Cumbre Mundial a favor de la infancia*: *“Que para el año 2000 todas las mujeres puedan amamantar a sus hijos como método exclusivo de alimentación y que, durante los primeros 4 a 6 meses de vida, todos los niños se alimenten de leche materna”*. Han pasado 6 años y todavía la meta queda lejos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEP. Cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. *An Pediatr* 2005; 63: 340-56.
- AEP. Lactancia materna: guía para profesionales. Comité de lactancia materna de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: Ergon, 2004.
- Anderson J, Johnstone B, Remley D. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 525-35.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Bottcher M, Jenmal MC, Garofalo RP et al. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic Mothers. *Pediatr Res* 2000; 47: 157-62.
- Bueno M, Sarriá A, Pérez González J. Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon, 1999. p. 125.
- Cruz M, Molina Font JA, Barguño JM. Lactancia natural. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994.
- Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002; 51: 748-54.
- Díaz Gómez NM. ¿En qué situaciones está contraindicada la lactancia materna? *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 321-7.
- Hernández Aguilar MT, Aguayo Maldonado J. Lactancia materna; últimas evidencias. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 175-80.
- Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics* 2002; 109: 1044-53.
- Jiménez González R. Lactancia materna. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 377-85.
- Koletzko B, Rodríguez Palmero M, Demmel-Mair H et al. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 2001; 65: 3-18.
- Lawrence RA. Breastfeeding: benefits, risks, and alternatives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 519-24.
- Lonnerdal B. Nutritional and physiological significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1537-44.
- Molina Font JA, Valenzuela A. Lactancia natural. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001, p. 584 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002; 287: 2365-71.
- Neville MC, Morton J. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis. *J Nutr* 2001; 131: 3005S-8S.
- Pérez Escamilla R, Chapman DJ. Validity and public health implications of maternal perception of the onset of lactation: an international analytical overview. *J Nutr* 2001; 131: 3021S-4S.
- Sikorski J, Renfrew MJ, Pindoria S, Wade A. Support for breastfeeding mothers (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
- Temboury Molina MC. Informe sobre el conocimiento de los residentes de pediatría en el manejo de la lactancia materna. *An Pediatr* 2003; 58: 263-7.

11.5 Lactancias artificial y mixta

J.A. Molina-Font, A. Valenzuela

No hace muchos años, alimentar a un lactante sin la leche de la madre era una tarea muy difícil y ciertamente peligrosa, responsable en buena medida de las altísimas cifras de mortalidad infantil en la primera mitad del siglo XX, mientras en la actualidad los grandes progresos de la industria dietética la hacen mucho más fácil y segura, con resultados inmediatos que poco se diferencian de los proporcionados por la lactancia materna, de ahí que la lactancia artificial se haya convertido en amplios estratos de la sociedad en la norma y no en la excepción, como debiera ser. Es peligrosa, especialmente en los medios socioculturales bajos, en los que se hace de forma incorrecta y ocasiona posibles trastornos nutritivos agudos y crónicos, aparte de constituir una carga económica considerable. Además, aún no se conocen bien las repercusiones a largo plazo de este tipo de alimentación. Se ha dicho con toda razón que "la explosiva expansión de la alimentación artificial del lactante, iniciada en la década de los 1950, constituye el más vasto experimento realizado *in vivo* sin ninguna base de experimentación y sin controles". De ahí los justificados recelos, que obligan a recordar que la leche de mujer sigue siendo el alimento *idóneo* para el RN y el lactante. Por tanto, todas las preferencias deben ser para ella, y ella será el modelo a seguir cuando se busca el sustitutivo de una alimentación artificial. No obstante, el reto que supone la búsqueda del sustitutivo ideal de la leche materna está siendo afrontado, incluso en su aspecto más singular, el ser vehículo de factores inmunológicos, que actualmente se trata de imitar añadiendo a las fórmulas productos que puedan ejercer efectos pre y probióticos.

Se habla de lactancia artificial cuando el niño, durante el primer año de vida, recibe un alimento distinto de la leche de mujer, tradicionalmente leche de vaca o de otros mamíferos más o menos modificada, y en la

actualidad predominantemente fórmulas sintéticas, cuyos componentes proteicos derivan, generalmente, de la leche de vaca. Su conocimiento es imprescindible para todo sanitario relacionado con los niños, por su gran difusión, por sus persistentes inconvenientes y porque con ella son posibles intolerancias y errores que afectan al niño de forma inmediata o tardía, a nivel digestivo, nutricional, inmunológico y psicológico. Estos estudios han constituido uno de los capítulos más característicos de la pediatría, desde sus comienzos, de modo que ésta se distingue como una de las ciencias médicas con mayor dedicación a la dietética y nutrición.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA LECHE DE VACA Y LA DE MUJER

Para sustituir la leche de mujer se recurre, generalmente, a la de otros mamíferos y, debido a su amplia disponibilidad, la leche de vaca es la más utilizada. El estudio comparativo entre la leche de vaca y la leche de mujer muestra amplias diferencias:

Proteínas

La leche de vaca es hiperproteica; su contenido en proteínas, 3,2 g/L, es tres veces superior al de la leche de mujer (Fig. 11.5.1). La proporción caseína/proteínas del suero lácteo está invertida, es de 82:18 en vez de 40:60; se trata, pues, de una leche más caseinosa. A su vez, la caseína de la leche de vaca forma en el estómago grumos gruesos en vez de los numerosos y finos que origina el jugo gástrico al actuar sobre la caseína de la leche de mujer. El estudio microscópico demuestra que las partículas de la caseína humana miden 42 milimicras y las de la caseína de vaca, 93. Las proteínas del suero lácteo son distintas y destaca que el contenido de alfa-lactoalbúmina es menor, no existe lactoferrina y se encuentra, en cambio, gran cantidad de beta-lactoglobulina, que falta en la leche de mujer (Cuadro 11.5.1). El nitrógeno no proteico es muy bajo, alrededor del 5% del total frente al 25% de la leche de mujer; este nitrógeno no proteico está constituido por urea, creatina, creatinina, ácido úrico, glucosamina, aminoácidos libres, nucleótidos y amoníaco.

Aminoácidos. El contenido es diferente en una y otra leche (Cuadro 11.5.2). En la leche de vaca no hay *taurina* y cuando se diluye, la concentración de cistina y de triptófano puede quedar demasiado reducida, ya que, proporcionalmente, la leche de vaca es pobre en estos aminoácidos. La taurina se forma por descarboxilación del ácido cisteinsulfínico,

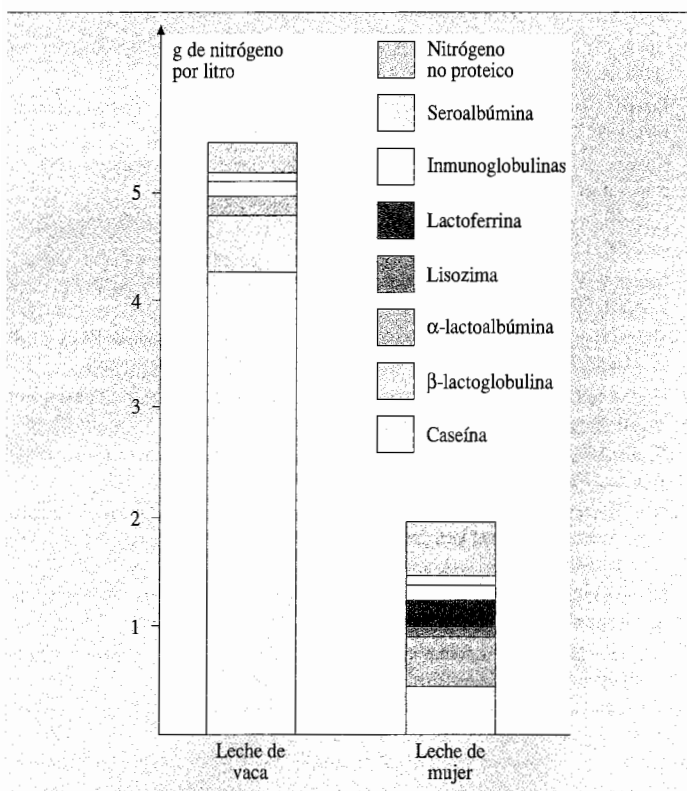


Figura 11.5.1. Proteínas en la leche de vaca y en la leche de mujer.

Cuadro 11.5.1. Contenido de nitrógeno proteico y no proteico de la leche madura de mujer y de la leche de vaca no modificada

	Leche de mujer	Leche de vaca
Nitrógeno proteico (g/L)		
Total	8,9	31,4
Caseína	2,3	27,3
Proteínas del suero	6,4	5,8
α-lactoalbúmina	2,3	1,1
β-lactoglobulina	—	3,6
Lactoferrina	1-3	Trazas
IgA secretora	0,5-1	0,03
Pieza secretora	0,2-0,3	—
IgG	0,03	0,6
IgM	0,02	0,03
Albumina	0,5	0,4
Lisozima	0,05-0,025	Trazas
Nitrógeno no proteico (mg N/L)		
% del nitrógeno total	18-30	5
N-acetil glucosamina	150	—
Urea	110-180	130
Aminoácidos libres	30-60	—
Péptidos	17-60	—
Aminoalcoholes	10-20	—
Ácidos nucleicos	19	—
Creatina, creatinina	20	—
Carnitina	1	—

Cuadro 11.5.2. Composición en aminoácidos de la leche madura de mujer y de la leche de vaca no modificada (en $\mu\text{mol/L}$)

	<i>Leche de mujer</i>	<i>Leche de vaca</i>
Ácido aspártico	8.450	12.480
Ácido glutámico	15.360	4.260
Alanina	5.780	8.430
Arginina	2.780	7.410
Cistina	1.050	1.330
Fenilalanina	2.930	10.420
Glicina	4.200	1.470
Histidina	1.960	6.130
Isoleucina	5.130	17.405
Leucina	9.300	26.720
Lisina	6.180	18.970
Metionina	1.270	5.900
Prolina	10.500	21.740
Serina	5.100	15.240
Tirosina	2.090	9.890
Treonina	4.850	1.378
Triptófano	14.440	2.400
Valina	7.450	20.940

vía metabólica de escasa actividad en el RN; este aminoácido desempeña un papel importante en el desarrollo y biología del SNC, retina, bilis, corazón y músculo esquelético, y los RN que no lo reciben en la alimentación presentan niveles plasmáticos reducidos (véase cap. 2.3). La *cistina* es considerada como esencial para el RN, ya que su biosíntesis a partir de la metionina es deficiente por inmadurez de la enzima cistationasa. Los requerimientos de triptófano por el RN son bajos si el aporte de niacina es suficiente, pero la leche de vaca es pobre en esta vitamina, por lo que estarán aumentados. Las fórmulas para lactantes deben, pues, enriquecerse en *taurina*, *cistina* y *triptófano*. La leche de vaca es excesivamente rica en fenilalanina, tirosina, metionina y valina, que pueden ser difícilmente metabolizadas por el neonato, por lo cual será conveniente reducir su concentración en el alimento. Los *constituyentes proteicos menores* (inmunoglobulinas, proteínas fijadoras de vitamina B₁₂, nucleótidos, etc.) se encuentran en menor cantidad en la leche de vaca y, como son generalmente sustancias termolábiles, desaparecen cuando se les somete a la acción del calor.

Valor biológico. En las proteínas de la leche de vaca es menor, debido a que su digestión y absorción son más difíciles, a que su composición en aminoácidos es distinta y a su pobreza en nucleótidos. Para obtener la misma tasa de crecimiento se requiere aumentar la ingesta de proteínas. Este aumento supone: proliferación de microorganismos proteolíticos en el intestino, una sobrecarga renal, la elevación del nitrógeno ureico en plasma, la pérdida de energía por acción dinámico-específica y el riesgo de hiperaminoacidemias transitorias. Los *screening* metabólicos neonatales han señalado la existencia de hiperfenilalaninemia, hipertirosinemia e hipermetioninemia debidas a la inmadurez de las enzimas fenilalanina-hidroxilasa, p-hidroxifenilpiruvicooxidasa y cistationinasa, respectivamente. Estos trastornos son más frecuentes en prematuros, en los que el grado de inmadurez enzimática es mayor, y cuando se administran cantidades elevadas de proteínas (4 g o más por kg y día). Asimismo, son *heterólogos*, por tanto, más extrañas al RN que las proteínas de la leche materna, siendo mayor el riesgo de alergia.

Hidratos de carbono

La leche de vaca tiene menos lactosa que la de mujer: 5 y 7 g/100 mL, respectivamente, y al diluir la leche de vaca descenderá aún más esta concentración, por lo que habrá que enriquecerla con azúcares poco fermentables, para evitar que sobrevengan trastornos diarreicos en el lactante. Esta menor concentración de azúcar hace que la proporción entre hidratos de carbono y grasa sea distinta: en la mujer ($7/3,5 = 2$) y en la vaca ($5/3,6 = 1,3$). En la leche de mujer existen algunos oligosacáridos,

glicoproteínas y glicosfingolípidos de función biológica incompletamente conocida aún, y cuya inclusión en las fórmulas constituye un reto en el momento actual. Las heces de los niños que siguen lactancia natural presentan una flora bífida especial, que durante años se atribuyó a la presencia en la leche de mujer de un oligosacárido específico y no identificado que actuaría como "factor bifidógeno"; hoy se piensa que no se trata de una sola sustancia, sino que en la leche de mujer existen diversos factores (prebióticos), que conjuntamente favorecen el crecimiento del *Lactobacillus bifidus*: por un lado la lactosa que, al ser fermentada por las bacterias del colon, baja el pH intestinal y no deja que proliferen el *E. coli* y, por otro lado, ciertas proteínas, como la caseína humana, estimulan el crecimiento de las bifidobacterias (probióticos), capacidad que no presenta la caseína de la leche de vaca.

Grasa

Hay escasas diferencias cuantitativas; tanto la leche de vaca como de mujer tienen algo menos de 4,0 g/dL (véase cap. 11.4). Las diferencias son principalmente cualitativas.

Ácidos grasos. El patrón (acidograma) es muy distinto (Cuadro 11.5.3). En la leche de vaca se comprueba: a) *Mayor proporción de ácidos grasos de cadena pequeña*, que se comportan como sustancias capaces de inhibir la función eritropoyética de la médula ósea, como factor etiopatogénico parcial en la producción de anemias (anemia por leche de vaca) y de irritar el tubo digestivo (vómitos, diarrea). b) *Mayor proporción de ácidos grasos saturados de cadena larga*: 60% en lugar de 50%. Ello supone un menor coeficiente de absorción, pues éste es inferior para los ácidos grasos saturados que para los insaturados y descende a medida que la cadena es más larga. c) *Menor proporción del ácido palmítico*, que esterifica el C-2 del glicerol. El ácido palmítico es el ácido graso saturado (C:16), cuantitativamente más importante, tanto en la leche de vaca, como en la de mujer (31,5 y 26,5% del total de grasa, respectivamente), pero en la leche materna el 67% de este ácido está esterificando el carbono central o carbono 2 del glicerol, mientras que en la leche de vaca esto ocurre sólo en el 43%. Debe señalarse que para el ácido palmítico encontrarse en la posición 2 significa una absorción intestinal más fácil. La lipasa pancreática hidroliza primero las uniones ésteres 1 y 3 del glicerol, dejando como producto final el 2 monoglicérido, que se absorbe con facilidad. La mayor proporción de ácidos grasos saturados y el comportamiento del ácido palmítico hacen que la absorción intestinal de la grasa de la leche de vaca sea deficiente, formándose jabones insolubles, difícilmente absorbibles, que confieren la dureza característica de las heces de los lactantes alimentados con leche de vaca. Se ha sugerido que la alimentación rica en ácidos grasos saturados determina alteraciones en la composición lipídica del plasma, favoreciendo a largo plazo la aterosclerosis en el adulto. d) *Menor cantidad de ácidos grasos monoinsaturados* (en especial ácido oleico), los cuales elevan las HDL y parecen realizar una acción favorable sobre la aterogénesis. e) *Menor cantidad de ácidos grasos esenciales*. El hombre no puede sintetizar ácidos grasos con dobles enlaces en las posiciones ω -6 como el ácido linoleico (18:2 ω -6) y ω -3 como el ácido α -linolénico (18:3 ω -3) por lo que ambos deben considerarse esenciales (en los escritos, para simplificar, es frecuente sustituir ω por n o w). Estos ácidos son precursores de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI, en inglés, PUFA) y compiten por la misma enzima, la delta-6-desaturasa, para la síntesis de sus metabolitos, por lo que parece de gran interés, no sólo que estén presentes en la dieta, sino que además la relación entre ellos sea la fisiológica. En la leche de mujer el ácido α -linolénico contribuye aproximadamente a un 1% del total de ácidos grasos, lo que supone un 0,5% de la energía y la relación ácido linoleico/ácido α -linolénico es de alrededor de 10. En la leche de vaca el contenido de estos ácidos es muy escaso. f) *Menor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga*. De los ácidos linoleico y α -linolénico derivan, tras desaturación y elongación, algunos ácidos como el dihomogamma-linolénico (20:3 ω -6), el araquidónico (20:4 ω -6), el eicosapentaenoico (20:5 ω -3) y el docosahexaenoico (22:6 ω -3), que son precursores indispensables de sustancias de gran interés biológico (prostaglandinas, tromboxanos, prostacilinas y leucotrienos) y que, además, sirven como componentes estructurales de las membranas celulares, especialmente de las neuronas y de las célu-

Cuadro 11.5.3. Composición en grasa de la leche madura de mujer y de la leche de vaca no modificada

		Leche de mujer	Leche de vaca
Grasa total (g/L)		42	38
Ácidos grasos (g/100 g de ácidos grasos)			
Saturados			
Cáprico	10:0	1,4	3,5
Láurico	12:0	5,4	4,1
Mirístico	14:0	1,3	12,0
Palmitico	16:0	26,5	31,5
Estearico	18:0	9,5	9,2
Aráquico	20:0	0,2	0,2
Monoinsaturados			
Palmitoleico	16:1	4,0	1,3
Oleico	18:1	35,7	21,7
Esenciales			
Linoleico	18:2	7,2	1,6
Linolénico	18:3	0,8	0,4
Araquidónico	20:4	0,3	0,1

las de la retina (véase cap. 11.2, Fig. 1). En el niño mayor estos ácidos no son esenciales, pues el organismo es capaz de sintetizarlos pero, en el prematuro y en el RN, la capacidad de síntesis es inferior a los requerimientos, por lo que deben ser considerados esenciales y deberían ser aportados por la dieta. La leche de vaca es muy pobre en estos ácidos, mientras que existe una cantidad apreciable en la leche de mujer (los ácidos grasos de la serie 6 suponen el 1% y los de la serie 3, el 0,5% del total de ácidos grasos).

Colesterol. Es aproximadamente el doble en la leche de mujer, lo que se ha interpretado teleológicamente como beneficioso, pues constituiría un estímulo para el establecimiento precoz de mecanismos catabólicos. No obstante, debe tenerse presente que el contenido en colesterol en la dieta no es el único factor que regula la colesterolemia y que ésta se eleva cuando en la dieta existen niveles bajos de ácidos grasos mono o poliinsaturados y niveles altos de ácidos grasos saturados, siendo la relación ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados de gran importancia (véase cap. 11.4 de lactancia natural).

Otras diferencias. En la leche de mujer existen *dos lipasas*, la lipoproteinlipasa y la lipasa estimulada por las sales biliares; en la leche de vaca faltan estas lipasas. Otra diferencia es que *las partículas de grasa de la leche de vaca son de mayor diámetro* que las de mujer, lo que supone una menor superficie para la actuación de las enzimas lipolíticas.

Minerales y oligoelementos

La leche de vaca es mucho más rica en minerales que la de mujer (Cuadro 11.5.4 y Fig. 11.5.2). Las cenizas de la leche reflejan estas diferencias, son 0,7 g/dL en la leche de vaca por 0,2 g/dL en la de mujer. El contenido de los minerales mayores es mucho más elevado en la leche de vaca que en la de mujer: Ca (4/1), fósforo (6/1), Na (3/1), etc. La mayor concentración de sales, unida a la de proteínas, revela una mayor riqueza de elementos plásticos en la leche de vaca, de acuerdo con los mayores requerimientos para el crecimiento de sus hijos. En efecto, la ternera duplica su peso a los 45 días de su nacimiento, mientras el niño lo hace a los cinco meses, hecho que comprueba las llamadas leyes de Bunge. La primera de ellas dice: “el contenido en sustancias plásticas de un alimento lácteo está en proporción directa con la velocidad de crecimiento de la cría”. La segunda ley revela que “la composición de las cenizas de la leche y de la cría son análogas, por ser igual la proporción en sales de ambas”. El alto contenido en sales y proteínas supone también una sobrecarga importante de solutos, con riesgo de deshidratación hipertónica, si no se hace una correcta dilución. La leche de vaca es mucho más rica en Ca que la de mujer y, sin embargo, predispone a la hipocalcemia, tetania y convulsiones en el RN y al raquitismo en el lactante mayor, debido a varios factores: 1) la riqueza en ácidos grasos saturados en la

Cuadro 11.5.4. Composición en minerales de la leche madura de mujer y de la leche de vaca no modificada

	<i>Leche de mujer</i>		<i>Leche de vaca</i>		
Calcio	350	(8,8)	1.200	(30)	mg/L (mmol/L)
Cinc	3	(46)	3	(46)	mg/L (mmol/L)
Cloro	430	(12,3)	1.060	(30,3)	mg/L (mmol/L)
Cobre	390	(6)	110	(1,7)	µg/L (µmol/L)
Flúor	77				µg/L (µmol/L)
Fósforo	150	(4,8)	940	(30,3)	mg/L (mmol/L)
Hierro	760	(13,6)	600	(10,7)	µg/L (µmol/L)
Magnesio	28	(1,2)	120	(5)	mg/L (mmol/L)
Potasio	600	(15,4)	1.500	(38,5)	mg/L (mmol/L)
Selenio	14		30		µg/L (µmol/L)
Sodio	150	(6,5)	450	(19,6)	mg/L (mmol/L)
Yodo	70	(0,55)	80	(0,63)	µg/L (µmol/L)

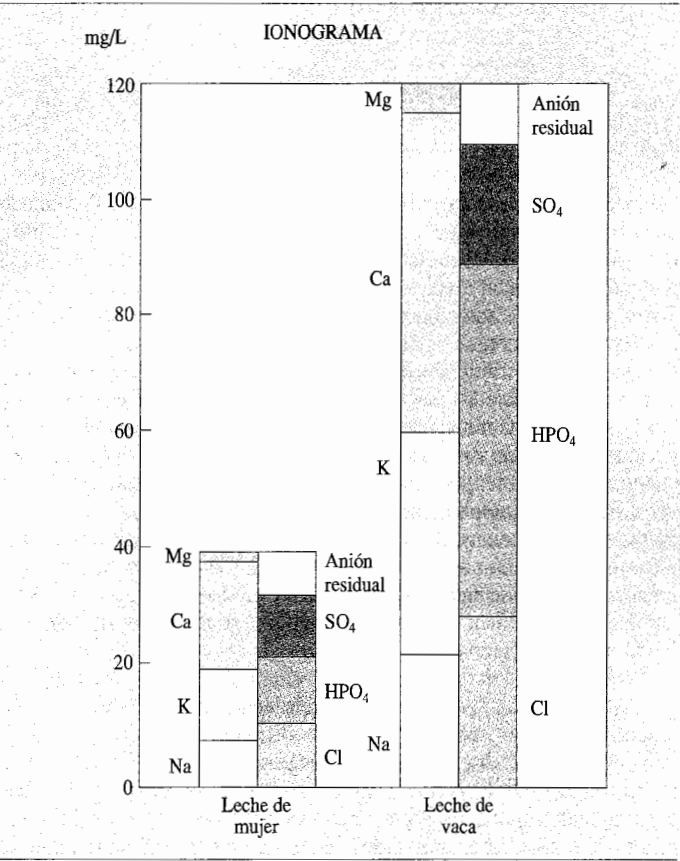


Figura 11.5.2. Ionograma de las leches de mujer y de vaca (J. Peña).

leche de vaca favorece la formación de jabones cálcicos en la luz intestinal, reduciéndose así la absorción del Ca; 2) el ácido palmítico no esterifica selectivamente el carbono 2 del glicerol, por lo que en la hidrólisis de los triglicéridos es liberado pronto y se forma palmitato cálcico, que interfiere con la absorción intestinal de este mineral; 3) la gran riqueza absoluta y relativa en fósforo en la leche de mujer, con un cociente calcio-fósforo de 2,2/1, mientras en la de vaca es de 1,3/1, lo que reduce la captación intestinal y aumenta la excreción de Ca; 4) la pobreza en lactosa en la leche de vaca reduce la absorción de Ca; y 5) existe una malabsorción de magnesio al formar jabones con los ácidos grasos, estando demostrada la asociación entre hipomagnesemia e hipocalcemia en los RN con convulsiones.

El contenido en *hierro* de la leche de vaca y de mujer es similar, pero la biodisponibilidad es mayor en la leche de mujer (porcentaje de absorción del 70%; en la de vaca, 30%), quizá por el mayor contenido en la leche de mujer en vitamina C y en lactosa y a su menor contenido en fós-

Cuadro 11.5.5. Contenido de vitaminas de la leche madura de mujer y de la leche de vaca no modificada (en µg/L)

	<i>Leche de mujer</i>	<i>Leche de vaca</i>
Vitaminas liposolubles		
A	600	350
D	0,1	0,8
E	3.500	1.400
K	2,1	35
Vitaminas hidrosolubles		
Ácido nicotínico (B ₃)	2.300	950
Ácido pantoténico (B ₅)	2.600	3.600
B ₁₂	0,1	4,5
Biotina	7,6	40
C	38.000	18.000
Folato	52	55
Piridoxina (B ₆)	13	46
Riboflavina (B ₂)	300	1.700
Tiamina (B ₁)	160	430

foro y proteínas. La alimentación con leche de vaca puede favorecer, además, la carencia de hierro al ocasionar a veces pequeñas pérdidas hemorrágicas por el tubo digestivo. El *cinc* en la leche de mujer es inferior al de la leche de vaca, pero su absorción es también mayor, lo que explica su carácter preventivo, o incluso curativo, en la acrodermatitis enteropática.

Vitaminas

La leche de vaca es más pobre en vitaminas A, E, niacina y vitamina C (Cuadro 11.5.5), su biodisponibilidad es menor y la lactancia artificial aumenta las necesidades de las mismas (la dieta rica en proteínas y ácidos grasos insaturados aumenta, respectivamente, las necesidades en vitaminas C y E). No es de extrañar que la lactancia artificial pueda favorecer la aparición de los síntomas carenciales correspondientes. Además, el calor destruye las vitaminas termolábiles, especialmente el ácido fólico.

Otras diferencias. El contenido de agua es igual al de la leche de mujer, un 87-88%, siendo la densidad entre 1.030 y 1.032. En cuanto al valor energético, la leche de vaca aporta unas 650 kcal/L y la de mujer, 700, aunque el origen de las calorías es muy distinto. Todavía las diferencias son más intensas al comparar los elementos "vivos" de la leche como enzimas (lisozima, lactoperoxidasa, ribonucleasas, fosfatasa alcalinas, etc.), hormonas (tiroideas, LH, FSH, ACTH, estrógenos, GH, factor de crecimiento epidérmico, etc.) o factores antiinfecciosos (células, anticuerpos, factores del complemento, proteína fijadora de B₁₂, etc.) presentes en la leche materna y que no existen o se destruyen en la leche de vaca. Mención aparte requiere la posible presencia en la leche de vaca de pesticidas organofluorados (insecticidas) y otros contaminantes ambientales y la presencia de gérmenes patógenos (*M. tuberculosis*, *E. sakazakii* y otros) que es necesario eliminar cuando esta leche se utiliza para la alimentación del lactante. En el lado opuesto hay que mencionar la eliminación del virus del SIDA por la leche de la mujer enferma.

MÉTODOS DE LACTANCIA ARTIFICIAL

Alimentación con leche de vaca

La leche de vaca se utiliza cada vez menos en nuestro medio para la alimentación del lactante pequeño. Su uso está limitado a medios sociales bajos, que no pueden costearse la alimentación con leches industriales. Cuando se quiere utilizar es obligado:

a) *Higienización*. La leche de vaca es un excelente medio de cultivo en el que proliferan con rapidez las más diversas bacterias; junto a las saprofitas pueden encontrarse *Staphylococcus*, *M. tuberculosis*, *Salmonellas* o *Brucellas*. Los microorganismos proceden, en parte, de la vaca y, en parte, de la contaminación producida durante los procesos de su recolección, distribución, almacenamiento y envase. La higienización tiene como objeto la eliminación de los gérmenes patógenos, siendo tolerable la presencia hasta de 25.000 agentes saprofitos por mL. Se realiza

por diversos métodos: ebullición, pasteurización o uperización. Mediante el último procedimiento quedan intactos los componentes albuminoideos más importantes. La leche pasteurizada y la uperizada no son totalmente estériles, aunque sí carentes de gérmenes patógenos. El calor, método más utilizado para la higienización de la leche, tiene efectos desfavorables: destruye las vitaminas, hormonas y enzimas termolábiles; desnatura las proteínas solubles y, especialmente, la beta-lactoglobulina, haciéndola menos soluble; reduce el valor nutritivo de las proteínas.

b) *Dilución*. Es necesaria para rebajar, fundamentalmente, la concentración de proteínas y de sales, en especial de Na, K y Cl, así como de ácidos grasos orgánicos.

c) *Suplementación*. Se hace, fundamentalmente, con HC. Se prefiere utilizar un HC de pequeña molécula (sacarosa) y otro de gran molécula (almidón). Se ha comprobado que, cuando el lactante recibe estos dos HC juntos, la utilización es mejor y, sobre todo, los procesos de fermentación en el tubo digestivo son menos intensos. La sacarosa (azúcar corriente) se agrega al 5%. El almidón se administra en los tres primeros meses de vida en forma de mucílago y en los tres siguientes, en forma de cocimiento. Al efectuarse la dilución, la concentración de grasa se reduce y teóricamente ésta debería añadirse al líquido de dilución: como consecuencia, en otro tiempo se defendió la administración de grasas, en forma de nata, crema, aceite de oliva y, más generalmente, mantequilla. Sin embargo, la grasa retrasa la digestión y favorece la aparición de trastornos nutritivos agudos. Como consecuencia de la higienización, dilución y suplementación, la leche de vaca ha sido muy modificada, pero sigue difiriendo notablemente de la leche de mujer.

A partir de los 6 meses, la tolerancia a la leche de vaca entera es mayor, pero no deja de tener inconvenientes que justifican que su introducción en la dieta del lactante se deba demorar al menos hasta los 12 meses y para algunos incluso hasta los 36. Los *inconvenientes de la introducción precoz* son: a) supone un ingreso excesivo de proteínas: los lactantes entre 6 y 12 meses alimentados con leche de vaca reciben entre un 20 y un 100% más de proteínas que los niños que reciben fórmulas para lactantes, sobrepasándose el nivel de seguridad calculado para la ingesta proteica. Ello conduce a un aumento del nitrógeno ureico en sangre y a una sobrecarga renal de solutos. b) Aumenta las pérdidas de sangre por el tubo gastrointestinal, aunque normalmente la intensidad de la pérdida de sangre disminuye a medida que aumenta la duración de la alimentación; una minoría de lactantes sufre una pérdida de sangre bastante grande. c) Posible anemia ferropénica observada en los niños al año de edad, a lo que contribuye la mayor pérdida de sangre por el tubo digestivo y la inhibición de la absorción del hierro por el contenido relativamente elevado de calcio y fósforo de la leche de vaca.

Alimentación con leche condensada y evaporada

Son otros dos métodos no utilizados ya en la mayoría de los países. La primera es una leche concentrada, homogeneizada y azucarada al 40%. La segunda es una leche concentrada, homogeneizada y no azucarada; la concentración se hace al 50% de modo que se reconstituye mezclando agua y leche en partes iguales. Han sido desplazadas por las fórmulas para lactantes.

ALIMENTACIÓN CON FÓRMULA

Es la habitual hoy día. Las "fórmulas" son productos industriales ideados para la alimentación del lactante y niño pequeño, cuyo contenido proteico procede, habitualmente, de la leche de vaca pero que puede tener otros orígenes, como la soja. Se presentan como leche "en polvo" o como leche líquida "lista para tomar". La presentación en polvo, la más utilizada en nuestro país, tiene indudables ventajas: esterilidad, fácil conservación incluso en envases abiertos, composición constante y los biberones son fáciles de preparar. La presentación "lista para tomar" ahorra el trabajo de preparar el biberón y evita los errores derivados de utilizar agua no adecuada y de hacer concentraciones erróneas, pero tiene en su contra el precio elevado y que el transporte y conservación son más difíciles. Se ha descrito en fecha reciente contaminación por la tinta de imprimir el envase. Diversos organismos internacionales han dictado recomendaciones y elaborado normativas que deben cumplirse en la

elaboración de estos productos. Los Comités de Nutrición de la AAP y de la ESPGHAN han realizado igualmente normas orientadoras, así como el Comité Científico de Alimentación de la Comisión Europea, que ha dictado una norma de obligado cumplimiento.

La *nomenclatura de las fórmulas para lactantes* ha ido variando a través del tiempo. Una de las más utilizadas distingue para la alimentación del lactante sano cuatro tipos: 1) “de inicio”, 2) “de continuación”, 3) “unitaria” y 4) “de seguimiento”.

Fórmulas de inicio

Llamadas también de comienzo y conocidas antes como “adaptadas”, se fabrican teniendo como modelo básico la leche de mujer y se consideran adecuadas a la fisiología del RN y lactante pequeño. Una vez reconstituidas, deben cubrir por sí solas todas las necesidades nutritivas del lactante desde los 0 a los 4-6 meses, aunque pueden utilizarse, complementadas con otros alimentos, hasta el año de edad. En 1977 el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) dictó la composición esencial que debe tener una fórmula para que pueda considerarse “de inicio” y posteriormente ha hecho diversas modificaciones y recomendaciones sobre la misma. Estas recomendaciones fueron recogidas por la Comisión de la UE, que las elevó a norma de obligado cumplimiento de tal forma que, desde el día 1 de junio de 1994, no pueden comercializarse en el territorio de la UE fórmulas que no las cumplan (Cuadro 11.5.6). Otro cambio introducido fue permitir el empleo del término “leche” para las fórmulas cuyo cuerpo proteico proceda exclusivamente de la leche de vaca, así como sustituir el término “de inicio” por “para lactantes”.

Valor energético. En general se recomienda un ingreso calórico de 650 kcal/día en los primeros seis meses y de 850 kcal/día en el segundo semestre. Más importante que el valor energético total es la proporción en la que los principios inmediatos contribuyen al valor energético total, y que debe ser similar al de la leche de mujer; en las fórmulas de inicio los carbohidratos aportan el 38,6%, las grasas el 55,9%, y las proteínas el 5,5%.

Proteínas. Se recomienda una concentración superior a la de la leche materna, de 1,2-1,9 g/dL, dado el menor valor nutritivo (contenido de aminoácidos esenciales) de las proteínas de leche de vaca en relación con la leche de mujer. Es necesario establecer un máximo, especialmente en los tres primeros meses, pues un aporte proteico excesivo supone una sobrecarga de solutos y de radicales ácidos para un riñón con limitada capacidad de concentración y de acidificación y una sobrecarga excesiva de aminoácidos para la capacidad de algunos sistemas enzimáticos, lo que podría favorecer la aparición de hiperaminoacidemias transitorias. Para conseguir que la relación caseína/proteínas del suero sea igual a la de la leche de mujer, 40/60, se añade suero lácteo a la fórmula, con lo que, además, el patrón de aminoácidos obtenido se parece más al de la leche de mujer, pues se disminuye así la cantidad de aminoácidos aromáticos, fenilalanina y tirosina, muy abundantes en la caseína. En las fórmulas de continuación la proporción caseína/proteínas de suero debe ser de 80/20. La seroproteína predominante es la betalactoglobulina. Sobre la suplementación con aminoácidos libres, la industria dietética se ha orientado hacia la adición de taurina, carnitina, arginina y triptófano. Un nuevo procedimiento en el fraccionamiento del suero láctico ha permitido elaborar una leche de inicio con una concentración de proteínas similar a la leche materna, con predominio de la alfa lactoalbúmina, rica en triptófano, y un perfil de aminoácidos mejorado y menor sobrecarga renal, obteniéndose una curva de crecimiento similar a la de la alimentación con leche materna.

Taurina. Interviene en la conjugación de los ácidos biliares, favoreciendo, por tanto, la absorción lipídica. Se le atribuye también una acción como neuromodulador o neurotransmisor sobre el desarrollo y composición del SNC. Su acción sobre la retina, interviniendo en la capacidad fotorreceptora, está bien documentada.

Carnitina. Su función más reconocida es facilitar el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma celular al interior de

Cuadro 11.5.6. Composición básica de las “fórmulas de iniciación” (ESPGAN) y “preparados para lactantes” (UE)

	ESPGAN		UE	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Energía (kcal/100 mL)	64,00	72,00	60,00	75,00
Proteínas g/100 kcal				
De leche de vaca modificada	1,80	2,80	1,80	3,00
De leche de vaca sin modificar	-	-	2,25	3,00
De soja o soja + leche de vaca	2,25	3,00	2,25	3,00
Lípidos				
Contenido total: g/100 kcal	4,40	6,00	3,30	6,50
Ácidos grasos poliinsaturados mg/100 kcal	500,00	1.200,00	300,00	1.200,00
Ácido láurico (% del total de lípidos)	-	-	-	15%
Ácido mirístico (% del total de lípidos)	-	-	-	15%
Hidratos de carbono				
Contenido total (g/100 kcal)	8,00	12,00	7,00	14,00
Lactosa (g/100 kcal)	-	-	3,50	-
Sacarosa (% del total de HC)	-	-	-	20%
Almidón (% del total de HC)	-	-	-	30%
Minerales				
Sodio + Cl + K (mEq/100 kcal)	-	< 7,50*	3,81*	9,50*
Sodio (mg/ 100 kcal)	-	< 40,00*	20,00	60,00
Potasio (mg/100 kcal)	-	-	60,00	145,00
Cloro (mg/100 kcal)	-	-	50,00	125,00
Calcio (mg/100 kcal)	60,00	-	50,00	-
Fósforo (mg/100 kcal)	30,00	-	25,00	90,00
Cociente Ca/P	≥ 1,20	≥ 2,00	≥ 1,20	≥ 2,00
Magnesio (mg/100 kcal)	6,00	-	5,00	15,00
Hierro (mg/100 kcal)				
Fórmulas sin suplemento de hierro	0,10	0,20	-	-
Fórmulas o preparados suplementados con hierro	≥ 1,00	-	0,50	1,50
Preparados con proteínas de soja	1,00	2,00	1,00	2,00
Cinc				
Fórmulas o preparados sin soja	0,30	-	0,50	1,50
Fórmulas o preparados con proteínas de soja	0,75	-	0,75	2,40
Cobre (µg/100 kcal)	30,00	-	20,00	80,00
Yodo (µg/100 kcal)	5,00	-	5,00	-
Manganeso (µg/100 kcal)	5,00	-	-	-
Vitaminas				
A (µg ER/100 kcal)*	75,00	150,00	60,00	180,00
D (UI/100 kcal)**	40,00	80,00	40,00*	100,00*
Ácido ascórbico (µg/100 kcal)	8,00	-	8,00	-
Tiamina (µg/100 kcal)	40,00	-	40,00	-
Riboflavina (µg/100 kcal)	60,00	-	60,00	-
Nicotinamida (µg/100 kcal)	250,00	-	250,00	-
B6 (µg/100 kcal)	35,00	-	35,00	-
Ácido fólico (µg/100 kcal)	4,00	-	4,00	-
Ácido pantoténico (µg/100 kcal)	300,00	-	300,00	-
B12 (µg/100 kcal)	0,15	-	0,10	-
K1 (µg/100 kcal)	4,00	-	4,00	-
Biotina	1,50	-	1,50	-
E (mg/g de ácidos grasos poliinsaturados)	0,90***	-	0,50	-

Los valores se refieren a productos listos para el consumo, reconstituidos según las instrucciones del fabricante.

*Valores calculados por los AA en función del peso molecular de cada elemento, para hacerlos comparables, transformando mg en mEq.

*ER: todo equivalente de retinol trans.

**Valores calculados por los autores para hacerlos comparables en forma de colecalciferol (10 µg = 400 UI).

***Valor revisado en 1991.

las mitocondrias para su oxidación, así como función antioxidante pues, en conjunción con la carnitina palmitoil-transferasa, interviene resintetizando los fosfolípidos de membrana peroxidados por la acción de radicales libres de oxígeno, efecto que es especialmente significativo en los eritrocitos, que están sometidos a un fuerte estrés oxidativo, comprobándose cómo la carnitina restablece a la normalidad el recambio de los fosfolípidos de membrana.

Otros aminoácidos. Reviste actualidad el conocimiento de que la *arginina* sirve como sustrato para la síntesis endógena de óxido nítrico, o que la adición de *triptófano* a la dieta mejora el patrón de sueño del lactante, lo que pudieran ser argumentos para enriquecer con ellos las fórmulas.

Nucleótidos. Compuestos por ácido fosfórico más un azúcar y un derivado purínico o pirimidínico, en la leche humana representan el 20% del nitrógeno no proteico, siendo los más abundantes los que incorporan citidina, adenosina o uridina, en forma de mono o difosfato (CMP, CDF, AMP, ADP, UMP, UDP). Son nutrientes esenciales para los RN y para adultos con determinadas agresiones metabólicas, mientras que en otras situaciones se pueden sintetizar *de novo*. La composición nucleotídica de la leche tiene especificidad de especie, y los ácidos nucleicos, nucleótidos y sus productos metabólicos están presentes en la leche humana en cantidades relativamente elevadas, mientras que las fórmulas basadas en leche de vaca los contienen en cantidades mínimas. La adición de nucleótidos similares a los de la leche humana a las fórmulas infantiles supone un beneficio para los lactantes con relación a la estimulación y modulación del sistema inmune, siendo especialmente dependientes al aporte exógeno de nucleótidos los linfocitos T; la modificación de la microflora intestinal, con predominio de bifidobacterias, similar a la del niño alimentado con leche humana; el desarrollo y crecimiento del intestino, por el efecto trófico que ejercen al potenciar la acción del factor de crecimiento epidérmico; la absorción de hierro, que se ve favorecida, sobre todo, por la inosina, y la regulación del metabolismo lipídico, actuando como coenzimas.

Carbohidratos. Se aconseja un contenido de 5,4-8,2 g/dL a base, preferentemente, de lactosa. Se piensa que el aporte exclusivo de lactosa durante los 4-5 primeros meses de vida es preferible a cualquier otro carbohidrato, ya que: a) es una fuente de energía de fácil biodisponibilidad; b) mejora la absorción intestinal de Ca y Mg; c) aporta galactosa, que se utiliza para la síntesis de galactolípidos cerebrales; d) se transforma en el colon por el *Lactobacillus bifidus* en ácido láctico, el cual reduce el pH intestinal y aumenta la resistencia a la infección por bacterias enteropatógenas como el *E. coli*; e) tiene menor poder edulcorante que otros carbohidratos y ello disminuye el "gusto por lo dulce" que favorecería la obesidad; y f) parece reducir la intolerancia tardía a la lactosa. En algunas fórmulas se sustituye la lactosa por polímeros de glucosa, almidón o dextrinomaltoza, que tienen una menor osmolaridad y su absorción no es dependiente de la lactasa. La sacarosa en pequeñas cantidades también puede formar parte de las fórmulas.

Un paso importante podría ser la incorporación a las fórmulas de *gangliósidos* semejantes a los de la leche humana, que favorecerían el crecimiento de flora bifidógena, al tiempo que dificultarían el crecimiento y la acción de gérmenes patógenos. Igualmente, la adición de *oligosacáridos* podría tener un efecto prebiótico aumentando la resistencia a la infección intestinal. El Comité de Nutrición de la Comunidad Europea ha autorizado la inclusión de *oligosacáridos* (oligofructosa e inulina) en las leches de inicio y de continuación hasta una dosis de 0,8 g/dL.

Grasa

Se aconseja que la concentración sea de 4,4 a 6,0 g/100 kcal, que deben aportar del 40 al 55% del contenido energético en las fórmulas de inicio y entre un 35-55% en las de continuación. Que la calidad de la grasa sea tal que la absorción media de un RN a término sea al mes de vida como mínimo del 85%. Los ácidos grasos de cadena media no deben sobrepasar el 40% de las grasas, ni siquiera en las fórmulas para prematuros, ya que no ofrecen ventajas sustanciales sobre los triglicéridos de cadena larga característicos de la leche materna. Interesa que el acidograma de la fórmula sea parecido al de la leche de mujer, y ello obliga a numerosos cambios, que se realizan, en general, reduciendo la grasa de la leche de vaca y suplementándola con grasa vegetal. Es conveniente: 1) *aumentar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados*, de modo que el contenido de la fórmula sea similar al de la leche materna, que se estima en 0,53 g/dL, lo que supone un 12,1% del total de ácidos grasos; al aumentar estos ácidos debe administrarse vitamina E para evitar su toxicidad (véase cap. 11.12); 2) *aumentar el nivel de ácidos grasos monoinsaturados*,

como el oleico, en concentraciones similares a la media de la leche de mujer, pues aumentan los niveles de HDL y tienen menos tendencia a oxidarse que los ácidos poliinsaturados; 3) *reducir el aporte de grasa saturada*, que es de difícil absorción y puede interferir la absorción de Ca; 4) *reducir el contenido de colesterol y fitosterol*; 5) *vigilar el contenido de ácido linoleico*, el cual debe aportar entre 4,5 y 10,8% del total de calorías suministradas por la fórmula; una ingesta elevada tiene reacciones adversas, como una mayor peroxidación lipídica, una síntesis defectuosa de ácido araquidónico y efectos inmunosupresores; por otra parte, la relación linoléico/linoleico debe ser próxima a la existente en la leche humana; 6) *añadir ácido α -linoléico* en cantidades similares a las que se encuentra en la leche materna, teniendo presente que la relación linoleico/ α -linoléico debe estar entre 5 y 15; y 7) sería conveniente agregar *ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga*.

En la actualidad se recomienda la *suplementación de ácido linoleico y linoléico* en todas las fórmulas infantiles, habida cuenta de su carácter esencial y que la leche de mujer los contiene en cantidades muy superiores a la de vaca, estableciéndose el límite entre 500 y 1.200 mg/100 kcal de ácido linoleico, debiendo guardar con el ácido linoléico la proporción de 10/1, similar a la media encontrada en la leche materna. Ya no se discute tampoco la *suplementación con AGPI-CL* en las fórmulas para prematuros, por la mayor inmadurez de sus sistemas enzimáticos, recomendándose cantidades similares a las encontradas en el total de ácidos grasos de la leche materna (1% de n-6 y 0,5% de n-3), manteniéndose así también el mismo cociente de 2 encontrado, tanto en la leche humana, como en el tejido cerebral. Sin embargo, en las destinadas a RN a término está aún en discusión la necesidad de su suplementación puesto que, al parecer, la capacidad del cerebro para sintetizarlos a partir de sus precursores puede estar ya suficientemente desarrollada al nacimiento. No obstante, la suplementación de AGPI-CL plantea aún desafíos técnicos, tanto para mantener un equilibrio entre n-6/n-3 como, sobre todo, para alcanzar condiciones de imitación molecular (conseguir que estos AGPI-CL estén presentes en la fracción fosfolipídica de la leche), de estabilidad frente a la posible oxidación y cambios en las características organolépticas. Por algunas de estas razones, actualmente se están ensayando otras fuentes de AGPI-CL, como la yema de huevo o las algas marinas, buscando alternativas a la inicialmente empleadas, los aceites de pescados marinos.

Tema aún en discusión es el concerniente al *colesterol*, cuya presencia es considerablemente mayor en la leche de mujer, lo que se relaciona con la imposibilidad del lactante para sintetizarlo en las primeras etapas de la vida, y con el efecto beneficioso que representaría en etapas posteriores de la vida disponer de vías bien desarrolladas para su metabolización, puesto que en los niños alimentados al pecho hay un aumento progresivo del colesterol plasmático, en comparación con los lactantes que toman leches artificiales sin colesterol y ricas en AGPI. Se ha comprobado que la ingesta baja de colesterol y elevada de ácidos grasos insaturados, modifica el patrón de lípidos sanguíneos durante el primer año de edad, pero hasta hoy ningún comité de nutrición ha recomendado su suplementación en las fórmulas artificiales.

Sales. La cantidad total debe ser reducida a niveles semejantes a los presentes en la leche materna. El *aporte de Na* ha sido muy estudiado por su posible relación con la HTA, que al parecer, sólo se desarrollaría en personas genéticamente predispuestas. La ESPGAN aconseja una concentración de 0,7 a 1,2 mEq/L, pero posiblemente la dosis máxima recomendada sea excesiva, pues no toma en cuenta el aporte de Na del agua de dilución de la fórmula y, en todo caso, no se debe reducir el contenido de Na por debajo de 0,7 mEq/L con el fin de evitar hiponatremia.

Oligoelementos. En cuanto al *hierro*, la ESPGAN aconseja una concentración en las no enriquecidas de 0,07 a 1,4 mg/dL, mientras que en las enriquecidas la concentración debe ser superior a 0,7 mg/dL. La suplementación con hierro es optativa y, en caso de que se haga, debe constar en la etiqueta. Hasta la edad de 3 meses no parece necesario este suplemento, que podría en algunos casos favorecer las infecciones gastrointestinales. La concentración de *cobre* y de *cinc* debe ser mayor en las fórmulas que en la leche humana debido a su menor biodisponibilidad. Las recomendaciones para el *calcio* son de un mínimo de 60

mg/100 kcal, y de 30 mg/100 kcal para el fósforo, con un cociente Ca/P entre 1,2 y 2. No hay que olvidar que la absorción del calcio en las fórmulas es muy variable (oscila entre un 21 y un 35%), en relación con la presencia de lactosa, de vitamina D y del aprovechamiento de las grasas.

Vitaminas. Deben contener 13 vitaminas, 4 liposolubles (A, D, K, E) y 9 hidrosolubles (C, tiamina, riboflavina, niacina, B₆, ácido fólico, B₁₂, biotina y pantoténico); de ellas se aconsejan dosis superiores a las de la leche materna.

A pesar de todas estas modificaciones la *fórmula de inicio difiere todavía de la leche de mujer*: las proteínas son heterólogas y de menor valor biológico; faltan componentes proteicos menores (inmunoglobulinas, lactoferrina, nucleótidos); las grasas son peor aprovechadas, ya que su composición es distinta y falta lipasa; no existen diversos oligosacáridos, ni ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, etc. Muchas de estas diferencias parecen hoy totalmente insalvables.

Esterilidad de las fórmulas infantiles. Las fórmulas infantiles en polvo no son estériles y pueden contener, en ocasiones, microorganismos patógenos. Las recomendaciones de la FAO establecen que el contenido máximo debe ser < 3 unidades formadoras de colonias (UFC)/G de organismos coliformes. Hoy preocupan otros microorganismos entre los que destaca *E. sakazakii*, un bacilo gramnegativo que puede originar complicaciones clínicas graves.

Fórmulas de continuación

Llamadas también “de seguimiento”, están indicadas como parte líquida de la dieta del destete para lactantes a partir del 6º mes y para la alimentación de niños de 12 a 36 meses como parte de una dieta diversificada. Se basan en que a partir de los 4-6 meses la capacidad funcional del aparato digestivo, la actividad de las enzimas del metabolismo intermediario y la función excretora renal, han alcanzado un nivel muy superior al existente en el RN y semejante al del niño mayor. Por tanto, es posible prescindir, a partir de esta época, de las fórmulas de inicio más complejas y costosas pero, antes de pasar a la leche de vaca entera, son aconsejables estas fórmulas “de continuación” que aportan los requerimientos mínimos de los nutrientes esenciales. Esto es de gran interés, tanto si esta leche es el alimento único que recibe el lactante, como si es utilizada como alimento complementario en una lactancia mixta, ya que la leche de mujer a partir de esta época empieza a ser insuficiente en algunos nutrientes. El Comité de Nutrición de la ESPGAN publicó unas recomendaciones para la composición esencial de estas fórmulas que ha revisado en 1990 y 1991, que también fueron recogidas por la UE (Cuadro 11.5.7):

Energía. Se aconseja de 60 a 80 kcal/L; antes se recomendaba mayor valor energético, pero ello puede suponer un exceso de carbohidratos.

Proteínas. No se modifica la relación proteínas del suero/caseína de la leche de vaca (80/20). Se recomiendan de 3,0-4,5 g/100 kcal (2,1-3,1 g/dL) y el valor nutricional de la proteína no debe ser inferior al 85% del valor de la caseína. Aunque este contenido puede, en algunos casos, conducir a concentraciones significativamente más elevadas de urea sérica, así como a mayores excreciones urinarias de creatinina y nitrógeno que en los lactantes alimentados con leche de mujer, no se observan diferencias en cuanto a ganancia de peso, de talla o de circunferencia craneal y en zonas donde el “Beikost” sólo contiene alimentos de bajo contenido proteico, como verduras, frutas o cereales, las fórmulas de continuación constituyen la única fuente de proteínas de alta calidad.

Carbohidratos. Se aconsejan 5,7-8,6 g/dL (8,0-12,0 g/100 kcal), y el valor máximo no debe representar más del 50% del total de energía; en cuanto a su composición, debe darse prioridad a la lactosa y a la dextrinomaltoza, de menor poder edulcorante que la sacarosa, fructosa o miel, de modo que la cantidad de estas sustancias, separadamente o en su totalidad, no debe exceder el 20% del total de hidratos de carbono.

Grasa. Se recomiendan 2,7-4,0 g/dL (4,0-6,0 g/100 kcal); es preciso un contenido graso mínimo de 2,7 g/dL, pues la mayoría de los componentes del “Beikost” tienen un bajo contenido en grasa; no existe motivo

Cuadro 11.5.7. Composición básica de las “fórmulas de continuación” (ESPGAN) y “preparados de continuación” (UE)

	ESPGAN		UE	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Energía (kcal/100 mL)	60,00*	80,00*	60,00	80,00
Proteínas g/100 kcal				
Contenido total	3,00	4,50	2,25	4,50
Lípidos				
Contenido total: g/100 kcal	4,00**	6,00**	3,30	6,50
Ácido láurico (% del contenido total de lípidos)	-	15%	-	15%
Ácido mirístico (% del contenido total de lípidos)	-	15%	-	15%
Ácido linoleico (mg/100 kcal)	500	1.200**	300	-
Hidratos de carbono				
Contenido total (g/100 kcal)	8,00	12,00	7,00	14,00
Lactosa (g/100 kcal)	De elección	De elección	1,80	-
Sacarosa, fructosa, miel (por separado o en conjunto % del contenido total de HC)	-	20%	-	20%
Minerales				
Hierro (mg/100 kcal)	1,00	1,70*	1,00	2,00
Yodo (mg/100 kcal)	5,00	-	5,00	-
Cinc				
Elaborados con leche de vaca (mg/100 kcal)	0,50	-	0,50	-
Elaborados con soja (mg/100 kcal)	0,75	-	0,75	-
Sodio (mEq/100 kcal)	1,00	3,70	***	***
Potasio (mEq/100 kcal)	2,00	5,20	***	***
Cloro (mEq/100 kcal)	1,70	4,30	***	***
Calcio (mg/100 kcal)	90,00	-	***	***
Fósforo (mg/100 kcal)	60,00	-	***	***
Magnesio (mg/100 kcal)	6,00	-	***	***
Cociente Ca/P	≥ 1,00	≥ 2,00	-	≥ 2,00
Vitaminas				
A (µg /100 kcal)	75,00	150,00	60,00	180,00
D (µg/100 kcal)	1,00	2,00	1,00	3,00
E (µg/g de ácido linoleico)	0,50	-	0,50	-
C (mg/100 kcal)	-	-	8,00	-
Para las fórmulas no basadas en leche de vaca, el contenido de vitaminas hidrosolubles no debe ser inferior a 2/3 del aceptado para la leche de vaca				

*Valores modificados en 1990.

**Valores modificados en 1991.

***Contenido similar al de la leche de vaca, rebajado en la misma proporción que se rebajan las proteínas.

metabólico que justifique la sustitución total de la grasa de leche de vaca por grasa vegetal; el contenido de ácido linoleico debe encontrarse entre 500 y 1.200 mg/100 kcal.

Minerales. Las concentraciones de Na, K, y Cl deben ser semejantes a las de la leche de mujer. La *relación Ca/P* debe oscilar entre 1 y 2, dado que el contenido en calcio de los alimentos complementarios suele ser bajo (menos de 150 mg/día), la fórmula debe proporcionar una cantidad de 400 mg/día y, por ello, el contenido en calcio debe ser de unos 800 mg/L. La suplementación con *hierro* es obligada y se debe hacer con sales ferrosas, cuya buena tolerancia es conocida; se aconseja un contenido de 1,0-1,7 mg/100 kcal; dosis más elevadas pueden interferir con la absorción intestinal del Cu y Zn; la absorción del hierro mejora con el ácido ascórbico hasta un coeficiente molar de 1 a 5, por lo que es conveniente que la fórmula contenga la cantidad suficiente de esta vitamina que permita mantener el coeficiente molar entre 5 y 10.

Vitaminas. De las liposolubles, que son las más estudiadas, se recomienda que el aporte de vitamina A sea de 50 a 100 mg/dL, de vitamina D, de 0,7 a 1,4 mg/dL y de vitamina E, un mínimo de 0,5 mg/g de ácido linoleico y en ningún caso inferior a 0,5 mg/100 kcal. Las fórmulas de continuación no deben contener, al igual que todos los alimentos desti-

nados a lactantes, antibióticos, hormonas, pesticidas u otros contaminantes. Si se usan espesantes, deben ser almidones o preparaciones de harinas. En el etiquetado de la fórmula debe constar que es para niños mayores de 4 meses.

Cualquiera que sea la composición de la alimentación complementaria, la *cantidad de fórmula administrada*, sea de continuación o de inicio, no debe ser durante el segundo semestre inferior a 500 mL/día ni tampoco superior a 900 mL/día o 250 mL/biberón.

Fórmulas unitarias

El Comité de Nutrición de la Asociación Americana de Pediatría estima que las diferencias nutricionales y su mayor costo no justifican la existencia de fórmulas “de inicio” y “de continuación”, por lo que recomienda una sola fórmula para toda la lactancia si bien, a partir de determinada edad, puede aportarse otra enriquecida con hierro para una adecuada ingesta de este mineral. La diferencia fundamental entre la propuesta americana (AAP) y la europea (ESPGHAN, UE) es que la primera aconseja una proporción de caseína/seroproteínas de 40/60, similar a la leche materna, para toda la lactancia, mientras que la segunda admite que, a partir de los 5 meses, puede aportarse una leche de continuación con una relación de 80/20 idéntica a la presente en la leche de vaca.

Leches de seguimiento

Son una buena alternativa al mayor coste económico de las fórmulas de continuación, para lactantes mayores de un año. Por su formulación tienen cierto parecido con la leche de vaca semidesnatada, pero con modificaciones que la adecuan a los requerimientos nutricionales y a las posibilidades digestivas y metabólicas del niño entre 1 y 3 años, al tiempo que corrigen los posibles déficit, especialmente de hierro y vitamínicos que el desnatado de la leche comporta. En esencia, se trata de leche de vaca modificada en el sentido de: reducir el contenido proteico, modificar el cuerpo graso mediante la sustitución de grasa láctea por vegetal, añadiendo, al mismo tiempo, ácidos grasos esenciales, reducir el contenido en sales minerales y enriquecer con hierro y vitaminas, especialmente las liposolubles. Si a la buena adecuación de su fórmula se unen detalles que psicológicamente puedan llegar a conseguir que la madre establezca cierta similitud entre esta leche y la de vaca, como son: su presentación líquida y, por lo general, en *brick*, poder adquirirla al mismo tiempo que la leche de consumo normal para el resto de la familia y, por supuesto, un precio bastante aproximado, se estaría ante una alternativa interesante a la leche de vaca entera.

En octubre de 2004, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN, publicó unas recomendaciones sobre la producción, preparación y manejo de las fórmulas infantiles en polvo, que están resumidas en el Cuadro 11.5.8.

TÉCNICA DE LA LACTANCIA ARTIFICIAL

La mayor parte de los fracasos se deben a errores de técnica: deficiente higiene y alimento mal preparado o dosificado. En las clases sociales media y alta la lactancia artificial suele hacerse correctamente y los resultados son excelentes; en cambio, en las clases sociales inferiores, con pobre economía familiar y nivel cultural bajo, los errores son frecuentes y los resultados, deficientes. Lo que sigue se refiere, fundamentalmente, a la alimentación habitual con fórmulas infantiles.

Preparación del biberón

Consiste en diluir el polvo con agua. La proporción media para efectuarla es, en general, del 14%, bastando con diluir una medida enrasada, de las que lleva el frasco, con 30 mL de agua. Debe tenerse en cuenta que la capacidad de las medidas que incorporan todas las fórmulas comercializadas no es igual (oscilan entre 4,2 y 5,0 g), para así poder mantener constante la proporción de una medida por cada 30 mL de agua, aunque varíe la composición de la fórmula, por lo que es importante advertir a la madre que utilice exclusivamente la que incorpora cada frasco. Hay que destacar que las madres suelen preparar la fórmula en polvo a mayor concentración de la recomendada, por lo que el etiquetado de las fórmulas debería incluir información sobre la nociva repercusión para la salud del lactante de un alimento hiperconcentrado.

Cuadro 11.5.8. Recomendaciones para la preparación y manipulación de fórmulas infantiles en polvo

- Se debe advertir que las fórmulas infantiles en polvo no son productos estériles, y que pueden estar contaminados con patógenos peligrosos para la salud
- Cuando sea posible y razonable, es preferible el uso de fórmulas infantiles en presentación líquida o fórmulas que hayan sobrepasado un punto efectivo en el procedimiento de descontaminación (por ejemplo, hervir el agua con la que se prepara el biberón)
- Se deben desarrollar protocolos de preparación, manipulación y uso de las fórmulas infantiles con el fin de minimizar los riesgos
- Se tiene que animar a la industria a desarrollar una amplia gama de fórmulas estériles
- Se debe exigir a la industria que reduzca la prevalencia y concentración de *E. sakazakii* tanto en el producto final como en los medios de producción
- Buscar el modo de detectar de forma más eficaz este y otros gérmenes en las fórmulas infantiles en polvo
- Promover el conocimiento más preciso de las características de *E. sakazakii* encaminado a reducir sus niveles en la fórmula ya reconstituida

Características del agua. Acerca del agua con la que se prepara el biberón interesa: a) *su contenido en minerales*. Al reconstituir la fórmula se suman la carga iónica de la leche y la del agua de consumo empleada; las recomendaciones de la ESPGHAN están basadas en la creencia de que el agua no aporta ningún nutriente; esto es en parte cierto en el norte de Europa, cuya agua proviene fundamentalmente del deshielo, pero no en España donde el agua de bebida suele ser de extracción o proviene de acuíferos salinizados. La ESPGHAN recomienda en las leches de inicio un máximo de Na de 12 mEq/L y para la suma de Na, Cl y K el límite superior es de 50 mEq/L, para ello el agua utilizada para preparar el biberón no debe contener más de 1 mEq/L de Na y la suma de los mEq/L de Na, K y Cl, debe ser inferior a 2. En diversas zonas de nuestro país es aconsejable que no se utilice el agua de consumo público y se recurra a agua embotellada, especialmente a aguas minerales naturales hipomineralizadas, ya que las aguas de consumo tienen el riesgo de favorecer la hiperelectrolitemia en el lactante y quizás la hipertensión arterial en el adulto. Por otra parte, como las fórmulas ya llevan flúor (0,5 mg/L una vez reconstituidas), el agua debe ser pobre en este mineral y no sobrepasar los 0,5 mg/L para evitar la aparición de fluorosis. b) *La presencia de nitratos*. Los nitratos tienen el riesgo de provocar metahemoglobinemia. Al transformarse en nitritos oxidan al hierro ferroso de la hemoglobina a estado férrico y el compuesto resultante, la metahemoglobina, es incapaz de enlazar con el oxígeno molecular, dando lugar a cianosis. La legislación española permite un máximo de nitratos de 50 mg/L y se recomiendan cifras inferiores a 25 mg/L. c) *La contaminación bacteriana y parasitaria*. Es aconsejable hervir el agua de los biberones, ya que, tanto el agua de consumo público como las aguas embotelladas, pueden estar contaminadas y algunos parásitos, como quistes de *Giardia lamblia* o de amebas no se alteran por la concentración de cloro utilizada para potabilizar el agua (1 mg/L). La preparación clásica consiste en batir el polvo con una pequeña parte del agua y luego mezclarlo con el resto del agua templada dentro del biberón, advirtiendo del fácil error de concentración. Por ello, muchos aconsejan poner primero todo el líquido necesario y después añadir la leche en polvo.

Higiene y conservación de los biberones. Tanto los biberones como las tetinas deben estar bien limpios; la limpieza debe hacerse mediante hervido o por inmersión en soluciones de hipoclorito al 1% durante 3 horas. En medios de buena higiene ambiental no es imprescindible la esterilización de los biberones: lavarlos bien, incluso en el lavavajillas, puede ser suficiente. No parecen existir diferencias apreciables entre los biberones de material sintético y los de vidrio. Es aconsejable preparar el biberón antes de cada toma, pero no existe gran inconveniente en preparar todos los biberones del día a la vez, si pueden guardarse en el refrigerador hasta su administración. El biberón debe darse a 37-40 °C; se ha comprobado, sin embargo, que el calentamiento no es necesario y que los lactantes toleran muy bien el biberón frío lo cual, en algunos casos disminuye la tendencia al vómito. Los biberones de la noche no deben

dejarse calentados en termo, pues la temperatura de 37-40 °C es la idónea para el crecimiento de microorganismos en el caldo de cultivo que supone la leche. Es preferible conservar agua templada en el termo y hacer la dilución en el momento oportuno.

Administración de los biberones

El biberón o mamadera (Latinoamérica) se administra cada 3-4 horas durante el día y durante la noche cuando el lactante lo solicite; en general, pasados los dos primeros meses, los niños duermen durante 6-7 horas permitiendo, así, el descanso materno. Para administrar el biberón la madre debe estar sentada, teniendo al niño semiincorporado, en la misma posición en que se da el pecho. El biberón se coloca inclinado de modo que la tetina esté siempre llena de leche. El tamaño del orificio de la tetina debe permitir que, si el biberón se coloca en posición invertida, la leche gotee sin dificultad, pero sin salir a chorro. Existen en los actuales biberones dispositivos antihipo que dificultan la ingesta de aire. Los biberones difíciles de succionar favorecen la aerofagia. La toma de alimento debe durar de 10 a 15 minutos. De cuando en cuando, durante la toma, y de nuevo al final de ella, se colocará al niño en posición vertical para favorecer el eructo. Con el aire puede expulsarse también una pequeña cantidad de alimento, sin que ello tenga significación patológica. Las interrupciones durante la toma permiten, además, la entrada de aire al biberón, evitando que la tetina pueda colapsarse y no salir leche cuando el niño succione. La administración del biberón es momento oportuno para que el lactante reciba, junto al alimento, afecto y calor humano, de gran importancia para el desarrollo somático y psíquico.

Cálculo de la ración alimenticia. Se llama ración alimenticia la cantidad y calidad de alimento que ha de ingerir el lactante para asegurar un crecimiento y desarrollo óptimos. Con el uso de fórmulas infantiles el cálculo es muy fácil y se basa en los requerimientos energéticos del lactante (unas 110 kcal/kg/día durante los primeros 5 meses, y unas 105 kcal/kg/día desde esta edad hasta el final del primer año), y en el valor energético de la fórmula utilizada (unas 650-800 kcal/L). Debe señalarse que existen diferencias individuales muy notables y que conviene guiarse, fundamentalmente, por la *autodemanda del lactante*, la *tolerancia digestiva*, la *curva de peso* y demás datos de buena nutrición, incluida la defensa frente a las infecciones.

Errores de técnica. Los más frecuentes están relacionados con: 1) *la fórmula utilizada*: las diferencias entre las distintas fórmulas infantiles del mercado son escasas y, si se emplean las indicadas para la edad del niño, los resultados son buenos. El error surge por usar leches en polvo enteras, más baratas que las modificadas, y tomarlas como si fuesen fórmulas para lactantes; o usar leches medicamentosas, por ejemplo, leches descremadas o sin lactosa, y prolongar la alimentación con ellas. Más frecuentemente, sobre todo en medios sociales bajos, se inicia la lactancia con una fórmula adecuada pero, debido a su precio, se abandona antes de tiempo y la madre, que ya ha perdido la posibilidad de lactar, administra leche de vaca entera u otros alimentos inadecuados para la edad del niño. 2) *La preparación de la fórmula*: algunas madres, en su deseo de sobrealimentar a su hijo, diluyen escasamente la fórmula y administran un alimento hiperconcentrado; el niño no puede eliminar la sobrecarga de solutos y aparece la fiebre de sed e incluso graves deshidrataciones hipertónicas. Otras veces se trata del error inverso: la dilución es excesiva y el niño, que no puede aumentar indefinidamente el volumen de su ingesta, cae en malnutrición. 3) *La cantidad administrada*: es frecuente la sobrealimentación, en cuanto la madre pretende que el lactante tome hasta la última gota del biberón que ha preparado. Más rara es la subalimentación, ya que el niño sabe expresar muy bien cuando tiene hambre y la madre acaba dando el alimento que reclama. 4) *La higiene del biberón*: la suciedad, a veces con restos de la toma anterior, es fuente de infección. 5) *El tamaño de los orificios de la tetina*: una tetina con orificios muy grandes favorece el atragantamiento, la aspiración y, posiblemente, la sobrealimentación; si los orificios son, por el contrario, pequeños, obligan a una succión vigorosa, causa posible de aerofagia y subalimentación. 6) *La forma de administrar el biberón*: el lactante en decúbito supino deglute mal el alimento y son fáciles las regurgitaciones, e incluso la aspiración; el niño no debe dormirse con el biberón en

la boca; por una parte, existe riesgo de aspiración y, por otra, la permanencia prolongada de alimento en la boca altera la dentición (caries). La administración del biberón no debe hacerse de forma fría, sino que el lactante debe recibir el *aporte afectivo*, tan necesario para su normal desarrollo psíquico, como es bien sabido.

Control de la lactancia. Constituye uno de los objetivos principales del examen periódico del lactante sano, junto con la educación sanitaria en puericultura, práctica de inmunizaciones, profilaxis vitamínica y vigilancia del crecimiento y desarrollo. En términos generales, interesaría controlar todos los puntos básicos para la exploración del estado nutricional del lactante pero, en la práctica, son suficientes los siguientes datos: a) *Interrogatorio sobre la técnica de alimentación*: número de tomas, intervalos, aceptación, apetito, preparación de la fórmula, en caso necesario, inspección del biberón y forma de darlo (en la lactancia natural, observación de las mamas). b) *Anamnesis sobre la tolerancia digestiva*: aparición de vómitos y características de las deposiciones, con posible inspección de las mismas, dando, en general, menos valor a su aspecto que a la curva de peso. c) *Exploración del estado nutricional*: peso (aumento medio de 25 a 40 g diarios), talla, perímetros, panículo, turgencia de tejidos blandos, tono muscular, estado de fontanela, dentición, posibles síntomas de carencias específicas. d) *Comprobación de la situación inmunitaria*: las infecciones repetidas señalan un estado nutricional deficiente. Interesa descartar posibles focos infecciosos y otras causas de inmunidad deficiente. e) *Exploración del desarrollo psicomotor*: psiquismo, alegría normal, sueño, etapas sucesivas de las funciones psíquicas y estáticas.

LACTANCIA MIXTA

Consiste en la combinación de lactancias natural y artificial. El lactante recibe, junto a la secreción láctea de la madre, leche de un mamífero o, más a menudo, una fórmula.

Indicaciones. La principal es la hipogalactia, tanto si es primaria (hipogalactia idiopática), como si es secundaria a diferentes afecciones locales (grietas del pezón, mastitis) o generales (infecciones, psicosis) de la madre. También está impuesta por razones sociales, cuando las madres trabajan fuera de casa y no reciben facilidades para administrar todas las tetadas. En algunas afecciones del lactante con vómitos, se puede considerar esta modalidad de lactancia. Asimismo, en la fase inicial del destete para abandonar progresivamente el pecho.

Método. El mejor alimento es la fórmula infantil adecuada a la edad del niño. Este suplemento puede administrarse según los siguientes métodos: 1) *Método alternante*. En una toma el lactante recibe el pecho y, en la siguiente, el biberón, y así sucesivamente. Tiene el inconveniente de que el niño estimula poco el pecho y si se trata de una hipogalactia acabará en agalactia al poco tiempo. 2) *Método coincidente*. En cada toma el niño recibe pecho y biberón: se recomienda que primero mame y después reciba el suplemento. A ser posible, es el método de elección. 3) *Método intercalado*. Consiste en hacer una especie de bocadillo: primero el pecho, luego el suplemento y, posteriormente, se vuelve a dar el pecho. 4) *Método esporádico*. Se conoce en puericultura como "biberón de entrenamiento", "biberón pedagógico" o "biberón del cine". Consiste en administrar un biberón a las horas en que, por obligaciones maternas, no es posible dar de mamar. Como ventajas dudosas se aducen el descanso materno y el progresivo acostumbamiento a la alimentación artificial. En caso de gran producción láctea con molestias locales, es conveniente el vaciamiento de las mamas. La elección del método es importante y básicamente puede seguirse el criterio de elegir el coincidente cuando se pretenda preservar la lactancia materna (ante hipogalactias, por ejemplo) y el alternante cuando se desee favorecer su retirada (ante el destete).

Inconvenientes. Los principales son: 1) *favorecer la agalactia*: la lactancia mixta se convierte pronto en lactancia artificial (el "biberón es la tumba del pecho materno"), ya que disminuyen los estímulos que mantienen la producción de leche. 2) *Dificultad para establecer la cantidad necesaria de suplemento*: aun recurriendo al peso de las tetadas, es

realmente difícil, por lo cual conviene vigilar continuamente, ya que la mejor manera de calcular la ración alimenticia en estos casos es observar el comportamiento del niño; mientras el lactante tome el alimento con apetito y no tenga vómitos ni diarrea, se puede aumentar poco a poco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Bowman BA, Russell RM. Present knowledge in nutrition. 8ª ed. Washington: International Life Sciences Institute Press, 2001. p. 416.
- Bueno M, Sarria A, Pérez González J. Nutrición en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 139.
- Creer FR, Shannon MW. Committee on Nutrition. AAP. Metahemoglobinemia del lactante: papel de los nitratos dietéticos en los alimentos y el agua. *Pediatrics* (Ed. esp) 2005; 60: 1812-4.
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Kozlek B, Michaelsen KF, Puntis JWL et al. Preparation and handling of powdered infant formula: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 320-2.
- Freeman V, Vanthof M, Haschke F et al. Pattern of milk and food intake in infants from birth to age 36 months: The European Growth Study. *JPGN* 2000; 31: 576-85.
- Joint FAO/WHO Workshop on Enterobacter sakazakii and other microorganisms in powdered infant formula. Ginebra: OMS, 2004.
- Kleinman RE. Pediatric Nutrition Handbook. 5ª ed. Elk Grove Village: AAP, 2004. p. 103.
- Molina Font JA, Valenzuela A. Lactancia artificial y mixta. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 596 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Molina Font JA, Valenzuela A. Lactancia artificial y mixta. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 300.
- Riihã NCR, Rubaltelli FF. Infant Formula. Nestlé Nutrition Workshop Series. Filadelfia: Williams, Wilkins, Lippincott, 2002. p. 111.
- Tojo R. Tratado de Nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 399.
- Vega Franco L. Una década de experiencias en la investigación de probióticos y prebióticos, y su aplicación en medicina. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 107-8.

11.6 Alimentación complementaria del lactante

J. del Pozo-Machuca

Alimentación complementaria (AC) del lactante es la introducción de cualquier alimento no lácteo sólido, semisólido o líquido, dado diariamente, de forma regular y continuada, y en cantidad significativa, sustituyendo en parte a la leche que esté tomando sea en lactancia materna o de fórmula adaptada, en lactancia artificial o mixta. Se han utilizado distintas denominaciones para esta transición en la alimentación del lactante como *solid foods*, *weaning*, *a-cotés* y *beikost*, siendo este último término, vocablo alemán introducido por Fomon, el más aceptado internacionalmente y que significa “alimento más allá de” o, literalmente, “alimento adicional”.

El vocablo “destete” se utiliza a veces como sinónimo de alimentación complementaria o *beikost*, hasta tal extremo de que en muchas publicaciones, en el capítulo dedicado a la alimentación del lactante en el primer año de la vida, suelen aparecer como título general los términos de “alimentación complementaria, *beikost* o destete”. No se puede olvidar que la leche materna cubre todas las necesidades nutricionales del lactante adaptándose a sus capacidades, digestivas y metabólicas, durante el primer año de la vida. No obstante, a partir de los seis meses edad, es probable que, tanto la leche materna, como la de fórmula en la lactancia artificial, no puedan cubrir las necesidades en micronutrientes (hierro, cinc), bien sea por falta de capacidad del estómago del propio lactante, o por falta de volumen suficiente de producción láctea de la madre. Por ello se acepta que, al hablar de período de destete, se refiere al período de tiempo que transcurre desde la introducción del primer alimento no lácteo, alrededor de los 6 meses, en la lactancia natural, y los 4 a 6 meses en la lactancia artificial, hasta llegar a la *dieta de adulto modificada* o alimentación familiar, sin que ello signifique, necesariamente, la retirada del pecho materno, ya que la leche debe seguir siendo su fuente primordial de nutrientes durante el primer año de la vida, sin que exista consenso en relación con el momento idóneo para el destete propiamente dicho. Hay evidencias científicas de que la lactancia materna (véase cap. 11.4) evita factores de riesgo inmediatos y generadores de patologías cró-

nicas, en edades posteriores de la vida (diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular) pero, si es excesivamente prolongada, puede dar lugar a alteraciones como demasiada dependencia afectiva con la madre, frenando probablemente el desarrollo progresivo natural psicológico y favoreciendo trastornos de conducta y de relación interpersonal. No se trata, pues, de un cambio brusco con supresión de la leche, materna o de fórmula, sino un paso lento y progresivo de adaptación a nuevos alimentos. Para ello se tendrán en cuenta los aspectos nutricionales, situación o estadio del desarrollo estructural y funcional del tracto gastrointestinal y del riñón, y aspectos neurocomportamentales e inmunológicos.

Evolución. En los siglos XVIII y XIX, y principios del siglo XX, la lactancia materna se prolongaba hasta los dos o tres años, pero era complementada con papilla, gachilla, sopas o panada. No obstante, hasta el siglo XIX, es escasa la información que existe sobre la edad de la introducción del *beikost*. En los siglos XVI y XVII se mencionan como alimentos infantiles el caldo de pollo y la carne picada o premasticada. La edad recomendada para el inicio de la alimentación complementaria ha fluctuado de forma extraordinaria en la historia reciente. En la primera mitad del siglo pasado existía la tendencia a introducir el *beikost* a edades cada vez más tempranas, incluso a comienzos de la segunda mitad del siglo XX, hacia los años 1960 a 1980, al 70% de los lactantes se les daba el *beikost* antes de la edad ahora recomendada de los 4 a 6 meses. Y en Estados Unidos, al comienzo de la segunda mitad del siglo XX, el 66% de los pediatras aconsejaban complementos sólidos antes de los dos meses de edad. Posteriormente, durante la década de 1990, fue retrasándose progresivamente el inicio de la alimentación complementaria, fundamentalmente en los lactantes alimentados al pecho, aunque basándose generalmente en prácticas empíricas. Incluso en la actualidad el inicio de la alimentación complementaria es muy controvertido. No se puede ser dogmático, porque no existen bases científicas lo suficientemente sólidas, ni se pueden establecer normas rígidas sobre el porqué, cómo y cuándo deben introducirse los distintos nutrientes. Se ha contrastado que existe una clara relación entre la lactancia artificial, con fórmulas adaptadas, y la introducción precoz de la AC, tal vez por la fácil disponibilidad de alimentos, la presión de los avances tecnológicos y los cambios socio-culturales. Sin embargo, se debe insistir en que una incorrecta o precoz introducción de la AC puede favorecer la aparición de vicios nutricionales, generadores de patologías crónicas en el adulto (Cuadro 11.6.1).

CONDICIONANTES DE LA INTRODUCCIÓN DEL BEIKOST

Como se advirtió, interesa revisar los aspectos nutricionales, el desarrollo estructural y funcional (tracto gastrointestinal, riñón) y los condicionantes inmunológicos y los neurocomportamentales.

Cuadro 11.6.1. Desventajas de la introducción precoz de la alimentación complementaria

Actividad competitiva con la lactancia materna
Riesgo de hipersensibilidad y alergia alimentaria
Introducción precoz de gluten enmascarado
Efectos adversos de aditivos, nitritos, etc.
Falta de control de la ingesta
Riesgo de sobrealimentación
Tendencia a vómitos y diarrea
Accidentes por falta de coordinación oral motora
Situaciones carenciales por déficit de absorción
Sobrecarga renal de solutos
Aumento del riesgo de infecciones
Síndrome dental del biberón
Desarrollo del hábito por el azúcar y sal en el futuro

Aspectos nutricionales

Son, sin duda, los más importantes a la hora de decidir la introducción de un complemento, en el lactante al pecho o con fórmula. Las necesidades energéticas básicas del lactante, doble que las del adulto, son de 50 kcal/kg/día y se utilizan en la función renal, latido cardíaco, digestión, acción dinámica específica, etc., así como en los requerimientos del crecimiento, tanto en las necesidades plásticas requeridas para la formación de los nuevos tejidos, como la energía consumida en dicha función (véase caps. 11.1 y 11.2). Durante los primeros 5-6 meses de la vida todo es más fácil porque, en la lactancia materna, los diversos nutrientes de la leche de la madre están normalmente equilibrados. En la lactancia artificial, también figuran los nutrientes en un equilibrio adecuado en las distintas fórmulas.

Cuando se inicia la introducción del *beikost* suelen aparecer problemas, dudas y alguna controversia, ya que no es fácil determinar cuáles son los requerimientos calóricos, en las distintas edades, aunque éstas, proporcionalmente, van disminuyendo a partir del segundo trimestre, época de la vida en la que se estima preferible una diversificación de nutrientes para que no se produzcan situaciones carenciales. Las necesidades van a estar determinadas, individualmente, por la termogénesis, la velocidad de crecimiento, el tamaño corporal, la actividad física, sexo, temperatura ambiente, etc. (véase cap. 11.2). Desde el principio se debe equilibrar la dieta y favorecer una adecuada educación nutricional, para evitar la obesidad o los malos hábitos en general, potencialmente generadores de patologías crónicas en edades posteriores de la vida. Influyen también en el inicio de la AC los factores geográficos, el contexto cultural, social y económico, como la facilidad de adquisición de alimentos y el coste de los mismos; la palatabilidad de los diversos alimentos y la aceptación por parte del niño, así como la calidad nutricional y constitución de los alimentos.

Como es sabido, la nutrición hay que considerarla como un sistema dinámico en el que intervienen el ambiente, el agente, el huésped y los requerimientos. En cuanto al *ambiente*, la elección para la utilización de los alimentos está influida por las provisiones disponibles, el conocimiento de las tablas alimenticias, el procesamiento culinario y preparación, higiene, nivel cultural, educación sanitaria y factores socioeconómicos. Los *nutrientes* son la porción asimilable y nutritiva de los alimentos y se clasifican en caloricoproteicos o energéticos y esenciales. Los primeros los necesita el organismo para cubrir sus necesidades calóricas y plásticas. Son proporcionados por los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Los esenciales: vitaminas, aminoácidos, minerales y ácidos grasos, no pueden sintetizarse en el organismo y tienen que ser tomados del exterior para mantener su normalidad estructural y funcional y para intervenir en reacciones metabólicas que posibilitan la vida y el crecimiento. La porción no asimilable tiene también la misión importante de formar el bolo fecal y actuar como prebiótico en el intestino, facilitando la proliferación de la flora intestinal y el equilibrio ecológico en el tubo digestivo. Se tendrá también en cuenta al *huésped*, por lo que la transformación de los nutrientes, para convertirse en materiales útiles, va a depender de la anatomía y de la normalidad funcional del aparato digestivo y demás

sistemas orgánicos, así como del metabolismo celular encargado de la síntesis de materiales para la utilización energética y la estructuración de los tejidos.

Teniendo en cuenta el recuerdo previo, interesaría conocer cuáles son las necesidades energéticas, lo que es fácil cuando se toma como patrón la leche materna. Según la OMS, la AAP y la ESPGAN, estas necesidades se estiman adecuadas si cubren los requerimientos de los niños sanos. Para más datos véase el capítulo 11.2. Existen varios métodos para su posible valoración, advirtiendo que los parámetros bioquímicos no indican claramente un determinado estado nutricional. El índice de crecimiento ponderal en el lactante puede ser un parámetro de fácil utilización. La velocidad de crecimiento es una variable importante que modula los requerimientos nutricionales en el niño por lo que, de acuerdo con este concepto fisiopatológico, tanto para el cálculo de los requerimientos medios, como para la recomendación de los distintos nutrientes, se ha de tener en cuenta la edad.

Desarrollo estructural y funcional

Para fundamentar el cuándo de la introducción de la AC se tendrán en cuenta los aspectos del *desarrollo estructural y funcional del aparato digestivo* (véase cap. 15.1). La capacidad del estómago de RN, por ejemplo, oscila, aproximadamente, entre 10 y 20 mL, siendo al año su capacidad de unos 200 a 300 mL. La primera actividad motora que influye en el proceso de la alimentación es la masticación para reducir el tamaño del alimento que se ha de ingerir, a la vez que su mezcla con la saliva, favorece el inicio de la digestión y facilita, a su vez, la deglución. La masticación requiere un aprendizaje complejo, mientras la succión se puede considerar como un reflejo en el RN. La masticación se consigue a una determinada edad, pudiéndose generar problemas tanto con la introducción precoz, como tardía, de los alimentos sólidos: “*mamar es un reflejo, masticar un aprendizaje*”. En cuanto al vaciamiento gástrico, se han de tener en cuenta: el tamaño de las partículas de los alimentos, siendo mayores las de los alimentos sólidos; la amplitud de la apertura pilórica, así como la diferencia de presiones gástrica y duodenal, estando condicionado por la densidad calórica de los propios alimentos.

Existe un patrón peristáltico regulado por mecanismos de tipo nervioso y humoral dependiendo de receptores situados en el intestino delgado, duodeno y yeyuno, que responden a estímulos propiciados por la acidez, la presión osmótica o el tipo de nutriente. Durante el período de ayuno se instaura un *movimiento peristáltico periódico* constituyendo los complejos migratorios motores (CMM), consistente en una actividad motora periódica, probablemente regulada por mecanismos de tipo humoral, aunque generalmente se acepta que la *motilina* interviene en el inicio de estos CMM. Tras la ingestión de alimentos se inicia un *patrón continuo postprandial*, consistente en movimientos de segmentación con contracciones rítmicas y continuas, que hacen progresar el contenido de la luz intestinal, favoreciendo la mezcla con las secreciones digestivas del propio intestino y la absorción de los nutrientes por el epitelio absorbente de la mucosa. Estos movimientos están regulados también por otros moduladores como la gastrina y colecistocinina, además de la motilina. Progresivamente va aumentando la secreción de ácidos biliares y del jugo pancreático; si bien la actividad de la tripsina está limitada aún en el comienzo del segundo semestre, existe una alta capacidad de proteólisis para la caseína aunque menor para la α -lactoalbúmina y menor aún para la β -lactoglobulina, mientras que la actividad de lactasa es máxima desde el nacimiento permitiendo, probablemente, la hidrólisis de unos 60 g de lactosa al día. No obstante, pasan al colon importantes cantidades de lactosa que, tras la fermentación colónica de este HC, se producen ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato, butirato y gases que se absorben con rapidez y sirven de base energética para la motilidad y renovación de las células epiteliales del propio epitelio del intestino.

Influencia de la maduración renal

Como se expone en otras partes de la obra (véase cap. 20.1), los parámetros de función renal en el RN y lactante son inferiores a los de los niños mayores, pero no existe en realidad una inmadurez propiamente dicha porque se trata de una limitación cuantitativa, acorde con la edad, con capacidad para mantener una adecuada homeostasis y permitir una

tolerancia nutricional dentro de los límites correctos. En el segundo semestre las limitaciones de los primeros meses están prácticamente superadas. No obstante, durante la introducción de la AC, ha de evitarse la sobrecarga de solutos, como el sodio, y el déficit o sobrecarga de agua, por la limitación de la excreción y reabsorción tubular. En el período de lactancia en el que se produce un rápido crecimiento, la osteogénesis libera hidrogeniones con un aumento de la carga ácida y, si a ello se suma la acidez producida por la dieta de la AC, se aumenta la necesidad de excreción por parte del riñón, lo que podría favorecer una acidosis metabólica.

INMUNIDAD Y ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

A la hora de introducir la AC se recordará igualmente que, desde el nacimiento y los primeros meses de la vida, el sistema de la *inmunidad intestinal* está poco desarrollado y, al disminuir de forma significativa o suprimir en este período de transición, el aporte de leche materna, descienden los factores específicos protectores del intestino, lo que permite una mayor permeabilidad para el paso de macromoléculas y proteínas heterólogas, con el aumento consiguiente de sensibilización y alergia alimentaria. En edades posteriores, hay más posibilidades de sensibilización a través de neoalergenos por vía respiratoria. Es sabido que, para impedir la penetración de alérgenos a través de la mucosa intestinal, existen mecanismos de defensa no inmunológicos e inmunológicos. Entre los *componentes no inmunológicos*, en la barrera intestinal juega un importante papel la proteólisis gástrica y pancreática, la integridad de la mucosa intestinal, el peristaltismo intestinal, la saliva, la acidez gástrica y la flora intestinal. Todos ellos contribuyen a la degradación de los antígenos determinando la amplitud de transporte de los macrófagos. En el lactante pequeño la flora intestinal varía entre los alimentados al pecho materno o con lactancia artificial. Entre los primeros hay un predominio casi absoluto de la flora constituida por bifidobacterias, mientras que en los que siguen una lactancia de fórmula apenas si llega esta colonización al 30-40%. Al introducir la AC se produce un aumento de colonización en la que predominan *E. coli*, *Clostridium* y enterococo, alcanzándose una flora similar a la del adulto entre el primero y segundo año de vida. Entre los *factores inmunológicos* destaca el papel del tejido linfático del intestino y la síntesis y liberación de moco por las células caliciformes, por la estimulación de complejos antígeno-anticuerpo formados en la luz intestinal, sirviendo de barrera defensiva al impedir la fijación de bacterias y antígenos por medio de receptores-inhibidores.

ASPECTOS NEUROCOMPORTAMENTALES

Debe considerarse igualmente la situación del estado de desarrollo psicomotor, valorando los hitos alcanzados en los aspectos neurocomportamentales en relación con la alimentación. Mamar, succionando y deglutiendo, es un reflejo existente desde el nacimiento en circunstancias normales pero, para poder aceptar adecuadamente la AC, se ha de adquirir un *desarrollo psicomotor suficiente* como el inicio de la sedestación, capacidad de comunicación, tono muscular del cuello adecuado para sostener la cabeza, iniciando movimientos de aceptación o rechazo. A partir de los cuatro meses va desapareciendo el *reflejo de extrusión*, que consiste en el adelantamiento de la lengua a los primeros contactos con la cuchara, lo que es interpretado por las madres como un rechazo del alimento. Simultáneamente se consigue el acanalamiento de la lengua posibilitando así el traslado hacia atrás de los alimentos para facilitar su deglución. Más tarde, alrededor de los seis meses, se comienza el aprendizaje de la masticación con movimientos rítmicos de la mandíbula. Esto permite, aún en ausencia de dentición, la trituración de porciones de alimentos blandos, semisólidos o parcialmente molidos, y su posterior deglución siempre en pequeñas cantidades ya que, si la cantidad es muy voluminosa, la mantienen en la boca sin masticar o la escupen, cuando no se atragantan.

Con el progresivo desarrollo psicomotor normal se van alcanzando nuevos hitos que el lactante aprovecha para actuar de forma activa en el momento de la alimentación. Aprieta los labios para vaciar el conte-

Cuadro 11.6.2. Recuerdo de los principales hitos del desarrollo psicomotor relacionados con la alimentación del lactante

Edad (meses)	Logros
0-4	- Reflejo de búsqueda - Succión y deglución - Movimientos de extensión de la lengua
4-5	- Capacidad de tragar alimentos semisólidos depositados en la parte anterior de la boca - Desaparece el reflejo de extrusión - Es capaz de beber en un vaso con ayuda
4-6	- Control muscular labial para cerrar la boca - Movimientos de la lengua hacia atrás y adelante - Movimientos hacia dentro del labio inferior cuando se retira la cuchara
5-7	- Movimientos mandibulares arriba y abajo - Masticación - Control del impulso de succión - Rechazo del alimento retirando la cabeza - Aparición de los primeros dientes
6	- Inicio de la sedestación - Capacidad de mantener el tono cefálico y del tronco - Expresa deseo de alimentarse abriendo la boca e inclinándose hacia delante - Muestra desinterés o saciedad inclinándose hacia atrás y gira la cabeza alejándose del alimento y cerrando la boca
6-8	- Habilidad de asir y dirigir los alimentos con la mano a la boca - Capacidad de sentarse con ayuda - Diferenciación de sabores
8-10	- Coordinación mano-boca - Comprende el concepto y uso de la cuchara - Tiene control para beber en vaso - Sujeta la comida con los dedos - Habilidad para tragar trozos de alimento
9-12	- Capacidad de pinzar y agarrar los alimentos - Movimientos masticatorios rotatorios - Capacidad de llevar alimentos a la boca e intentar comer por sí mismo
18	Juega con el alimento y expresa su deseo de comer o de saciedad

nido de la cuchara, entre el sexto y octavo mes pretende coger los alimentos con las manos y llevárselos a la boca; fácilmente empieza a sujetar un vaso para llevarlo a la boca. A partir del octavo o noveno mes, con la adquisición de la pinza se va perfeccionando la participación en el acto de la alimentación, adquiriendo una mayor destreza en el manejo de los objetos y un perfeccionamiento en las habilidades que rodean el acto de la alimentación, siendo esta edad muy propicia para la adquisición de hábitos nutricionales correctos (Cuadro 11.6.2.).

Durante todo el proceso de la alimentación se produce una gran estimulación sensorial que hay que aprovechar para la adquisición también de hábitos formativos deseables, ya que se favorece una intensa transmisión de vivencias, entre padres e hijos, que pueden dar lugar a la adquisición de normas sociales preestablecidas en el ambiente social en el que se desarrolla. Basado en todo lo anteriormente expuesto, la AAP y la ESPGAN recomendaron la introducción del *beikost* a los 4-6 meses de edad, siendo aconsejable que sobre los seis meses el 20% de la energía total diaria aportada proceda de la AC y que sobre los 10 meses de vida alcance al 50% del aporte energético total.

CRONOLOGÍA Y COMPOSICIÓN

Interesan unos comentarios y recomendaciones sobre los distintos alimentos que, de acuerdo con los conocimientos actuales, se pueden recomendar en la *alimentación durante el primer año de la vida*. No existen bases científicas sólidas para recomendar si se comienza por las harinas o por la fruta, aunque sí existe unanimidad en que, siguiendo además las normas del Comité de Nutrición de la ESPGAN, los nuevos alimen-

tos deben introducirse de forma individualizada, progresiva y sosegada, y por la misma persona que le venía ofreciendo la alimentación láctea. Existe una tendencia generalizada a comenzar por las harinas, aunque en los lactantes, con sobrepeso, podría iniciarse por la fruta.

Cereales

Las primeras *papillas de cereales* deben introducirse poco a poco, en cantidades crecientes, de forma progresiva, y ofrecerse con cucharilla, no en el biberón. Si escupe la cuchara al principio debe distinguirse si se trata de un rechazo o que aún no ha desaparecido el reflejo de extrusión. Estas papillas proporcionan proteínas, minerales, elementos traza, vitaminas, ácidos grasos esenciales y, principalmente, colaboran al equilibrio energético total, como consecuencia del alto contenido en hidratos de carbono (80 kcal/100 g). Al tener estas harinas un mayor valor energético, son ricas en almidón, polisacárido cuya hidrólisis libera dextrinosa, maltosa y glucosa y, por su valor osmótico más alto, favorecen el vaciamiento gástrico y tienen una absorción más lenta de modo que se mantiene más constante la glucemia y, por consiguiente, se consigue un mayor espaciamiento entre las tomas. Suelen ser muy bien aceptadas por los lactantes, pero realmente se trata de un alimento desequilibrado, por lo que su oferta en exceso puede condicionar obesidad. Tanto en las papillas de un solo cereal, como la mayoría con mezcla de varios, el contenido proteico es escaso, incluido el gluten, y de valor biológico bajo, a excepción de la soja; por el contrario, tienen una proporción relativamente alta de ácidos grasos esenciales y de algunas vitaminas (tiamina), fundamentalmente cuando proceden de la molienda del grano entero con germen y cáscara, pero la relación Ca/P es muy baja, unida a que el ácido fítico puede actuar como quelante inhibidor de la absorción de oligoelementos y de minerales (Fe, Ca, Zn, Cu y Mg). Las papillas comercializadas tienen dos formas de preparación, unas con calor (dextrinadas) y otras por enzimas (malteadas) con lo que se facilita su preparación y digestión. Se calcula que para constituir una papilla espesa, para dar con cucharilla, se necesitan alrededor de 7 a 8 g de almidón por cada 100 mL de leche. La ESPGAN limita la cantidad máxima de sacarosa adicionada a las papillas no lacteadas en 7,5 g por 100 kcal y 5 g por 100 kcal en las lacteadas.

La *adición de hierro a los cereales* no significa un buen aporte del mismo, dependiendo su biodisponibilidad del hierro suplementado. La utilización de pirofosfato y ortofosfato para evitar problemas de enranciamiento y cambio de color disminuye la biodisponibilidad por lo que, para aumentarla, se recurre al enriquecimiento con hierro elemental reducido con hidrógeno, hemoglobina y vitamina C, aunque algunos componentes de la dieta (fosfatos, fitatos, fibra) dificultan su absorción.

Las *primeras papillas de harina* están constituidas por uno o más cereales sin gluten (arroz, maíz, soja, tapioca, mijo) y las utilizadas más adelante por mezcla de varios cereales con gluten, en especial el trigo. Estas últimas contienen una proteína, la gliadina, que se encuentra en el germen de determinados cereales como el trigo, centeno, cebada y avena, cuya intolerancia provoca la enfermedad celiaca. Por ello, no deben introducirse antes del sexto mes de vida. Tampoco se aconseja demorar su introducción más allá de los 7-8 meses porque las manifestaciones de la enfermedad celiaca pueden ser atípicas dificultando su diagnóstico.

Existen *papillas lacteadas*, con distintas concentraciones de leche, para reconstruir con agua. Son menos recomendables, por la escasa proporción de leche, pudiéndose utilizar sólo las que adapten su contenido en proteínas y grasas lácteas a las necesidades del lactante. Tampoco son recomendables los cereales con adición de frutas o verduras y, en cuanto a la miel, hay que tener en cuenta que es hipercalórica y que, muy eventualmente, puede estar contaminada con esporas del *Clostridium botulinum* y producir botulismo en el lactante.

Frutas

Las papillas de frutas, que se introducen entre el 4º y 6º meses de vida (por término medio el 5º), ricas en agua y vitaminas, fundamentalmente vitamina C condicionan, asimismo, un gran aporte de fibra, que facilita el tránsito intestinal y la proliferación de la flora saprofita favoreciendo el equilibrio ecológico del colon. Aportan también HC, glucosa, fructosa y, fundamentalmente, sacarosa. Se puede iniciar su consumo durante unos días en forma de zumo o jugo y seguir luego con el puré de manzana, plá-

tano (banana) y pera. Deben estar bien maduras para facilitar su digestión. En ocasiones pueden darse cocidas, compensando la pérdida de vitaminas al añadir zumo de fruta fresca natural, principalmente de cítricos.

Es conveniente ofrecer una amplia *variedad de frutas* para favorecer el aprendizaje alimentario, aunque se deben evitar al principio las potencialmente alergénicas como fresa, fresón, frambuesa, moras, melocotón y kiwis. No es recomendable añadir azúcar, leche, galletas, cereales ni leche condensada, entre otras razones porque, al enmascarar sus sabores (acidez), aceptarán con más dificultad la fruta natural cuando tengan autonomía, así como tampoco debería utilizarse el biberón para evitar el "síndrome del biberón", que produce tendencia al hábito de consumo de líquidos azucarados y favorece la caries de los dientes caducos, incisivos y caninos, superiores. Los zumos en exceso pueden disminuir el apetito y favorecer la diarrea (véase cap. 15.23). Las *frutas homogeneizadas* sólo deben utilizarse ocasionalmente, y siempre que ya hayan aceptado la fruta natural porque, con la adición de azúcares y otros HC, queda modificado el sabor genuino de la fruta condicionando su posterior rechazo, y aumentan la densidad energética favoreciendo la obesidad. Se constata que el consumo de frutas en la población infanto-juvenil es escaso en nuestra sociedad actual, por lo que el pediatra debe fomentarlo desde el principio, reiterando la oferta, con lo que puede estimularse la aceptación.

Verduras y hortalizas

Constituidas fundamentalmente por agua, vitaminas, fibra y minerales, se hace indispensable su introducción a partir del segundo semestre porque, en esa edad, el lactante necesita un mayor aporte de minerales y aminoácidos. Se utilizan verduras variadas en forma de purés, ya que con la leche, la fruta y los cereales, no se consigue un aporte adecuado. Además, su contenido en celulosa y otras fibras facilita la formación del bolo fecal, contribuyendo a una regulación del peristaltismo intestinal. Su contenido en almidón es escaso y, obviamente, menor aún el contenido en proteínas y grasas por lo que no debe sustituir a una toma de leche hasta que no se le haya añadido la carne magra. La introducción debe hacerse *de forma progresiva*, comenzando por el caldo vegetal, para comprobar su tolerancia e iniciar una diversificación de los sabores. Poco a poco se van ofreciendo las distintas verduras, en forma de puré, procurando comenzar con patatas, zanahorias, apios, puerros, calabaza, calabacín y habichuelas o judías. Deben evitarse al principio las verduras flatulentas como la col y, fundamentalmente, las remolachas, nabos y las de hoja verde ancha, como las espinacas y acelgas, por su rico contenido en nitratos, a partir de los fertilizantes, que pueden ser reducidos a nitritos, pudiendo producir un efecto metahemoglobinizante, transformación que puede estar favorecida por bacterias coliformes intestinales, contaminación bacteriana por falta de higiene o por la conservación en nevera, durante más de 48 horas, de las verduras previamente preparadas. En la cocción de las verduras no debe ponerse sal y debe añadirse un poco de aceite de oliva crudo, en función del estado digestivo y nutricional.

Carnes

Incluidas en el puré de verduras, contribuyen a la aportación de un gran contenido en *proteínas de alto valor biológico*, proporcionando alrededor de 20 g de proteína/100 g de carne, conteniendo todos los aminoácidos esenciales. Contienen *lípidos* en cantidad variable según el animal de procedencia, sales minerales, fósforo, potasio, siendo una fuente importante de *hierro y vitaminas*, principalmente del grupo B. No debe darse de forma prolongada sólo el caldo de haber hervido las verduras con la carne, porque es mínimo su valor nutritivo. Se debe comenzar con el puré de verduras, poco a poco, al principio trituradas para, posteriormente, ir disminuyendo el grado de trituración, de forma que vayan quedando pequeños trozos que favorezcan el inicio de la masticación hacia el final del primer año. Debe comenzarse por la carne de pollo (sin piel, por su mayor contenido en colesterol) porque es menos alergénica y de más fácil trituración, aunque su contenido en hierro es menor que el de las carnes rojas. Posteriormente se van introduciendo la ternera, vaca y cordero. El aporte diario debe ser de unos 40 a 50 g. No se recomiendan las vísceras como el hígado, pese a su riqueza en hierro y vitaminas porque, independientemente de que algunas son excesivamente grasas y ricas en colesterol, existe el riesgo potencial de contener parásitos, tóxicos y hormonas por la posible manipulación fraudulenta del ganado.

Pescados

Se componen de *proteínas* en un 14 al 20% de su peso y, como en las carnes, son de alto valor biológico, con un gran contenido de aminoácidos. Las grasas están formadas, principalmente, por *ácidos grasos no saturados* que aportan sólo los poliinsaturados de la serie n-3, aunque algunas variedades de aguas cálidas pueden contener ácidos grasos de las series n-3 y n-6. Contribuyen también a un importante aporte de *minerales* como cloro, sodio, potasio y, fundamentalmente, yodo, fósforo y, con menor biodisponibilidad, del hierro, teniendo en cuenta que el pescado congelado tiene el mismo valor nutricional que el fresco. Su introducción suele diferirse, generalmente, al noveno mes de edad, por sus características potencialmente alergizantes y por el riesgo de su posible contaminación, bien por su manipulación industrial (ácido bórico) o por contaminación natural del medio marino (mercurio). Debe comen-zarse por los *pescados blancos* (merluza, gallo, lenguado) por el menor contenido en grasas y por ser menos alergénicos, debiéndose tener también en cuenta el contenido de sal.

Huevo

Debe introducirse por término medio *a partir del noveno mes*, por su poder alergénico, comenzando por la *yema* cocida y dura. Se puede ofrecer unas tres veces a la semana y de forma progresiva, comenzando por un cuarto, media y la yema entera al año de edad. Es alimento muy rico en grasas y proteínas de alto valor biológico, conteniendo todos los aminoácidos esenciales, hierro y vitaminas. Las liposolubles están en mayor cantidad en la yema y las hidrosolubles, principalmente en la clara. Ésta tiene una proteína (ovoalbúmina) muy alergénica por lo que el *huevo entero no debe introducirse hasta el año de edad*, y nunca debe darse crudo, sino cocido, en sopa o incluso en tortilla francesa blanda, porque la ovoalbúmina no es digerida cruda por el jugo gástrico, absorbiéndose menos del 50%, además de que, con la cocción, disminuye su capacidad alergénica.

Legumbres

Son ricas en *proteínas de menor valor biológico* que las de origen animal y con escaso contenido en aminoácidos esenciales, principalmente la metionina, aparte de cistina, triptófano y leucina. Por el contrario, son muy ricas en lisina. Su combinación con cereales aumenta el valor nutritivo. Se recomienda introducirlas en la dieta entre el *décimo y duodécimo meses de edad* por su posible contenido en nitratos. Se pueden ofrecer añadidas a las verduras con lo que se enriquece el valor biológico proteico. Se ofrecerán también de forma progresiva, una o dos veces a la semana, con lo que se va aumentando la actividad enzimática, la tolerancia digestiva y se evita también la flatulencia.

Yogur y otros derivados lácteos

El yogur, elaborado a partir de la leche de vaca entera, no debería introducirse antes de los 10 meses de edad, por su riqueza en ácidos grasos saturados, siendo aconsejable su introducción alrededor del año, si bien hay *fórmulas adaptadas al lactante* para hacerlo antes y, en la práctica, son bien aceptadas y toleradas. Constituye una buena fuente de proteínas y riboflavina, siendo de fácil digestibilidad, por la disminución de la lactosa y la hidrólisis parcial de las proteínas, con la producción de ácido láctico, favoreciendo la absorción del calcio, además de que mejora la flora colónica acelerando el tránsito intestinal (acción probiótica). Debe evitarse el yogur con sabores, azucarado y con aromatizantes. *Otros productos lácteos*, como requesón, cuajada y queso fresco, son también una excelente fuente de aporte nutritivo, favoreciendo igualmente el crecimiento de colonias de bacterias bifidógenas que facilitan el equilibrio ecológico en el colon. Son productos que pueden introducirse simultáneamente con el yogur.

Leche de vaca entera

Ha existido controversia sobre la edad idónea para la introducción de la leche de vaca entera (LV) en el lactante mayor. No obstante, existe consenso en la actualidad sobre que la LV sin modificar no es un alimento adecuado para el lactante, porque está demostrado que tiene una alta concentración de solutos y un bajo contenido en antioxidantes, y puede ocasionar también un déficit de hierro, por el triple mecanismo de su bajo contenido en hierro, la presencia de inhibidores de la biodisponibilidad

Cuadro 11.6.3. Edad de introducción de los distintos alimentos

Edad (meses)	Alimentos
0-6	Leche materna o fórmula adaptada tipo 1 o de inicio
4-6	Papilla de cereales sin gluten + LM o FA + PF natural
6-7	+ PV suaves y carnes (pollo sin piel, ternera, cordero)
7-8	Incluir papilla de cereales con gluten
9-10	+ Pescado blanco, yema de huevo
10-12	+ Legumbres, arroz
12	+ Yogur
12-15	+ Clara de huevo
18	Leche de vaca entera (la ESPGAN recomienda seguir con fórmula adaptada hasta los 3 años)

LM: leche materna; FA: fórmula adaptada; PF: puré de fruta; PV: puré de verduras. Procurar que se mantenga el aporte lácteo necesario.

del mismo, y la posibilidad incluso de producir microhemorragias intestinales, a la vez que puede modificar el perfil lipídico. La LV tiene un alto contenido proteico, en comparación con la leche de mujer y las leches de FA por lo que, unido al aumento de solutos, propicia una carga renal constituyendo un peligroso balance hídrico. Como se sabe, los lactantes tienen capacidad para excretar los solutos en condiciones normales pero, cuando el aporte de agua es escaso o bien hay pérdidas por fiebre, sudoración, hiperventilación o diarrea, la sobrecarga potencial de solutos puede tener consecuencias nocivas. Se recomienda por ello no administrarla antes del año de edad como mínimo, considerándose que podría ser conveniente la administración de fórmulas progresivas adaptadas hasta los dos o tres años de edad (véase cap. 11.5).

El Cuadro 11.6.3 ofrece una orientación sobre la *edad aconsejable para la introducción de los distintos alimentos*. En cuanto al aporte, durante el período de destete, de suplementos vitamínicos y minerales, se deben evitar los alimentos cariogénicos (véase cap. 15.7). La necesidad de suplementar con flúor va a depender de su contenido en el agua potable. El aporte adecuado de vitamina D es importante, no sólo para evitar el raquitismo, sino también para garantizar una masa ósea adecuada en la edad adulta, por lo que se tendrá en cuenta en aquellos grupos que, por distintas razones, sociales o culturales, no reciben una dieta equilibrada o son escasamente expuestos a la luz solar (véase cap. 11.11).

La introducción de la AC es una fase muy importante en la vida del lactante, por lo que se deben seguir normas científicas, pero no rigurosas, con sensatez en la aplicación de las mismas, evitando el dogmatismo. No se deben crear conflictos durante el aprendizaje. Enseñar a un lactante a comer debe ser una situación grata tanto para el niño como para la familia. La introducción de los nuevos alimentos debe hacerse poco a poco y las novedades debe vivirlas el lactante en presencia de la madre. Se deben buscar momentos tranquilos, libres de prisas, sin nerviosismo, sin presiones, teniendo en cuenta que al principio la cuchara es un instrumento que se interpone entre la madre y el hijo. No se forzará a comer ni a comerlo todo (véase cap. 22.6.). Existe la obligación de ofrecer una comida adecuada y el lactante tiene derecho a comer la cantidad que apetezca. Las presiones pueden ir haciendo un refuerzo preferencial del rechazo creando posturas negativas ante el alimento, que pueden dar lugar a una anorexia psicológica. Se debe ir formando su paladar y, después, respetar sus gustos teniendo en cuenta los gestos de aceptación o rechazo, sin transmitir angustias, creando un ambiente alimentario positivo, no sólo en los aspectos físicos, sino también en los afectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Alimentación complementaria y período del destete. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Coronel Rodríguez C, Del Pozo Machuca J. Alimentación complementaria. En: Tratado de Pediatría Extra-hospitalaria. Ed. SEPEAP. Dir. J. Del Pozo Machuca. Murcia: PE Libros y Revistas BJ, 2001. p. 83-9.
- Del Pozo J, Coronel C. Alimentación complementaria. Destete. *Pediatría Integral* 1995; 1: 181-92.

- Hidalgo Vicario MI, González Rodríguez MP. Alimentación en la infancia y adolescencia. Generalidades. Alimentación en el primer año de vida. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Rubio Roldán LA et al. Pediatría extrahospitalaria. Aspectos básicos en atención primaria. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 57-72.
- Lozano MJ. Efectos adversos de la leche de vaca en la dieta del lactante. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-González JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003, p. 155-61.
- Mataix Verdú JM, Martínez de Victoria Muñoz E. Sistema digestivo. Bases fisiológicas. En: José Mataix Verdú. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergon, 2002. p. 3-25.
- Molina Font JA, Maldonado J. Alimentación complementaria del lactante (Beikost). En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 607-12 (autores del capítulo en la edición previa con citas bibliográficas de años anteriores).
- Pérez-Choliz V. Alimentación complementaria. Diversificación dietética. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-Jiménez JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 149-54.
- Ros L, Ferreras A, Martín J. Nutrición en la primera infancia (0-3 años). En: Tojo R. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 339-409.

11.7 Terapéutica dietética

A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas

Como se viene insistiendo, numerosos estudios epidemiológicos y clínicos confirman que ciertas medidas dietéticas pueden contribuir a la prevención y disminución de algunas enfermedades en el adulto, como obesidad, aterosclerosis, hipertensión y alteraciones de la mineralización ósea. La nutrición, que constituye una medida fundamental en el niño sano, tiene aún más importancia en el enfermo. La terapéutica dietética está relacionada con la fisiología del crecimiento y la nutrición, metabolismo, desarrollo del tubo digestivo, función renal o desarrollo neurológico. Esto ha originado una amplia tecnología de preparación y administración de nutrientes, tanto por vía enteral como parenteral, y ha aparecido una extensa gama de preparados que cubren prácticamente todas las situaciones clínicas con diferentes regímenes correctivos.

La aplicación de la terapéutica nutricional puede conseguir el control satisfactorio de la enfermedad al retirar el nutriente dañino como el gluten en la enfermedad celíaca, los azúcares lactosa, glucosa y galactosa en la malabsorción de glucosa-galactosa, la sacarosa, fructosa y sorbitol en la intolerancia a la fructosa, o la proteína de leche de vaca en la alergia a proteínas vacunas. En otras situaciones, la terapéutica nutricional, aun constituyendo un pilar fundamental en el tratamiento de la enfermedad, no consigue el control de los síntomas de forma tan evidente,

como el caso de fórmulas poliméricas como soporte nutricional en pacientes con fibrosis quística o con enfermedad inflamatoria intestinal.

El empleo de fórmulas especiales destinadas al lactante y niño pequeño enfermo ha recibido un extraordinario avance, constituyendo un apartado que debe ser conocido por el pediatra.

FÓRMULAS ESPECIALES EN NUTRICIÓN INFANTIL

La rectificación en uno o varios de los nutrientes constituye la característica esencial en las denominadas fórmulas especiales. Estas peculiaridades pueden ser cualitativas o cuantitativas, de tal modo que estos cambios definen el tipo de fórmula (fórmula sin lactosa, fórmula de soja) aunque en otros casos las rectificaciones son mínimas por lo que no pueden realmente definirse como fórmulas especiales. El vasto campo de fórmulas destinadas al lactante enfermo o con leves trastornos digestivos, como estreñimiento, cólico o reflujo gastroesofágico, debe ser ordenado para su comprensión y manejo por parte del pediatra.

Fórmulas sin lactosa

Aunque una amplia mayoría de fórmulas especiales no contienen lactosa (fórmulas de soja, hidrolizados proteicos extensos, parciales, y dietas elementales) se consideran propiamente como fórmulas sin lactosa aquellas que presentan como única modificación la supresión de la lactosa y sustitución por otro carbohidrato que no presente dificultades en su absorción, como es la dextrinomaltoza, sin modificación en los otros nutrientes. En estas fórmulas existe ausencia o trazas de lactosa residual (< 0,09 g/dL). El resto de los nutrientes cumple las recomendaciones de los comités de nutrición de ESPGAHN y AAP (Cuadro 11.7.1).

Cuadro 11.7.1. Fórmulas sin lactosa (no confundir como fórmulas anti-diarrea)

Nombre comercial	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/dL) caseína/suero		Grasa (g/dL)		Carbohidrato (g/dL)
AL 110 (Nestlé)	503	1,7	40/60	3,3	100% vegetal	7,5 dextrinomaltoza
Almiron sin lactosa (Nutricia)	503	1,7	80/20	3,5	100% vegetal	7,7 dextrinomaltoza
Blemil Plus SL (Ordesa)	510	1,8	40/60	3,6	80% vegetal 20% láctea	7,9 dextrinomaltoza
Diarical (Sandoz)	517	1,6	40/60	3,7	82% vegetal 18% láctea	6,7 dextrinomaltoza
Diarical Pectina (Sandoz)	509	1,8	40/60	4,1	82% vegetal 18% láctea	6,6 dextrinomaltoza 0,52 pectina
Galactomin 19 (Nutricia)	534	1,9	100/0	4,0	100% vegetal	6,4 fructosa
G.E.A. (Milupa)	518	1,6	40/60	3,5	100% vegetal	7,2 dextrinomaltoza (81%); lactosa (19%)
Miltina sin lactosa (Milte)	513	1,6	40/60	3,8	100% vegetal	7,2 dextrinomaltoza
Novalac AD (Chiesi) Na 31,2 mg/dL Cl 49,4 mg/dL K 83,2 mg/dL	443	2,3	100/0	2,6	100% vegetal	7,1 dextrinomaltoza (51%), almidón (22%), fructosa (9,3%), glucosa (7%)
Nutriben Sin Lactosa (Alter)	511	1,6	40/60	3,6	100% vegetal	6,9 dextrinomaltoza
O-LAC (Mead Johnson)	528	1,5	80/20	3,7	100% vegetal	6,8 dextrinomaltoza
Similac L (Abbott)	516	1,4	40/60	3,6	46% láctea 54% vegetal	7,2 dextrinomaltoza

Cuadro 11.7.2. Fórmulas con bajo contenido en lactosa

Nombre comercial	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/dL) caseína/suero		Grasa (g/dL)		Carbohidrato (g/dL)
Almiron Modificado (Nutricia)	522	1,5	40/60	3,6	100% vegetal	7 dextrinomaltosa (80%); lactosa (20%)
O-Lac Plus (Mead Johnson)	520	1,5	50/50	3,6	100% vegetal	7,2 dextrinomaltosa (50%); lactosa (50%)

Cuadro 11.7.3. Fórmulas de soja

Nombre comercial	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/dL)	Grasa (g/dL)	Carbohidrato (g/dL)
Alsoy (Nestlé)	503	1,8	3,3	7,3 dextrinomaltosa
Blemil 1 Plus Soja (Ordesa)	506	2	3,5	7,8 dextrinomaltosa
Blemil 2 Plus Soja (Ordesa)	487	2,2	3,2	8,2 dextrinomaltosa
Isomil (Abbott)	515	1,9	3,9	7,3 dextrinomaltosa (50%); sacarosa (50%)
Miltina S (Milte)	500	1,9	3,4	7,6 dextrinomaltosa (88%); glucosa (12%)
Nutriben Soja (Alter)	507	1,8	3,6	6,8 dextrinomaltosa
Nutrisoja (Nutricia)	522	1,8	3,5	6,6 dextrinomaltosa
Prosobee (Mead Johnson)	524	2,3	4,2	7,6 dextrinomaltosa
SOM 1 (Milupa)	502	2,0	3,5	7,7 dextrinomaltosa
SOM 2 (Milupa)	500	2,2	3,7	7,9 dextrinomaltosa
Velactin (Sandoz)	436	2,0	3,0	8,1 dextrinomaltosa

Indicaciones. Comprende: a) *galactosemia*: la supresión de lactosa debe ser permanente, aunque la existencia de trazas de lactosa en estos productos la desaconseja a favor de las fórmulas sin lactosa. b) *Malabsorción de glucosa-galactosa*: la administración de lactosa o glucosa o galactosa ocasionará diarrea osmótica importante. Sólo existe tolerancia a la fructosa por lo que se emplea fórmula con fructosa como único carbohidrato. c) *Intolerancia secundaria a la lactosa*: la actividad de la disacaridasa lactasa, por su situación más superficial en las microvellosidades, se encuentra reducida en procesos que afectan al enterocito, como en los episodios de gastroenteritis aguda o la infestación por *Giardia lamblia*. En estos casos la exclusión de lactosa en la dieta no debe sobrepasar las 2 ó 3 semanas, a partir de las cuales debe haberse regenerado la mucosa intestinal.

La importancia de la lactosa radica por un lado en el papel de la misma en la formación de galactocerebrósidos al ser desdoblada por la enzima lactasa en glucosa y galactosa y, por otra parte, en la acción facilitadora de la absorción de minerales y, especialmente, del calcio intestinal. Por estos motivos debe mantenerse la lactosa en la alimentación infantil siempre que sea posible y, cuando esté indicada la exclusión de lactosa, ésta retirada debe mantenerse por un período de tiempo inferior a 2-3 semanas. En las situaciones de intensa atrofia vellositaria, como en el caso de enteropatía sensible al gluten, el período de exclusión de lactosa puede alcanzar 2 ó 3 meses, tiempo estimado para la recuperación vellositaria. En el comercio existen fórmulas con bajo contenido en lactosa que teóricamente pueden ser útiles en aquellos pacientes que no toleran la carga de lactosa de 7 g/dL (Cuadro 11.7.2).

Fórmulas de soja

Son fórmulas completas con proteínas de soja en lugar de proteínas lácteas (Cuadro 11.7.3). Al ser vegetales carecen de lactosa, siendo el carbohidrato presente dextrinomaltosa o polímeros de glucosa.

Indicaciones. a) Cuando está indicada una fórmula sin lactosa o sin galactosa; b) alimentación de lactantes hijos de padres vegetarianos que rechazan una fórmula láctea.

Por ser alérgica, la proteína de soja no se indica en las situaciones de alergia a proteínas de leche de vaca en la fase inicial por la posible alergenidad cruzada que presenta aunque, una vez mejorada la enteropatía, puede justificarse su empleo una vez descartada la alergia a la soja. No se contempla su uso como prevención de la alergia a proteínas de leche de vaca.

Las fórmulas basadas en *soja no modificada* son inaceptables para su uso en nutrición infantil por los efectos secundarios causados por la presencia de rafinosa y estaquiosa, así como por déficit en carnitina, contenido bajo en calcio y alto en fósforo, y por la riqueza en fitato, potente quelante e inhibidor de la absorción de hierro y cinc. Suelen presentar elevado contenido en aluminio. Las *bebidas de soja* presentes en el mercado no deben ser empleadas como fórmulas para lactantes.

Fórmulas de hidrolizados proteicos

Presentan hidrolizada las proteínas con el fin de reducir o eliminar la alergenidad de las proteínas de leche de vaca. Se distinguen los siguientes tipos de hidrolizados proteicos:

Fórmulas con hidrólisis extensa de las proteínas. Basadas en la hidrólisis de proteínas (Cuadro 11.7.4) que produce péptidos lo suficientemente pequeños como para no causar reacción significativa en la mayoría de los niños alérgicos a las proteínas de leche de vaca. La hidrólisis por calor reduce la alergenidad de las proteínas séricas pero no las de caseína. La hidrólisis enzimática, por otra parte, causa una progresiva destrucción de péptidos alérgicos incluyendo epítopos secuenciales. Es necesario incluir el proceso de filtración para retirar los restos alérgicos y los péptidos de alto peso molecular.

Hidrolizados lácteos. Son los clásicamente denominados hidrolizados proteicos. Contienen fragmentos proteicos lo suficientemente pequeños como para no inducir reacciones alérgicas en la mayoría de los niños sensibilizados. Para los niños con elevada sensibilidad a las proteínas de leche de vaca es conveniente el empleo de preparados altamente hidrolizados; sin embargo, pueden incluso presentar reacciones por contener fragmentos proteicos residuales. Al ser diseñados como una medida terapéutica más que preventiva, lleva consigo, no sólo la rectificación de las proteínas sino que, además, están exentos en lactosa, por llevar asociada en mayor o menor grado un cierto componente de lesión vellositaria. La composición del cuerpo graso presenta oscilaciones en el contenido en MCT que en algunos alcanza el 50% e incluso 83%.

Hidrolizados no lácteos. El proceso de hidrólisis se efectúa en proteínas no lácteas: soja y colágeno, o soja y buey.

Indicaciones. Los hidrolizados proteicos extensos pueden ser empleados como medida preventiva o terapéutica.

Cuadro 11.7.4. Hidrolizados proteicos extensos

<i>Nombre comercial</i>	<i>Energía (kcal/100 g)</i>	<i>Proteínas (g/dL) caseína/suero</i>		<i>Grasa (g/dL)</i>		<i>Carbohidrato (g/dL)</i>
Alfaré (Nestlé)	480	2,7	0/100	3,6	MCT 48%	7,7 dextrinomaltosa
Almiron Pepti (Nutricia)	525	1,6	0/100	3,5	MCT 0%	6,8 dextrinomaltosa (62%); lactosa (38%)
Blemil Plus FH (Ordesa)	518	1,8	40/60	3,9	MCT 15%	7,4 dextrinomaltosa
Damira (Sandoz)	468	1,8	40/60	2,8	MCT 22%	8,1 dextrinomaltosa
Nieda Plus (Abbott)	486	2,1	8/92	3,1	-	8,0 dextrinomaltosa
Nutramigen 1 (Mead Johnson)	500	1,9	100/0	3,4	MCT 0%	7,5 dextrinomaltosa
Nutramigen 2 (Mead Johnson)	490	2,1	100/0	3,2	MCT 0%	7,2 dextrinomaltosa
Nutriben Hidrolizada (Alter)	515	1,6	100/0	3,5	MCT 0%	7,3 dextrinomaltosa
Peptinaut Junior (Nutricia)	507	2,3	0/100	4,2	MCT 50%	7,7 dextrinomaltosa
Pregestimil (Mead Johnson)	500	1,8	100/0	3,7	MCT 45%	6,8 dextrinomaltosa
Pregomin (Milupa)	499	2,0	soja + colágeno	3,6	MCT 0%	8,5 dextrinomaltosa
Peptide (SHS)	472	2,1	soja + colágeno	3,5	MCT 5%	7,8 dextrinomaltosa
Peptide MCT (SHS)	453	2,0	soja + colágeno	2,7	MCT 75%	8,8 dextrinomaltosa
Peptide 1 + (SHS)	439	3,1	soja + colágeno	3,9	MCT 35%	13 dextrinomaltosa
Peptide MCT 1 + (SHS)	453	3,2	soja + colágeno	4,1	MCT 75%	13,6 dextrinomaltosa

Cuadro 11.7.5. Fórmulas con hidrólisis parcial de proteínas

<i>Nombre comercial</i>	<i>Energía (kcal/100 g)</i>	<i>Proteínas (g/dL) caseína/suero</i>		<i>Grasa (g/dL)</i>	<i>Carbohidrato (g/dL)</i>
Aptamil HA (Milupa)	515	1,5	50/50	3,6	7,1 lactosa
Enfalac LS (Mead Johnson)	528	1,5	40/60	3,7	7,1 lactosa
Miltina HA (Milte)	502	1,7	0/100	3,7	7,1 lactosa (51%); dextrinomaltosa (44%); glucosa (5%)
Nativa HA (Nestlé)	521	1,6	0/100	3,6	7,1 lactosa
Nidina HA (Nestlé)	511	1,5	0/100	3,4	7,6 lactosa (70%); dextrinomaltosa (30%)

Preventiva: los RN y lactantes de alto riesgo alérgico pueden recibir estos hidrolizados, si no son amamantados o si lo son de forma insuficiente. La utilización de las fórmulas hidrolizadas se ha demostrado eficaz para evitar las manifestaciones precoces de atopía; el efecto protector parece estar limitado a reducir el riesgo de síntomas alérgicos cutáneos y gastrointestinales en el primer año de vida. La adición de lactosa en cantidad variable es beneficiosa para un niño que, por otra parte, no presenta daño alguno intestinal.

Terapéutica: la indicación principal es el tratamiento de la alergia a las proteínas de leche de vaca, aunque por las características de sus nutrientes se emplea en situaciones de afectación intestinal grave, como el síndrome de intestino corto, enteritis por radioterapia o quimioterapia. En la fase inicial de la enteropatía sensible a la leche de vaca el hidrolizado proteico no debe contener lactosa por la lesión vellositaria.

Fórmulas con hidrólisis parcial de las proteínas. Este tipo de hidrolizado está basado en la hidrólisis parcial de las proteínas (Cuadro 11.7.5) con fragmentos lo suficientemente grandes como para inducir reacción alérgica a los niños sensibilizados. Estas fórmulas se han diseñado con la intención de proporcionar menor grado de antigenicidad a RN y lactantes de alto riesgo atópico. La fórmula resultante es de menor coste que el hidrolizado clásico y de mejor sabor, por contener lactosa y por un menor grado de hidrólisis. La única indicación de las fórmulas con hidrólisis parcial de las proteínas, *mal llamadas fórmulas HA (fórmulas hipoalérgicas)*, es para la prevención de la alergia a proteínas de leche de vaca. Debe recordarse que la característica que define una fórmula hipoalérgica es que, al menos el 90% de los niños con alergia a la leche de vaca, deben tolerar la fórmula sin desarrollo de síntomas, por lo que resulta más apropiado el término de fórmula *hipoantigénica*. Por el contenido en péptidos de mayor peso molecular, no pueden emplearse como tratamiento de la alergia. No existe razón para pensar que los RN y lac-

tantes no atópicos se benefician de las fórmulas parcialmente hidrolizadas. El uso de estas fórmulas puede ser correcto en una población bien seleccionada, pero pierde todo el rigor si se utiliza tras haber recibido previamente fórmula normal.

Dietas elementales. Se han denominado también “dietas definidas químicamente” por ser sus componentes fundamentales sustancias químicamente puras, que no requieren esfuerzo de digestión ni de absorción a nivel gástrico, biliar, pancreático e intestinal. Por ello, la indicación fundamental, de la que derivarán todas las demás, es mantener el estado nutricional del paciente cuando hayan fallado previamente otras dietas especiales menos complejas. Sería un paso previo a la alimentación parenteral.

Composición. El nitrógeno se aporta como L-aminoácidos y los hidratos de carbono como polímeros de glucosa (dextrinomaltosa) de bajo poder reductor (< 20). Contienen moderada cantidad de grasas (MCT + LCT); electrolitos, vitaminas hidro y liposolubles y minerales a dosis adecuadas para satisfacer las necesidades (Cuadro 11.7.6). Cuando se administran en períodos prolongados, sobre todo en niños pequeños, hay que vigilar los aportes de hierro y vitaminas A y D principalmente. Aunque teóricamente son dietas completas, es muy difícil que cubran totalmente las necesidades en todas las edades, por ello es preciso suplementarlas con micronutrientes.

Ventajas. Destaca el considerable valor nutricional consiguiendo una buena absorción intestinal con una mínima digestión. Tienen menos grado de alergenidad que los hidrolizados proteicos. Otros efectos son: disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico, debido a la pre-digestión de sus elementos, retrasando posiblemente el vaciamiento gástrico; escaso bolo fecal, ya que prácticamente todos sus componentes son absorbibles; modificación de la flora fecal bacteriana, al disminuir el con-

Cuadro 11.7.6. Dietas elementales pediátricas

Nombre comercial	kcal/mL	Energía (kcal/100 g)	Proteína (g/dL) (aminoácidos)	Grasa (g/dL)	Carbohidrato (g/dL)	Osmolaridad (mOsm/kg)
Damira elemental (Sandoz)	0,80 (22%)	412	2,3	2,3 MCT (65%)	12,5 dextrinomaltoza	360
Neocate (SHS)	0,71 (15%)	475	1,9	3,4 MCT (5%)	8,1 dextrinomaltoza	353
Neocate Advance (SHS)	1 (25%)	400	2,5	3,5 MCT (35%)	14,6 dextrinomaltoza	610
Nutri-2000 Junior (Nutricia)	0,65 (12,9%)	501	1,8	3,4 MCT (0%)	7,1 dextrinomaltoza	248

tenido del colon, con lo cual resta hábitat y alimento a las bacterias. A los cinco días de administración de una dieta elemental existe una reducción de los organismos más comunes, coliformes, bacteroides, enterococos de 10^8 a 10^3 , y de los menos frecuentes como *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus* y *Clostridium* que llegan a desaparecer. Destaca también la facilidad de uso, por su buena solubilidad en agua y buena conservación –hasta un año en estado seco–, lo cual es una ventaja para su almacenamiento (una vez preparados, disueltos en agua, no deben mantenerse más de 24 horas y en refrigeración).

Inconvenientes. El sabor no es agradable, pudiendo a veces provocar rechazo y náuseas (existen fórmulas con diverso sabor; se puede adicionar sacarina); existe riesgo de carencias vitamínicas, en especial de la vitamina K con hipoprotrombinemia. La mayor osmolaridad puede condicionar vómitos y diarrea si se administran en tiempo reducido. Son de alto coste económico.

Administración. Debe disolverse en agua, variando su concentración de unos preparados a otros, si bien es importante no iniciar la dieta a la concentración máxima por el peligro de aparición de diarrea osmótica. Se administra la solución VO recurriendo, en caso necesario, a la sonda nasogástrica o yeyunal. Durante su uso es conveniente llevar un control periódico de glucemia y glucosuria, hemoglobina, proteínas totales, urea y electrolitos.

Indicaciones médicas. Las principales son: 1) estados de maldigestión y malabsorción severos como pacientes con síndrome de intestino corto o pacientes afectos de insuficiencia pancreática a los que no es posible detener la esteatorrea, la pérdida de peso y la diarrea. 2) Alergia a proteínas de leche de vaca que no responden a los diferentes hidrolizados. 3) Procesos inflamatorios intestinales severos: la utilización de dieta elemental como terapéutica primaria de la enfermedad de Crohn se ha comprobado tan útil como el empleo de corticoides en el tratamiento de los brotes, basado en la muy escasa antigenicidad, fácil absorción y escaso residuo. 4) Diarreas “intratables”, resistentes a los tratamientos habituales. 5) Preparación para procedimientos diagnósticos, tales como rectoscopia y enemas, en los que interesa mantener el colon relativamente libre de contenido. 6) Fase posterior de la alimentación parenteral, antes de introducir una dieta definitiva.

Indicaciones quirúrgicas. Las más habituales incluyen: 1) control preoperatorio y postoperatorio de intervenciones de colon, para dejar el colon libre de residuos e impedir el riesgo de infecciones. 2) Casos de fístulas gastrointestinales. En cualquier caso, la dieta elemental es una alternativa para la nutrición parenteral a menos que la vía enteral esté contraindicada (obstrucción, hemorragia).

Fórmulas con triglicéridos de cadena media

Se consideran aquellas fórmulas con modificación del cuerpo graso. Los triglicéridos de cadena media (MCT) son más fácilmente absorbibles que los de cadena larga (LCT), que constituyen las grasas predominantes en una dieta alimenticia habitual. Su absorción es satisfactoria incluso en ausencia de lipasa o de bilis, siendo independiente de las sales biliares por ser hidrosolubles y no reesterificarse en triglicéridos, penetrando por vía porta y no linfática. Su metabolismo se efectúa en el hígado donde se oxidan produciendo 8,3 kcal/g. A esta propiedad unen un elevado valor energético. Su objetivo es lograr un elevado coeficiente de absorción grasa (Cuadro 11.7.7).

Cuadro 11.7.7. Fórmulas MCT

Nombre comercial	Energía (kcal/100 g)	MCT	Carbohidrato	Proteína suero/caseína
Monogen (SHS)	420	93%	Dextrinomaltoza	100/0
Alfaré (Nestlé)	480	48%	Dextrinomaltoza	100/0
Peptinaut Junior (Nutricia)	507	50%	Dextrinomaltoza	100/0
Pregestimil (Mead Johnson)	500	45%	Dextrinomaltoza	0/100

Indicaciones. Cuando existe un importante compromiso en la absorción y/o digestión de la grasa de cadena larga, como en situaciones de grave esteatorrea secundaria a insuficiencia pancreática, o por deficiencia de ácidos biliares (síndrome de intestino corto), linfangiectasia intestinal primaria o secundaria y, principalmente, cuando se precisa una dieta con severa restricción en grasas, como ocurre en las hiperlipemias I y V. También se emplea para la preparación de la dieta cetógena, indicada en epilepsia resistente a tratamientos habituales y, más específicamente, en las crisis motoras menores (aquínicas, mioclónicas).

Precauciones. Se puede ocasionar déficit en ácidos grasos esenciales, principalmente si se utilizan fórmulas con el 100% de la grasa en forma de MCT. La administración de fórmulas con alto contenido en MCT puede conllevar riesgos metabólicos y acarrear efectos adversos (diarrea, etc.) además del mal sabor. Algunas de estas fórmulas llevan hidrolizadas las proteínas de forma extensa como Alfaré (Nestlé), Peptinaut Junior (Nutricia) y Pregestimil (Mead Johnson).

Fórmulas antirreflujo

El reflujo gastroesofágico (RGE) se manifiesta frecuentemente como regurgitaciones repetidas en el lactante, especialmente en los primeros meses. Es fundamental tranquilizar a los padres explicando la naturaleza benigna del proceso en la mayoría de los casos. No obstante, es conveniente efectuar medidas terapéuticas para reducir la frecuencia y abundancia de las regurgitaciones. El espesamiento de los biberones y las medidas posturales constituyen el tratamiento convencional del RGE. El uso de fórmulas con adición de espesante (fórmulas AR) ha irrumpido en los últimos años (Cuadro 11.7.8) aunque el efecto comprobado por pHmetría no parece consistente: pueden persistir los episodios de RGE ocultos y, ocasionalmente, agravar los síntomas. Con las fórmulas espesadas o fórmulas AR, se ha descrito incremento de la tos, el dolor abdominal y la diarrea. Es cuestionable el empleo de fórmulas con espesantes en el RGE complicado, aunque parece útil en los lactantes con regurgitaciones repetidas (véase cap. 15.12).

Se ha establecido relación entre el tipo de alimentación y RGE. En el vaciamiento gástrico, existe una variedad de factores dietéticos que parecen influir: se puede comprobar retraso en el vaciamiento al aumentar la osmolaridad, la densidad calórica, el contenido graso y el contenido proteico de la alimentación. La composición cualitativa de nutrientes también puede afectar el vaciamiento gástrico, especialmente en los menores de 1 año: las fórmulas con predominio en caseína lo retrasan, y las fórmulas con mayor contenido en MCT lo aceleran.

Fórmulas “comfort”

El fundamento de este nuevo tipo de fórmulas se basa en el intento de controlar los frecuentes trastornos digestivos leves del lactante (cólico, estreñimiento, regurgitaciones) por medio de diversas modificaciones en

Cuadro 11.7.8. Fórmulas antirreflujo (fórmulas AR)

<i>Nombre comercial</i>	<i>Energía (kcal/100 g)</i>	<i>Espesante</i>	<i>Grasa (g/dL)</i>	<i>Proteína (g/dL) caseína/suero</i>	<i>Carbohidrato (g/dL)</i>
Almiron 1 AR (Nutricia)	467	Harina de algarroba	2,9	1,7 80/20	8,0
Almiron 2 AR (Nutricia)	454	Harina de algarroba	2,8	2,4 80/20	8,2
Blemil 1 Plus AR (Ordesa)	507	Harina de algarroba	3,8	1,8 40/60	6,9
Blemil 2 Plus AR (Ordesa)	468	Harina de algarroba	3,1	2,3 40/60	8,1
Enfalac 1 AR (Mead Johnson)	508	Almidón de arroz	3,5	1,7 80/20	7,5
Enfalac 2 AR (Mead Johnson)	486	Almidón de arroz	3,0	2,1 80/20	7,8
Aptamil 1 AR (Milupa)	485	Harina de algarroba	3,4	1,8 60/40	7,7
Aptamil 2 AR (Milupa)	470	Harina de algarroba	3,3	2,1 80/20	8,6
Sanutri Digest AR (Sandoz)	492	Harina de algarroba	3,8	1,5 40/60	8,7
Nidina AR (Nestlé)	492	Almidón de maíz	3,1	1,7 70/30	7,9
Novalac AR 1 (Chiesi)	461	Almidón de maíz	3,1	1,7 80/20	7,4
Novalac AR 2 (Chiesi)	460	Almidón de maíz	2,9	2,1 80/20	7,1
Nutriben 1 AR (Alter)	492	Harina de algarroba	3,4	1,4 40/60	7,6
Nutriben 2 AR (Alter)	471	Harina de algarroba	3,2	1,8 46/54	9,3

Cuadro 11.7.9. Fórmulas confort (eficacia en estudio)

<i>Nombre comercial</i>	<i>Energía (kcal/100 g)</i>	<i>Proteínas Hidrólisis parcial (g/dL)</i>	<i>Carbohidratos (g/dL)</i>	<i>Grasa (g/dL)</i>
Aptamil Confortmil 1 (Milupa)	462	Suero/caseína 100/0 1,7	8,4 (lactosa 35%, almidón 24%, dextrinomaltosa 35%), FOS 0,8 g/dL	3,3 (ácido palmítico β 45%)
Aptamil Confortmil 2 (Milupa)	455	Suero/caseína 100/0 1,9	8,7 (lactosa 35%, almidón 17%, dextrinomaltosa 31%), FOS 0,8 g/dL	3,3 (ácido palmítico β 45%)
Nidina 1 Confort (Nestlé)	496	Suero/caseína 100/0 1,7	8,0 (lactosa 31%, almidón 24%, dextrinomaltosa 45%)	3,1
Nidina 2 Confort (Nestlé)	487	Suero/caseína 100/0	8,1 (lactosa 78%, almidón 22%)	3
Novalac anti-cólico (AC) 1 (Chiesi)	474	No hidrólisis suero/caseína 60/40	7,3 (lactosa 31%, dextrinomaltosa 69%)	3,3
Novalac anti-cólico (AC) 2 (Chiesi)	470	No hidrólisis suero/caseína 20/80	7,1 (lactosa 61%, dextrinomaltosa 39%)	2,8
Novalac FS 1 (Chiesi)	467	No hidrólisis suero/caseína 20/80	7,2 (lactosa 40%, almidón 25%, dextrinomaltosa 25%, glucosa 10%)	3,6
Novalac FS 2 (Chiesi)	462	No hidrólisis suero/caseína 20/80	7,0 (lactosa 40%, almidón 24%, dextrinomaltosa 24%, glucosa 10%)	3,2
Almiron Omneo 1 (Nutricia)	461	Suero/caseína 100/0 1,7	8,4 (lactosa 35%, almidón 18%, dextrinomaltosa 47%), FOS 0,8 g/dL	3,3 (ácido palmítico β)
Almiron Omneo 2 (Nutricia)	452	Suero/caseína 100/0 1,9	8,7 (lactosa 37% almidón 23%, dextrinomaltosa 38%), FOS 0,8 g/dL	3,3 (ácido palmítico β)
Nutriben AC		Suero/caseína 100/0 1,7	8,1 (lactosa 50%, dextrinomaltosa 50%)	3,2
Sanutri Confort 1 (Sandoz)	499	Suero/caseína 54/46 1,6	7,3 (lactosa 59%, dextrinomaltosa 30%, sacarosa 11%)	3,2
Sanutri Confort 2 (Sandoz)	478	Suero/caseína 49/51 1,8	6,7 (lactosa 57%, dextrinomaltosa 32%, sacarosa 11%), FOS 0,8 g/dL	3

la elaboración de las fórmulas, como proteínas parcialmente hidrolizadas, para conseguir mejor digestibilidad, bajo contenido en lactosa, por lo que disminuye la fermentación colónica, y la mayor viscosidad proporcionada por el contenido de almidón (Cuadro 11.7.9).

Fórmulas antiestreñimiento

Están basadas en la rectificación de los carbohidratos (mayor contenido en lactosa) o grasas (adición β-palmitico) para conseguir un mejor tránsito intestinal. En otra formula se agrega magnesio para conseguir efecto laxante (Cuadro 11.7.10).

Fórmulas polímeras

Son fórmulas completas que aportan todos los nutrientes y que vienen definidas por contener proteínas íntegras. Están destinadas para nutrir a pacientes con intestino funcionalmente sano. No existe modificación en las proteínas y en las grasas pero sí en los carbohidratos; están libres de lactosa con idea de ser tolerada soslayando la intolerancia a la lactosa, bien racial o bien secundaria a otros factores (quimioterapia, radioterapia, etc.). Las fórmulas polímeras pediátricas aportan entre 1 a 1,5 kcal/mL (Cuadro 11.7.11). En general su sabor no es agradable.

Cuadro 11.7.10. Fórmulas antiestreñimiento

Nombre comercial	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/dL)		Carbohidratos (g/dL)	Grasa (g/dL)	Fibra (g/dL)
Bleimil Plus 1 AE (Ordesa)	511	1,6	40/60	8 (lactosa 100%)	3,5 ácido palmítico β	0
Bleimil Plus 2 AE (Ordesa)	512	2,1	40/60	8,4 (lactosa 61%, dextrinomaltosa 39%)	3,2 ácido palmítico β	0
Novalac AE 1 (Chiesi) Mg 9,1 mg/dL	512	1,7	40/60	8,1 (lactosa 100%)	3,5	0
Novalac AE 2 (Chiesi) Mg 9,1 mg/dL	510	2,1	40/60	8 (lactosa 100%)	2,9	0
Nutriben 1 AE (Alter)	515	1,4	40/60	7,5 (lactosa 100%)	3,5	0,40 FOS
Nutriben 2 AE (Alter)	474	1,8	45/55	9,3 (lactosa 68%, dextrinomaltosa 32%)	3,3	0,40 FOS

Cuadro 11.7.11. Fórmulas polímeras pediátricas

Nombre comercial	Presentación y sabor	Energía (kcal/mL)	Proteínas (g/dL)	Carbohidratos (g/dL)	Grasas (g/dL)	Fibra (g/dL)
Isosource Junior (Novartis)	Líquido; vainilla, chocolate, tutti-frutti	1,2	2,6 caseína	17 dextrinomaltosa	4,7	0
Isosource Junior Fibra (Novartis)	Líquido; vainilla, chocolate, fresa	1,2	2,7 caseína	17 (dextrinomaltosa 79%; sacarosa 21%)	4,7	0,76 (soluble 40%, insoluble 60%)
Fortini (Nutricia)	Líquido; vainilla	1,5	3,4 caseína	18,8 (dextrinomaltosa 82%; sacarosa 17%)	6,8	
Resource Junior (Novartis)	Líquido; chocolate, vainilla, fresa	1,5	3 suero/caseína 18/82	20,6 (dextrinomaltosa 64%;) sacarosa 36%	6,2	0
Nutrini Energy (Nutricia)	Líquido; neutro	1,5	4,1 caseína	18,5 dextrinomaltosa	6,7	0
Nutrini Energy MultiFibre (Nutricia)	Líquido; neutro	1,5	4,1 caseína	18,5 dextrinomaltosa	6,7	0,8
Pediasure (Abbott)	Líquido; vainilla, chocolate, fresa	1	2,8 suero/caseína 16/84	11,1 (dextrinomaltosa 70%; sacarosa 30%)	4,9	0
Pediasure Fibra (Abbott)	Líquido; vainilla, chocolate, fresa	1	2,8 suero/caseína 18/82	11,1 (dextrinomaltosa 70%; sacarosa 30%)	4,9	0,5
Pediasure Plus (Abbott)	Líquido; fresa, vainilla	1,5	4,2 suero/caseína 18/82	16,7 (dextrinomaltosa 70%; sacarosa 30%)	7,4	0

Cuadro 11.7.12. Dietas modulares

Proteínas	Grasa	Carbohidratos (dextrinomaltosa)	Carbohidratos + grasa	Vitaminas + minerales
Generaid (SHS)	LCT:	Policose (Abbott)	Duocal (SHS)	Seravit Pediátrico (Abbott)
Maxipro (SHS)	Supracal (SHS)	Fantomalt (Nutricia)	Energivit (SHS)	
Resource Protein Instant (Novartis)	MCT:	Maxijul (SHS)	PFD-1 (Mead Johnson)	
	Liquigen (SHS)	Resource dextrinomaltose (Novartis)	PFD-2 (Mead Johnson)	
	MCT OIL (SHS)			
	Aceite MCT (Novartis)			
	Aceite de soja:			
	Solagen (SHS)			

Dietas modulares

Contienen independientemente proteínas, grasas, HC sin lactosa (dextrinomaltosa), vitaminas, y minerales (Cuadro 11.7.12). Estos módulos pueden emplearse en la confección de dietas individualizadas para patologías concretas o bien como intervención nutricional en diferentes enfermedades, como la infusión nocturna intragástrica de dextrinomaltosa en metabolopatías que no toleran períodos de ayuno.

Suplementos

Proporcionan aporte de proteínas, grasas y proteínas más vitaminas y minerales en cantidad tal que no cubren los requerimientos de macronutrientes. Otros suplementos son exclusivamente calóricos (la suma de carbohidratos y grasa sin proteínas añadidas). No son dietas comple-

tas y, por tanto, sólo pueden ser utilizadas para complementar especialmente en proteínas y/o en energía la dieta de determinados pacientes (Cuadro 11.7.13).

DIETAS ESPECÍFICAS DE LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Existen en la actualidad una gran variedad de dietas especiales. a) *Insuficiencia hepática*: Hepatamine, Generaid (SHS), HepaticAid (Farmiberia), Repatonutril (Clinical Nutrition). b) *Insuficiencia renal*: pueden administrarse cetohidroxiderivados (Ernamin, Ernsa) con la misma estructura hidrocarbonada que los aminoácidos. En el organismo se formará por transaminación el aminoácido correspondiente. Esta reacción

Cuadro 11.7.13. Algunos suplementos empleados en pediatría

<i>Proteico-energético</i>	<i>Energético</i>
Meritene Junior polvo (Novartis) sobre de 30 g, 113 kcal 5,6 g proteínas y 0,6 g de grasa 21,3 g carbohidratos = 35% lactosa, 57,5% sacarosa, 7,3% dextrinomatosa	Duocal (grasa + carbohidratos) Duocal polvo 1 g = 4,9 kcal MCT Duocal 1 g = 4,8 kcal Duocal líquido 1 mL = 1,5 kcal

es reversible, excepto para la treonina y la lisina. En los fallos renal y hepático puede estar indicada la administración de aminoácidos tipo cadena ramificada (Fremino, Fariberia) o alimentos exentos de proteínas como Duocal y Duobar (SRS). c) *Estrés*: Stressnutil (Clinical Nutrition). d) *Insuficiencia respiratoria*: Pulmocare (Abbott). e) *Diabetes*: Glucerna (Abbott), Precitene diabet (Novartis). f) *Insuficiencia cardíaca y edemas*: leches pobres en sodio (Natriron, Nutricia). g) *Hipercalcemia*: leches pobres en calcio (Locasol, Nutricia). En los capítulos correspondientes se encontrarán los fundamentos fisiopatológicos.

REGÍMENES CORRECTIVOS DE DIVERSAS AFECIONES

Además de lo citado antes, como ejemplos se exponen los regímenes correspondientes a dos trastornos que afectan de manera importante al tubo digestivo, la enfermedad celíaca y el estreñimiento:

Enfermedad celíaca

El tratamiento radica en la eliminación estricta de gluten para toda la vida (véase cap. 15.18). La exclusión abarca el trigo, cebada, centeno, triticale y productos derivados. La avena no se ha comprobado que sea tóxica pero, en términos prácticos, se excluye por el riesgo de contaminación con gluten procedente de otros cereales. La aplicación de la dieta sin gluten lleva consigo la normalización histológica con cese de los síntomas en pocas semanas. La normalización histológica a nivel intestinal ocurre a partir de los 4-6 meses de tratamiento. Es recomendable excluir la lactosa en las primeras 3-4 semanas pues la actividad lactasa está muy disminuida como consecuencia de la atrofia vellositaria.

La dieta debe establecerse cuando se demuestre la lesión vellositaria tanto en niños sintomáticos como en los asintomáticos y más aún teniendo en cuenta el riesgo de malignización en los no tratados. Otros inconvenientes del celíaco no tratado o que no sigue adecuadamente la dieta son: las deficiencias nutricionales, especialmente anemia, osteopenia y la posible aparición de enfermedades autoinmunes, tanto más fácilmente cuanto mayor ha sido el período de agresión con gluten (véase cap. 15.18). Es imprescindible el conocimiento de los alimentos que con certeza contienen gluten así como aquellos que pueden contenerlo y, lógicamente, los alimentos que con certeza no lo contienen:

Alimentos con gluten:

- Pan, harina de trigo, cebada, centeno y avena.
- Fideos, macarrones, tallarines.
- Bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos, repostería.
- Higos secos.
- Bebidas malteadas y bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza.
- Productos manufacturados en los que en su composición aparezca cualquiera de las harinas referidas y en diversas formas: almidón, féculas, sémolas.

Alimentos que pueden contener gluten

- Embutidos y productos de charcutería.
- Quesos fundidos.
- Patés.
- Hamburguesas, albóndigas.
- Conservas de pescado.
- Caramelos y golosinas.
- Sucedáneos de café.

- Frutos secos tostados o fritos.
- Helados.
- Sucedáneos de chocolate.
- Salsas, condimentos y colorantes alimentarios.
- Alimentos sin gluten*
- Leche y derivados: yogur, queso, nata, cuajada.
- Huevos.
- Verduras, hortalizas y tubérculos.
- Legumbres.
- Carnes congeladas y en conserva al natural.
- Jamón serrano y jamón cocido de calidad extra.
- Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite.
- Frutas.
- Arroz, maíz y tapioca.
- Azúcar y miel.
- Aceites y mantequillas.
- Café en grano o molido, infusiones y refrescos de naranja, limón y cola.
- Toda clase de vinos y bebidas espumosas.
- Frutos secos naturales.

Precauciones en la dieta sin gluten

Cuando se indica régimen sin gluten hay que establecer con claridad que la dieta debe ser rigurosa y permanente, lo que constituye un problema que debe ser abordado contando con la colaboración de los pacientes, familia y entorno (colegio y amigos). Son numerosos los productos manufacturados con composición no aclarada en cuanto al contenido en gluten, siendo frecuente encontrar etiquetados engañosos. El consumo de estos productos conlleva riesgos potenciales puesto que la legislación vigente no obliga a especificar el origen botánico de las harinas, almidones, sémolas, etc., ni a declarar el gluten cuando se emplea como soporte de aromas y aditivos ni a declarar el gluten cuando se utiliza como componente de un ingrediente compuesto, en proporción inferior al 25%. Otro problema adicional es la contaminación con harina de trigo de los alimentos que, de forma natural, no contienen gluten.

La definición que el *Codex Alimentarius* da a los productos sin gluten está basada en el contenido en nitrógeno de los granos de cereal que contienen gluten (0,05 por 100 g de los granos) y en base a su peso en seco. Esto equivale a aceptar casi 100 mg de gliadina por 100 g de producto seco, derivado de los granos de cereal. El problema en esta norma se refiere a la cantidad contenida en un alimento y no a la cantidad de alimento que puede ser ingerida por una persona sensible al gluten. No hay pruebas de que la cantidad de gliadina en los productos elaborados con almidón constituyan un peligro real para los celíacos que lo tomen de forma habitual. En España la Administración no realiza controles sistemáticos a los productos etiquetados sin gluten por lo que es imprescindible el soporte informativo de las asociaciones de celíacos que se encargan de controlar productos sin gluten con garantía de contener menos de 20 ppm (2 mg de gluten/100 g). Aunque se desconoce el nivel de gluten tolerado por los celíacos se debería restringir su ingesta al mínimo posible para evitar complicaciones pues en personas muy sensibles el consumo continuado de pequeñas cantidades de gluten podría ocasionar lesión intestinal o provocar trastornos autoinmunes.

El tratamiento dietético excluyendo todos los cereales tóxicos es el único eficaz para estos pacientes. No obstante, se empiezan a proponer estrategias terapéuticas basadas en la detoxificación de los cereales implicados en la enfermedad. En la actualidad, aunque el objetivo final de producir trigo carente de toxicidad permanece inaccesible, otras consideraciones más próximas se dirigen a detoxicar el gluten en el interior del intestino, como es la utilización de peptidasas bacteriana capaz de degradar los polipéptidos ricos en prolina.

Fibra y estreñimiento

Antes se expusieron algunos fórmulas para su control. También se pueden encontrar más datos en el capítulo 15.33. Se insiste ahora en normas básicas relacionadas con el papel de la fibra. En líneas generales el tratamiento dietético se basa en aumentar la ingesta de líquidos y de fibra. Una dieta balanceada que incluya granos, frutas y vegetales, es reco-

Cuadro 11.7.14. Contenido en fibra soluble e insoluble (g/100 g) en vegetales y frutas

	Insoluble	Soluble		Insoluble	Soluble
Alcachofas	3,17	4,68	Manzanas	1,44	0,55
Zanahorias	1,64	1,45	Fresas	1,13	0,45
Judías verdes	2,07	0,86	Naranja	1,00	0,60
Espinacas	1,64	0,42	Plátano	1,19	0,62
Coles	1,81	0,74	Ciruelas rojas	0,91	0,67
Coliflores	1,68	0,71	Nueces	5,37	0,84
Peras	2,25	0,62	Cacahuetes	9,89	1,03

Food Composition Tables. National Institute of Nutrition, Rome, 1989.

mendada como parte fundamental del tratamiento. Las recomendaciones para el *aporte de fibra* en niños mayores de 2 años de edad (5 + edad en años = gramos de fibra/día) proporcionan una cantidad adecuada para conseguir un bolo de heces adecuado (Cuadro 11.7.14). El aporte de fibra –soluble e insoluble– de vegetales y frutas acompañado de abundantes líquidos normaliza la consistencia de las heces y aumenta la frecuencia defecatoria, pero puede ser insuficiente en pacientes estreñidos que requieren aportes más altos no siempre bien tolerados. Es el tratamiento de primera línea junto a las normas educacionales. Se comprueba con frecuencia en el estreñimiento crónico establecido que los pacientes no consumen menos fibra que los no estreñidos. El aporte de fibra debe hacerse de forma gradual pues una sobrecarga brusca puede producir flatulencia y distensión abdominal. Si el tiempo de tránsito colónico es muy lento o existe disineria esfinteriana o megacolon el aporte extra de fibras puede empeorar el estreñimiento. La fibra es especialmente útil en pacientes con estreñimiento y tránsito colónico normal.

En la práctica existe una creencia falsa al considerar que la fuente de fibra en la alimentación se reduce a los cereales. Otros alimentos vegetales y, especialmente, las frutas, contienen fibra dietética de superior calidad a la de los cereales. Las ventajas de las fibras de frutas respecto a las de cereales son las siguientes: mayor fermentabilidad y propiedad antioxidante, mayor contenido en fibra total y en fibra soluble, menor contenido en ácido fítico y en contenido energético. La exclusión de la proteína de leche de vaca en el lactante con estreñimiento es controvertida. Se ha propuesto por Iacono como pauta de actuación en el lactante con estreñimiento apreciando cese del estreñimiento en el 65% de los casos cuando pasan a fórmula de soja con recaída en una elevada proporción de los casos cuando vuelven a la fórmula estándar.

DIETÉTICA DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Es el punto fundamental del tratamiento de algunos errores congénitos del metabolismo ECM (Cuadro 11.7.15). El control en la cantidad y calidad de los macronutrientes es fundamental para *evitar la acumulación de productos tóxicos*. En la mayoría de los casos la proteína deficiente o ausente es una enzima y la pérdida de su actividad catalizadora conduce al bloqueo de una ruta metabólica. La anomalía enzimática puede estar en la apoenzima (estructura proteica dependiente de regulación genética que ha sufrido una mutación en un gen regulador, operador o estructural), bien en una alteración del sistema cofactorial de origen vitamínico, o en el transporte en las membranas celulares con anomalías de entrada o salida de aminoácidos u otros compuestos. El tratamiento nutricional de estas alteraciones metabólicas es el más comúnmente utilizado. *Métodos no nutricionales* de escasa implantación son la eliminación del sustrato almacenado o acumulado, administración de inhibidores metabólicos (NTBC en la tirosinemia); terapéutica con productos genéticos; enzimas y coenzimas (administración de cofactores en forma de megavitaminoterapia); inducción enzimática; trasplante de células, tejidos u órganos; reemplazamiento enzimático (terapéutica enzimática) y la terapéutica genética.

Cuadro 11.7.15 Principales ECM con posible tratamiento dietético

Aminoácidos	Fenilcetonuria Tirosinemia Leucinosis (enfermedad jarabe de arce) Hipervalinemia Histinemia Homocistinuria Cistinuria Cistinosis Enfermedad del ciclo de la urea Otras hiperamoniemias Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Arginosuccínico aciduria Atrofia girata Deficiencia de carbamilfosfato sintetasa Deficiencia de adenosil metionina sintetasa Deficiencia de carbamiltranscarbamilasa
Hidratos de carbono	Deficiencia de galactocinasa Galactosemia Intolerancia hereditaria a la fructosa Intolerancia hereditaria a la lactosa Malabsorción de glucosa y galactosa Intolerancia hereditaria a sacarosa-isomaltosa Deficiencia de amilasa Glucogenosis
Lípidos	Hiperlipoproteinemias

Finalidades. La terapéutica dietética pretende: 1) limitar o excluir determinados metabolitos que son tóxicos, ellos o sus derivados, como ocurre en la fenilcetonuria, tirosinemia, intolerancia a la fructosa o galactosemia. 2) Proporcionar metabolitos que se producen en cantidad insuficiente. 3) Adecuar la administración de metabolitos que se producen en cantidad insuficiente, por ejemplo, glucosa para la elevación de la glucemia en ciertos trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (glucogenosis), arginina como dieta adicional en niños con defectos de arginina-transcarbamilasa en enfermedades del ciclo de la urea o bien uridina en la acidemia orótica. El reemplazamiento del producto defectivo, al igual que la megavitaminoterapia o la enzimoterapia, son procedimientos relativamente simples; la restricción dietética del sustrato es mucho más difícil (véase cap. 12.4).

Normas generales. La dieta tiene que proporcionar las calorías adecuadas en relación con la edad, el aporte nitrogenado mínimo, para asegurar un crecimiento normal de 1,2 a 1,5 g/kg/día, y debe contener aminoácidos esenciales y nitrógeno. Uno de los principios es que el niño con una alteración congénita del metabolismo de un aminoácido esencial no requiere menores cantidades de este aminoácido que otro normal: ambos necesitan la misma cantidad para su crecimiento y desarrollo. Durante la lactancia, en especial, el paciente con alteración congénita usualmente enferma siempre que ingiere algún exceso del nutriente no tolerado. Las dietas deben tener igualmente aporte equilibrado y completo en oligoelementos, vitaminas, etc. El tratamiento dietético supone un gran esfuerzo para los enfermos y sus familias, y son numerosos los problemas planteados en relación con su duración, fecha de comienzo, generalmente en RN o época prenatal o preconcepcional, problemas psíquicos y los planteados con la sobrevivencia y posible procreación. La evolución de la enfermedad sometida a dietética debe ser hacia la normalidad, sobre todo en la prevención de encefalopatía y subnormalidad, que se asocian especialmente en la mitad de los ECM de los aminoácidos. Finalmente, el empleo de regímenes dietéticos es delicado: si se administran los sustratos en exceso, son tóxicos y, de otra parte, una carencia excesiva puede dar lugar a cuadros deficitarios con alteraciones transitorias o permanentes, como retraso del crecimiento, anemia, encefalopatía y osteopatía. El aporte proteico de la dieta proviene de preparados de aminoácidos con eliminación de uno más según el tipo de ECM, y de los alimentos naturales pobres en proteínas. El Cuadro 11.7.15 expone los *principales errores congénitos del metabolismo* en los que es posible un tratamiento dietético.

Cuadro 11.7.16. Contenido en fenilalanina (mg/100 g) de los alimentos

Carnes	1.000
Pastas alimenticias	650
Harina de trigo	525
Leche de vaca	170
Arroz	125
Legumbres verdes	100-120
Patatas	100-120
Leche de mujer	75
Zanahorias	50
Jugo o zumo de naranja	30
Mantequilla	30
Harina de maíz	25-30
Tapioca	25-30
Aceites vegetales	0
Azúcar	0

Fenilcetonuria

La restricción dietética en la fenilcetonuria fue empleada con éxito por Bickel, con regresión de los síntomas —excepto la subnormalidad— en una niña con fenilcetonuria, así como la normalización bioquímica con disminución de las cifras de fenilalanina en sangre y la aparición nuevamente de trastornos clínicos y bioquímicos al administrar dieta normal con fenilalanina. De esta experiencia dedujo que el empleo precoz de una dieta pobre en fenilalanina podría prevenir los síntomas clínicos y la subnormalidad, lo que dio lugar a un cambio pronóstico en la fenilcetonuria y en el estudio y aplicación de la dieta a otros errores congénitos del metabolismo. Para poder realizar el tratamiento precoz, es imprescindible la existencia de un programa de detección en RN, única forma de prevenir la afectación y el daño cerebral. El tratamiento ha de iniciarse en la primera semana de vida, siempre lo más pronto posible. A partir de los tres meses, muy posiblemente existe ya daño cerebral. Cuando el tratamiento se inicia en edades posteriores de la vida, desaparecerán los síntomas clínicos, pero no la subnormalidad por completo.

Dieta restrictiva en fenilalanina. Se basa (véanse caps. 12.4 y 12.5) en diversos preparados comerciales exentos de Phe: Analog, Analog LCP, Maxamaid y Maximun (SHS); Phenylodon, Nutricia; Phenylfree, Mead Johnson y PK 1, PK 2 y PK 3 (Milupa) y, en el niño mayor, en el conocimiento del contenido del alimento en el aminoácido (Cuadro 11.7.16) o alimentos comerciales con muy bajo contenido en proteínas, como sustitutivos de leche (Loprofin). El objetivo es controlar el nivel de fenilalanina en plasma entre 120 y 160 $\mu\text{mol/L}$ (2 y 6 mg/dL). En pacientes de más de 10 años se recomienda mantener una concentración plasmática entre 2 y 8 mg/dL . Hay que tener en cuenta que la fenilalanina es un aminoácido esencial, por lo que la dieta debe incluir una cantidad diaria en forma de alimentos naturales para asegurar el crecimiento; se estima en los primeros 6 meses en 250 mg/día , y de 300 a 350 mg/día desde los 6 meses a los 5 años. El aporte proteico debe ser de 2,5-3 g/kg/día durante el primer año. Para más datos, véase el capítulo 12.5.

Control. No existe unanimidad en cuanto a las cifras en sangre de fenilalanina durante el tratamiento. Deben estar entre 120 y 160 $\mu\text{mol/L}$ (2 y 6 mg/dL). Cifras inferiores a 1 mg/dL o nulas por disminución o ausencia del aminoácido en la dieta dan lugar “por exceso de terapéutica” a un cuadro carencial caracterizado por el estacionamiento o pérdida de peso, balance nitrogenado negativo, cambios en la concentración en plasma de otros aminoácidos, lesiones óseas, anemias, alteraciones cutáneas y, lo que es más grave, retraso mental irrecuperable.

Si bien existe acuerdo unánime en la indicación precoz de la dieta, no ocurre lo mismo en relación a la supresión o a la relajación y tolerancia de la misma. Estudios anatómicos y bioquímicos han demostrado que la hiperfenilalaninemia impide la mielinización normal, por lo que sería razonable suavizar la supresión del tratamiento sobre los 12-15 años, alrededor de la pubertad, cuando la mielinización prácticamente ya ha terminado. El mantenimiento estricto del régimen en la edad escolar y adolescencia presenta múltiples dificultades, por lo que es preciso ser

más tolerantes, en el sentido de permitir mayores cantidades de alimentos naturales con ingesta de 25 a 30 g de proteínas al día. Cuando el tratamiento dietético se suprime entre los 4 y los 6 años, o antes, el cociente intelectual disminuye e igualmente se han podido encontrar trastornos del comportamiento y la conducta. Con la dieta libre en el adulto puede aparecer paraparesia espástica y están descritos trastornos en la RMN con disminución de la sustancia blanca.

Otras actuaciones. Cabe ensayar la administración de determinadas sustancias que impidan o inhiban la absorción intestinal, por ejemplo, beta-2 etil-alanina y, sobre todo, la administración oral en forma de cápsulas de gelatina de una enzima vegetal, la *liasa amónica de la fenilalanina*, que en el tubo digestivo convierte la fenilalanina de los alimentos en ácido transcinámico y en otros productos derivados de la fenilalanina, impidiendo de esta forma su absorción, de modo que reduciría los niveles de fenilalanina en un 25%. Se considera útil y de gran porvenir en enfermos de edad escolar y adolescentes, e incluso en adultos que no siguen dieta, permitiendo reducir o hacer desaparecer el olor característico y desagradable a “ratón” que presentan cuando toman dieta libre, y que puede ser motivo de problemas psíquicos y, en ocasiones, de rechazo social. El tratamiento dietético supone un gran esfuerzo para los pacientes y su familia, análisis semanales para control de las cifras sanguíneas y la posible interconurrencia sobre el tratamiento dietético de determinadas enfermedades, como la fiebre. Con su aplicación precoz y la normalidad somática y psíquica han surgido nuevos problemas, siendo el más importante el planteado con los hijos de padres fenilcetonúricos, especialmente de madres fenilcetonúricas. La fertilidad de la mujer fenilcetonúrica es normal, pero la tasa de abortos y de malformaciones es alta. La afectación del feto parece estar en relación con las cifras de fenilalanina de la madre. Cuando estas cifras son superiores a 20 mg/dL , existe retraso mental y otras malformaciones en más del 50% de los casos. Es posible que exista un dintel en cuanto a los efectos sobre el cerebro del feto de los niveles de fenilalanina materna, que debe estar por debajo de 10 mg/dL (idealmente, 4 mg/dL). Debe existir control prenatal de la cifra de fenilalanina en sangre al menos tres meses antes de la concepción, con cifras de 4 mg/dL (240 $\mu\text{mol/L}$). Al final del embarazo, por el crecimiento fetal, estas cifras deben ser algo más elevadas, nunca más elevadas de 6 mg/dL (360 $\mu\text{mol/L}$).

Es posible también que existan casos de hiperfenilalaninemia no tratados e ignorados; por ello, se recomienda hacer detección prenatal en madres con historia de fenilcetonuria familiar, en mujeres de escasa inteligencia de origen incierto, en las que han dado a luz hijos con microcefalia o en caso de retraso mental de origen desconocido en partos anteriores. No está determinado cuándo debe comenzar la embarazada la dieta restrictiva pero, dadas las dificultades de aceptación y tolerancia de la dieta, y sobre todo, que el período organogenético corresponde a las primeras semanas de gestación, resulta fundamental que el tratamiento comience antes de la concepción.

Variantes de hiperfenilalaninemia. Son diferentes de la forma clásica por deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa (véase cap. 12.5). Las más importantes son las llamadas “fenilcetonurias transitorias”, debidas a escasa madurez enzimática. Otras fenilalaninemias son las fenilcetonurias malignas, que representan el 2-3% de todas ellas. En la *hiperfenilalaninemia maligna* existe una deficiencia de tetrahidrobiopterina (TH4), coenzima necesaria para que actúe la fenilalanina-hidroxilasa. En estos casos existe falta de respuesta a la dieta. La administración oral de 10-20 mg de tetrahidrobiopterina por kg de peso normaliza la cifra de fenilalanina en sangre, lo que a veces previene los trastornos neurológicos, pero no siempre, porque la *tetrahidrobiopterina* no penetra en el cerebro. Se ha ensayado el análogo sintético metil-tetrahidrobiopterina, pero parece ser tóxico para el hígado. A la mayoría de los pacientes es preciso tratarlos con *precursores de neurotransmisores* deficitarios, puesto que la dopamina y la serotonina son destruidas por enzimas vasculares en la barrera hematoencefálica, y no pasan al cerebro. Se utilizan los precursores inmediatos, el 5-hidroxi-triptófano para la serotonina y la L-DOPA para la dopamina y catecolaminas. Con la finalidad de reducir los efectos secundarios y la destrucción periférica de estos precursores, se asocian con un inhibidor periférico de las carboxilasas, que no pasa al cerebro —la carbidopa—. El tratamiento debe realizarse comenzando por dosis

bajas para aumentar de forma progresiva, ya que el bloqueo de la síntesis de dopamina y serotonina puede haber dado lugar a una hipersensibilidad de los receptores correspondientes. La dosis media de mantenimiento es de 5 a 15 mg/kg para la L-dopa (dopamina), 0,75 a 1 mg/kg para la carbidopa y de 4 a 10 mg/kg para el 5-hidroxitriptófano.

Trastornos del ciclo de la urea

Pueden producirse por deficiencia enzimática: carbamilfosfato-sintetasa (CPS), ornitín-transcarbamilasa (OTC), N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS), arginosuccínica sintetasa (AS), arginosuccínica liasa (AL), o por arginasa, dando lugar a depleción de un aminoácido esencial, necesario para el funcionamiento del ciclo de la urea, como ocurre en la intolerancia a las proteínas con lisinuria o en el síndrome hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinemia. En todos los casos se produce una síntesis inadecuada de urea y retención y acúmulo de amoníaco que es tóxico, especialmente para el cerebro y sistema nervioso. Los cuadros más graves ocurren cuanto más cerca es el defecto, carbamilfosfato sintetasa y ornitín transcarbamilasa.

El tratamiento está orientado a disminuir el amonio en sangre en fase aguda y a restringir a largo plazo la ingesta de proteínas, teniendo en cuenta las necesidades nutricionales de cada edad. El nivel de restricción proteica es variable según el nivel de tolerancia, edad, sexo y ritmo de crecimiento. La administración de pequeñas y frecuentes cantidades de alimento parece disminuir la hiperamoniemia postprandial. En los casos más graves con tolerancia proteica menor de 1 g/kg hay que asegurar el crecimiento con la administración de alfa-ceto-ácidos análogos a los aminoácidos esenciales (ceto-valina, ceto-leucina, ceto-iso-leucina hidroximetionina y fenil-lactato), que pueden darse VO durante mucho tiempo con suplemento de otros aminoácidos esenciales (lisina, triptófano, treonina, histidina), que proporcionen una nutrición adecuada. Es importante la administración de nutrientes deficitarios, sobre todo de arginina, aminoácido no esencial que se sintetiza en el ciclo de la urea y que, salvo en la deficiencia de arginasa, se convierte en aminoácido esencial o semiesencial por bloqueo metabólico. En las deficiencias graves, CPS o OTC, puede sustituirse por citrulina. En ocasiones pueden estar indicados los suplementos de camitina y citrato. Deben emplearse sustancias que favorecen la excreción de amonio, como benzoato sódico y fenilbutirato sódico.

Otras aminoacidopatías. La restricción dietética se ha realizado también con éxito en algunos otros trastornos del metabolismo para evitar los efectos tóxicos de su acumulación en sangre. Los principios del tratamiento dietético de la enfermedad de jarabe de arce son similares a los de la fenilcetonuria: evitar la acumulación de los aminoácidos ramificados manteniendo niveles plasmáticos adecuados y, al mismo tiempo, proporcionar suficiente cantidad de proteínas para el crecimiento. Cabe la posibilidad de intervención dietética en la homocistinuria con falta de respuesta a la vitamina B₆, en la acidemia isovalérica, en la tirosinemia, cistinuria, cistinosis (véase cap. 20.6 de Tubulopatías) e histidinemia. Sin embargo, en la cistinosis, así como en otras aminoacidopatías, la restricción dietética no tiene indicación alguna. En los enfermos con homocistinuria, la cistina puede considerarse como un aminoácido esencial a dar en la dieta (véase cap. 12.7).

Trastornos metabólicos de los carbohidratos

El tratamiento dietético puede emplearse con éxito en determinados procesos:

Galactosemia. Es precisa la administración de una *dieta sin lactosa ni galactosa* desde el nacimiento, para evitar las alteraciones hepáticas, oculares, renales y neurológicas. Como la fuente principal de galactosa es la leche (lactosa = glucosa + galactosa), la dieta debe excluir por completo la leche y todos los productos lácteos. Se recomienda el empleo de fórmulas sin lactosa o, mejor aún, fórmulas de soja pues las fórmulas sin lactosa pueden contener trazas de lactosa, mientras que las fórmulas de soja no. Muchos preparados farmacéuticos contienen lactosa como excipiente. También deben excluirse productos comerciales como sopas o galletas, que contienen lactosa o galactósidos. Asimismo, deben excluirse los productos lácteos (mantequilla, nata, queso) y los galactósidos procedentes de la soja, legumbres y leguminosas. La presencia de galactosa

libre en diferentes vegetales ha provocado dudas sobre la inclusión de frutas y verduras en la dieta de estos pacientes. Parece ser que, con la edad, aparece una tendencia a tolerar la leche, aun persistiendo la posibilidad de lesiones hepáticas y cataratas (véase cap. 12.18).

Deficiencia de galactocinasa. El feto puede sufrir las consecuencias de su deficiencia si la madre ingiere galactosa en cantidades significativas, debiéndose suprimir, por tanto, la lactancia en las madres conocidas como heterocigotas.

Intolerancia hereditaria a la fructosa. Deben eliminarse de la dieta la fructosa y la sacarosa. La enzima implicada es la sacarasa-isomaltasa, que desdobra la sacarosa en glucosa y fructosa. Los alimentos prohibidos son azúcar, guisantes, zanahorias y puerros por su contenido en sacarosa, así como la miel, frutas (especialmente cerezas y uva), patatas, hortalizas, lechugas y repollos, por su contenido en fructosa. Está prohibida la sacarosa y todos los alimentos hidrocarbonados que, en su hidrólisis, den lugar a fructosa y sorbitol.

Malabsorción de glucosa-galactosa. El tratamiento es suprimir la glucosa y la galactosa como monosacáridos así como los disacáridos que la originan (lactosa que se desdobra en glucosa y galactosa). Requiere inicialmente alimentación sin ningún carbohidrato (fórmula con proteínas, grasas, minerales y vitaminas, como son los preparados Carbohydrate Free Mixture de SHS y 3232 Asde Mead Johnson), para lo cual precisa de administración EV de glucosa. Posteriormente, se añade fructosa a la dieta oral, que suele ser bien tolerada, permitiendo la retirada de glucosa EV (véase cap. 15.21).

Enfermedades de almacenamiento del glucógeno. En las glucogenosis I y II el objetivo del tratamiento dietético es mantener niveles normales de glucosa y un crecimiento normal para lo cual precisa del aporte de polímeros de glucosa o el uso de almidón de maíz crudo, así como evitar períodos de ayuno. También deben evitarse en la alimentación galactosa y fructosa (y, por supuesto, lactosa y sacarosa), que se transforman en glucosa y glucógeno. El cortocircuito porto-cava que se ha empleado para el paso de glucosa a los tejidos periféricos directamente es difícil de valorar por la dificultad de conservar el equilibrio de la glucemia, pudiendo dar lugar a hipoglucemia sintomática y, a largo plazo, posible lesión cerebral. La administración en forma de *infusión gástrica, durante la noche, de dextrinomaltoza* con el fin de prevenir el descenso de la glucemia constituye un avance en el tratamiento, ya que se previene la formación excesiva de triglicéridos y de ácido úrico y normaliza la glucemia. Los alimentos que liberan lentamente glucosa, como el almidón de maíz crudo (1,5-2 g/kg/día) mezclados con alimentos o bebidas, resultan útiles para evitar la hipoglucemia (véase cap. 12.17).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEP. Indicaciones de las fórmulas antirregurgitación. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 369.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Soporte nutricional en la infancia y adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Infante D, Tormo R. Fórmulas especiales en Pediatría. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica, 2005. p. 107-32.
- Martínez Valverde A. Terapéutica dietética. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 613 (con bibliografía de años anteriores).
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir. M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2000.
- Polanco I. Enfermedad cefálica. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 769-84.
- Ruiz Pou M et al. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 677-84.
- Sierra C. Nutrición en los síndromes de malabsorción en la infancia. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica, 2005. p. 791-818.
- Sierra C, Martínez-Costa C, Dalmau J et al. Revisión del papel de la fibra en nutrición infantil. *Pediatr* 2000; 20: 129-37.
- Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.

11.8 Nutrición artificial

C. Martínez-Costa

Los objetivos de la alimentación del niño sano son un crecimiento y desarrollo adecuados y promover hábitos dietéticos que prevengan las enfermedades nutricionales crónicas de la edad adulta. En el niño enfermo además debe de ser suficiente para suministrar las demandas específicas de su patología manteniendo un balance de energía positivo. Este último aspecto es el que ha inducido al desarrollo de la *nutrición artificial*, denominación que agrupa al conjunto de medidas alternativas a la alimentación oral destinadas a la recuperación nutricional y a la prevención de desnutrición en circunstancias de riesgo. Supone la administración de energía y nutrientes capaces de cubrir, de forma completa o parcial, las necesidades del paciente. Según la vía de administración, las modalidades de nutrición artificial incluyen: nutrición enteral (NE), nutrición parenteral (NP) y nutrición mixta. La NE consiste en el aporte por la vía digestiva de fórmulas de composición variable adaptada a las condiciones digestivas y metabólicas. Se distingue la NE oral, cuando las fórmulas se ingieren por boca y NE por sonda. La NP consiste en la infusión de nutrientes por una vía venosa a través de catéteres específicos.

NUTRICIÓN ENTERAL

Ventajas

La NE constituye en el momento actual la forma de nutrición artificial idónea siempre que la vía digestiva pueda ser utilizada (total o parcialmente). Las ventajas que ofrece frente a la NP son: ser la vía más natural. Los alimentos en la luz intestinal cumplen funciones biológicas al favorecer el trofismo gastrointestinal y los mecanismos de barrera, evitando la translocación bacteriana. Evita los riesgos de la cateterización intravascular y otras complicaciones de la NP de tipo traumático, infeccioso, metabólico. Ciertos sustratos, no sólo pueden tener un efecto nutritivo, sino que pueden ejercer acciones específicas parcialmente beneficiosas en diversas enfermedades: por ejemplo, la glutamina necesaria para la nutrición del enterocito cuya suplementación se contempla en el síndrome del intestino corto o en circunstancias de estrés metabólico intenso; los ácidos grasos de cadena larga (ω -3) precursores de leucotrienos antiinflamatorios, cuya suplementación se postula como beneficiosa en las enfermedades inflamatorias crónicas. Prebióticos como la fibra soluble que, fermentada por la flora intestinal, provee de ácidos grasos de cadena corta a los colonocitos; de ahí su suplementación en la diarrea o enfermedad inflamatoria intestinal. Otros nutrientes con efectos específicos incluyen nucleótidos y el factor de crecimiento epitelial.

Indicaciones y selección del paciente

La NE pretende: un aporte calórico suficiente en pacientes que sólo toleran volúmenes pequeños o tienen unos requerimientos aumentados por la enfermedad; evitar los efectos adversos del ayuno prolongado sobre la función y estructura intestinales; aporte de sustancias con efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal y sus mecanismos de barrera. Este tratamiento nutricional se indicará en circunstancias de malnutrición calórico-proteica de origen primario o secundario a procesos que comprometan uno o más de los mecanismos de la nutrición (Cuadro 11.8.1) tales como: dificultad o imposibilidad de ingestión; limitación importante de las funciones de la digestión o absorción; inadecuada utilización de nutrientes (hipoxemia, acidosis); situaciones clínicas que generan un incremento de los requerimientos o de las pérdidas, particularmente las enfermedades de evolución crónica.

El tipo de apoyo nutricional se planificará tras la valoración del estado nutricional del paciente, de la función gastrointestinal (GI) y de los requerimientos por la enfermedad. Se plantearán 2 posibilidades suce-

Cuadro 11.8.1. Indicaciones de nutrición enteral

Recién nacido pretérmino

Desnutrición calórico-proteica primaria moderada-grave

Trastornos de la conducta alimentaria

Enfermedades digestivas

- Trastornos en la deglución (alteraciones congénitas maxilofaciales, síndrome de Pierre Robin, traumatismo facial, disfagia cricofaríngea)
- Lesiones esofágicas (estenosis, atresia)
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)
- Diarrea grave prolongada
- Síndrome del intestino corto
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
- Pancreatitis aguda
- Enteritis postirradiación, postquimioterapia
- Pseudoobstrucción intestinal
- Hepatopatía crónica
- Trasplante intestinal o hepático

Enfermedades cardiorrespiratorias

- Displasia broncopulmonar
- Fibrosis quística
- Enfermedad cardíaca congénita

Enfermedades renales

- Insuficiencia renal crónica

Enfermedades neurológicas

- Parálisis cerebral
- Coma

Estados hipermetabólicos

- Traumatismos graves (craneoencefálico)
- Neoplasias
- Trasplante de médula ósea
- Quemaduras

Alteraciones metabólicas

- Glucogenosis tipos I y III
- Aminoacidopatías y acidosis orgánicas
- Trastornos del ciclo urea
- Defecto en la oxidación de ácidos grasos

sivas: 1) suplementar la dieta si los requerimientos no se cubren o están aumentados; 2) emplear NE por sonda cuando exista imposibilidad de ingestión o requerimientos aumentados que no se pueden cubrir por vía oral.

Vía de acceso

Se elegirá en función de la enfermedad y del tiempo estimado de duración de la NE. Se empleará sonda nasogástrica o nasoyeyunal cuando se prevea que la duración de la NE va a ser inferior a 2-3 meses. Cuando la duración estimada sea mayor o se trate de enfermedad en progresión, se planteará la implantación de una gastrostomía o enterostomía. La ubicación gástrica es de elección por ser la más fisiológica al permitir la acción digestiva y bactericida del jugo gástrico. La situación postpilórica se planteará en casos de RGE con importante riesgo de aspiración.

Sondas

Dependiendo del material de fabricación y disponibilidad para mantenerse puestas durante diferentes períodos de tiempo se consideran los siguientes tipos: a) *sondas de cloruro de polivinilo (PVC)*: se emplean para descompresión intestinal y para la NE de corta duración. Debido al material de fabricación adquieren bastante rigidez, siendo fáciles de colocar y con escasa tendencia al colapso; sin embargo, van perdiendo elasticidad cuando permanecen colocadas durante varios días, debiendo cambiarse cada 3 días para evitar la necrosis de la piel y la perforación intestinal. b) *Sondas de poliuretano y de sílica*: son las indicadas en casos de NE prolongada, por su duración, flexibilidad y mejor tolerancia. Son más caras y tienen el inconveniente de que se pueden expulsar más fácilmente con los esfuerzos. Existen diversos tamaños según la edad, con diámetros externos que oscilan entre 5-12 French (F); el tamaño neonatal es de 5 F y el pediátrico, de 6-8 F, con longitudes variables entre 50

y 109 cm; tamaños superiores pueden ser necesarios en adolescentes. A igual diámetro externo, las de poliuretano tienen mayor diámetro interno, lo que las hace más prácticas en tallas pequeñas, sobre todo cuando además se requiere el paso de medicaciones. Debido a su flexibilidad, estas sondas van provistas de un fiador, no siendo necesario en algunos modelos retirarlo para la verificación del contenido gástrico. Las sondas duodenales o yeyunales tienen un lastre terminal de material inerte, que facilita su colocación.

Técnica de inserción. En todos los casos que se pueda se debe informar al niño del procedimiento, con el fin de obtener su máxima colaboración. Se mide la longitud del lóbulo de la oreja-nariz más nariz-xifoides (o bien la longitud nariz-ombiligo), para la colocación nasogástrica. En caso de colocación nasoduodenal o nasoyeyunal, se añaden a esta distancia 15-20 cm. Con el paciente sentado o incorporado 45-90°, se introduce la sonda lubricada por la fosa nasal, orientándola abajo y atrás; a continuación se flexiona el cuello y se le pide al niño que degluta mientras avanza la sonda. Se debe comprobar siempre su localización: a) a través de aspiración del contenido gástrico y determinación del pH; b) con la introducción de 10 mL de aire y auscultación simultánea del epigastrio; c) en caso de duda mediante control radiológico si la sonda es radioopaca. Se debe aprovechar todo examen radiológico para comprobar siempre la ubicación de la sonda. Ésta debe situarse en el cuerpo gástrico, lo suficientemente introducida como para evitar que la fórmula refluya en el esófago por los orificios proximales. Una vez colocada en lugar idóneo, es conveniente hacer una marca indeleble en la sonda y anotar los cm de fijación en la hoja de control del paciente. Las situaciones duodenal y yeyunal pueden realizarse por fluoroscopia con el paciente en decúbito lateral derecho, pudiendo recurrir a la administración de un procinético si el paso del píloro está dificultado.

Mantenimiento. La mejor forma de prevenir complicaciones es la vigilancia y limpieza adecuadas de la sonda: 1) se debe lavar con agua destilada con el volumen mínimo suficiente para asegurar el purgado completo, al inicio y final de cada administración, o cada 4 a 6 l si la infusión es continua. Si se administran fármacos, estos deben disponerse en forma líquida lavando la sonda inmediatamente; 2) se debe tener cuidado en la aspiración repetida del contenido gástrico sobre todo en fórmulas poliméricas por su facilidad para obstruir las sondas finas; 3) con el fin de evitar otitis secundarias a la oclusión rinofaríngea, es conveniente instilar periódicamente gotas nasales de suero fisiológico realizando una limpieza adecuada; 4) la contaminación se reduce con el lavado de manos y el empleo de guantes; 5) la fijación cuidadosa del extremo proximal de la sonda y el empleo de protectores cutáneos disminuyen el riesgo de extracción accidental y de lesiones cutáneas.

Gastrostomía/enterostomía

El acceso al tracto gastrointestinal cuando se prevé una NE superior a 2-3 meses o existe imposibilidad de atravesar el esófago es la gastrostomía. Habitualmente se implanta por procedimientos endoscópicos sencillos y bien tolerados (PEG: *percutaneous endoscopic gastrostomy*). También se puede colocar quirúrgicamente o de forma percutánea por fluoroscopia sin endoscopia (en el último caso, cuando el paciente presenta estenosis esofágica acentuada o interrupción total se guiará mediante ecografía). La PEG es una técnica que puede ser utilizada en niños desde el período neonatal. En niños con autonomía puede ser sustituida por una gastrostomía de botón. Las complicaciones más frecuentes que pueden surgir son la infección del estoma, extracción accidental y neumoperitoneo. En caso de RGE o de obstrucción duodenal o yeyunal, estaría indicada la duodeno o la yeyunostomía.

Métodos principales

Los procedimientos habituales de infusión de la NE son el *intermitente* (NEI) y el *débito continuo* (NEDC). La NEI consiste en administrar la fórmula durante un tiempo de 10-20 minutos, simulando la periodicidad y duración de las tomas habituales. Es una técnica sencilla, barata al no requerir material sofisticado y más fisiológica, siendo una modalidad de tránsito desde la infusión continua a la alimentación bucal. La NEDC es idónea en niños con enfermedad intestinal grave y desnutri-

ción. Precisa un control del flujo de infusión que habitualmente se realiza mediante las bombas de alimentación. Cuando la infusión continua se reduce a un período determinado de tiempo (8-12 h, generalmente nocturno) se denomina *nutrición enteral cíclica*, que es útil en enfermos crónicos con necesidades especiales.

Las bombas de alimentación para la infusión continua pueden ser: 1) *volumétricas*, basadas en el impulso periódico de un volumen conocido controlado por un microprocesador. 2) *Peristálticas*, regidas por el movimiento de un rotor que tracciona y libera periódicamente una conexión flexible. Ambas se dosifican también en mL/h y tienen una precisión $\pm$ del 10%. Idealmente, deben tener un manejo sencillo, seguridad eléctrica, sistemas de alarma, ser silenciosas y la posibilidad de autonomía de al menos 8 horas con batería. En caso de no disponer de este material o si el paciente no está muy afectado, se puede realizar infusión a goteo por gravedad. 3) Eventualmente se pueden emplear *bombas de jeringa de infusión continua* tipo Harvard para medicación, dotadas de un émbolo accionado por un motor de velocidad regulable con flujos muy bajos y de gran precisión ($\pm$ 2%), útiles para la alimentación de neonatos críticos con volúmenes muy ajustados.

Productos empleados en NE

La selección de la fórmula depende de numerosos factores entre los que se incluyen, la edad, diagnóstico de la enfermedad principal, alteraciones de la función gastrointestinal y trastornos nutricionales asociados. Puede ser: 1) *completa*, cuando es capaz de suministrar todas las necesidades nutricionales del paciente a un volumen determinado. Se clasifican según la fuente de nitrógeno en poliméricas y oligoméricas. Se incluyen también en este grupo, las dietas diseñadas especialmente para diversas enfermedades; 2) *incompleta*, cuando por sí solas no pueden cubrir las demandas nutricionales en cantidad y calidad. Incluyen los módulos y los suplementos orales. En el Cuadro 11.8.2 se expone una guía orientadora para la elección del tipo de nutrición enteral según función GI, edad y requerimientos.

Fórmulas poliméricas. Han sido definidas en el capítulo 11.7. Contienen proteína completa de alto valor biológico. Como fuente hidrocabonada contienen polímeros de glucosa y algunas, sacarosa; en su mayoría no contienen lactosa o sólo en cantidades muy bajas. Tampoco contienen gluten. Las grasas suelen ser aceites vegetales y grasa láctica, con aportes variables de LCT, MCT y ácidos grasos esenciales (AGE). Se adicionan de vitaminas, minerales y oligoelementos en diversa proporción, para suministrar, en un volumen determinado, los requerimientos para la edad. Las elaboradas para su empleo en pediatría para niños mayores de 1 año suelen ser isocalóricas (1-1,2 kcal/mL), o hipercalóricas (1,5 kcal/mL), de osmolaridad adecuada (menor o igual a 300-320 mOsm/kg), y contenido proteico del 10-15% de las calorías con una relación g de N:kcal no proteicas, entre 150-180. Algunas contienen fibra. Se presentan en forma líquida o en polvo para reconstituir, y están indicadas en niños con función digestiva normal o casi normal. Las características de las fórmulas pediátricas comercializadas se exponen en el capítulo 11.7. En niños mayores de 10 años con necesidades calóricas especiales pueden emplearse fórmulas elaboradas para adultos.

Una alternativa a las dietas poliméricas son los *preparados culinarios*, constituidos por mezclas de productos naturales cocinados, triturados y tamizados a base de lácteos, carnes, cereales, frutas, verduras y aceites vegetales. Tales productos pueden ser de elaboración casera y su principal indicación por razones económicas es la alimentación continuada, sobre todo de niños con problemas neurológicos graves o con gastrostomía permanente; tienen el inconveniente de su imprecisa composición, la frecuente obstrucción de la sonda y la manipulación a que se someten, que facilita su contaminación.

La NE del pretérmino y del lactante se llevará a cabo, obviamente, con leche humana o mediante las fórmulas propias para su edad (fórmulas para pretérmino o fórmulas adaptadas) recurriendo a preparados exentos de lactosa (en caso de intolerancia) y a fórmulas semielementales y, más raramente, elementales, en enteropatías. A partir de los 4 a 6 meses de edad se planteará complementar la dieta con alimentos infantiles que, diluidos con leche, caldo o zumo, pueden infundirse bien por sonda.

Cuadro 11.8.2. Guía para la selección de la nutrición enteral

Función GI normal	
Requerimientos normales	Fórmula completa isocalórica
Lactante	Lactancia materna/fórmula adaptada
Niño 1-10 años	Fórmula polimérica pediátrica isocalórica con/sin fibra
Niño > 10 años	Fórmula polimérica pediátrica isocalórica con/sin fibra Fórmula polimérica adulto isocalórica con/sin fibra
Requerimientos aumentados	Fórmula según situación clínica y edad
Recién nacido pretérmino	Fórmula para pretérmino
Lactante	Lactancia materna/fórmula adaptada. Adición de módulos
Niño 1-10 años	Fórmula polimérica pediátrica iso/hipercalórica con/sin fibra Suplementos orales Componentes modulares
Niño > 10 años	Fórmula polimérica pediátrica iso/hipercalórica con/sin fibra Fórmula polimérica adulto iso/hipercalórica con/sin fibra Fórmula de diseño especial para hepatopatías, neuropatías, enfermedades cardiorrespiratorias, metabolopatías, hipercatabolismo Suplementos orales Componentes modulares
Función GI alterada	
Recién nacido pretérmino	Fórmula oligomérica: semielemental; si no tolera, elemental Adición de módulos (MCT, dextrinas)
Lactante	Fórmula sin lactosa Fórmula oligomérica: semielemental; si no tolera, elemental Adición de módulos (MCT, dextrinas)
Niño	Fórmula oligomérica: semielemental; si no tolera, elemental Adición de módulos (LCT, MCT, dextrinas, proteína)

GI: gastrointestinal; LCT: triglicéridos de cadena larga; MCT: triglicéridos de cadena media.

Fórmulas oligoméricas. Incluyen las dietas *semielementales* y las *elementales*. Sus características se exponen en el capítulo 11.7; en las primeras, los componentes proteicos están constituidos por péptidos (hidrolizados de caseína, lactosuero, lactoalbúmina y soja) mientras que las elementales, de uso menos frecuente en niños, lo están por aminoácidos.

Dietas especiales

Son un grupo de fórmulas diseñadas para el aporte nutricional en enfermedades específicas que requieren la modificación de la ración calórica o la adición o exclusión de nutrientes específicos. Algunos aspectos ya han sido adelantados en el cap. 11.7, pero interesa insistir en los datos destacados:

Enfermedades pulmonares. Se recomiendan dietas iso/hipercalóricas evitando el exceso de carbohidratos para reducir la producción de VCO₂. Se ha propuesto, también, incrementar el aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con propiedades antiinflamatorias (serie n-3) con el objetivo de mejorar la síntesis de surfactante y disminuir la secreción mucosa. En enfermedades moderadas, la adición de fórmulas poliméricas pediátricas, suplementos orales a la dieta y componentes modulares, es útil para incrementar el aporte energético.

Enfermedades cardíacas. En niños con cardiopatías congénitas que requieren control cuidadoso del balance hidroelectrolítico, es preciso incrementar la densidad calórica de la fórmula, vigilando su tolerancia y carga osmolar.

Enfermedades renales. En nefropatías graves e insuficiencia renal se aconsejan fórmulas con baja carga renal de solutos y fosfatos, así como suplementos de aminoácidos esenciales e histidina. Los preparados comer-

ciales se orientan en su composición a las necesidades del nefrópata adulto por lo que tienen osmolaridades y aportes de nutrientes insuficientemente evaluados en el niño; por todo ello, siempre que el estado del paciente lo permita, se deben administrar fórmulas nutricionalmente completas adecuadas para la edad.

Enfermedades hepáticas. En hepatopatías crónicas que precisan apoyo enteral se preconiza un aporte proteico normal (fórmulas poliméricas), salvo en casos de encefalopatía e insuficiencia hepática en donde se debe restringir al 60-90% de lo indicado para la edad; cualitativamente se ha recomendado la restricción de aminoácidos aromáticos y la adición de los de cadena ramificada por su baja captación hepática y su metabolización muscular. En pacientes con ascitis se debe realizar la restricción de fluidos y de sodio. Se deben cuidar los suplementos de vitaminas liposolubles, y la administración de lípidos que se realizará en forma de MCT y AGE. Los productos disponibles también van dirigidos a pacientes adultos, no estando bien establecido su uso en niños.

Estados hipercatabólicos. Interesan fórmulas poliméricas e hipercalóricas (1,5 a 2 kcal/mL), con incremento de la fuente nitrogenada (15-18% de las kcal en forma de proteína). En niños mayores son aplicables fórmulas poliméricas diseñadas para adultos, pero hay que tener en cuenta que algunas de ellas tienen proporciones elevadas de proteínas, por encima del 20%. En los pequeños la suplementación calórica se debe realizar a partir de componentes modulares. Se ha propuesto la suplementación con arginina y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (serie n-3, EPA y DHA) por las propiedades antiinflamatorias de sus derivados leucotrienos, concretamente LTB₅, y prostaglandinas de la serie 3, sobre todo en casos de inmunodeficiencias y enfermedades inflamatorias del intestino.

Metabolopatías diversas. Se procede a la exclusión de los nutrientes que aportan el sustrato metabólico implicado, para lo que se dispone de diversas formulaciones dietéticas (véase cap. 11.7). Otras situaciones, como las anomalías de los linfáticos intestinales o la esteatorrea intensa por deficiencia de ácidos biliares, pueden requerir el empleo de fórmulas con elevada proporción de MCT.

Suplementos calóricos. En niños con función gastrointestinal normal que tienen requerimientos aumentados, se puede suplementar la dieta habitual con productos, generalmente poliméricos que incluyan los tres principios inmediatos, destacando la proporción elevada de proteína (véase cap. 11.7).

Componentes modulares. Se utilizan los componentes modulares cuando las fórmulas convencionales no cubren las necesidades específicas del niño, o se requiere la elaboración de una dieta especial (véase cap. 11.7).

Vigilancia de la fórmula. Para evitar la contaminación bacteriana es preciso establecer condiciones de asepsia durante la preparación, debiéndose reemplazar el producto cada 8 horas. Debe conservarse en refrigerador a 4 °C, y dejarse a la temperatura ambiente durante unos minutos antes de su administración, para evitar las molestias gastrointestinales descritas en el Cuadro 11.8.3.

Inicio y control de la NE

El comienzo de la NE será progresivo tanto en volumen como en la concentración de la fórmula. Si el paciente lleva NP, se disminuirá progresivamente sin interrumpirla hasta administrar por vía enteral al menos el 75% de las calorías calculadas. El cálculo del volumen, de las necesidades calóricas y de nutrientes específicos, debe realizarse de forma individualizada según edad y patología subyacente. La NE suele iniciarse con aportes de fluidos de 60-80 mL/kg/día (excluyendo lactantes muy pequeños en los que se comienza a 1-2 mL/kg/h). La dilución inicial en casos graves debe aproximarse a 0,5 kcal/mL (150 mOsm/kg), incrementando volumen y concentración de forma progresiva. Las necesidades energéticas y de nutrientes pueden basarse de forma orientativa en las correspondientes a la edad según las DRI (*Dietary Reference Intakes*,

Cuadro 11.8.3. Complicaciones de la nutrición enteral

<i>Problema</i>	<i>Posibles causas</i>	<i>Tratamiento</i>
Oclusión de la sonda	Falta de purgado regular Aspiración repetida Precipitación de fármacos	Lavados con agua tibia Si fracasa, recambio de la sonda
Retención gástrica	Osmolaridad > 400 mOsm/kg Densidad calórica > 1,5 kcal/mL Alta concentración de LCT Velocidad infusión aumentada	Corregir la fórmula Considerar NEDC Reducir la velocidad de infusión Considerar domperidona Plantear NE postpilórica
Diarrea o dolor abdominal	Ídem a retención gástrica Fórmula demasiado fría Intolerancia a sustrato (lactosa) Infección intestinal Fármacos Hipoalbuminemia y edema GI	Ídem a retención gástrica Entibiar la fórmula Retirar sustrato Evaluar antibioterapia Considerar retirada de la sonda Infusión de albúmina IV
Estreñimiento	Encamamiento prolongado Dieta pobre en residuos Opiáceos	Considerar fibra dietética Tratamiento con laxantes
Extracción accidental	Escaso control del niño	Recambio
Erosión, necrosis e infección de la piel	Cuidados locales insuficientes	Protectores cutáneos
Decúbitos de la sonda (nasales, faríngeos, esofágicos)	Sonda inadecuada (PVC) Inmovilidad prolongada	Cambio a sonda de larga duración Cambios posturales
Otitis media, sinusitis	Drenaje inadecuado de secreciones	Valorar antibioterapia
Reflujo gastroesofágico	Mala colocación de la sonda Osmolaridad elevada Infusión rápida	Recolocación adecuada Considerar sondaje postpilórico Paso a NEDC
Hipo/hiperglucemia	Desequilibrio energético	Regular administración de HC
Alteraciones hidroelectrolíticas (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	Desequilibrio hidroelectrolítico	Balance hídrico/control de peso Control de fluidos y electrolitos Vigilancia hemodinámica
Déficit especiales (Zn ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , P, AGE)	Aporte insuficiente	Cálculos dietéticos adecuados Monitorización semanal Suplementos específicos
Pérdida del reflejo de succión y deglución	Falta de estímulo	Uso de chupete en lactante
Rechazo a la realimentación bucal	Aversión a la comida	Reeducación Dar pequeños volúmenes bucales
Sequedad de la boca	Falta de estímulo	Goma de mascar en el niño mayor

LCT: triglicéridos de cadena larga; NEDC: nutrición enteral a débito continuo; GI: gastrointestinal; HC: hidratos de carbono; PVC: cloruro de polivinilo; AGE: ácidos grasos esenciales.

cap. 11.2) y peso para la talla en P₅₀. Teniendo en cuenta que estas van dirigidas al niño sano desde los puntos de vista clínico y nutricional, habrá que dirigir los cálculos atendiendo a las necesidades específicas del paciente. De forma orientadora, la estimación calórica en nutriciones oral y enteral para la recuperación nutricional en pacientes malnutridos emplea la siguiente fórmula:

$$\text{kcal/kg/día} = \frac{\text{kcal para la edad-peso/kg/día}}{\text{peso real (kg)}} \times \text{peso ideal (kg)}$$

En ella: edad-peso corresponde a la edad a la que el peso se encontraría en el percentil 50. Se multiplicará por los requerimientos para la edad según DRI. El peso ideal será el peso para la edad en percentil 50.

Controles del paciente. Debe evaluarse cuidadosamente el balance hídrico, las características físico-químicas de la orina y el peso diario. La tolerancia a la fórmula y a su volumen debe valorarse: 1) por el volumen de las heces (normal hasta 15-20 mL/kg/día) y sus características, por la determinación del pH ($\geq 5,5$) y por la ausencia de cuerpos reductores; 2) la aspiración del contenido gástrico se realizará al inicio de la NE y, posteriormente, sólo en el caso de que se sospeche intolerancia. Si en la NEI se evalúa el volumen gástrico antes de la infusión y es menor de la mitad de lo infundido en el bolo anterior o si en la NEDC es menor de la mitad de lo infundido en las cuatro horas antes, se debe mantener la pauta de administración; de lo contrario, habrá que disminuir la veloci-

dad e incluso detener la infusión durante 1-2 h y reanudarla progresivamente.

Complicaciones de la NE

Muchas son evitables con la evaluación y control adecuado del estado del niño, con medidas de mantenimiento y control del instrumental y con la selección adecuada de la fórmula según edad y función intestinal. Entre las complicaciones más frecuentes de NE se incluyen la obstrucción de la sonda, la retención gástrica, la diarrea y el dolor abdominal. Se enumeran en la el Cuadro 11.8.3, que incluye algunas posibilidades de solución.

Nutrición enteral domiciliaria

En niños afectados de enfermedades crónicas que requieran apoyo nutricional continuo (enfermedades cardíacas, neoplasias, fibrosis quística, fallo renal, alteraciones neurológicas graves, síndrome del intestino corto) como único motivo de hospitalización, cabe indicar la NE domiciliaria siempre que se disponga de los medios necesarios. Esta alternativa puede generar problemas de adaptación social, siendo una posibilidad a considerar, siempre que sea posible, la infusión sólo durante la noche. Requiere la aceptación y adiestramiento de los responsables del niño, y la posibilidad de disponer del instrumental y de los alimentos especiales sin peligro de falta de suministro. Se dispone de bombas de alimentación portátiles, que mejoran la calidad de vida al permitir la autonomía del niño y posibilitar su escolarización. Son de mecanismo peristáltico, fácil manejo, gran precisión y autonomía variable entre 8 y 12 horas.

Indicaciones

La NP consiste en la administración de energía y nutrientes por vía venosa, cuando la digestiva resulta imposible o insuficiente. De forma general, se debe plantear cuando: 1) exista imposibilidad de ingesta durante más de 5-7 días con o sin trastorno nutricional (en RN pretérmino, considerar como máximo 2-3 días). 2) En circunstancias de incremento de los requerimientos por la enfermedad o pérdidas excesivas que no pueden ser cubiertas por vía enteral de forma exclusiva, y por tanto, requieren una nutrición mixta. Las indicaciones de esta técnica se recogen en el Cuadro 11.8.4. En todas las situaciones referidas, la NP tendrá como objetivo aportar energía y nutrientes que, en los casos de duración breve (< 7 días), eviten deficiencias agudas y, en los de duración prolongada, sean suficientes para evitar deficiencias, corregir la producida y permitir un crecimiento adecuado.

Vías de acceso

Vienen determinadas por la duración de la NP y por la densidad calórica:

Acceso periférico. Indicado en NP breve, aproximadamente de 7 días, máximo de 2 semanas en niños con estado nutricional conservado, en los que se pretenden evitar las deficiencias agudas. *Limitaciones:* 1) necesidad de cambio regular de la vía (cada 2-4 días) para evitar flebitis y extravasación. Esto hace que se vayan agotando éstas progresivamente, creando otras dificultades, como la obtención de la muestra (importante en RNPT por la fragilidad capilar); 2) la osmolaridad de la solución perfundida condiciona la tolerancia venosa (idónea < 500 mOsm/L y límite en 900 mOsm/L); 3) elevado aporte de fluidos con una densidad calórica baja (aproximadamente 150 mL/kg y 80 kcal/kg); y 4) necesidad de un débito regular de glucosa que puede generar accidentes hipoglucémicos cuando falla la vía.

Acceso central. Indicado en NP prolongada (> 1 ó 2 semanas) o necesidad de aporte calórico elevado o modificación de fluidos (volumen limitado). Esta técnica permite por medio de un catéter acceder al eje venoso central con débito sanguíneo elevado, lo que permite soluciones hiperosmolares con menor riesgo de lesión venosa. Realizar de dos maneras: Desde una *vena central*: yugular interna, femoral, subclavia. Desde una *vena periférica*: insertando vía percutánea (basílica, epicraneal), un catéter epicutáneo-cava (forma habitual); o bien para NP de larga duración, con tunelización subcutánea (tipo Hickman o Broviac) o con reservorio tipo *port-a-cath* (elastómero de silicona). La punta del catéter venoso debe situarse en vena cava superior a la entrada de la aurícula derecha, y en femorales a nivel de la vena cava inferior, a la altura del diafragma. Sus *limitaciones* principales incluyen el riesgo de tromboembolismo, debiendo emplear catéteres de silicona y heparinización para disminuirlo, accidentes agudos como neumotórax, hemotórax, arritmias, taponamiento y la posibilidad de infección.

Instrumental

Tipos de catéteres: 1) de 3-8 kg de peso: 3 French (F) 1 luz; 4 F de 2 luces y 5 F de 3 luces; 2) de 8-13 kg: 4 F de 1 luz, 5 F de 2 luces y 7 F de 3 luces; 3) para > 13 kg: 5 F 1 luz; 7 F 2 y 3 luces.

Contenedores o bolsas: fabricadas de polímeros plásticos (acetato de etilvinilo, EVA), deben ir recubiertas de un material que las protege de la luz con el fin de evitar los fenómenos de la peroxidación por la sobreexposición de los lípidos y vitaminas a la luz.

Bombas de infusión intravenosa: son imprescindibles para el adecuado control del flujo de infusión. La mayoría son de alta precisión. En neonatos con ritmo de infusión muy bajo se emplean las bombas de jeringa.

Filtros. Se recomiendan en NP neonatal y en nutriciones prolongadas o con elevado riesgo de precipitación.

Métodos de infusión

NP continua. Es la forma habitual de NP durante la hospitalización. Consiste en infundir a lo largo de 24 horas. Se aplica tanto en mezclas

Función GI imposible

- Cirugía abdominal*
 - Íleo paralítico
 - Resecciones intestinales
 - Peritonitis infecciosa, plástica
 - Malrotación y vólvulo
 - Otras malformaciones del tubo digestivo
 - Trasplantes
 - Fístulas digestivas
- Otras causas digestivas*
 - Enterocolitis necrosante
 - Pancreatitis aguda grave
 - Pseudoobstrucción intestinal
 - Vómitos incoercibles

Función GI inadecuada/insuficiente

- Recién nacido pretérmino de muy bajo peso*
- Malabsorción intestinal*
 - Síndrome del intestino corto
 - Diarrea grave rebelde o prolongada
 - Enfermedad inflamatoria intestinal grave
 - Enteritis postquimioterapia, postirradiación
- Estados hipercatabólicos*
 - Sepsis
 - Politraumatismos
 - Quemados
 - Neoplasias

ternarias como cuando los lípidos se administran separadamente (en este último caso, la solución lipídica puede infundirse en un tiempo menor siempre que no se superen los límites de velocidad de infusión).

NP cíclica. Consiste en la administración de NP de forma intermitente. Se plantea en casos especiales en los que interesa un período de ayuno que favorezca la movilización grasa minimizando la esteatosis hepática. Además permite al paciente verse libre de fluidoterapia EV durante un período de tiempo (6 a 12 horas) facilitando su actividad. En la práctica clínica este método de infusión se plantea en el paciente con hepatopatía grave asociada al uso de NP y en la NP de larga duración o domiciliaria.

Requerimientos y composición de las soluciones de NP

Líquido. Las necesidades se calcularán en función de la edad, tamaño corporal, estado de hidratación, factores ambientales y enfermedad subyacente. De forma orientativa: *RNPT y RN*, 40-60 mL (1^º día) hasta 150-180 mL/kg/día (máximo, 200 mL/kg/día). *Lactante* (≤ 10 kg), 100 mL/kg/día más las pérdidas (máximo, 150 mL/kg/día). *Resto de edades.* Cálculo de Holliday-Segar (mantenimiento) al que se sumarán los requerimientos específicos y las pérdidas. Las necesidades de mantenimiento serán: hasta 10 kg, 100 mL/kg (1.000 mL); entre 10 y 20 kg = 1.000 mL por los primeros 10 kg más 50 mL/kg por los segundos 10 kg (total 1.500 mL); y a partir de 30 kg = 1.500 mL por los primeros 20 kg más 20 mL/kg por los kilos que superen 20 kg. Debe vigilarse el peso, estado de hidratación y hemodinámico, diuresis, densidad urinaria y balance hidroelectrolítico. Diversas condiciones pueden modificar estos cálculos: 1) el exceso de líquidos en el RNPT puede asociarse a persistencia del ductus arterioso, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular; 2) las necesidades se pueden incrementar en situaciones de: fiebre, fototerapia con calor radiante, diarrea, vómitos, aspiración gástrica, glucosuria, poliuria, deshidratación, hiperventilación y estados hipercatabólicos; 3) puede ser necesaria la restricción hídrica en: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal oligoanúrica, enfermedad respiratoria y edema.

Energía. El cálculo energético debe realizarse de forma individualizada. En pacientes con enfermedades que conlleven alto riesgo de desnutrición y en hospitalizados, el mejor método es el cálculo del gasto energético en reposo (GER) y corregirlo por los factores de actividad y

Cuadro 11.8.5. Ecuaciones de predicción para el cálculo de los requerimientos energéticos en NP

<i>Cálculo del gasto metabólico basal</i>	<i>Schofield (megajulios)*</i>	<i>OMS (kcal)</i>
Niños		
• 0-3 años	0,070 P + 6,349 T - 2,584	60,9 P - 54
• 3-10 años	0,082 P + 0,545 T + 1,730	22,7 P + 495
• 10-18 años	0,068 P + 0,574 T + 2,157	17,5 P + 651
Niñas		
• 0-3 años	0,068 P + 4,281 T - 1,730	61,0 P - 51
• 3-10 años	0,071 P + 0,677 T + 1,553	22,5 P + 499
• 10-18 años	0,035 P + 1,984 T + 0,837	12,1 P + 746

P: peso (kg); T: talla (m).

*Total multiplicar por 239 = kcal/día (véase cap. 11.2).

Requerimientos energéticos totales: GER x factor de actividad x factor de estrés

<i>Actividad</i>	<i>Factor de multiplicación</i>	
	<i>Estrés</i>	
Encamado	1,2-1,3	Fiebre 1,1-1,3
Leve-moderada	1,5-1,6	Intervención quirúrgica Menor 1,1; mayor 1,2
		Infección Leve 1,2; moderada 1,4; grave 1,6
		Politraumatismo 1,3-1,5
		Depleción nutricional 1,2-1,5
		Quemados 1,6-2

de estrés. La forma idónea de conocer el GER es mediante calorimetría indirecta, que determina el O₂ consumido y el CO₂ eliminado durante la oxidación de los nutrientes, obteniendo el cociente respiratorio (VCO₂/VO₂). Sin embargo, la mayoría de los clínicos no disponen de este método y, por tanto, necesitan aproximar las necesidades energéticas con cálculos orientativos (fórmula de Schofield o de la OMS), Cuadro 11.8.5. Las necesidades calóricas iniciales suelen ser: GER x 1,2 - 1,3 (factor de actividad en reposo) x 1,2 (factor de estrés).

El interés se centra en las consecuencias negativas del exceso o desequilibrio de diversos nutrientes. Además, hay que considerar que estos niños generalmente están hospitalizados, inactivos, enfermos y, en ocasiones, sin alimentación enteral y con estrés metabólico por lo que probablemente sus requerimientos totales no estén tan elevados. Un principio fundamental es que la energía se suministre de forma equilibrada aportando calorías para mantener una relación gramo (g) nitrógeno: kcal no proteicas = 1:150-200 (los g nitrógeno se calculan: g aminoácidos ÷ 6,25). Si el grado de estrés es elevado, la relación puede ser 1:100 a 1:130, pero incrementando el aporte calórico total. Esto viene a suponer una distribución calórica de 10-15% en forma de aminoácidos y el resto constituyen las kcal no proteicas a distribuir aproximadamente el 40/60% entre lípidos y glucosa.

Aminoácidos. El aporte recomendado según la edad será: RNPT, 2,5-3 g/kg/día; menores de 1 año, 2-2,5 g/kg/día; de 1 a 11 años, 1,5-2 g/kg/día; y de 12 a 18 años, 1-1,5 g/kg/día. Estudios recientes sustentan la importancia de alcanzar rápidamente estas dosis siempre que se guarde la relación nitrógeno/kcal no proteicas. Una solución idónea disponible contiene cantidades adecuadas de taurina y, es baja en glicina y guarda relación aminoácidos (AA) esenciales/(AA) totales aproximadamente de 3. Los AA esenciales constituyen el 46% y los ramificados el 20%. El metabolismo proteico se evaluará semanalmente mediante la determinación de prealbúmina, albúmina y con el cálculo del balance nitrogenado.

Glucosa. La D-glucosa es el hidrato de carbono más usado en NP. Debe constituir un 60 al 70% de las calorías no proteicas (50% kcal totales). Los aportes serán: 1) RNPT y RNT, dosis inicial: 4-6 mg/kg/min (6-8 g/kg/día) con incrementos progresivos hasta 11-12 mg/kg/día (16-18 g/kg/día); 2) lactantes, 5-7 mg/kg/minuto, hasta 11-12 mg/kg/día (16-18 g/kg/día); 3) resto edades, 3-5 mg/kg/minuto (4-7 g/kg/día) hasta 8-10 mg/kg/día (12-14 g/kg/día). La glucosa es responsable de la osmolaridad

de la solución y su concentración en la solución vía periférica no debe sobrepasar el 12%. Por vía central se puede incrementar en función del aporte de líquido. Los aportes excesivos de glucosa e insuficientes de lípidos tienen los riesgos de: 1) hiperglucemia, retención hídrica y diuresis osmótica; 2) incremento del cociente respiratorio (VCO₂/VO₂), que puede inducir insuficiencia respiratoria en pacientes con función pulmonar comprometida; 3) esteatosis y alteración de la función hepática por lipogénesis vía malonil; y 4) aumento del riesgo de infección. Se determinarán glucemia y glucosuria inicialmente cada 8 h y posteriormente cada 12-24 h. En caso de requerir insulina, se hará en perfusión continua (0,02-0,04 U/kg/h) conectada en "Y" a la infusión parenteral y diluida en albúmina a concentración 3,5 mg/mL para evitar la adhesión de la insulina al plástico.

Lípidos. Su aporte es fundamental por su elevada densidad calórica, aporte de ácidos grasos esenciales y por disminuir la osmolaridad de la solución. Debe constituir del 40 al 30% de las calorías no proteicas (35% kcal totales). Las dosis serán: 1) RNPT: dosis inicial, 0,5-1 g/kg/día con incrementos progresivos hasta un máximo de 3 g/kg/día; 2) lactantes: dosis inicial, 1 g/kg/día con incrementos hasta un máximo de 3-4 g/kg/día; 3) resto edades: 1 g/kg/día, hasta 2 g/kg/día. Es conveniente monitorizar (cada 1-2 semanas) los niveles de triglicéridos para no sobrepasar los 200 mg/dL. En algunas circunstancias, hay que tener precaución y reducir los aportes hasta 0,5-1 g/kg/día: infecciones graves (disminución de lipoproteína lipasa = LPL); hiperbilirrubinuria neonatal (riesgo kernicterus); trombocitopenia < 100.000/mm³; insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares.

Actualmente se recomiendan las soluciones mixtas de triglicéridos de cadena larga y de cadena media (LCT y MCT). Ya se dispone de soluciones basadas en aceite de oliva, que son muy prometedoras por sus aportes de ácido oleico y por disminuir la peroxidación lipídica. En muchos centros se infunden los lípidos en soluciones ternarias (administración conjunta de aminoácidos, glucosa y lípidos) pero, si se administran por separado la velocidad de infusión de lípidos, será: RNPT < 0,12 g/kg/h; resto edades < 0,15 g/kg/h con un máximo de 0,2 g/kg/h (equivalente a 1 mL/kg/h de infusión al 20%). En estos casos, para facilitar el aclaramiento lipídico se recomienda infundir durante 18-20 horas, si la vía venosa es central; por vía periférica, infundir durante las 24 horas. Se recomienda la adición de: heparina (estimula la producción de LPL), 0,5 U/mL de volumen total (RNPT y RNT) y 1 U/mL (resto edades); vitamina E, 0,6 mg alfa tocoferol/g LCT; asegurar aporte de selenio y vitamina C; y carnitina, recomendándose en NP prolongada, en situaciones de estrés y en RNPT.

Electrolitos, minerales y oligoelementos. Sus aportes varían considerablemente entre pacientes, según edad y según patología subyacente. Hay que tener en cuenta el posible ingreso de electrolitos en los fármacos y por otras perfusiones. Por ello, se requiere monitorización frecuente (4-7 determinaciones/semana). Los requerimientos de calcio y fósforo en la NP están condicionados por su solubilidad en la solución y por el pH. El gluconato cálcico se puede sustituir por glicerosfato cálcico por su mejor solubilidad. Respecto a oligoelementos, si la NP es mixta (con enteral) no es necesario administrarlos, a excepción del cinc, que debe asegurarse diariamente; el resto parece conveniente añadirlos periódicamente (cada 1-2 semanas). En colestasis no se debe administrar cobre y manganeso y en la insuficiencia renal aguda hay que suprimir selenio, cromo y molibdeno.

Vitaminas. Las recomendaciones en vitaminas para el RNPT se recogen en el Cuadro 11.8.7. Existe un preparado comercial que cubre estas necesidades. El sistema de infusión deberá estar protegido de la luz y en conexiones lo más cortas posible.

Complicaciones de la NP

Las relacionadas con los nutrientes han sido ya mencionadas, pero es necesario añadir otras: *accidentes relacionados con el catéter*: neumotórax, trombosis, laceración de la pared vascular y hemorragia, embolismo aéreo, etc.; infecciones del catéter que pueden localizarse en el punto de inserción o desarrollar bacteriemia (*Staphylococcus epidermi-*

Cuadro 11.8.6. Aportes de electrolitos y minerales en nutrición parenteral

	<i>RNPT</i> (kg/día)	<i>RN</i> (kg/día)	<i>< 1 año</i> (kg/día)	<i>1-11 años</i> (kg/día)	<i>12-15 años</i> (kg/día)
Sodio (mEq)	2-3*	2-4	2-4	2-3	60-150/día
Cloro (mEq)	2-3	2-4	2-4	2-3	60-150/día
Potasio (mEq)	1-3	2-3	2-3	2-3	60-120/día
Calcio (mg)	40-90	40-60	20-25	10-20	4,5-9
(mmol)	1-2,25	1-1,5	0,5-0,6	0,25-0,5	0,12-0,2
(mEq)	2-4,5	2-3	1-1,2	0,5-1	0,2-0,4
Fósforo (mg)	40-70	30-45	10-30	8-22	5-10
(mmol)	1,3-2,25	1-1,5	0,3-1	0,25-0,7	0,16-0,3
(mEq)	2,6-4	2-3	0,6-2	0,5-1,5	0,3-0,6
Magnesio (mg)	3-7	3-6	3-6	3-6	2,5-4,5
(mmol)	0,12-0,3	0,12-0,25	0,12-0,25	0,12-0,25	0,1-0,2
(mEq)	0,25-0,6	0,25-0,5	0,25-0,5	0,25-0,5	0,2-0,4
Cinc (µg)	400	250	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50 (máx. 5.000 µg/día)	50 (máx. 5.000 µg/día)

*A partir de la 2ª semana de vida: 3-6 mEq/kg/día.

Ca: 1 mmol = 40 mg = 2 mEq (gluconato Ca 10%: 100 mg = 9 mg Ca); P: 1 mmol = 31 mg = 2 mEq (relación calcio/fósforo = 1,3/1,1; Mg: 1 mmol = 24 mg = 2 mEq; Zn: en nutrición mixta y en NP inferior a 4 semanas, sólo es necesario Zn.

Cuadro 11.8.7. Recomendaciones y preparado de vitaminas en nutrición parenteral

<i>Vitamina</i>	<i>RNPT</i> (dosis/kg/día)	<i>Lactante-resto edades</i> (dosis/día)	<i>Infuvite Pediatric®</i>
Vitamina A (UI)	700-1.500*	1.600-3.300	2.300
Vitamina E (mg)	3,5	7-10	7
Vitamina K (µg)	8-10	50-200	200
Vitamina D (UI)	40-160	400	400
Ascórbico (mg)	15-25	20-100	80
Tiamina (mg)	0,2-0,35	1,2	1,2
Riboflavina (mg)	0,15-0,2	1,4	1,4
Piridoxina (mg)	0,15-0,2	1	1
Niacina (mg)	4-6,8	17	-
Pantoténico (mg)	1-2	5	5
Biotina (µg)	5-8	20	20
Folato (µg)	56	140	140
Vitamina B ₆ (µg)	150-200	1.500-2.000	1.000
Vitamina B ₁₂ (µg)	0,3	1	1

Equivalencias: 1 µg de vitamina A = 3,31 UI; 1 µg de vitamina D = 10 UI.

*RNPT (recién nacido pretérmino) con enfermedad pulmonar: 1.500-2.800 UI. Dosis Infuvite Pediatric®: RNPT <1 kg peso 1,5 mL; 1-3 kg peso 3 mL; resto edades: 5 mL.

dis, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus, Candida albicans y Malassezia furfur). El tratamiento se expone en el capítulo 5.6. *Complicaciones hepatobiliares*: se pueden desarrollar con una gravedad variable, desde una elevación transitoria de transaminasas y enzimas de colestasis a desarrollar ictericia, esteatosis e incluso cirrosis. La esteatosis con frecuencia es secundaria a aportes excesivos de glucosa y la colestasis a la disminución del círculo enterohepático, principalmente por ayuno, y a la infección sistémica. Su prevención consiste en planificar una NP equilibrada, en la instauración precoz de una NE aunque sea mínima, en pasar a una NP cíclica, en el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano y en la administración de ácido ursodeoxicólico (10-20 mg/kg/día).

Nutrición parenteral domiciliaria

En pacientes cuyo único motivo de hospitalización sea la NP debe considerarse su administración domiciliaria, siempre que sea aceptada y se disponga de la infraestructura necesaria. Se suele plantear en casos de fracaso intestinal, como el síndrome del intestino corto, que no se puede tratar exclusivamente con NE, en pseudoobstrucción intestinal crónica, y en pacientes oncológicos con obstrucción intestinal o enteritis post-irradiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad-Sinden, Sutphen J. Enteral nutrition. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2004. p.1981-94.
- A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (Suppl 1): 1-138.
- Baker SS, Baker RD. Parenteral nutrition. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2004. p.1958-80.
- Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRI) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington: The National Academy Press, 2002.
- Goulet O, Colomb V. Parenteral nutrition in infants and children. En: Guandalini S. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Londres: Taylor & Francis Group, 2004. p. 555-78.
- Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C et al. Nutrición enteral y parenteral en Pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Suppl 3): 1-33.
- Martínez Valverde A. Terapéutica dietética. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 613-27 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Moreno Villares JM. Nutrición parenteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN). *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Madrid: Ergon, 2004. p. 609-20.
- Pedrón Giner C, Martínez Costa C. Nutrición enteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN). *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Madrid: Ergon, 2004. p. 595-608.
- Rigo J, De Curtis M. Parenteral nutrition in premature infants. En: Guandalini S. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Londres: Taylor & Francis Group, 2004. p. 619-38.
- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 587-607.

11.9 Malnutrición y subnutrición

A. Ballabriga, M. Moya

En la década de 1960 se estimaba que, en el mundo, 300 millones de niños estaban afectados de mal/subnutrición; en los 1980 esta cifra se había reducido a la mitad y en el año 2000 las cifras dadas por la OMS son de 150 millones, ello implica una reducción por el incremento poblacional de los países en desarrollo. Esta cifra es importante desde el enfoque global de la salud ya que, en países desarrollados, toda la malnutrición crónica pediátrica es inferior al 1%. La disminución de la pobreza gracias al desarrollo de los países más poblados (China e India) ha mejorado las tasas de frecuencia y también las de mortalidad infantil.

Desde el punto de vista conceptual, la OMS define la malnutrición como el desequilibrio entre el aporte de nutrientes y energía y los requerimientos corporales para vivir, crecer y realizar funciones específicas. El término "malnutrición calórico proteica" es introducido por Jelliffe en 1920 para describir esta situación en países en desarrollo, aunque también en los desarrollados se encontró su aplicación en niños hospitalizados y crónicamente enfermos. Sus dos formas mejor conocidas son el *marasmo* y el *kwashiorkor*. El marasmo supone una ingesta insuficiente de proteínas y de energía, mientras que en el *kwashiorkor* el aporte de calorías es suficiente, pero no el de proteínas, por ello estos pacientes desarrollan edema además de otros signos clínicos peculiares. El término de *kwashiorkor-marasmático* comparte hallazgos de ambas situaciones. Por el contrario, la *subnutrición* es cuantitativamente menos importante pero la forma más frecuente en los países desarrollados y a la que se dedica una parte preferente de este capítulo. La deficiencia de micronutrientes (vitaminas A, D, Fe) que pueden acompañar a los estados de mal o subnutrición son tratados en los capítulos 11.12 y 12.22. El término talla disminuida (o baja) de origen nutricional (*stunting*) tiene interés ya que, en países occidentalizados, se observan tallas inferiores a la talla objetivo como consecuencia de una nutrición subóptima. En clínica, el término "estancamiento ponderal" para referirse a los estados de subnutrición va ganando terreno por ser menos peyorativo.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS ESTADOS DE MALNUTRICIÓN

La valoración del estado nutricional ha sido expuesta con detalle en el capítulo 11.3, interesando aquí el recuerdo de los aspectos relacionados con la malnutrición y subnutrición. Los métodos deben ser cuantitativos e inicialmente sencillos para poder ser aplicados a cualquier población infantil. Sin duda el más utilizado como *screening* es el peso por debajo del percentil 3 referido a su edad y género (de manera poco precisa indicará la malnutrición crónica), o también cuando la curva de peso ha decrecido más de dos líneas de percentil de dicha gráfica. Este procedimiento debe dar paso inmediatamente a los que incorporan la talla como elemento de referencia para el peso. Como es sabido, destaca el *índice de Quetelet* (kg/m^2), que ha vuelto a generalizarse con el nombre de *índice de masa corporal* (IMC), muy informativo para el adulto, es decir, una vez que el crecimiento ha terminado. En la etapa pediátrica y de la adolescencia con velocidades de crecimiento tan variables (4-5,5 cm/año), es preciso referirlo a cifras medias propias de la edad y género.

El *índice de masa corporal relativo* (IMCr), ideado por E. Poskitt, es probablemente el menos erróneo a la hora de plasmar el grado de malnutrición ya que, al incorporar la talla y referir este cociente al del percentil 50 de la población según la fórmula $(\text{kg/m}^2/\text{kg p50/m}^2 \text{ p50}) \times 100$, identifica con precisión los casos de malnutrición aguda, siendo menos preciso en los casos en que hay *stunting*. En estos casos, y antes de calificar esta disminución de talla como nutricional, deben conocerse el estado

neonatal (pequeños edad gestacional), la talla objetivo y las tallas previas, especialmente en los dos primeros años de vida, además de valorar causas genéticas y médicas de talla corta. En general, se aceptan como *subnutrición* las cifras de 85-90% y de *malnutrición* cuando están por debajo del 85%. El repetido *z-score*: $z = (\text{kg paciente} - \text{kg media})/\text{desviación estándar del peso para esa edad}$, sólo se fundamenta en el peso (o en la talla) referidos a la edad y género; si a ello se añade la necesidad informática para que su cálculo sea sencillo se comprende que su uso no se haya extendido y quede relegado a estudios de grupos, con presumible malnutrición crónica.

CAUSAS

En los países desarrollados, a diferencia de los que están en vías de serlo, las cantidades inadecuadas de alimentos o el deficiente estado sanitario son causas raras de malnutrición. Por el contrario, las enfermedades y especialmente las crónicas, tienen un papel más importante puesto que comportan anorexia, requerimientos calóricos más elevados (infecciones, fiebre) o dificultan las funciones digestivas y absorbivas. En la práctica estas situaciones están representadas por las siguientes afecciones: fibrosis quística, enfermedades del tracto digestivo no diagnosticadas a tiempo, insuficiencia renal crónica, cáncer y su terapia (quimio, radioterapia), cardiopatías congénitas y enfermedades neurológicas (parálisis cerebral) y musculares. Menos frecuentes, pero con potencial malnutrición, son: intoxicación por plomo, grandes quemaduras, infección por VIH y los trastornos de la conducta alimentaria, especialmente las formas anoréxicas. Los aspectos clínicos y nutricionales de estas enfermedades son abordadas en los capítulos específicos. Por último, deben incluirse aquí las alergias alimentarias múltiples (y también las dislipemias) ya que en ocasiones suscitan importantes restricciones dietéticas, innecesarias y propiciadas por un afán preventivo excesivo, que conducen a subnutrición crónica.

Conviene tener en cuenta de forma específica la *prematuridad*, especialmente cuando estos niños son pequeños para la edad gestacional y, si son simétricos (peso, talla y perímetro cefálico, todos ellos reducidos), ya que éstos tendrán peor recuperación del crecimiento a pesar de una nutrición correcta e incluso suplementada. Por el contrario, el asimétrico (peso disminuido con mantenimiento de la talla y perímetro cefálico) responden mejor a estas prácticas nutricionales. El pretérmino adecuado para la edad gestacional también es candidato a sufrir malnutrición posteriormente y de forma precoz como consecuencia de complicaciones propias (broncodisplasia, intestino corto posquirúrgico, aversión oral), lo cual implica una especial atención nutricional y alimentaria desde el principio. Otro grupo de interés en la génesis de malnutrición son las anomalías congénitas como la hendidura palatina o los síndromes genéticos, en algunos de los cuales la talla corta forma parte de los mismos y en la cual debe descartarse el *stunting*.

Si, en general, éstas son las causas más comunes de malnutrición en los países desarrollados, hay una serie de *características familiares y ambientales* que favorecen su aparición y a tener en cuenta clínicamente: pobreza, conceptos erróneos acerca de la nutrición y salud (temor a la obesidad, utilización excesiva de zumos, bebidas tonificantes *versus* leche), pautas alimentarias erráticas, conductas familiares anormales (adicciones, violencia). Dentro de la atmósfera familiar debe asegurarse que las percepciones gustativas del lactante sean estimuladas a su debido tiempo (*beikost*) ya que, en caso contrario, la ingestión de sólidos se dificulta con la consiguiente reducción cuanti y cualitativa de los alimentos. Este bloque de factores es conocido también como *malnutrición* (y *stunting*) *psicosocial*, equivalente en buena medida al síndrome de carencia afectiva, negligencia que, al no llegar al grado de maltrato, se mantiene durante más tiempo. En ocasiones esto se descubre porque la familia describe a los niños como temperamentales, con alteraciones del sueño y, en definitiva, siendo difíciles de criar. Más datos se pueden ver en el capítulo 25.12 sobre síndrome de falta de miedo.

En los países en desarrollo, además, existe la *deficiencia alimentaria* como denominador común y hay que añadir otros factores sociales, como son la citada pobreza, ignorancia, explosión demográfica, mala vivienda, falta de higiene, infraestructura sanitaria poco desarrollada,

escaso poder adquisitivo familiar y difícil acceso a la asistencia primaria. Estos factores son más importantes que el propio déficit energético proteico, como algunas acciones pasadas encaminadas a suplir esta carencia han demostrado. El abandono precoz de la lactancia materna, especialmente en unas circunstancias en las que el *beikost* es mayoritariamente a expensas de carbohidratos, y cuyo equivalente en los países desarrollados se podría encontrar en familias vegetarianas o con dietas especiales, es un factor etiológico prevenible.

FISIOPATOLOGÍA

La malnutrición afecta prácticamente a todos los órganos y sistemas, especialmente si están en una fase de crecimiento. Las proteínas dietéticas deben proveer de aminoácidos (esenciales) para la síntesis proteica en sus dos facetas, la estructural y la que tiene papeles funcionales. La energía es fundamental para todas las funciones bioquímicas y fisiológicas del organismo y, ante un déficit de la misma, aparecen cambios que se analizan a continuación. Además del aspecto energético, debe tenerse en cuenta el adecuado aporte de los micronutrientes, que resultan esenciales en diversas funciones metabólicas al ser componentes y cofactores en múltiples procesos enzimáticos.

Las consecuencias fisiopatológicas de la reducción energética dependen de cuatro factores principales: el tipo de restricción energética, la edad a la que se produce y su duración, el estado nutricional previo y la existencia o no de infecciones de repetición y crónicas. Todos ellos condicionan la distinta clínica según se trate de países desarrollados o en vías de desarrollo. Las clásicas experiencias animales con restricciones alimentarias y los estudios en niños malnutridos han permitido demostrar cómo inicialmente se produce una depleción de los depósitos grasos y, ulteriormente, de los de glucógeno. Los cambios hormonales son, de alguna manera, los responsables de estas situaciones y entre ellos se debe considerar la elevación del cortisol, la disminución de la insulinemia, así como una cierta resistencia periférica a la misma, elevación de GH pero con escasa respuesta de IGF 1 y aumento de producción de aldosterona. El importante hecho de la menor síntesis de ATP en este último contexto conlleva una menor función de la bomba de sodio y el consiguiente incremento del Na intracelular.

Este tipo de adaptaciones permiten una supervivencia hasta la restauración del aporte energético, pero a expensas de una reducción de la actividad, disminución de la velocidad de crecimiento y cambio en la composición corporal, fundamentalmente con un incremento extracelular del agua corporal; todo ello con el fin último de preservar el aporte energético del cerebro y de las vísceras.

En la malnutrición grave y especialmente en zonas donde coexisten los bajos niveles sanitarios y las frecuentes infecciones, se han descrito *alteraciones en las respuestas inmunes*: disminución de la hipersensibilidad retardada, disminución de linfocitos, disminución de IgAs y disminución de la fagocitosis. Esta última en relación con una reducción de la actividad del complemento y de determinadas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNFs); sin embargo, el paso del tiempo ha restado importancia a estas proteínas no estructurales producidas por cualquier célula nucleada ante infecciones u otro tipo de agresión. El hecho de encontrar elevados los reactivos de fase aguda (proteína C reactiva, $\alpha 1$ AT) en el kwashiorkor parece que está más relacionado (marcado isotópico) con una lentificación en el catabolismo de las mismas y no con una producción hepática incrementada.

Conviene mencionar el eventual *daño oxidativo* causado por radicales y no-radicales libres. En casos carenciales importantes puede existir un déficit de antioxidantes directos (vitamina E), de Cu o Zn (cofactores de la superóxido dismutasa), de Se (glutatión peroxidasa) y de catalasa. La disminución plasmática de metionina precursor de la cisteína y, por tanto, del glutatión, es un hallazgo habitual en la malnutrición calórico-proteica. Todo ello podría llevar al desequilibrio entre producción y neutralización de oxidantes que fue descrito ya en su día en el kwashiorkor. La disminución de ácido araquidónico (20:4 n-6) y docosahexaenoico (22:6 n-3) en los fosfolípidos de membrana eritrocitaria encontrada en los casos de malnutrición extrema se debe a la deficiencia dietética de ellos y de sus precursores (18:2 n-6 y 18:3 n-3) y a la menor elonga-

ción/saturación, pero también por degradación peroxidativa. Las consecuencias sobre la síntesis de leucotrienos (LTE4 y LTC4) y sobre las funciones cerebrales (déficit cognitivo) requieren estudios adicionales.

CLÍNICA

La anamnesis y exploración clínica minuciosas son aquí fundamentales, ya que las pruebas de laboratorio aportan escasos beneficios a la hora del diagnóstico de malnutrición.

En la *anamnesis* se debe obtener la historia materna: estado de nutrición (kg/m^2), hábitos durante el embarazo (alimentarios, posibles adicciones, infecciones), embarazo deseado, además de las cuestiones habituales que también se refieren al tipo de parto y estado neonatal, especialmente si existe retraso del crecimiento intrauterino. Las cuestiones relativas al niño implican su incorporación eficaz al sistema de salud (si puede acceder al médico de forma regular, calendario vacunal), hitos del desarrollo, enfermedades padecidas, especialmente las infecciones.

De capital importancia es la *historia somatométrica* que debe incluir peso y talla paternos y de los hermanos e implica anotar los datos previos del niño, ya que marcarán el comienzo y evolución de la mal/subnutrición indicada por una menor ganancia de peso y de crecimiento. La *historia nutricional* es el siguiente punto ineludible: probablemente lo más fidedigno es el recuerdo absoluto de lo ingerido en las últimas 24 horas (véase cap. 11.3), pero es menos representativo, debiéndose recurrir a formularios prospectivos que recogen todos los alimentos ingeridos durante 5 días. Es preciso conocer con certeza si el niño tiene hambre. Los datos relativos a las costumbres alimentarias familiares y en el ambiente en el que se desarrollan las comidas son muy importantes en los casos de subnutrición. El siguiente punto es el de la *situación social*: edad y ocupación de los padres, estrés familiar y economía del hogar.

En todos los casos de mal/subnutrición debe orientarse la anamnesis acerca de la *coexistencia de enfermedades orgánicas* mediante la presencia de otros signos y síntomas como anorexia y cambio en el estado mental, la presencia de disfagia y vómitos, el carácter y número de deposiciones, fiebre recurrente, síndrome miccional-poliuria y, por último, nivel de actividad y mantenimiento del mismo en ausencia de fatiga. En este apartado debe valorarse, como es sabido, la posible existencia de alergia alimentaria, su grado de confirmación y la actitud restrictiva alimentaria que suscita en la familia y en el propio chico.

La exploración clínica debe ir precedida de unas *mediciones somatométricas* lo más precisas que sea posible, ya que el diagnóstico de subnutrición sólo se establecerá fidedignamente si aquellas son fiables. Los niños genéticamente bajos (variantes normales de talla corta) por lo general mantienen un peso normal para su talla (IMCr 90-110%) e incluso suelen tener un perímetro cefálico en el mismo percentil. Cuando existe *subnutrición* (y *stunting*) primero se produce una caída en la curva del peso y, más tarde, de la talla; por ello se requieren observaciones prolongadas con intervalos de meses. La *exploración completa* por aparatos y sistemas es imprescindible para el diagnóstico de enfermedades subyacentes que puedan generar mal/subnutrición. Además estos datos, cuantificables y clínicos, suelen presentar déficit en la *interacción madre hijo* con menor contacto visual, físico o verbal. La aparición de déficit de higiene, eritema del pañal o deficiente cuidado de la boca, implicaría la situación de abandono o negligencia, tan frecuente en casos con falta de medro (véase cap. 25.12) Otros signos y hallazgos que deben buscarse siempre son los consecuentes a la *deficiencia en micronutrientes* (Cuadro 11.9.1 y cap. 12.22).

Exámenes complementarios

Inicialmente pueden limitarse al hemograma completo, PCR, albúmina, fosfatasa alcalina, completado con un análisis de orina y urocultivo. Los clásicos marcadores de malnutrición (IGF 1, pre-albúmina, RBP, pruebas de respuesta inmune, niveles de aminoácidos, de ácidos grasos esenciales, de vitaminas y de elementos traza) se encuentran alterados sólo en el 1% de los casos que acontecen en el mundo occidentalizado, mientras que su determinación en las zonas en desarrollo es más complicada y consumidora de recursos. Los casos afectos de malnutrición importante son, además, tributarios de estudios endocrinológicos, hepá-

Cuadro 11.9.1. Signos y síntomas en relación con la deficiencia de micronutrientes

Hierro	Cansancio, anemia, disminución función cognitiva, cefalea, glositis, cambios ungueales
Yodo	Bocio, retraso del neurodesarrollo
Vitamina D	Menor crecimiento, raquitismo sutil, hipocalcemia
Vitamina A	Hemeralopia, xeroftalmia, menor crecimiento, cambios en el cabello
Folato	Glositis, anemia macro/normocítica, defectos del tubo neural

(véase también cap. 11.3).

ticos, cardiológicos y, especialmente, gastrointestinales por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que puedan tener.

Marasmo y kwashiorkor

Son los dos síndromes mencionados por McCance como representativos de malnutrición calórico-proteica grave:

El *marasmo* (Fig. 11.9.1) está producido por un déficit energético global, y se da entre los 6-18 meses de edad coincidiendo con una insuficiencia de la lactancia materna, uso de fórmulas o leche muy diluida, todo ello en un marco de infecciones frecuentes. Está caracterizado por la pérdida de peso, del tejido graso subcutáneo con mejillas hundidas y cara de viejo. Si la situación se mantiene en el tiempo aparece la devastación de músculos, con hipotonía y flaccidez, la detención del crecimiento y una irritabilidad manifiesta. Suele existir estreñimiento, pero con episodios diarreicos de difícil tratamiento. La presencia de bradicardia e hipotermia tiene un carácter ominoso.

En el *kwashiorkor* existe un aporte energético en el límite, pero con una carencia proteica predominante, por lo tanto se suele dar entre los 18 meses y los 5 años. El signo que lo define es la presencia de edema con fovea inicialmente en miembros inferiores y rápidamente ascendente incluso hasta la cara. Esto puede enmascarar la pérdida de peso que siempre existe, pero el retraso en el crecimiento, la devastación muscular, la anorexia, las alteraciones psicomotoras, trastornos gastrointestinales, con tendencia a la diarrea prolongada, hepatomegalia (esteatosis), así como las lesiones cutáneas o el cambio de color (hacia rojizo o gris) de los cabellos permiten un diagnóstico clínico sencillo.

PRONÓSTICO

En los casos de malnutrición intensa ($\text{IMCr} < 70$ o peso 60-70% del correspondiente a la edad) la muerte acontece en la mitad de los pacientes con edades inferiores a 5 años. Incluso cuando esta reducción es del 80% el riesgo de muerte es superior al de la población normal. Estas cifras no son de aplicación al mundo occidentalizado, donde la muerte por esta causa suele ser excepcional. Los chicos con malnutrición crónica, incluso cuando ésta está resuelta, manifiestan alteraciones conductuales tales como irritabilidad, apatía, ansiedad y déficit de atención. Ello implica una reducción en la función cognitiva, inferior en unos 10 puntos, con relación a niños normonutridos del mismo entorno. Del mismo modo persistirá, más allá de la adolescencia, un déficit de peso y talla y de la masa muscular. Estas consecuencias a largo plazo también se han comprobado incluso en pacientes estudiados recientemente en EE.UU.

TRATAMIENTO

Malnutrición secundaria o primaria

En la secundaria, el tratamiento de la *enfermedad subyacente* es el primer paso y el más importante. La naturaleza de la enfermedad causante hace que el segundo paso, terapia dietética, sea más o menos efectivo, como por ejemplo sucede en la FQ. En los casos de *malnutrición primaria* por ingesta inadecuada de energía y/o proteínas la terapéutica nutricional es lo primordial. Se debe tener en cuenta la asociación de malnutrición y permanencia hospitalaria incluso en el mundo desarrollado; los criterios de hospitalización son los siguientes: malnutrición grave y

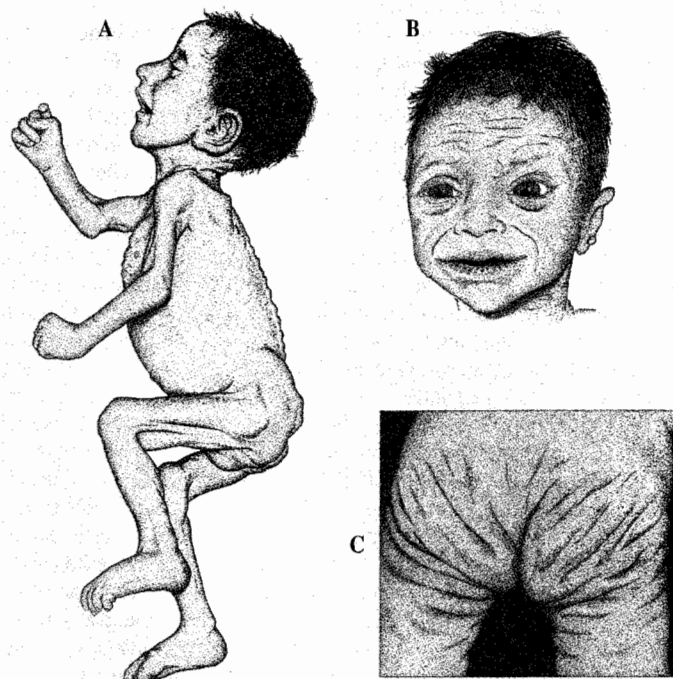


Figura 11.9.1. Sintomatología del marasmo: A) Resalte de relieves óseos. B) Facies senil. C) Nalgas arrugadas en “bolsa de tabaco”.

aguda ($\text{IMCr} < 80\%$), deshidratación concomitante, circunstancias familiares adversas y fracaso de la terapéutica ambulatoria.

Malnutrición moderada

Es la más frecuente. En ella, el incremento de la ingesta energética se puede conseguir con alimentos más calóricos que los previos y con suplementos nutricionales. Con estos se consigue aumentar el aporte de macronutrientes fundamentalmente. En el caso de los lactantes basta con que la fórmula tenga su concentración correcta, el volumen sea el adecuado al peso y comprobar cómo el *beikost* contiene proteínas y no se basa en el aporte de zumos o papillas de frutas, que desplazan una o más tomas de leche. En niños el aporte calórico puede seguir la sencilla regla de: $\text{kcal/día} = \text{talla (cm)} \times 15$ a cubrir en régimen de cuatro comidas por día, las cuales pueden enriquecerse con aceite, mantequilla, leche entera y quesos.

Desde el punto de vista medicamentoso se debe administrar un polivitamínico que además contenga microminerales, especialmente hierro y cinc. En el niño que no tiene hambre la administración de ciproheptadina puede resultar útil aunque con un efecto poco duradero. En casos extremos de caquexia puede administrarse megestrol, si bien en general no está autorizado para la edad pediátrica.

La industria farmacéutica, a través de la rama de nutrición clínica, ofrece *módulos para enriquecer la dieta* (véase cap. 11.7) que pueden llevar los tres principios inmediatos juntos, separados o asociados en forma de grasas y carbohidratos, lo cual permite ajustar los aportes a la situación clínica. En general tienen macrominerales en cantidad suficiente. Algunos de ellos con sabor neutro pueden ser añadidos a los alimentos habituales. Además, existe otra gama de suplementos que poseen los tres principios inmediatos, macro y microminerales con alta densidad energética (1,5 kcal/mL) y que, por su palatabilidad, pueden reemplazar alguna de las comidas más ligeras del día.

Dentro del tratamiento, los *aspectos sociales y económicos* tienen una implicación fundamental y que en muchas ocasiones escapan a la acción puramente médica. Cuando se dispone de visitadores sociales, el control semanal a domicilio se ha demostrado muy eficaz; alternativamente, se le puede citar en consultas externas para vigilar la evolución del peso y cumplimentación del plan dietético. Otro factor también a tener en cuenta es la modificación de la conducta con respecto a la alimentación en principales comidas evitando distracciones (TV) y golosinas o *snacks* entre las mismas. El tratamiento de los eventuales déficit específicos es tratado en los capítulos oportunos.

Tratamiento de la malnutrición grave

Al hablar de pronóstico se advirtió, que en niños menores de 5 años, la mitad de las muertes se asocian a la malnutrición grave. Se debe añadir aquí cómo tras el análisis de más de 60 estudios informativos en todo el mundo, esta cifra de mortalidad no ha descendido en las cinco últimas décadas. La OMS, en 1999, publicó un manual para el manejo de la malnutrición grave a fin de ser aplicado a un gran número de niños, incluso en condiciones hospitalarias poco favorables. Establece varias fases:

Inicial o fase aguda (2-10 días): en ésta se instaura la rehidratación preferentemente oral (Na, 45 mmol/L; K, 40 mmol/L). Se instaura el tratamiento de la hipoglucemia y de las infecciones e infestaciones si existiesen. Se inicia la terapia dietética; la fórmula "F75" (75 kcal/kg y 1 g/kg/día de proteínas) propuesta por la WHO no ha sido bien probada y, en casos de marasmo, la utilización de una fórmula convencional rinde buenos resultados; en cualquier caso la densidad calórica debe estar entre 75-100 kcal/dL y no exceder nunca las 100 kcal/kg/día. Si el niño estaba alimentado con lactancia materna, ésta debe mantenerse, pero siempre con la certeza de que necesitará aportes adicionales, en la línea expuesta.

Segunda fase o de rehabilitación (2-6 semanas): en ella el niño incrementa la ingesta dietética y aumenta de peso, y se supone que este tiempo lo pasaría en el hospital. En ella se completarían los tratamientos de la fase aguda y se establecerá una dieta (fórmula "F100" o convencional) que se incrementa en 25 kcal/kg/día hasta una buena tolerancia siempre inferior a 150 kcal/kg/día y a 4 g/kg/día de proteínas y evitar el *refeeding syndrome* que puede conducir a la muerte por insuficiencia cardíaca.

Tercera fase o de seguimiento: implica devolver el niño a su entorno familiar, que se supone mejorado, al menos educacionalmente, y establece un seguimiento ambulatorio.

Este plan, ampliamente difundido en el mundo en desarrollo, no ha cubierto, al menos inicialmente, las expectativas auguradas. Ashworth (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*) ha analizado las acciones para reducir la mortalidad en estos casos de malnutrición grave: en primer lugar, tener en cuenta la adaptación reductiva que afecta a cada célula, órgano y sistema y que supone incapacidad ante un sobreaporte de líquidos, sodio, proteínas y energía. En segundo lugar, propiciar la rotura del ciclo diarrea-malnutrición-diarrea: en el mundo en desarrollo todavía se siguen recomendando y utilizando períodos de dieta absoluta o "hídrica" (té, soluciones orales). En tercer lugar, la lucha contra situaciones clínicas concretas, como la hipoglucemia en relación con las dietas y esperas antes de iniciar el tratamiento o el control de la hipotermia, a la cual tienden estos niños por su mayor superficie en relación con el peso y por la desaparición del panículo adiposo (debe comprobarse la temperatura, especialmente durante la noche, toda vez que la alimentación en ese momento suele distanciarse).

La evolución mortal en *síndrome de realimentación* se debe al agotamiento anatomofuncional de las paredes musculares cardíacas y a la insuficiencia del riñón para excretar el exceso de fluidos y de Na. Ambas

circunstancias llevan a la sobrecarga circulatoria, que se ve agravada por la menor conservación de energía de las células cardíacas al estar disminuidas las bombas de Na-K. Por ello la administración de fluidos, especialmente por vía EV, debe estar correctamente planificada y monitorizada durante toda su aplicación. Estas circunstancias, aunque van mejorando, resultan todavía posibles en determinados hospitales o salas pediátricas de países donde la malnutrición es habitual y ello compromete el resultado terapéutico de los planes de tratamiento.

PREVENCIÓN

A nivel individual, la prevención de la malnutrición en la etapa pediátrica comienza con la nutrición prenatal, la promoción de la lactancia materna, la introducción juiciosa del *beikost* y el a menudo ignorado control de la alimentación a partir del segundo año de vida. Esto resulta relativamente sencillo en países desarrollados que además cuentan con una cobertura vacunal superior al 90% y un nivel sanitario de ese porte. Sin embargo, en los países en desarrollo, esto resulta más complicado incluso en situaciones en que acciones de apoyo nutricional son ofrecidas por otros países. Determinadas actitudes y actividades poco fundamentadas contra los alimentos genéticamente modificados suponen un obstáculo en la lucha contra la malnutrición y déficit específicos. En ocasiones la malnutrición pediátrica es sólo secundaria a fallos del sistema de salud lo que cuesta ser reconocido por sus responsables. De aquí la importancia de la implicación política en la prevención, la cadena preventiva con sus niveles nacional - comunidad - familia - niño, debe ser funcioante (como lo fue con la administración de vitamina A en la India), con programas concretos, no sólo nutricionales, sino también de prevención de infecciones y mejora de la higiene; otra cosa es que estos tengan la prioridad que requieren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A. Malnutrición energético-proteica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 628 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- García Espinosa MG, Padrón JA, Ortiz-Hernández L et al. Efecto de la desnutrición en el desempeño académico de escolares. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 117-25.
- Golden MHN. Malnutrition. En: Guandolini S. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Londres y Nueva York: Taylor & Francis, 2004. p. 489.
- Penny MG. Protein-Energy. Malnutrition Pathophysiology Clinical Consequences and Treatment. En: Walker WA, Watkins JB, Duggan C. Nutrition in Pediatrics Basic Science and Clinical Applications. 3ª ed. Hamilton, Londres: BC Decker, 2003. p. 174.
- World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Ginebra: OMS, 1999.
- World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Ginebra: OMS, 2000.

11.10 Raquitismo carencial

J. Peña-Gutián, F. Martín-Torres

El raquitismo carencial es una enfermedad fascinante. Mitad ambiental y mitad alimentaria, seguro que existió "desde siempre" pero debió de ser muy rara cuando el hombre -y, por tanto, el niño- vivía predominantemente en el medio rural, en paz con la naturaleza, recibiendo abundante radiación solar. Las cosas cambiaron con la creciente urbanización, especialmente con la llamada revolución industrial, que atrajo a las ciudades a una población abocada a vivir en unas condiciones higié-

nico-dietéticas especialmente desfavorables, sobre todo en las áreas de clima templado y septentrional. El raquitismo, que hacía estragos sobre todo en el niño pequeño, adquirió entonces proporciones de epidemia, carácter que no perdió hasta bien entrado el siglo XX, cuando se sentaron las bases de su etiología y tratamiento y se le dedicó una importante investigación bioquímica. Pero el gran impacto contra el raquitismo carencial vino dado por la aplicación generalizada, por primera vez en la historia, del principio de la "fortificación de un alimento" -en este caso, la leche, a la que se añade vitamina D- que, junto a una mayor precisión en la aplicación en las dosis profilácticas y terapéuticas con dicha vitamina, consiguió hacer del raquitismo una enfermedad rara. Rara, pero no eliminada. Curiosamente, cuando se conoce "casi todo lo que hay que saber" de la enfermedad, se está asistiendo en los últimos años a una especie de resurgimiento del raquitismo que se manifiesta especialmente en niños de los llamados "grupos de riesgo". En todo caso, el raquitismo tiene en pediatría todos los atributos de "enfermedad modelo".

VITAMINA D Y SUS EFECTOS BIOLÓGICOS

Se da el nombre de vitamina D a un grupo de sustancias liposolubles que tienen la propiedad de prevenir y de curar el raquitismo. Esta acción biológica se debe al papel fundamental que esta vitamina D, junto con la parathormona y la calcitonina, tiene en la homeostasis del calcio y del fosfato inorgánico. Con estas propiedades existen dos grupos de sustancias, unas de origen animal y otras de origen vegetal denominadas, respectivamente, vitaminas D₃ y D₂. A la vitamina D₃ se le llama también *colecalfiferol*, y procede del 7-dehidrocolesterol, el cual es sintetizado en el intestino a partir del colesterol. A la vitamina D₂ se le llama *ergocalciferol*, y procede del ergosterol de las plantas. El proceso biológico que transforma las provitaminas inactivas (7-dehidrocolesterol y ergocalciferol) en vitaminas D₃ y D₂, respectivamente, consiste en la *acción fotoquímica de la radiación ultravioleta* sobre el núcleo colesteroico, que tiene por efecto la rotura del anillo B entre los carbonos 9 y 10. No hay intervención enzimática ni metabólica, sino que se trata simplemente de un mecanismo físico-químico. Este proceso de irradiación sucede espontáneamente en la naturaleza o puede imitarse en el terreno industrial, derivándose respectivamente vitamina D natural o artificial. En el hombre, ambas vitaminas tienen el mismo comportamiento biológico y la misma acción farmacológica. Los peces, en cambio, tienen la propiedad de sintetizar calciferol sin mediación de la radiación ultravioleta (véase cap. 11.12).

Fuentes

El humano puede obtener la vitamina D de dos fuentes: la *exógena* (ingestión) y la *endógena* (exposición de la piel a los rayos solares). La fuente exógena tiene escasa importancia pues los alimentos habituales, si no están enriquecidos, tienen poca. La vitamina D de origen endógeno, generada en las capas profundas de la epidermis (*síntesis cutánea*), pasa directamente a la sangre. La vitamina D ingerida, con la ayuda de las sales biliares, es absorbida en su mayor parte como colesterol libre e, incorporada a los quilomicrones, pasa a la sangre a través del conducto torácico. Sea una u otra la procedencia, se unen a una proteína transportadora, la *transcalfiferina*, que es una alfa-globulina. Tanto en la circulación (sanguínea o hepatobiliar) como en el depósito (tejido adiposo, músculo, hígado) y en el transporte, el comportamiento de ambas vitaminas es idéntico. Pero se trata de provitaminas, que deben sufrir procesos sucesivos de biotransformación (Fig. 11.10.1). En la fracción microsomal del hígado, de manera predominante, el colecalfiferol es sometido a un proceso de hidroxilación en posición 25, que le convierte en 25-hidroxicolecalfiferol (25-OH-D₃), también llamado *calcidiol*, producto mucho más estable en su tasa sanguínea, cuya determinación plasmática es el mejor índice nutricional respecto a la vitamina D. Pero ha de sufrir ulterior hidroxilación en posición 1, la cual tiene lugar en el riñón, pues es en las mitocondrias de la célula cortical renal donde asienta la *1-α-hidroxilasa* que rige esta biotransformación. Así se llega al 1,25-dihidroxicolecalfiferol o 1,25-(OH)₂-D₃, también llamada *calcitriol*, que es el *producto final activo*.

Acciones de la 1,25-dihidroxicolecalfiferol (1,25-(OH)₂-D₃)

Este compuesto ejerce, como más importantes, acciones sobre el intestino, el hueso y el propio riñón. En el intestino delgado (especialmente el duodeno), controla la absorción del calcio, adaptando este proceso a las enormes fluctuaciones de su aporte alimentario. También estimula la absorción del fósforo, lo que hace en el duodeno de forma conjunta con el calcio y, en el resto del intestino, de manera independiente. En el hueso,

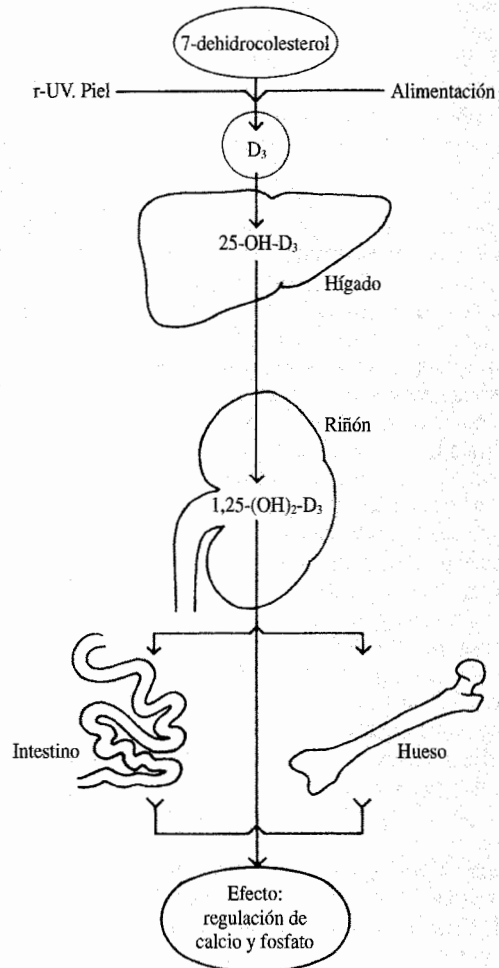


Figura 11.10.1. Diagrama representativo de vías y órganos relacionados con el metabolismo y función de la vitamina D.

aparte de su papel en la maduración del colágeno, la vitamina D tiene acción promotora de la calcificación, por un lado, y movilizadora del calcio, por otro, lo que no es contradicción pues tanto los condroblastos como los osteoblastos, elaboran colágeno que posteriormente sufrirá el proceso de mineralización para el que necesita disponibilidad de Ca y P *in situ*, y la intervención de la hormona paratiroidea. En lo que concierne al riñón, además de la 25-(OH)-D-1-α-hidroxilasa de sus mitocondrias, intervienen también la hormona paratiroidea, la prolactina, la hormona del crecimiento, en fin, una red de procesos tendentes a modular la absorción de calcio en el intestino y ulterior destino a sus varias terminales.

Otras acciones biológicas de la 1,25-(OH)₂-D₃ se desprenden del conocimiento de que, a esta sustancia, se le han identificado una veintena de receptores diseminados por todo el organismo. Del conjunto de estos hechos y relaciones destaca claramente el riñón como órgano endocrino y la 1,25-(OH)₂-D₃ que, siendo vitamina, se comporta como hormona. En el Cuadro 11.10.1 se representa comparativamente la relación de los diversos metabolitos de la vitamina D con sus características biológicas.

Cuadro 11.10.1. Vitamina D y sus metabolitos. Algunos parámetros

Compuesto	Concentración plasmática (µg/L)	T 1/2 (días)	Dosis antirraquítica	Actividad comparativa	Persistencia de efectos después de suspendida (semanas)	Tiempo que tardan en desaparecer los efectos tóxicos (días)
D ₃	0,5-2	4-5	700-1.400 U/kg/día	10	6-18	17-60
25-(OH)-D ₃	5-50	5-20	50 mg/día	30	4-12	7-30
1,25-(OH) ₂ -D ₃	0,02-0,04	0,2-1	0,5-2 mg/día	100	0,5-1	2-10

RAQUITISMO CARENCIAL

Es una enfermedad de la edad pediátrica cuya causa primaria es la falta de vitamina D (el equivalente en el adulto, concluido su crecimiento en talla es la osteomalacia). Consiste esencialmente en exceso de tejido osteoide que, por falta de vitamina D, no llega a mineralizarse ni a osificarse.

Frecuencia y epidemiología. En Europa, la prevalencia del raquitismo aumentó sobremanera con el desarrollo industrial. En cierto modo emergió como una enfermedad de la civilización (niños más protegidos, mejor vestidos, más confinados en sus confortables casas, con menos contacto con la naturaleza) y de la contaminación (humos, polvo). En los años de la revolución industrial fue un verdadero azote; luego, en los países que han aplicado de manera generalizada las medidas profilácticas, el raquitismo ha dejado de ser un problema de salud pública o colectiva, convirtiéndose en enfermedad rara y de fácil control. Pero, fuera de los países occidentales, por razones complejas de índole sobre todo educativa, económica y social, siguió teniendo una frecuencia muy alta. Un caso especial depende del fenómeno migratorio. Es bien conocido el hecho en relación a los grupos asiáticos de emigración en el Reino Unido, en los que se señaló la cifra de 12,5% de raquíticos (enfermedad clínica o subclínica) entre 1 y 14 años. El mismo fenómeno se observó hace ya años, en los niños del norte de África que se instalaron en Francia y, más recientemente, en España. En el mundo occidental y recientemente, existe un rebrote del raquitismo a favor, por una parte, de los niños pretérmino y bajo peso para la edad gestacional y, por otra, al aumento numérico de la alimentación a pecho, alimento que, especialmente en algunos meses del año, es pobre en vitamina D.

Etiología

Son factores etiológicos de raquitismo todos los que impiden o dificultan la producción cutánea, ingreso, absorción y metabolismo de la vitamina D hasta llegar a su principio final activo.

Deficiencia alimentaria. De los alimentos que consume el niño en el primer año de vida, prácticamente sólo hay vitamina D en la leche, que contiene cantidades relativamente pequeñas y con importantes fluctuaciones estacionales. Otros alimentos más ricos en vitamina D, como ciertos pescados o la yema de huevo, no forman parte del menú habitual del lactante pequeño. Ni los vegetales ni las frutas contienen cantidades apreciables de vitamina D. La leche, tanto de mujer como de vaca, es pobre en vitamina D, pero la de vaca lo es mucho más (Cuadro 11.10.2). La alimentación al pecho protege mucho mejor al niño del raquitismo, no tanto porque tenga más cantidad de vitamina D, sino porque los minerales en ella contenidos están en proporciones más aptas para la absorción intestinal y su aprovechamiento metabólico. No obstante, se hace necesaria una suplementación (véase cap. 11.4). Intervienen también otros mecanismos nutricionales y digestivos: cantidades dietarias excesivas de fósforo, interfiriendo la absorción de calcio; grado de alcalinidad en el medio intestinal; los regímenes excepcionalmente deficitarios en calcio; el contenido en ácido fítico en las harinas naturales (que restan calcio a la absorción); las prácticas dietéticas especiales (harina de maíz, rica en fosfato); enfermedades que afectan a la digestión y absorción intestinales y a la absorción de la vitamina D (liposoluble): enfermedad celíaca, tratamiento con colestiramina, FQ, colestasis crónica.

Deficiencia en radiación ultravioleta. La acción antirraquítica de la radiación UV, una acción fotoquímica sobre el núcleo colesterólico, se circunscribe a la radiación UV de longitud de onda media comprendida entre 320 y 290 nm, es decir, que el margen o franja de radiación UV útil es muy pequeño, de sólo 20 a 30 nm. Por añadidura, pueden intervenir una serie de hechos negativos que disminuyan o anulen la radiación UV real recibida en la piel del niño: *factores geográficos* (oblicuidad de los rayos solares y su ángulo de incidencia sobre el globo terráqueo), *clima*, *hábitos* y *factores ecológicos* en sentido amplio. La zona tórrida, situada a ambos lados del ecuador y que supone el 40% de la superficie de la tierra, es receptora rica de radiación ultravioleta: en ella, un día al año, al menos, la radiación solar incide verticalmente sobre la tierra. En

Cuadro 11.10.2. Contenido de vitamina D en los alimentos (U/100 g)

Leche de mujer	0-10
Leche de vaca	0,3-4
Mantequilla	35
Queso	10
Yema de huevo (unidad)	25
Arenque	1.500
Atún en conserva	250
Hígado de ternera	15
Sardinas en conserva	600

esta zona, si al niño se le expone al sol adecuadamente, no presentará raquitismo carencial, pues no hay carencia de radiación UV. Es más, la piel de los que habitan en estas latitudes está hiperpigmentada para, en cierto modo, protegerles contra el exceso de radiación solar. Ha sido calculado que, si una persona de raza blanca tuviese la totalidad de su piel expuesta al sol durante 6 horas diarias (3 horas antes y 3 horas después del mediodía), sintetizaría 800.000 UI de vitamina D, cantidad que, acumulada día a día, alcanzaría altos niveles de toxicidad. En estas zonas también un lactante, vestido normalmente, necesitaría sólo *dos horas semanales* de sol para mantener niveles normales de 25-OH-D₃. En dirección polar se sitúan las zonas templadas, enmarcadas entre los trópicos de cáncer y capricornio y los círculos polares. Estas zonas suponen el 52% de la superficie de la tierra y en la septentrional habita una parte importante de la población del mundo. En las zonas templadas ningún día del año inciden verticalmente los rayos solares y el fenómeno es tanto más acusado cuanto más se acercan al polo (el sol, situado por debajo de los 35° sobre el horizonte, carece de acción antirraquítica) ya que se suman dos efectos negativos: la esfericidad de la tierra, que obliga al rayo solar a hacer mayor recorrido, y el efecto filtrante que ejerce la atmósfera, especialmente su *capa de ozono*, que limita la cantidad de radiación UV. En cuanto a la estación del año, el otoño es el más raquitógeno, pues el niño que nace en estos meses se dirige al invierno. En cambio, el niño que nace en primavera o verano tiene más oportunidad de estar expuesto al sol. Ha sido calculado que una exposición de manos y cara durante “un tiempo razonable” y a “una hora adecuada” probablemente asegura suficiente síntesis de vitamina D. Es necesario tener también en cuenta los obstáculos que dificultan la llegada de la radiación a la piel, como el cristal de ventanas (filtra la radiación menor de 319 nm y es un obstáculo absoluto), el vestido, la estancia en el interior de la vivienda, humos, nieblas y nubes, contaminación atmosférica. Intervienen también los *hábitos* y *costumbres*, educación sanitaria y la higiene, factores, que en sentido negativo, pueden perpetuarse hasta el extremo de simular *factores genético-hereditarios* cuyo papel no está confirmado. Esta carencia exógena interviene en la inmensa mayoría de los raquitismos carenciales y, según los casos, puede actuar en exclusiva o asociarse a factores digestivos (digestión-absorción), y metabólicos (hidroxilación hepática y renal).

En el raquitismo intervienen, en definitiva, factores dependientes del organismo y otros procedentes del medio. Resulta especialmente vulnerable el niño en las primeras edades, con alta velocidad de crecimiento y, con más frecuencia, el nacido pretérmino o con bajo peso para su edad gestacional. De todo ello resulta que al raquitismo carencial podría llamársele, según los casos, raquitismo nutricional *por carencia alimentaria* o raquitismo asociado a *carencia de radiación ultravioleta*.

Patogenia

La falta de vitamina D en el organismo en crecimiento repercute sobre todo en el metabolismo del calcio y del fósforo. Si bien se trata de un proceso continuo, es posible distinguir tres fases o etapas sucesivas que se sitúan en el Cuadro 11.10.3. En la primera fase, con un déficit ligero de vitamina D, la hipovitaminosis limita la absorción intestinal de calcio y genera hipocalcemia. En la segunda (déficit medio) interviene la glándula paratiroides que, a través de la hipocalcemia, estimula la PTH, actúa en el hueso (libera sales fosfocálcicas) y en el riñón (estimula la fosfodiuresis a través de un mecanismo independiente de la vitamina D), con la consecuencia de un hiperparatiroidismo reaccional acompañado de normocalcemia e hipofosforemia. La tercera fase corresponde a una ver-

Cuadro 11.10.3. Patogenia de las alteraciones raquíticas

Grado de déficit de vitamina D	Trastornos metabólicos	Traducción clinicoradiológica
Ligero	HIPOCALCEMIA ↓ Hiperparatiroidismo secundario	(+) (±)
Medio	Diuresis de fósforo ↓ HIPOFOSFOREMIA Continúa fosfodiuresis ↓ HIPOFOSFOREMIA	Movilización ósea ↓ NORMOCALCEMIA Resistencia ósea a la acción de PTH ↓ HIPOCALCEMIA
Intenso (avitaminosis)		(+) (++) (+++)(++++)

dadera avitaminosis: el mecanismo compensador del hiperparatiroidismo secundario no es capaz de mantener la normocalcemia (en ausencia de vitamina D, el hueso ofrece un cierto grado de resistencia a la acción de la PTH) y se presenta hipocalcemia e hipofosforemia con los consiguientes signos y síntomas.

Alteraciones del hueso e histopatología. A nivel del hueso, la vitamina D ejerce dos efectos importantes. Uno es *humoral*, y consiste en la elaboración del calcio y fósforo a niveles de supersaturación, catalizando los depósitos calciofosfóricos en la matriz ósea; el otro efecto es *celular y morfológico* y, aunque se extienda a todo el esqueleto y a todos los tipos de osificación, es más evidente en la osificación endocranal. El proceso de osificación endocranal tiene base celular y se desarrolla a lo largo de dos mecanismos sincrónicos pero diferenciados (Fig. 11.10.2). Uno procede del lado *epifisario* y tiene como soporte las células cartilaginosas, las cuales, en sus fases sucesivas de reposo, proliferación, maduración y degeneración, y la simultánea elaboración de sustancia intercelular calcio-afín, hacen posible la calcificación. El otro, del lado *diafisario*, tiene a los osteoblastos como base celular y su destino es la osificación. El proceso que asienta en el cartílago y que conduce a la calcificación es avascular y efímero; del lado diafisario, el proceso es vascular y conduce a la formación de trabécula, la cual, aunque es estructura "permanente", está sometida a las constantes fluctuaciones que imponen el crecimiento y la remodelación del hueso. Pero ambos mecanismos tienen en común la necesidad de una sustancia calcio-afín, el colágeno, amorfo en el sector cartilaginoso, en donde su formación es inducida por los condroblastos, y fibrilar en el sector óseo, donde lo es por los osteoblastos. En el raquitismo, la actividad celular no cesa, ni tampoco la formación de colágeno; lo que falla es el proceso de mineralización de esta matriz orgánica y ello, tanto en el aspecto de calcificación como en el de osificación.

En el *sector epifisario*, avascular, las células cartilaginosas que normalmente evolucionan a maduración y muerte, al no tener lugar la calcificación de la sustancia intercelular (que les impediría la nutrición por diapédesis), siguen multiplicándose desordenadamente, rebasando sus límites el área cartilaginosa para penetrar, como lengüetas, entre las columnas de la osificación. En el *sector diafisario*, los capilares ya no penetran los espacios vacíos que dejan las columnas de células cartilaginosas y forman asas y lagos sanguíneos de manera desordenada y anárquica. Como la actividad osteoblástica persiste, se forma gran cantidad de osteoide que, incapaz de mineralizarse, prolifera sin control, invadiendo el área cartilaginosa, empujando excéntricamente el periostio yuxtametáfisario y contribuyendo a la apariencia histopatológica de la diáfisis raquítica y del signo clínico de "epífisis o metáfisis ensanchadas".

Clínica del raquitismo carencial

El raquitismo carencial incide casi exclusivamente en los dos primeros años de la vida, predominantemente entre los 3 y los 12-18 meses.

Síndrome óseo. El raquitismo es una enfermedad predominantemente esquelética, caracterizada por un grado mayor o menor de desmineralización. Ello explica la característica maleabilidad y blandura del hueso

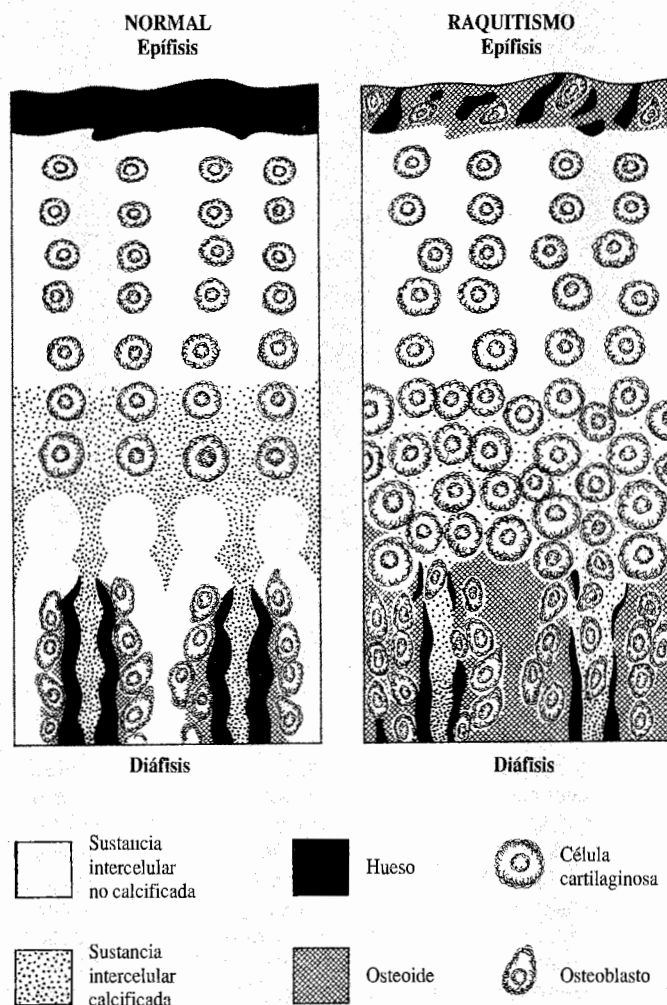


Figura 11.10.2. Osificación endocranal normal y raquítica (representación esquemática no estrictamente rigurosa ni completa, preparada con fines didácticos). Normal. Las columnas de células cartilaginosas, perfectamente alineadas y seriadas (reposo, proliferación, maduración, degeneración), se rodean de matriz orgánica, la cual, a determinado nivel en dirección diafisaria, se hace calcio afín. La calcificación de esta sustancia intercelular hace que sucumban las células cartilaginosas vecinas y el espacio vacío que éstas dejan, a manera de panal de abeja, es penetrado por los capilares diafisarios a los que acompañan osteoblastos que inducen la formación de osteoide. Este osteoide, situado a los lados y delante de la trabécula preexistente, al mineralizarse, alarga la trabécula y la renueva. Raquítico. El trastorno inicial en el raquitismo consiste en que se detiene la calcificación provisional de la sustancia fundamental del cartílago y ello hace que las células cartilaginosas persistan y proliferen desordenadamente, sin degenerar. Al mismo tiempo, el tejido osteoide producido en exceso penetra hacia la epífisis, pero tampoco es capaz de mineralizarse. Las trabéculas óseas preexistentes se empobrecen en minerales y las que se forman entre tanto están distorsionadas y son irregulares. Excéntricamente, este tejido osteoide empuja el periostio yuxtametáfisario, contribuyendo a la génesis de la imagen en "copa de champán". El cuadro, en su conjunto, configura la llamada metáfisis raquítica.

raquítico. La intensidad de afectación es tanto mayor cuanto más grande sea la velocidad de crecimiento en el sector de hueso correspondiente (metáfisis de los huesos largos). El primer signo óseo detectable es la *cra-neotabes*, consistente en una sensación de abolladura o depresión que se percibe al comprimir los huesos del área posterolateral del cráneo. Se observa más en los huesos parietales, en la vecindad de la sutura lambdoidea, pero puede apreciarse también en el occipital, en la escama del temporal y en otras localizaciones. La fontanela anterior está agrandada para la edad del niño, con bordes blandos y cierre tardío. El *rosario costal raquítico* (Fig. 11.10.3), visible o palpable según el estado nutri-

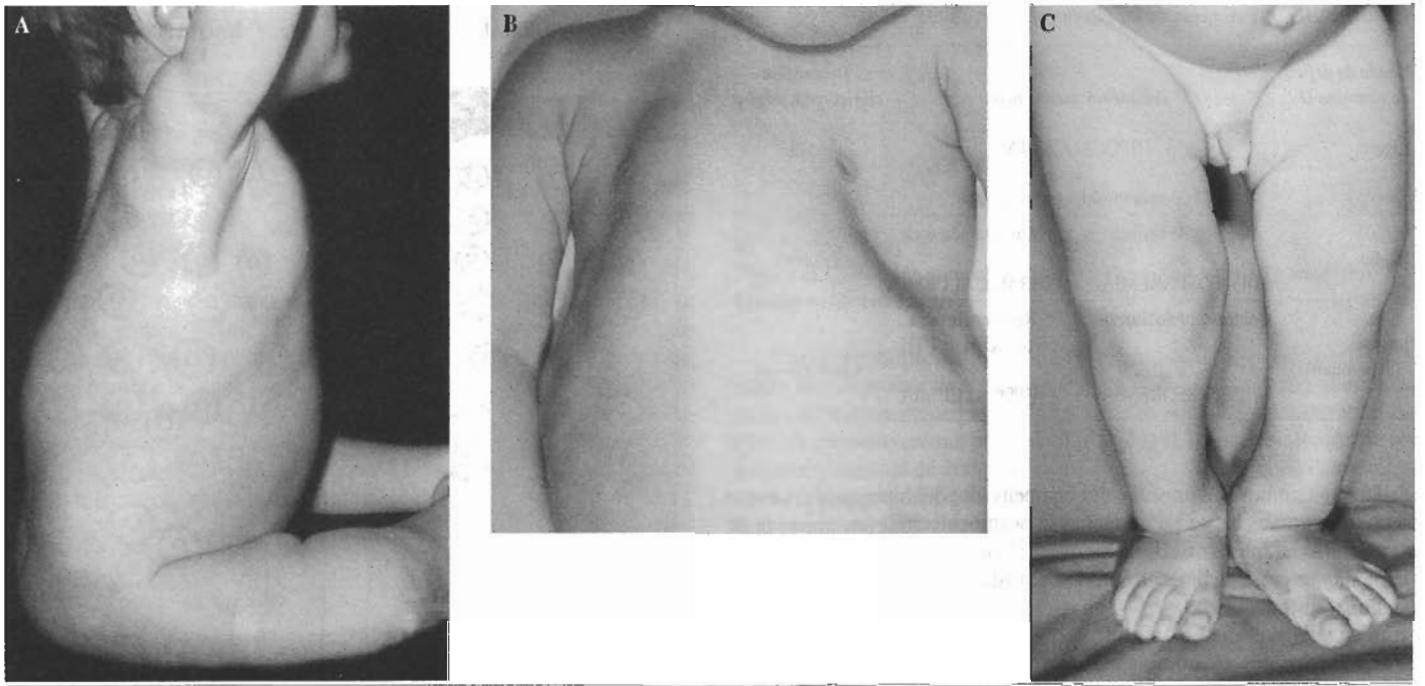


Figura 11.10.3. A) Cifosis y rosario costal. B) Tórax raquítico muy intenso. C) Tibias varas y maléolos prominentes.

cional, expresa el aumento de volumen (incremento del tejido osteoide) en las uniones condrocostales. Signo un poco más tardío son las *metáfisis ensanchadas*, sobre todo las muñecas, evidentes incluso a simple inspección visual (rodetes epifisarios, maléolos prominentes, doble maléolo externo). Es posible la presentación de *deformidades e incurvaciones*, siendo la tibia y el fémur los más afectados, y la deformidad vara es la que se produce más frecuentemente. En el tórax, el abdomen globuloso eleva las costillas y genera el aspecto alado o en “ala de sombrero”; la tracción del diafragma sobre las inserciones costales maleables da origen al *surco de Harrison* y el aspecto general de la caja torácica puede adoptar la forma campaniforme. Pueden, igualmente, presentarse deformidades en el cráneo secundarias al decúbito (aplastamiento del occipital, *caput quadratum*, cráneo natiforme), e incluso en los miembros superiores, en la columna vertebral y en la pelvis (“en corazón de naipe”).

Síndrome musculoligamentoso. Condiciona el abdomen prominente (abdomen en batracio en los casos extremos), junto con la cifosis dorsal en gran arco, que se pone en evidencia al sentar al niño. La *hipotonía muscular* es un hallazgo casi constante y contribuye en gran medida al retraso de las adquisiciones motrices.

Síndrome general. Es variable y ligado a la etiología dominante: si predomina la carencia alimentaria exógena el niño raquítico puede tener peso bajo, o presentar desnutrición proteico-calórica. En los casos de insuficiente radiación solar, el niño puede presentar los mismos estados, estar bien nutrido o ser, incluso, obeso. Los niños suelen presentar palidez que, en ocasiones, se acompaña de anemia, en la que interviene el acortamiento de la vida media de los hematíes, trastorno reversible con la administración de vitamina D. Es frecuente la sudoración profusa, especialmente localizada en el área occipital, de la que se hizo responsable un disturbio en el SNA; más raramente pueden presentarse adenomegalias e incluso hepatoesplenomegalia (en parte falsa por el tórax alado).

Patología asociada. Son situaciones clínicas que emergen con más facilidad o revisten especial gravedad sobre un fondo raquítico. Una de ellas es la *tetania raquítica*, latente o manifiesta. Puede observarse al inicio de la enfermedad (*tetania precoz*), cuando la hipocalcemia inicial, consecuencia de la hipoabsorción intestinal de calcio que no es contrarrestada por la reacción paratiroidea, o hacerlo en los estadios avanzados de la enfermedad (*tetania evolutiva*), cuando sucede *non response* de la hormona paratiroidea, incapaz de desalojar más calcio óseo al espacio extracelular. Otra posibilidad de tetania puede manifestarse durante el

proceso de curación del raquitismo: al administrar vitamina D si la fijación de calcio en la matriz ósea predomina sobre la absorción, puede resultar, pasajera, una hipocalcemia. Situación clínica de gran importancia práctica es la “neumopatía raquítica”, que tiene por base un *tórax raquítico* con sus características conformativas (masas costales limitativas, tórax en campana) y de dinámica respiratoria. La hipotonía muscular, la debilidad de las fuerzas respiratorias, el predominio respiratorio abdominal y la tendencia a la malacia de las vías respiratorias intratorácicas, hacen que exista más predisposición a infecciones respiratorias graves, tanto virales como bacterianas.

Exámenes complementarios

Radiología. Las lesiones y hallazgos patológicos se extienden a todo el esqueleto, pero es la radiología de muñeca la más apta para el diagnóstico. Las lesiones raquíticas elementales son: 1) pérdida de nitidez y diferenciación de la línea metafisaria distal; 2) desflecamiento e irregularidad de las líneas metafisarias, como deshilachadas, propias del raquitismo de intensidad media; 3) imagen de cáliz, maza o copa de champán, debida al crecimiento excesivo del osteoide (Fig. 11.10.4); 4) desmineralización; 5) adelgazamiento de la cortical, más frecuente en raquitismos intensos (Fig. 11.10.5); 6) aumento de la distancia entre diáfisis-epífisis; 7) fracturas en tallo verde y *umbauzonnen* (líneas de Looser), perpendiculares a la córtex y que, si son numerosas, bilaterales y simétricas, constituyen el *síndrome de Milkman*; 8) imágenes laminares con aspecto en hoja de cebolla, sobre todo visibles en los huesos membranosos del cráneo; 9) deformidades de huesos, especialmente en los largos de las extremidades inferiores; 10) tórax raquítico, ya mencionado; 11) imágenes de curación, con la aparición de la línea de “calcificación preparatoria” más o menos separada del hueso diafisario por una banda de radiotransparencia y la mineralización subperiosteal, creando imágenes de doble contorno muy características. En los *dientes* cabe recordar la lesión persistente del esmalte.

Bioquímica. El *calcio plasmático* tiene poco valor diagnóstico debido a las fluctuaciones de la calcemia en relación con la absorción intestinal y las transferencias óseas. En las situaciones de tetania se debería encontrar una disminución en su fracción ionizada. La disminución del *fósforo inorgánico* es un hecho más característico. El aumento de la *fosfatasa alcalina* constituyen uno de los mejores índices diagnósticos, tanto por la precocidad de su aparición como por el acusado paralelismo con la evolución clínico-radiológica. Sus valores son muy altos (hasta

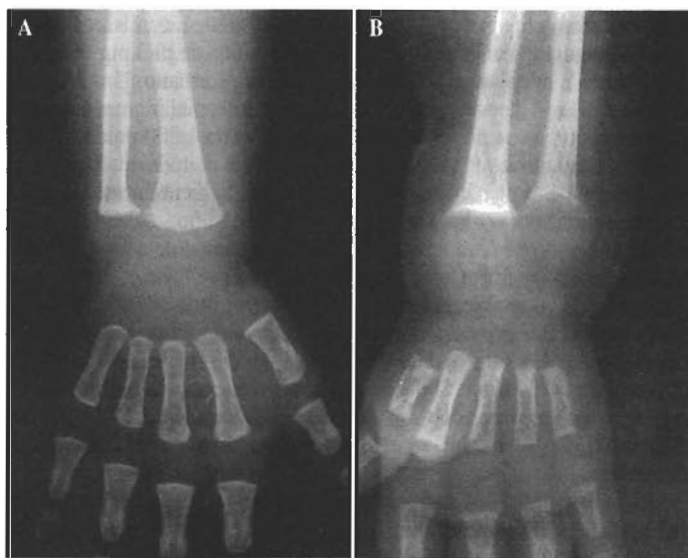


Figura 11.10.4. Radiografías en niños de 5 meses de edad. A) Niño normal, con huesos bien mineralizados, con bordes metafisarios normales, el del radio con su típico perfil convexo distal. B) Típica imagen del raquitismo carencial. Los bordes epifisarios son cóncavos, en forma de cáliz, más acusado este aspecto en el hueso cúbito. Comparada con la imagen normal se observa el menor contenido mineral del hueso. En las radiografías incluso se hace “visible” el tejido osteoide proliferante, que tiene una densidad radiológica similar a la del músculo, y que no está mineralizado.



Figura 11.10.5. Raquitismo osteomaláxico grave. Esponjosa gruesa y osteoporótica. Metáfisis ensanchadas y desfleçadas. Franja de reacción perióstica visible en los tres huesos largos. Varias líneas de Looser con sus correspondientes *umbauzonen* (síndrome de Milkman).

Cuadro 11.10.4. Raquitismo. Correlación clínica, bioquímica y radiológica

Estadio clínico	Hormona paratiroidea	Calcio plasmático	Fósforo plasmático	Aminoaciduria fosfatúrica	Fosfatasa alcalina	Expresión radiológica
1	Empieza a aumentar, pero todavía sin efectos	↓	N	(-)	↑	(-) (±)
2	↑	N	↓	+	↑↑	(+) (++)
3	↑↑ Sin respuesta (falta de receptores)	↓	↓	++	↑↑↑	(+++)(++++)

2.000 UI/mL en el raquitismo florido), efectuada la debida corrección por la edad.

Vitamina D sérica. El 25 hidroxicolecalciferol (25-OH-D₃) es un índice bastante fiel de la situación actual de disponibilidad de vitamina D, aunque está sujeto a fluctuaciones estacionales y a variaciones individuales y dietarias. Los valores en el raquitismo son siempre inferiores a la media obtenida en el tiempo y lugar de observación y, en general, a niños con valores plasmáticos inferiores a 25 nmol/L (10 ng/mL) se les considera con déficit de vitamina D (los valores más bajos se obtienen al final del invierno). La determinación de 1,25 dihidroxicolecalciferol debería ser el índice analítico más fiel y preciso de situación raquítica pero, en la práctica, no sucede así, ya que lo mismo se encuentran cantidades indetectables como valores altos, lo que hace que su interés diagnóstico en el raquitismo común sea muy limitado. El paralelismo clínico-bioquímico y radiológico se establece esquemáticamente en el Cuadro 11.10.4 inspirado en Tsang y Eremberg.

Diagnóstico

En la actuación clínica, tanto el pediatra como el médico general deben tener en cuenta que, en el momento actual, no deben esperar que el raquítico presente cuadros completos o ricos de hallazgos radiológicos o analíticos. Más frecuentes son los cuadros incompletos y sutiles, puestos en evidencia por una cuidadosa anamnesis o exploración, por el examen de la radiografía, o la correcta interpretación de los parámetros analíticos, entre los que destaca el nivel de la *fosfatasa alcalina* en plasma (más de 500 UI/mL).

Diagnóstico diferencial. Hay que tener también en cuenta que los síntomas de raquitismo aparecen de forma parecida en otras enfermedades, en especial en los raquitismos llamados “resistentes” (véase cap. 11.11).

Fontanela grande, de bordes blandos y a veces hipertensa, también se observa como simple dato constitucional y transitorio o formando parte del cuadro clínico del hipotiroidismo, encefalopatías, disostosis cleidocraneal y otras afecciones como hidrocefalias. La *craneotabes* es fácil de encontrar en prematuros y lactantes pequeños, aunque suele afectar en estos casos a los parietales; igualmente aparece en la osteogénesis imperfecta, afectando a todo el cráneo, en la disostosis cleidocraneal y en la hidrocefalia. *Rodetes epifisarios o, mejor, metafisarios,* deben distinguirse de los rodetes de grasa del lactante sano y de los resaltes óseos que aparecen en la enfermedad de Morquio y otras osteopatías. El *rosario costal* no hay que confundirlo con las articulaciones condrocostales normales (palpables en los lactante malnutridos, por la ausencia de panículo), el rosario escorbútico (“en bayoneta”), y el de ciertas displasias esqueléticas (mucopolisacaridosis, enfermedad de Jeune). Se debe considerar también el diagnóstico diferencial con la serie de enfermedades neurológicas y musculares que cursan con *hipotonía*.

Diagnóstico diferencial de los signos radiológicos. Raramente se presentarán dudas en el diagnóstico diferencial con infecciones prenatales (sífilis congénita, entre ellas), o en el escorbuto, o intoxicación por plomo, así como en la hipofosfataseia o en la displasia metafisaria.

Alteraciones analíticas. No hay que olvidar la hiperfosfatemia transitoria del lactante. Para otros datos, véase el capítulo 12.22 del metabolismo mineral.

Evolución y pronóstico. El raquitismo es una enfermedad benigna, que cura con alimentación adecuada, vitamina D y exposición solar. Sólo tiene mortalidad en situaciones complicadas como pueden ser la tetania y la neumopatía raquítica. Tanto aislado como asociado a otros defectos nutricionales, el raquitismo tiene frecuente patología asociada. Especialmente son peligrosas las infecciones respiratorias y las gastroenteritis. El raquitismo puede ser también causa de *secuelas*, sobre todo de asiento esquelético, en la columna, la cadera, la rodilla, los huesos largos, cráneo y tórax. Un raquitismo muy intenso en una niña puede ser causa de futura distocia pelviana, y tener así la enfermedad una repercusión generacional.

Tratamiento

El tratamiento básico del raquitismo carencial es la vitamina D, pudiendo utilizarse indistintamente la vitamina D₂ (ergocalciferol) o la vitamina D₃ (colecalfiferol). Hay muchas propuestas de dosificación y todas son efectivas: 5.000 U/día durante 2 meses, ó 3.000-2.000-1.000 U/día durante 2-4-6 meses, respectivamente, son las más empleadas. En niños mayores se acepta la dosis de 5.000 U/día durante 2 a 4 meses, seguida de pauta profiláctica. En todo caso, el pediatra debe estar siempre atento a dos aspectos más: uno es que se debe controlar siempre la duración de la dosis terapéutica para evitar las posibles consecuencias de un tratamiento demasiado intensivo o duradero; otra es que cualquiera que sea la pauta elegida debe ir acompañada de los pertinentes consejos higiénico-dietéticos. Tiempo atrás se aplicó mucho el tratamiento de choque, que consistía en una dosis única de 600.000 unidades de vitamina D, que se administraban bien por vía oral (en niños en los que no se tuviera la garantía de que se administrase la dosis oral diaria durante semanas o meses), bien por vía inyectable (en pacientes con diarrea o malabsorción). Esta alternativa de administrar tan altas dosis (que alguna vez podría seguirse de efectos yatrogénicos), está vedada en la actualidad pues no hay comercializado ningún preparado con estas dosificaciones (el único preparado en el mercado español en la actualidad es una solución oleosa que contiene 2.000 U/mL).

Hay que prestar atención a la posible tetania hipocalcémica acompañante, que puede hacer su aparición antes o durante las primeras fases de tratamiento. Esta posibilidad podría hacer aconsejable la administración paralela de calcio (gluconato de calcio al 10% EV) que se mantendría durante 60 minutos si se manifestó tetania clínica, seguida después de calciterapia oral. Este suplemento de calcio también se aconsejaría si pudiese darse la situación de "hambre cálcica en el hueso". Aporte complementario de fósforo no es necesario pues este elemento es abundante en la dieta. Debe ser recordado que, en todo niño tratado por raquitismo, se debe comprobar la eficacia terapéutica, lo que se hace analíticamente mediante la determinación del nivel de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina y obteniendo una radiografía de muñeca o rodilla. Signos de curación radiográfica son perceptibles ya a las dos semanas de tratamiento lo que, de paso, confirma la etiología carencial del proceso.

Profilaxis y educación sanitaria

Al no estar asegurada ni debidamente estandarizada la radiación solar en todos los niños, se hace imprescindible la administración sistemática de vitamina D exógena para evitar que se presente raquitismo. Puede hacerse como "profilaxis muda" (es decir, enriqueciendo en vitamina D los alimentos, especialmente la leche), o bien administrando la propia vitamina D como medicamento. Lo mejor sería asociar las dos modalidades, pero la exposición solar no siempre es posible. Si se trata de RN a término que recibe lactancia materna se aconseja administrar 400 unidades de vitamina D al día a partir de la 3ª semana de vida (ya desde la primera semana si pesó menos de 1.500 gramos al nacer). El niño alimentado con leche de fórmula, fortificada con vitamina D, en principio no necesitaría dosis extra asegurada, por otra parte, la correspondiente radiación solar pero, aun así, se aconseja administrarle 200 unidades de vitamina D al día. Si el niño no recibiese leche fortificada, en ese caso debería recibir entre 600 y 800 unidades/día, incluso 1.000

unidades día en los meses de poca radiación solar. Las mismas dosis, incluso mayores, serían administradas a los niños de piel pigmentada, inmigrantes o adoptados, o que viven en interior urbano. Un niño que acumulara varias de estas condiciones (inmigrante, piel pigmentada, alimentación con leche no fortificada) recibiría hasta 1.500 unidades/día. La profilaxis antirraquítica se extendería a niños de toda edad que, por sus circunstancias de hábitat, alimentación, etc., lo hiciesen aconsejable, y especialmente a los niños entre uno y medio y 5 años. Actualmente se está extendiendo a los adolescentes la recomendación de aconsejar vitamina D, especialmente a los que, por las razones que fuesen, se sabe o se sospecha que no reciben suficiente vitamina por otras vías. Hay varias opciones: una consiste en administrar en los inviernos una dosis única de 100.000 unidades; otra es dar 600-1.000 U/día durante esa estación. La situación de la embarazada debe ser tenida en cuenta, especialmente en invierno y en sitios de poco sol: se aconseja que reciban 1.000 U/día en el último trimestre, medida que, por otra parte, disminuye la hipocalcemia neonatal.

En la actualidad hay suficientes conocimientos y normas para hacer una profilaxis eficaz del raquitismo. De todas las posibles medidas, la más importante consiste en el enriquecimiento de la leche en vitamina D, medida que contribuyó de manera decisiva a la práctica erradicación del raquitismo clínico en muchos países. No obstante, es bueno recordar que, una cosa es la prevalencia de raquitismo carencial (enfermedad hoy reducida al mínimo en las sociedades avanzadas) y otra, el aporte óptimo de vitamina D a la población. De hecho, las encuestas señalan un alto número de personas, incluida la tercera edad, que reciben niveles subóptimos de vitamina D.

Niños de "alto riesgo". Son niños que pueden necesitar dosis mayores que las estándar para profilaxis del raquitismo: 1) los que reciben poca radiación solar, bien porque viven en áreas de escasa recepción o por hábitos de vida inadecuados; 2) los alimentados al pecho, en especial los que lo reciben durante largo tiempo; 3) los pretérmino y de peso bajo para edad gestacional, que añaden como co-factor su mayor velocidad de crecimiento; 4) los que, procedentes de áreas tropicales o subtropicales, emigran a zonas templadas; 5) grupos de pacientes que reciben medicamentos que interactúan negativamente con la vitamina D (antiepilépticos, rifampicina, corticosteroides, antiácidos); 6) los quemados de superficie extensa; y 7) los niños con esteatorrea o que se alimentan con restricción de grasas. Un comentario especial merece la actual recomendación de drástica limitación de exposición solar, tanto en niños como en adultos (madres gestantes incluidas), que se promocionan en los programas de profilaxis de cáncer de piel que incluyen la aplicación de cremas que limitan la captación de radiación ultravioleta y que, en su conjunto, podrían ser considerados como grupo de riesgo de hipovitaminosis D.

Consideración global del raquitismo. Aunque son estudiados en el capítulo siguiente (véase cap. 11.11), interesa terminar la revisión del raquitismo carencial recordando otros aspectos próximos. Precisamente el estudio del raquitismo como enfermedad carencial permitió descubrir a niños que presentaban sintomatología clínica, bioquímica y radiológica similar, pero que habían recibido dosis profilácticas correctas de vitamina D, o cuyo cuadro raquítico "resistía" a las dosis vitamínicas terapéuticas del raquitismo carencial. En el Cuadro 11.10.5 se presenta una *perspectiva etiológica del raquitismo en su total extensión*. Hay un primer grupo de *raquitismos por carencia* en el que, básicamente, falta un factor alimentario, un elemento nutricional que es la vitamina D, ya se trate de carencia de radiación UV o alimentaria: éste es el grupo al que se ha referido este capítulo y que comprende también los raquitismos de génesis endógena como los relacionados con la esteatorrea, la celíaca, enfermedades hepatobiliares y el raquitismo ligado a algunos anticonvulsivos que tienen la propiedad de acelerar la degradación del 25-OH-D₃ o calcitriol.

Otro grupo viene representado por lo que se llama *raquitismos primarios*, antes llamados raquitismos "vitamino D dependientes tipos I y II". El tipo I consiste en realidad en un déficit de alfa-1-hidroxilasa a nivel renal y responde a la administración de 1,25-(OH)₂-D₃ o calcitriol. El tipo II, de gran rareza, consiste en una "resistencia" a la acción del 1,25-(OH)₂-D₃ en los receptores periféricos. En ambos casos, la provitamina D ingresa en el cuerpo pero o no es transformada en su principio activo (tipo I) o,

I. Raquitismo por carencia

- Carencia exógena de vitamina D (falta de radiación solar, alimentación inadecuada, no aplicación de profilaxis, etc.)
- Carencia endógena de vitamina D (esteatorrea, medicación anticonvulsivante, hepatopatía)
- Plurifactorial (raquitismos del prematuro y del niño de peso bajo para edad gestacional)
- Carencia o malabsorción de calcio-fósforo

II. Raquitismos primarios (trastornos genético-metabólicos de la vitamina D)

- Defecto congénito de la 1-hidroxilación o raquitismo calcitriol responsivo (antes llamado raquitismo de la vitamina D dependiente tipo I)
- Resistencia congénita a la acción del $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ (raquitismo calcitriol resistente)

III. Raquitismos secundarios

- Raquitismo renal hipofosfémico (diabetes fosfática)
- Insuficiencia renal crónica (osteodistrofia renal)
- Acidosis tubular renal y tubulopatías complejas
- Raquitismo hereditario hipofosfémico con hipercalciuria
- Raquitismo oncológico

IV. Procesos que pueden confundirse con raquitismo sin intervención de la vitamina D

- Hipofosfatasa
- Displasia metafisaria

si lo hace (tipo II), carece de acción a nivel de receptores. Cabalmente se trata de un raquitismo calcipénico. Hay un tercer grupo de raquitismos llamados secundarios, en que se incluye el raquitismo “oncológico” inducido por hiperfosfatemia y que puede hacerse evidente antes de que el tumor primitivo pueda ser reconocido. Este grupo de raquitismos secun-

darios engloba una buena parte de los llamados “resistentes”, término que a día de hoy es un tanto confuso, por eso se verá alguna discrepancia en el capítulo siguiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dawodu A, Agarwal M, Hossain M et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr* 2003; 142: 169.
- De Lucía M, Mitnick M, Carpenter T et al. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3539-45.
- Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003; 111: 908-10.
- Olivares JL, Fleita J. Vitaminas liposolubles en alimentación infantil. En: Bueno M et al. Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 65.
- Peña J. Raquitismos. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997; p. 671.
- Peña J. Vitamina D. Raquitismos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 749 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1725S-9S.
- Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 335-41.
- Weisberg P, Scanlon KS, Li R et al. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1697S-705S.
- Welch L, Bergstrom W, Tsang R et al. Vitamin D deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000; 137: 143-45.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362 (9393): 1389-400.

11.11 Raquitismos resistentes a la vitamina D

G. Bueno-Lozano

La denominación de raquitismo resistente a vitamina D se debe a Albright en el año 1937, para definir un conjunto de enfermedades observadas en niños que, habiendo recibido profilaxis antirraquítica, presentaban signos clínicos y radiológicos de raquitismo carencial y no respondían a las dosis terapéuticas de vitamina D. Por las consideraciones adelantadas en el capítulo previo, se han propuesto otros términos, como raquitismo primario, pseudocarencial o vitamina D dependiente, aunque no deben ser utilizados indistintamente. El raquitismo pseudocarencial englobaría a raquitismos que responden sólo a calcio, o bien aquellos que lo hacen tras dosis altas de vitamina D, mientras que el término de dependencia haría referencia tan sólo a aquellas situaciones clínicas que responden a dosis suprafisiológicas de vitamina D. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, el carácter vitaminorresistente de un raquitismo está definido por dos criterios: la ausencia de respuesta terapéutica a la administración de vitamina D en las dosis que se emplean habitualmente en el raquitismo carencial, o la reaparición de la sintomatología clínica una vez finalizado o suspendido el tratamiento con vitamina D en dosis altas, tratamiento que había demostrado su eficacia anteriormente. Dentro de los raquitismos resistentes a vitamina D se distinguen, a su vez, los primarios y los secundarios (Cuadro 11.11.1).

RAQUITISMOS PRIMARIOS

Se trata de auténticos errores innatos en el metabolismo de la vitamina D. En el momento presente y, en base a la simple dosificación de la tasa plasmática del 25-OH-D_3 y del $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, pueden distinguirse las diferentes formas de raquitismo resistente (Cuadro 11.11.2).

Raquitismo vitamina D resistente tipo I

Fue descrito por Prader en 1961. Es denominado también raquitismo hereditario pseudocarencial, raquitismo vitamina D dependiente y raquitismo por falta de alfa-1-hidroxilasa renal. En el momento actual se conoce que es una rara forma de raquitismo que se transmite con carácter AR y

Cuadro 11.11.1. Clasificación de los raquitismos resistentes a la vitamina D**Raquitismos primarios**

- Tipo I (déficit de 1- α -hidroxilasa)
- Tipo II (resistencia periférica al calcitriol)

Raquitismos secundarios

- Osteodistrofia renal
- Raquitismo hipofosfémico
 - Familiar
 - Raquitismo hipofosfémico ligado a X
 - Raquitismo hipofosfémico autosómico dominante
 - Raquitismo hipofosfémico autosómico recesivo
 - Raquitismo hereditario hipofosfémico con hipercalciuria
 - No familiar
 - Raquitismo oncológico
 - Déficit de fosfato
- Trastornos tubulares
 - Acidosis tubular renal
 - Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi

Cuadro 11.11.2. Raquitismos primarios

Parámetro	Tipo I	Tipo II
Hecho clínico	Raquitismo vitamina D resistente	Raquitismo vitamina D resistente. Alopecia
Bioquímica	↓ 1-25-(OH) ₂ -D ₃	↑ 1-25-(OH) ₂ -D ₃
Base molecular	Hidroxilación renal defectuosa	Sin respuesta de células diana
Tratamiento	Sí	No satisfactorio

cuya mutación se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (locus génico: 12q13.3), lo que puede permitir la detección de portadores.

Patogenia. La anomalía de base radica en un defecto en la síntesis renal de 1,25-(OH)₂-D₃, debido a un defecto o a un déficit funcional de la enzima 1-α-hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal. Esto, a su vez, condiciona: disminución en la absorción intestinal del calcio, hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia y, como consecuencia, desarrollo del raquitismo.

Manifestaciones clínicas. Son similares a las del raquitismo carencial, empezando a manifestarse en el segundo trimestre de vida. Deben resaltarse la hipotonía muscular, la repercusión en el crecimiento y las posibles manifestaciones clínicas de la hipocalcemia. Son hechos constantes el retraso en la aparición de los núcleos epifisarios de osificación y en el cierre de la fontanela. Se han comunicado fallecimientos por laringoespasma o neumopatía en las formas graves y que serían debidos a la hipocalcemia extrema. El hecho de que, siendo una enfermedad congénita no se manifieste en el momento del nacimiento, es algo que se desconoce. Se especula con la existencia de una secreción placentaria adecuada de 1,25-(OH)₂-D capaz de prevenir la hipocalcemia y promover la mineralización del tejido óseo.

Laboratorio. Hipofosforemia, hipo o normocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparathormonemia inmunorreactiva e hiperaminoaciduria. La función renal es normal, pero puede acompañarse de hipocalciuria, hipocitraturia y acidosis hiperclorémica, todo lo cual es debido al intenso hiperparatiroidismo secundario que acompaña a esta enfermedad. Es característica la disminución o ausencia en el plasma de 1,25-(OH)₂-D₃.

Diagnóstico diferencial. La deficiencia en alfa-1-hidroxilasa renal puede presentarse asociada al cuadro clínico de otras enfermedades hereditarias que cursan con afectación del túbulo proximal como son: el raquitismo hipofosfatémico familiar, la acidosis tubular renal y el síndrome de Fanconi. En adultos, puede acompañar a los cuadros de osteomalacia de etiología tumoral.

Tratamiento. En el momento del diagnóstico de la enfermedad, cuando existe hipocalcemia grave, se administrará una perfusión intravenosa de una sal de calcio con objeto de normalizar lo más rápidamente posible la calcemia. Junto con lo anterior, se suministrará 1,25-(OH)₂-D₃ (2-3 µg/día) o de 1-alfa-OH-D₃ (4-6 µg/día). Una vez revertidas las anomalías biológicas y radiológicas, se pasa al tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 1,25-(OH)₂-D₃ en dosis de 0,25-2 µg/día o de 1-alfa-OH-D₃ en dosis de 1-2 µg/día. Las alteraciones metafisarias revierten en pocos días y las deformidades en los huesos largos en 1-2 años, alcanzándose tallas adultas normales. La suspensión del tratamiento ocasiona la recaída de la enfermedad en el transcurso de días o semanas en la mayoría de los pacientes; sin embargo, existen casos descritos en los que la interrupción del tratamiento no ha dado lugar a la reaparición del raquitismo. Cuando las fluctuaciones en los niveles de calcemia son frecuentes, es necesario suplementar el tratamiento anterior con calcio elemental (dosis máxima de 1.000 mg/día).

Raquitismo vitamina D resistente tipo II

Esta particular forma de raquitismo fue descrita por Brooks en 1978 en un paciente con hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, oste-

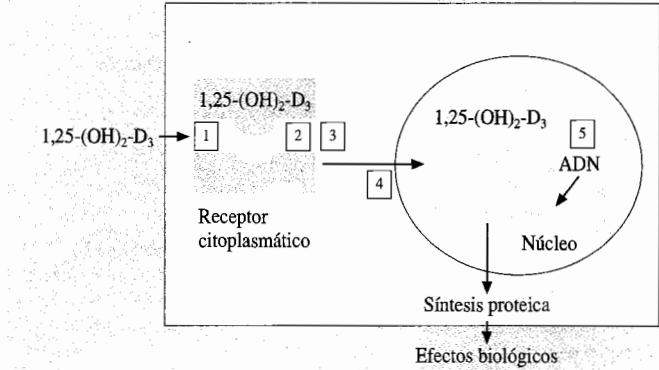


Figura 11.11.1. Tipo de alteraciones en el raquitismo vitaminorresistente tipo II. 1. Defecto completo de la unión y fijación del calcitriol al receptor citoplasmático. 2. Defecto en la capacidad de unión del receptor citoplasmático con la hormona (disminución del número de receptores citosólicos). 3. Disminución de la afinidad de los receptores citosólicos (número de receptores citosólicos normal). 4. Defecto en la translocación del complejo calcitriol-receptor citoplasmático al interior del núcleo. 5. Disminución de la afinidad del complejo calcitriol-receptor por el ADN.

omalacia y concentraciones elevadas de 1,25-(OH)₂-D₃. El tratamiento con vitamina D mejoraba la hipocalcemia, pero elevaba todavía más las concentraciones de 1,25-(OH)₂-D₃. Desde entonces se han descrito algo más de cincuenta casos, de distribución geográfica peculiar, afectando a poblaciones del sur del Mediterráneo (Magreb, Libia e Israel), del Japón y Puerto Rico. Denominado raquitismo vitamina D pseudocarencial tipo II, podría también llamarse propiamente 1,25-dihidroxitamina-D resistencia, ya que el cuadro clínico y el bioquímico está presente pese a cantidades muy altas de 1,25-(OH)₂-D₃ en plasma.

Genética. El patrón hereditario es también AR, habiéndose descrito diversas mutaciones en el gen del receptor de la vitamina D (VDR) localizado en el cromosoma 12q12-14, que hacen que el receptor no sea funcional y se comporte incapaz de ligar la hormona. Es posible realizar el diagnóstico prenatal.

Patogenia. Al igual que el resto de las hormonas esteroideas, el calcitriol precisa activar en sus tejidos diana toda una secuencia de procesos intracelulares que conducen finalmente a la respuesta biológica. Tras penetrar en la célula, la hormona se une a su receptor citoplasmático y el complejo así formado puede entrar en el núcleo donde va a interactuar con su receptor nuclear, que va a promover finalmente la activación y transcripción de genes específicos o bien su represión, la síntesis de ARN mensajero. Éste, a su vez, va a dar lugar a la respuesta biológica del calcitriol en sus tejidos diana. Se han identificado cinco anomalías diferentes de los receptores intracelulares de la vitamina D (Fig. 11.11.1). La más frecuente se caracteriza por un defecto completo de la unión y fijación del calcitriol al receptor citoplasmático como consecuencia de una mutación en el dominio de unión de la hormona. Los pacientes muestran resistencia completa al tratamiento.

En la segunda anomalía, existe un defecto en la capacidad de unión del receptor citoplasmático con la hormona. La afinidad es normal pero los lugares de unión a los receptores están disminuidos en cerca de un 90%. En la tercera, existe una disminución en la afinidad de los receptores citosólicos por el calcitriol, siendo normal su número. Es la forma menos grave de la enfermedad. En la cuarta, el número y la afinidad de los receptores citosólicos son normales pero la translocación del complejo calcitriol-receptor citoplasmático al interior del núcleo celular se produce de forma defectuosa. En la quinta se produce una disminución en la afinidad del complejo calcitriol-receptor citoplasmático por el ADN y, por tanto, un defecto de expresión génica. Estos pacientes presentan respuesta pobre al tratamiento con calcitriol.

Cuadro clínico. Similar al anterior, con la diferencia de que en el tipo II es muy característica, aunque no patognomónica, la alopecia con-



Figura 11.11.2. Raquitismo resistente a la acción periférica de la vitamina D (raquitismo vitamina-D dependiente, tipo II). Niño de 6 años. Nótese el enanismo, intensísimas deformaciones óseas por el reblandecimiento óseo, signos raquíuticos y alopecia universal.

génita total, que puede ser ya evidente al nacer o presentarse a lo largo del primer año de vida (Fig. 11.11.2). Este signo es reflejo del papel destacado que ejerce la vitamina D en los procesos de diferenciación de las células epiteliales. Algunos pacientes pueden presentar otras anomalías ectodérmicas asociadas: oligodoncia, quistes sebáceos y exantema papuloso generalizado. En las formas más graves y sin tratamiento, los pacientes desembocan en una malnutrición grave, con deformidades esqueléticas, problemas respiratorios, infecciones recurrentes y *exitus*.

Laboratorio. Es similar a la del tipo I, con cifras extremadamente bajas de calcio y fósforo. La $1,25-(OH)_2-D_3$ está aumentada, con cifras de 200-1.000 pg/mL. El cuadro radiológico corresponde a un raquitismo osteomalácico de grado más intenso (Fig. 11.11.3).

Diagnóstico diferencial. Deben excluirse otras situaciones que cursan con niveles elevados de $1,25-(OH)_2-D_3$. Es el caso de las raras formas infantiles de osteopetrosis, el raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalcemia, formas graves de osteopenia del pretérmino, hipofosfatias y condrodistrofias.

Tratamiento. No hay un efecto terapéutico sistemático, ni siquiera previsible del raquitismo. La alopecia no se cura. En la práctica se distinguen *casos leves*, en los que se pueden obtener resultados satisfactorios con megadosis de vitamina D_2 o D_3 y suplemento de calcio oral; otros de *grado intermedio*, que responden a dosis de 2-3 $\mu g/día$ de 1-alfa-(OH)- D_3 o a 2-3 $\mu g/día$ de $25-(OH)_2-D_3$, siempre a grandes dosis, asociados a suplemento oral de calcio; y otros *más graves* que, prácticamente, son insensibles a la vitamina D o sus análogos y en los que la única medida parcialmente efectiva consiste en altas dosis de calcio (oral o intravenoso, 400-1.400 mg de calcio elemento/ $m^2/día$) hasta superar la fase de "huesos hambrientos". En general se utiliza el gluconato cálcico diluido en suero salino isotónico (500-1.500 mg de calcio elemento en un volumen total de 300-500 mL) para conseguir normalizar los valores séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH, curar el raquitismo e incrementar



Figura 11.11.3. Raquitismo resistente a la acción periférica de la vitamina D (raquitismo vitamina-D dependiente tipo II). Corresponde al mismo niño de la figura anterior: signos radiológicos de raquitismo osteomalácico, florido, muy evidente, tanto en metáfisis y diáfisis yuxtametafisarias, como en núcleos epifisarios.

la velocidad de crecimiento. Existen complicaciones posibles: sepsis por catéter, arritmias cardíacas, hipercalcemia y nefrocalcinosis. El tratamiento habrá que mantenerlo de por vida.

RAQUITISMOS SECUNDARIOS

Son enfermedades congénitas o adquiridas que afectan a órganos en los que tiene lugar la acción o la biotransformación de la vitamina D. No se relacionan, por tanto, ni con la carencia exógena de vitamina D ni con errores congénitos de su metabolismo.

Osteodistrofia renal

Es la alteración metabólica ósea de la insuficiencia renal crónica (cap. 20.8), relacionada con enfermedades renales que suponen reducción en el número de nefronas funcionantes, o que conducen a insuficiencia o fracaso renal. Son especialmente vulnerables los niños con hipoplasias renales o con uropatías obstructivas. Cursa con hipofosforemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, producción insuficiente de calcitriol y acidosis metabólica. El tratamiento, además del específico, se realiza con calcio, calcitriol, bloqueantes de la absorción de fosfatos, alcalinos y, en algunos casos, GH para mejorar el hipocrecimiento.

Raquitismos hipofosfatémicos

Engloban un amplio espectro de enfermedades, congénitas o adquiridas, que tienen un efecto directo sobre la homeostasis del metabolismo del fosfato. Es el grupo etiológico más frecuente después de la etiología carencial. Nunca se acompaña de hipercalcemia.

Raquitismo hipofosfatémico familiar. Es un síndrome clínico y biológico que engloba afecciones heterogéneas desde un punto de vista fisiopatológico y genético. La forma más frecuente es la dominante ligada al sexo.

Raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X. Ha sido denominado también raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y diabetes fosfática. Es la forma de raquitismo hereditario más frecuente. Su incidencia se estima en aproximadamente un caso cada 20.000-25.000 RN vivos. Fue descrito por Albright en 1937 con el nombre de raquitismo vitamina D_3 resistente. Su carácter familiar fue

descrito por Christensen en 1941. Winters, en 1958, establece su patrón de herencia característico. Las madres afectas transmiten la enfermedad al 50% de su descendencia, independientemente del sexo de la misma. Los padres afectos transmiten la enfermedad a todas sus hijas a través del cromosoma X, pero a ninguno de sus hijos varones. El varón heterocigoto, en general, manifiesta formas clínicas más graves de la enfermedad que la mujer heterocigota, ya que el alelo normal de la mujer portadora puede modificar la expresión del gen normal. La inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X (hipótesis de Lyon) contribuye definitivamente a la diferente expresividad y variabilidad fenotípica de la enfermedad en las mujeres afectadas.

Patogenia. El hecho patogénico clave reside en el escape de fósforo por la orina, a consecuencia de un defecto en la reabsorción tubular de este anión. No se acompaña de hipocalcemia simultánea, ni de hiperparatiroidismo secundario, ni de tubulopatía generalizada, lo cual significa que en el túbulo renal no están afectados los movimientos transcelulares de otros solutos. El paciente sin tratamiento mantiene un balance cálcico cero, cuya consecuencia es raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto. Dos modelos murinos genéticamente distintos de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, el ratón Hyp y el ratón Gy, han sido utilizados ampliamente en el ámbito experimental con objeto de determinar los mecanismos etiopatogénicos implicados en la fisiopatología y génesis de la enfermedad. Hasta muy recientemente se ha especulado con la posibilidad de que la pérdida renal de fosfatos se debiera a una anomalía primaria del componente sodio-dependiente del transporte de fosfatos en la membrana con reborde en cepillo del túbulo proximal. Sin embargo, esta hipótesis no conseguía explicar todas las anomalías bioquímicas y esqueléticas del trastorno. Los datos de la experimentación animal y la identificación del gen responsable de este raquitismo (gen PEX), en el brazo corto del cromosoma X en la región Xp22.1, hacen pensar que dicho gen está relacionado con el procesamiento de un factor humoral (fosfatonina), que inhibe la transcripción de las proteínas transportadoras dependientes de sodio, del fosfato del túbulo proximal renal y que induce la expresión de la actividad 24-hidroxilasa renal. De esta forma, mutaciones en el gen PEX que codifica una endopeptidasa inactivadora de la fosfatonina produciría un defecto en su degradación, lo cual conduciría a una importante fosfaturia secundaria al exceso de este factor humoral.

Hasta la actualidad se han identificado poco más de 31 mutaciones del gen PEX (gen regulador del fosfato y con homología a las endopeptidasas del cromosoma X). Dicho gen está integrado por 22 exones y se expresa en hueso, riñón y pulmón fetal.

Laboratorio. Comprueba disminución del fósforo plasmático, aumento del fósforo urinario (fosfaturia superior a 21 mg/kg/día), aumento de la fosfatasa alcalina plasmática, hormona paratiroidea normal, 25-(OH)-D₃ normal y tasa normal baja o ligeramente baja del 1,25-(OH)₂-D₃. Este último hallazgo es un tanto paradójico, pues en principio se esperaría que la hipofosfatemia estimulase la 1-hidroxilación. Una teoría explicativa invoca que el fósforo se acumula preferentemente en la cara basolateral de la célula tubular, con lo que podrían coexistir fósforo bajo en la sangre y alto intracelular. El índice de reabsorción de fosfatos varía entre el 42 y el 72% (normal el 90%) en estos pacientes y el TmP/filtrado glomerular es inferior a 2 mg/dL (normal de 4-5,9 mg/dL). La calciuria es normal y a menudo muy baja, lo que constituye otro elemento paradójico, ya que la hipercalciuria acompaña normalmente a la carencia de fósforo.

Manifestaciones clínicas. Si no hay antecedentes familiares (un tercio de los casos son debidos a nuevas mutaciones), el diagnóstico suele hacerse algo tarde, ya que los niños nacen sin signos clínicos evidentes (la placenta permitió la transferencia del fósforo), a lo que contribuye el bajo filtrado glomerular a esas edades. La hipofosfatemia, en cambio, puede evidenciarse a las pocas semanas de vida. En lo que concierne a las alteraciones raquíticas óseas, casi siempre son ya evidentes en el segundo año de vida, motivando deformaciones óseas en miembros inferiores, con predominio de varo en cadera y rodilla. Todos los signos de raquitismo pueden estar presentes con algunas peculiaridades como las incurvaciones diafisarias, la afectación del fémur, más frecuente en éste que en otros tipos de raquitismo, la presencia de craneostenosis y, en los



Figura 11.11.4. Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X.

niños mayores, la rarefacción esponjoide de la estructura ósea y la coxa vara (Fig. 11.11.4). En los dientes no hay defecto del esmalte, pero sí de la dentina y pulpa. Si, además, el niño es de talla baja y su estado general es bueno, el diagnóstico de raquitismo renal hipofosfatémico cobra gran verosimilitud. Sin embargo, la exteriorización clínica de la enfermedad varía mucho de unos pacientes a otros y, en muchos miembros de estirpes patológicas, lo único demostrable es la hipofosfatemia que es, además, "marcador" de precoz aparición.

Tratamiento. El más eficaz es combinar la suplementación de fósforo con la administración de vitamina D para neutralizar, incrementando la absorción entérica, la hipocalcemia que produciría la sobrecarga oral de fósforo. El fósforo se administra por vía oral a dosis de 1 a 1,5 g/día de fósforo elemento en niños menores de 2 años, y entre 2 y 3 g en los niños más mayores, fraccionándose en 4-5-6 tomas al día. La clásica solución de Joulie, mal tolerada, puede ser sustituida por comprimidos efervescentes (Phosphate Sandoz®), que unen al fosfato sódico, bicarbonato potásico y sódico, y ácido cítrico. La vitamina D puede darse como tal a dosis de 10.000-30.000-50.000 unidades día, pero es preferible el 1,25-(OH)₂-D₃, a dosis inicial de 0,25 a 1,0 µg/día en tomas fraccionadas y aumentando la cantidad, según respuesta analítica, radiológica y clínica. También efectivo, aunque menos utilizado, es el 1-α-(OH)-D a dosis similares. El objetivo es normalizar la fosforemia y evitar la hipercalcemia, la hipercalciuria y el hiperparatiroidismo. El cociente calcio/creatinina en la orina debe mantenerse entre 0,05 y 0,25. La utilización de fósforo y derivados potentes de la vitamina D en el raquitismo renal hipofosfatémico exige un control riguroso. El producto calcio-fosfórico en plasma debe mantenerse en todo momento inferior a 70, a fin de eludir el riesgo de calcificación extraósea. Atención especial para evitar la hipercalcemia y a controlar la calciuria en límites aceptables y con ello neutralizar el riesgo de nefrocalcinosis. En línea con este objetivo pueden encontrar indicación medicamentos como la hidroclorotiazida a 1,5-2 mg/kg/día (con el inconveniente de que arrastra potasio) y la amilorida (0,3-0,4 mg/kg/día). El tratamiento, en general, se suspende al cesar el crecimiento, hacia los 16 años en mujeres y a los 17 en varones. Dolores óseos recurrentes indican que la osteomalacia persiste y, en tal situación, el tratamiento debe ser reanudado. En los casos extremos, puede plantearse la indicación de osteotomía, que debe demorarse hasta que el crecimiento haya cesado, a no ser que interfiera el normal desarrollo del niño, o exista una razón complementaria. Un mes antes de realizar la osteotomía, se debe suspender la vitamina D (o su equivalente), para no agravar la hipercalcemia asociada a inmovilización, reanudándose su

administración cuando el paciente deambule. En cambio, el fósforo no se interrumpirá. En los casos de inmovilización prolongada, se aconseja reducir a la mitad la dosis habitual de vitamina D y de fósforo.

Se ha propuesto el uso de GH con la finalidad de promover la retención renal de fosfatos, acelerar el crecimiento longitudinal de pacientes con alteración grave de la talla y de la velocidad de crecimiento y, además, mejorar la masa ósea.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. Fue descrito por primera vez por Scriver en 1977. Se ha relacionado con mutaciones en el gen FGF-23 situado en la región 12p13.3. Presenta similitudes con el raquitismo familiar ligado a X, diferenciándose en la respuesta al tratamiento vitamínico que, por sí solo, normaliza la hipofosforemia, que es menos importante, y en la evolución favorable en la vida adulta al desaparecer las manifestaciones clínicas y biológicas al final del crecimiento. El tratamiento consiste en calcitriol o 1- α -(OH)-D en dosis de 0,5 mg/día, observándose sus efectos en unos días al normalizarse la fosforemia y recuperarse las lesiones óseas.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo. La primera observación clínica fue debida a Stamp. Se trataba de un paciente varón y de su hermana, con padres consanguíneos y con talla normal. Ambos presentaban un raquitismo muy grave con hipofosforemia marcada, craneosinóstosis y atrofia óptica. Su talla adulta es muy reducida y el tratamiento con dosis altas de fosfato y vitamina D sigue siendo imprescindible en la edad adulta.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia. El raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico fue individualizado, primero en familias de Oriente Próximo y, posteriormente, en Europa. El patrón hereditario es, en unos casos, AR y, en otros, AD. El raquitismo aparece ya en el niño pequeño y se acompaña de debilidad muscular. Hay tendencia a talla baja. Desde el punto de vista bioquímico, lo característico es hipofosfatemia, normocalcemia e hipercalcemia, así como el aumento de calcitriol plasmático. La PTH inmunorreactiva está disminuida. En la patogenia se considera que la alteración primaria consiste en el *escape renal de fósforo*. La hipofosfatemia sería responsable del aumento de calcitriol y éste de la absorción de calcio (que sería eliminado por la orina). Algunos pacientes presentan hipercalcemia sin apenas enfermedad ósea. El tratamiento se haría con suplemento de fosfato.

Raquitismo oncológico. Asocia raquitismo, dolores óseos, hipotonía muscular, hipofosfatemia, hipercalcemia y normocalcemia en la evolución de un proceso neoplásico de diverso tipo: tumor mesenquimal óseo, hemangioma cavernoso, nevus lineal, síndrome de nevus epidérmico, neurofibromatosis tipo I y otros, generalmente, benignos. La extirpación del tumor consigue la curación del síndrome raquítico y, si no es posible, se recurre a tratamiento médico con calcitriol y fosfato oral, ya que el trastorno patológico es una inhibición de la reabsorción tubular del fósforo por una sustancia segregada por la neoplasia.

Déficit de fosfato. La carencia de fósforo puede observarse en el niño que recibe una alimentación parenteral prolongada carente de fósforo. La hipofosforemia también puede ser consecuencia de un aporte excesivo de quelantes de los fosfatos (sobre todo de hidróxido de aluminio) en el tratamiento de la hipofosforemia de la insuficiencia renal crónica. Cursa con hipofosforemia sin fosfatemia, hipercalcemia y calcemia normal o alta. Los valores de PTH suelen ser normales y los de calcitriol muy elevados. El tratamiento consiste en disminuir las dosis de quelantes de fósforo y en la administración de fósforo vía oral o parenteral.

TRASTORNOS TUBULARES RENALES

Se trata de tubulopatías de naturaleza genéticometabólica. Se reseñan aquí las más significativas, en cuanto a la repercusión en la homeostasis fosfocálcica y posible presentación de osteodistrofia raquítica.

Acidosis tubular renal. De naturaleza AD, está caracterizada por acidosis metabólica hiperclorémica, nefrocalcinosis medular con depósitos de fosfato de calcio, formación de cálculos y raquitismo. La forma primaria puede presentarse con insuficiente progreso ponderal o como deshidratación hipokaliémica. No son infrecuentes las fracturas patológicas ni las incurvaciones de los huesos largos. La mineralización del esqueleto se afecta por diversos caminos: la acidosis metabólica crónica incrementa la excreción de calcio y de fósforo; la disminución de calcio y de fósforo es causa de mineralización deficitaria; el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario moviliza las sales fosfocálcicas del hueso. Además, en una orina alcalina está disminuida la solubilidad del fosfato de calcio, lo que predispone a nefrocalcinosis o formación de cálculos. Probablemente la acidosis altera la absorción intestinal de calcio y la 1-hidroxilación de la 25-OH-D₃. El tratamiento se basa en el aporte de bicarbonato, tras lo cual se normaliza la fosforemia y la calcemia, desaparece la hipercalcemia y se recupera el crecimiento (véase cap. 20.6 de Tubulopatías).

Tubulopatías complejas (síndrome de De Toni-Debré-Fanconi). Puede observarse como desorden aislado o, más frecuentemente, como trastorno secundario a otros procesos (cistinosis, galactosemia, tirosinemia, glucogenosis, daños tubulares por tóxicos). Se afecta el túbulo renal en sus capacidades de reabsorción activa. En consecuencia, se observará glucosuria, aminoaciduria, fosfatemia, acidosis e hipokaliemia. Es precisamente la fosfatemia, como componente mayor del síndrome, la que condiciona el raquitismo, que es resistente a dosis fisiológicas de vitamina D. La aproximación terapéutica incluye, además, la administración de fósforo y la alcalinización de la orina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bouillon R. The many faces of rickets. *N Engl J Med* 1998; 338: 681.
- Dumas R. Vitamin D-resistant rickets. *Arch Pediatr* 1999; 6: 715-9.
- Holm IA, Huang X, Kunkel LM. Mutational analysis of the PHEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 790-7.
- Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998; 338: 653-61.
- Magarey AM, Boulton TJ, Chatterton BE et al. Familial and environmental influences on bone growth from 11-17 years. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1204-10.
- Malloy PJ, Xu R, Peng L et al. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets due to a mutation causing multiple defects in vitamin D receptor function. *Endocrinology* 2004; 145: 5106-14.
- Miller J, Djabali K, Chen T et al. Atrichia caused by mutations in the vitamin D receptor gene is a phenocopy of generalized atrichia caused by mutations in the hairless gene. *J Invest Derm* 2001; 117: 612-7.
- Peña J. Vitamina D. Raquitismos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 749-61 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Pérez-Caballero C. Raquitismo. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Metabolismo fosfocálcico. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2003. p. 67-82.
- Rowe PS, Garrett IR, Schwarz PM et al. Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP). *Bone* 2005; 36: 33-46.
- Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinol* 2002; 143: 3179.
- Villa I, Pérez V. Raquitismo. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2002. p. 656-66.
- Yan X, Yokote H, Jing X et al. Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type Iia Na+/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells. *Genes Cells* 2005; 10: 489-502.
- Yeste D, Albisu MA, Carrascosa A. Metabolismo fosfocálcico (III). Vitamina D. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1155-81.

11.12 Vitaminas en nutrición y patología

M. Moya

Las vitaminas son sustancias orgánicas y nutrientes esenciales que deben ser aportadas exógenamente, por lo general con los alimentos. Cuando Funk, en 1911, creó el término "vitamina" (vida + amina), no hizo sino abrir un capítulo en nutrición cuyos aspectos bioquímicos, efectos biológicos y de aplicación clínica, distan mucho de estar cerrados, aunque la patología carencial estricta ha desaparecido prácticamente del mundo occidentalizado. Por su solubilidad, las vitaminas se agrupaban en dos bloques poco homogéneos y a reconsiderar. Las *vitaminas hidrosolubles* son: tiamina (B₁), riboflavina (B₂), niacina (B₃), piridoxina (B₆), biotina, ácido pantoténico, ácido fólico, cobalamina (B₁₂) y ácido ascórbico (vitamina C). Las *vitaminas liposolubles* son las A, E (antioxidantes) y K, ya que la vitamina D es, en realidad, una hormona (por el hecho de su síntesis corporal) pero, por la posibilidad de carencia, se le sigue considerando como vitamina. No son verdaderas vitaminas el ácido orótico (B₁₃), el ácido pangámico (B₁₅), amigdalina (B₁₇), bioflavonoides (P) o carnitina (B₁₁). Su aplicación médica se contempla hoy como consecuencia de una deficiencia que, en la mayoría de las ocasiones, se refleja por medio de contenidos plasmáticos reducidos, lo cual origina disfunciones metabólicas y, más raramente, sintomatología clínica evidente. En segundo lugar, y en el caso de algunas vitaminas del complejo B, actúan como cofactores de unas enzimas determinadas, con lo cual su aplicación podrá mejorar la actividad enzimática en caso de enfermedad, por ejemplo, convulsiones piridoxina-dependientes, como consecuencia del déficit de glutamato decarboxilasa. La *aplicación terapéutica*, las más de las veces de tipo coadyudante, se resume en el Cuadro 11.12.1.

Los *requerimientos* no son fáciles de establecer porque las técnicas de balance que se aplican a principios inmediatos o minerales no son aplicables al caso de las vitaminas, ya que éstas son metabolizadas en otros productos, a menudo indetectables en orina, heces o sudor. A ello se añaden aspectos fisiológicos (como el crecimiento), patológicos (malabsorción), nutricionales (lactancia con fórmulas) o terapéuticos (anticonvulsivos). De hecho, las cifras de las cantidades diarias a ingerir pueden variar dentro de la Unión Europea desde 1.000 µg de retinol equivalente en Dinamarca a 700 µg en el Reino Unido (y 600 µg para la OMS). Las *cantidades recomendadas* serán abordadas en la descripción de cada vitamina. En el momento actual tiende a utilizarse el concepto de *límite superior de seguridad* (LSS, SUL, siglas en inglés), pero sólo cuando existe evidencia de los efectos a distintos niveles.

VITAMINA A

Vitamina A. Comprende una serie de componentes fisiológicos, tales como el retinol (alcohol), retinaldehído, ácido retinoico y retinilésteres. El origen es el all-trans retinol (Fig. 11.12.1), que es una molécula con tres estructuras características: el anillo β-ionona, que constituye su cabeza hidrofóbica; la cadena lateral isoprenoide, que puede isomerizar en presencia de la luz y, por último, el grupo polar terminal, que reacciona enzimáticamente para formar un éster, aldehído o un ácido (retinoico).

Provitamina A. Se refiere a los α, β, γ carotenos, que tienen dos anillos β-ionona en los extremos de la cadena isoprenoide y son sintetizados por las plantas como pigmentos liposolubles. Una molécula de β-caroteno es oxidada en el organismo y proporciona dos de retinol. El término "retinoide" incluye, tanto a las formas naturales de vitamina A, como a los análogos sintéticos a veces sin actividad vitamínica A, pero con importantes acciones sobre el crecimiento celular, lo cual ha hecho que se utilicen como agentes terapéuticos (acné vulgaris).

Fuentes y requerimientos. Las fuentes de vitamina A preformadas se encuentran exclusivamente en productos animales (hígado, aceites de pescado, productos lácteos, huevos). Sin embargo, las principales fuen-

Cuadro 11.12.1. Enfermedades vitamino-dependientes

Vitamina	LSS	Enfermedad	Hallazgo clínico	Dosis farmacológicas diarias
Retinol (A)	25 µg RE/kg/día	Darier	Hiperqueratosis folicular	7.500 µg
Tiamina (B ₁)	1,7 mg/kg/día	Leigh: acidosis lac-pirúvica Anemia tiamino dependiente Enfermedad jarabe de arce	Ataxia, retraso psicomotor Anemia megaloblástica Hipotonía, convulsiones	600 mg 20 mg 10 mg
Riboflavina (B ₂)	1,72 mg/kg/día	Déficit de piruvato-cinasa Acidemia glutárica (II)	Hemólisis Hipoglucemia	10 mg 200 mg
Niacina (B ₃)	0,28 mg/kg/día	Enfermedad de Hartnup	Ataxia, eccema	200 mg
Piridoxina (B ₆)	0,17 mg/kg/día	Cistaturia Homocistinuria Anemia B ₆ dependiente Convulsiones B ₆ dependientes Aciduria xanturénica Atrofia girata de coroides Oxaluria	Sin síntomas Retraso psicomotor Anemia micro e hipocrónica Convulsiones Retraso psicomotor Ceguera Cristales de oxalato	200 mg 200 mg 10 mg 25 mg 10 mg 100 mg 100 mg
Ácido fólico	26 µg/kg/día	Formiminotransferasa (-) Folato reductasa (-) Homocistinuria	Retraso psicomotor Anemia megaloblástica Retraso psicomotor	5 mg 5 mg 10 mg
Cobalamina (B ₁₂)	17 µg/kg/día	Acidemia metilmalónica	Retraso psicomotor	1 mg
Biotina	0.28 mg/kg/día	Acidemia propiónica β-metil crotonil glicinuria Biotinidasa (-) Holocarboxilasa (-)	Retraso psicomotor Coma Convulsiones Hipotonía	10 mg 10 mg 5,20 mg 10 mg
Ácido ascórbico (C)	17 mg/kg/día	Chediak-Higashi	Infecciones	50 mg
Vitamina D		Raquitismo resistente vero Hipofosfatemia familiar	Raquitismo Raquitismo	* *

(-): significa deficiencia. LSS: Límite superior de seguridad.

*Dosis variables según se utilice vitamina D o metabolitos polares (véase cap. 11.11).

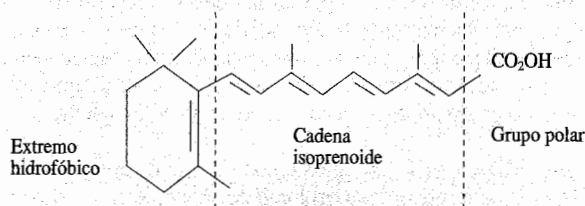


Figura 11.12.1. Estructura del all-trans retinol. Cuando en el grupo polar existe un aldehído (-CHO) o un ácido (-COOH) se habla respectivamente de retinol o de ácido retinoico. El grupo polar puede formar unión éster, como en el caso de la vitamina A de los alimentos.

tes radican en los carotenos de las frutas, verduras y hortalizas. Muchos productos manufacturados llevan añadida vitamina A preformada. La vitamina A y carotenos son solubles en grasas y resisten bien el calor y la cocción, en cambio son sensibles a los agentes oxidantes. Antes la actividad de la vitamina A en los alimentos se expresaba en unidades internacionales (UI). Hoy existe un amplio consenso por el que el contenido y requerimientos deben expresarse en forma de retinol-equivalente (RE). 1 RE equivale a 1 µg de retinol, a 6 µg de β-caroteno, a 12 µg de otros carotenos y a 3,3 UI de vitamina A (retinol). Los requerimientos para el lactante se estiman en 400 µg RE/día (la leche de madre contiene 600 µg/L) y para los niños mayores y adultos en 800-1.000 µg RE/día. Estas cantidades se consiguen fácilmente con la alimentación y suplementos propios de nuestro medio.

Ciclo biológico. Absorción. La vitamina A de los alimentos está principalmente en forma de retinil ésteres de ácidos grasos de cadena larga, pero también de cadena media. El retinil éster es hidrolizado en la luz intestinal gracias a la acción emulsionante de la bilis y ulterior acción de las lipasas y esterasas intestinales, liberándose así el retinol. Los retinil ésteres pueden ser hidrolizados en ausencia de lipasas pancreáticas gracias a dos sistemas enzimáticos localizados en el borde en cepillo del enterocito, uno para los retinil ésteres de cadena corta y que es en el que hidroliza los ésteres del colesterol, y otro para los ésteres de cadena larga. La provitamina A o carotenos procedentes del reino vegetal son absorbidos con los lípidos de la dieta y convertidos en retinol en el enterocito. El retinol de ambos orígenes es allí reesterificado con ácido palmítico (16:0) y transportado, junto con los triacilglicérols, por medio de los quilomicrones. La absorción del retinol oscila entre el 80-90% del ingerido, con un pico plasmático a las 4 horas de la ingestión.

Depósito y transporte. Los quilomicrones conteniendo retinol ésteres son captados por el hepatocito donde son separados del resto del quilomión e hidrolizados; el retinol resultante se transfiere a unas células hepáticas no parenquimatosas (lipocitos, *stellate cells*) donde es reesterificado. El hígado almacena el 90% de la vitamina A del organismo, el 9% se reparte entre pulmón, riñón y grasa visceral y el plasma representa sólo el 1%. Cuando el organismo requiere vitamina A, ésta es liberada en forma de alcohol (retinol), que se unirá a la proteína ligadora del retinol (retinol "binding protein", RBP), que es producida por los hepatocitos y que emigra con las α-globulinas, pasando este complejo retinol-RBP a la sangre donde se unirá a otra proteína (transtiretina, TTR); todo ello permite solubilizar al retinol, protegerle de la oxidación y de las pérdidas glomerulares. El retinol libre circulante está en tan escasa proporción que resulta poco informativo del estado nutricional. Normalmente se mide la RBP cuyas cifras oscilan entre 40-50 µg/mL, indicando déficit cuando descienden de 25 µg/mL.

Captación y distribución celulares. En los tejidos diana, la vitamina A es captada por receptores periféricos que identifican las proteínas de transporte. Una vez el retinol está dentro de la célula, se une a otras proteínas transportadoras, que acercan este producto al núcleo celular participando en la regulación de la expresión de determinados genes, que controlan la diferenciación y crecimiento celulares, y esto se ha demostrado también para el ácido retinoico. La eliminación de la vitamina A es muy escasa: las pérdidas fecales son, en realidad, retinol no absorbido y las renales quedan condicionadas a la existencia de proteinuria.

Funciones de la vitamina A. Son tres las que en el momento actual se le reconocen: la diferenciación de tejidos epiteliales e inmunidad, la función visual y las de reproducción. El retinol y el retinal son capaces de mantener las tres, mientras que el ácido retinoico es activo sólo para la diferenciación de tejidos epiteliales.

Papel en la diferenciación de tejidos epiteliales. Se pone de manifiesto en el déficit, que lleva a una queratinización de las células escamosas que reemplazan al epitelio normal (metaplasia escamosa). Cuando ésta se da en las membranas mucosas, la monocapa de células ciliadas y secretoras de mucina se transforma en un epitelio de múltiples capas no ciliado ni secretorio con una queratinización que semeja a la de la piel.

Función visual. Es el efecto mejor conocido y supuso el premio Nobel a Wald en 1967, al clarificar que la visión en la oscuridad y la percepción de colores depende de la presencia del retinal que, a su vez, deriva de los retinil-ésteres o del retinol. Las células fotorreceptoras de la retina son los bastones que contienen rodopsina y se estimulan con la luz tenue y los conos que contienen iodopsina, que se estimulan con la luz intensa y los colores. Ambos pigmentos contienen 11-cis-retinal, que tras la estimulación, se degrada a un all-transisómero que, aunque puede regenerar 11-cis-retinal, no en cantidades suficientes si hay carencia de vitamina A, siendo la ceguera nocturna, el deslumbramiento y la ceguera cromática, los síntomas más precoces.

Función reproductiva. Quizás por analogía con su función epitelial, se ha visto que es requerida para la espermatogénesis y desarrollo embrionario, pero también afecta a la próstata y vesículas seminales. Hoy no se le puede considerar causa exclusiva de esterilidad masculina, pero conviene recordar que el ácido retinoico actúa como cofactor en la síntesis cutánea de testosterona, o en la génesis de abortos.

Función antiinfecciosa. Se pensó que el mayor número de infecciones estaba relacionado exclusivamente con los cambios epiteliales, pero su carencia afecta a la síntesis de inmunoglobulinas. También se ha demostrado una menor proliferación de las poblaciones de T-linfocitos tras el pertinente estímulo antigénico. Ello condiciona mejor respuesta inmune en niños repleccionados de vitamina A frente al sarampión o diarreas infecciosas y mejores tasas de anticuerpos tras la inmunización con la DTP.

Déficit de vitamina A

Etiología. La leche de mujer y la de vaca y los cereales (enriquecidos) proporcionan cantidades suficientes en el primer año de vida. La diversificación ulterior con la incorporación de verduras, frutas, huevos y mantequilla, así como los suplementos vitamínicos habituales, suponen un aporte suficiente. Los déficits, casi siempre larvados, se producen como consecuencia de patología crónica intestinal (celiaca), hepática o pancreática. En segundo lugar, como consecuencia de un consumo excesivo, como ocurre en infecciones crónicas, infección del tracto urinario o en el cáncer. Por último, se deben considerar las pérdidas alimenticias por oxidación excesiva, por dietas carentes de grasas, por el uso de aceites minerales o sustancias inhibitorias de la lipasa pancreática, utilizadas en el tratamiento de la obesidad.

Clínica. Las manifestaciones más precoces son las oculares y se desarrollan insidiosamente en forma de ceguera nocturna (hemeralopía) y deslumbramiento, situaciones no siempre fáciles de detectar. Más tarde es el polo anterior del ojo el que se afecta con la aparición de xerosis o sequedad conjuntival, que luego se extiende en profundidad con aparición de arrugas y opacificación de la córnea (queratomalacia, Fig. 11.12.2). La aparición de unas placas gris-plateado en la conjuntiva bulbar (*manchas de Bitot*) y fotofobia completan este cuadro. Las manifestaciones cutáneas suponen una piel seca y escamosa, en ocasiones vista en pacientes con anorexia nerviosa. Más raro resulta ver hoy la hiperqueratosis folicular, que no son sino unos nódulos que configuran un aspecto de "piel de sapo" en hombros, nalgas y en las caras extensoras de las extremidades. Las metaplasias descritas en las mucosas favorecen el desarrollo de infecciones, especialmente en vías urinarias, así como de hematuria. Existe, además, retraso del crecimiento y desarrollo, apatía y anemia. En el RN a término (de países en desarrollo), y en el pretérmino en los desarrollados, los depósitos corporales son mínimos y se reflejan en una mayor mortalidad infantil, en relación con nivel de RBP < 2,5 µg/dL.

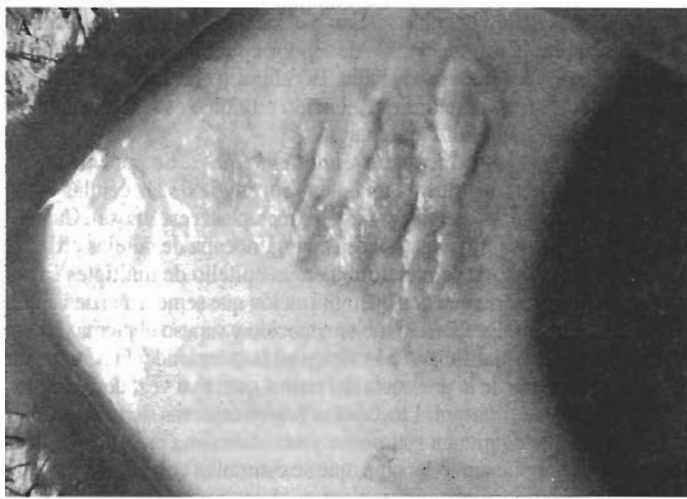


Figura 11.12.2. Síntomas oculares en la deficiencia de vitamina A. A) Xerosis con manchas de Bitot en conjuntiva. B) Queratomalacia.

Diagnóstico. Cifras plasmáticas de retinol inferiores a $20 \mu\text{g/dL}$ y de RBP menores de $2,6 \text{ mg/dL}$ son indicativas, aunque no totalmente informativas, ya que sólo representan el 1% del contenido corporal. El examen citológico tras el raspado de la conjuntiva con aparición de células queratinizadas es un método precoz y fiable.

Prevención y tratamiento. Se deben proporcionar los requerimientos citados. En las dietas pobres en grasas o en síndromes malabsortivos debe establecerse un aporte oral. En los países en vías de desarrollo la administración de un "choque" de $30.000 \mu\text{g}$ de vitamina A miscible en agua cuatro veces al año es una forma eficaz de establecer la prevención. Ante un cuadro de patología ocular se utilizan dosis de $1.500\text{--}2.000 \mu\text{g/kg/día}$ durante una semana de la forma oral o hidrosoluble y seguir con $8.000 \mu\text{g/día}$ hasta la remisión de los síntomas, continuando con las dosis profilácticas.

Hipervitaminosis A

Hipercarotinemia. Es una pigmentación amarillenta de la piel y, especialmente, de las superficies palmares y plantares con conjuntivas de coloración normal, a diferencia de lo que ocurre en la hiperbilirrubinemia. La causa está en relación con una ingesta elevada de zanahorias y alimentos similares, desapareciendo cuando se disminuye el consumo.

Hipervitaminosis A aguda. Se daba en lactantes cuando se les administraba un choque de $100.000 \mu\text{g}$ de retinol, aunque también puede darse raramente con dosis de $2.000 \mu\text{g/d}$. El cuadro clínico cursa con náuseas,

vómitos, somnolencia e hipertensión de fontanela o irritabilidad y cefalalgia en niños mayores. Las parálisis de nervios craneales, especialmente del VI par, junto con un eventual papiledema, sugieren un tumor intracraneal que, tras la práctica de estudios de neuroimagen, resulta ser un cuadro de *pseudotumor cerebri*. Suele remitir en 48 horas.

Hipervitaminosis crónica. Es consecuencia de la ingesta de dosis de 6.000 g/día durante tiempo prolongado. Aparece un cuadro de anorexia, prurito, alopecia, dermatitis seborreica, queilitis, detención del crecimiento y ensanchamiento de los huesos largos (hiperostosis cortical, en las diáfisis con metafisis normales) que resulta doloroso y limitante de los movimientos. Puede darse *pseudotumor cerebri*. El riesgo de fracturas en hombres mayores de 40 años aumenta con los niveles de retinol sérico.

Teratogenicidad. Se produce en las madres que toman retinoides orales durante la gestación para el tratamiento del acné. La malformación afecta al SNC, al corazón y al macizo craneofacial. Debe transcurrir un lapso superior a tres meses entre la supresión del tratamiento y el embarazo.

COMPLEJO VITAMÍNICO B

Constituye un grupo heterogéneo de sustancias en que la secuencia histórica de su aislamiento fue añadiendo subíndices a un conjunto de sustancias de composición diversa. Por ello, la tendencia actual ha sido hacia la denominación por su nombre específico y no por el número.

TIAMINA (VITAMINA B₁)

Es incolora, pero tiene un olor fuerte a levadura y un sabor amargo y se destruye por el calor en medio neutro. La molécula de tiamina está formada por un anillo pirimidínico y otro tiazólico unidos por un puente metilénico. El organismo la activa por medio de la unión a dos moléculas de fosfato en la cadena lateral del tiazol, dando lugar a la tiamina pirofosfato (TPP), que es una coenzima necesaria para la descarboxilación oxidativa de los α -cetoácidos (pirúvico, α -cetoglutarico) con la formación de acetil CoA y para la actividad transcetolásica en el importante *shunt* generador de las pentosas para la síntesis de ADN y ARN. La tiamina activada actúa descarboxilando los cetoácidos de cadena ramificada tras desaminación de valina, leucina e isoleucina, en caso de que éstos sean aportados en cantidades excesivas o cuando, ante un déficit de carbohidratos, deban ser utilizados como fuente energética. Desempeña un papel importante en la conducción nerviosa y para la síntesis de acetilcolina, originando su déficit un deterioro en la función de los nervios.

Fuentes y requerimientos. Las plantas son las únicas que pueden sintetizar la tiamina, encontrándose especialmente en los cereales no descascarillados, los frutos secos, las legumbres y en la leche de madre. Actualmente la harina, el pan, las pastas y las fórmulas lácteas, están enriquecidas con tiamina sintética. En los países desarrollados, los requerimientos son proporcionales al aporte calórico ($0,4 \text{ mg/1.000 kcal}$) pero, si éste es menor, el mínimo de 1 mg/día debe mantenerse. Se absorbe activamente en el yeyuno e íleon, mientras que la tiamina producida en el colon por las bacterias no se absorbe. Antagonistas naturales de la tiamina se encuentran en el té, café y coles (lombarda y Bruselas) e impiden su absorción. Se distribuye por todo el organismo: músculo esquelético, corazón, hígado, riñón y cerebro, y se elimina como tal y en forma de otros metabolitos por orina. Debido a su rápido ciclo metabólico y a las pérdidas renales, los aportes deben ser diarios para mantener la saturación tisular.

Deficiencia en tiamina. En algunos países de baja renta aparece por la alimentación casi exclusiva con cereales descascarillados o por la ingestión de alimentos ricos en tiaminasas (algunos pescados crudos). En países desarrollados, la carencia está relacionada con enfermedades hepáticas y gastrointestinales, diálisis peritoneal crónica y, en adultos, con

alcoholismo. La *tiamina dependencia* ha sido descrita en raros casos de anemia megaloblástica, enfermedad de la orina de jarabe de arce y encefalomiopatía de Leigh, con mejoría tras elevadas dosis de tiamina. La carencia de tiamina suele coincidir con la de otras vitaminas del grupo B y, por consiguiente, es difícil conocer cuáles son los síntomas específicos. Tras 3-6 semanas de dieta inadecuada aparece un cuadro de cansancio, inestabilidad emocional, irritabilidad, depresión y pérdida de peso. En casos menos importantes puede darse una hipomotilidad del tracto digestivo, agravando la anorexia, vómitos y estreñimiento. No suele verse ya el *beri-beri clásico* (neuropatía periférica y miocardiopatía) ni la encefalopatía de Wernicke (asociada con signos oculares) fuera de malnutrición extrema en caso de cáncer o de gran prematuridad. La *deficiencia subclínica* puede darse en niños y jóvenes en períodos de acelerado crecimiento y que se alimentan a expensas de *snack* (chocolates, patatas fritas) con ausencia de una alimentación equilibrada. El aporte energético de estos *snack* carentes de tiamina rebaja la relación de tiamina/energía y aparece falta de apetito, tristeza episódica, irritabilidad o incluso depresión. En el adulto vegetariano estricto, cuando se acompaña de déficit de B₁₂, produce una ceguera irreversible.

Diagnóstico. Niveles de ácido pirúvico y láctico elevados, con ascensos prolongados tras la sobrecarga con glucosa, no son específicos del déficit de tiamina y no detectan las deficiencias subclínicas iniciales. Por ello, se tiende a utilizar la prueba funcional midiendo el efecto TPP sobre la actividad transcetolásica de un hemolizado del paciente.

Prevención y tratamiento. Es suficiente la administración EV o IM de 10 mg de tiamina diarios durante algunas semanas hasta la remisión del cuadro. La alimentación variada de la madre a lo largo del embarazo y lactancia y una correcta aplicación del *beikost* son las bases de la prevención.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B₂)

Los cristales amarillos fluorescentes que constituyen la riboflavina son termoestables, aunque sensibles a la acción de la luz y álcalis. Se origina a partir de un triple anillo (isoaloxacina) y cuando se une a unas cadenas ribosa fosfato da lugar a dos coenzimas muy importantes. El flavín mononucleótido (FMN) y el flavín adenindinucleótido (FAD), que constituyen grupos prostéticos (compuesto unido covalentemente a la proteína) de enzimas básicas para el transporte de electrones en dos puntos de los dos anillos que contienen nitrógeno (R=N, R-NH). FMN y FAD funcionan como coenzimas de más de 100 enzimas conocidas como *flavoproteínas*. Actúan como oxidasas en medio aerobio y como dehidrogenasas en medio anaerobio. Si contienen, además, un metal (Fe, Zn), se incrementa su capacidad de donar electrones o aceptarlos.

Fuentes y requerimientos. A diferencia de los otros componentes del complejo B, la riboflavina se encuentra de forma muy abundante en la leche de vaca (2 mg/L), en los huevos, quesos, hígado, riñón, levadura de cerveza y verduras. Los requerimientos se estiman en el primer año de vida en unos 0,5 mg/día y, a partir de esa edad, en 1-1,5 mg/día.

Ciclo biológico. La *absorción* tiene lugar en el intestino proximal, es activa y requiere la presencia de bilis. Cuando en los alimentos aparece en forma de FMN o FAD debe romperse esta unión para que pueda absorberse, siendo importante la actividad de las fosfatasa alcalinas del borde en cepillo. La riboflavina circula como tal o en forma de FMN unida a la albúmina de donde puede ser desplazada por medicamentos, como la penicilina. Una vez entra en la célula se convierte en FMN o FAD, con la presencia de las hormonas tiroideas. La riboflavina es *degradada* en el hígado y se elimina por orina como vitamina libre y como metabolitos de la degradación.

Carencia de riboflavina. Rara vez se debe a una ingesta inadecuada y las más de las veces acontece en pacientes hospitalizados y tratados con probenecid, o se trata de lactantes con atresia biliar o neonatos sometidos a fototerapia. **Signos clínicos:** son fundamentalmente mucocutáneos, como la estomatitis o grietas comisurales ("boqueras") que se cubren de

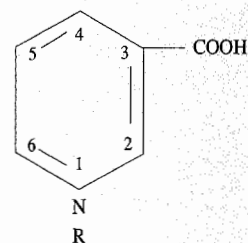


Figura 11.12.3. Niacina. Cuando el grupo carboxilo (C3) permanece como tal, se trata del ácido nicotínico y, si es sustituido por un grupo amínico (NH₂), corresponde a la nicotinamida. R, representa el residuo ribosa, fosfato, ribosa (fosfato) y adenina que configuran la NAD o NADP. En el carbono 4 es el lugar donde se aceptan (o se donan) los dos protones y los dos electrones que permiten su acción oxidorreductora.

costras amarillentas y que pueden ser de hasta 1 ó 2 cm de tamaño, la inflamación de los labios (queilosis) o de la lengua con un color rojo púrpura. Completa el cuadro la infiltración vascular de la córnea y lesión seborreica de la piel en las fosas nasales y en los genitales. Las cataratas se asocian con niveles bajos de glutatión y la FAD es una coenzima para la glutatión reductasa. En la experimentación animal se ha visto cómo un déficit de riboflavina predispone a la aparición de cataratas.

Diagnóstico bioquímico. La determinación plasmática (4-24 µg/dL) es indicativa de la ingesta actual. El estado nutricional de la riboflavina se valora adecuadamente mediante un test funcional de la glutatión reductasa en hematíes que es FAD dependiente.

Prevención y tratamiento. La profilaxis consiste en una dieta equilibrada conteniendo leche, huevos, carne magra y verduras. En caso de requerir tratamiento, la administración oral de 10 mg/día hace que la sintomatología desaparezca en pocos días. La vía IM con dosis de 2 mg/día puede ser una alternativa.

NIACINA (ANTIPELAGRA, PP, B₃)

La niacina es el nombre genérico para dos sustancias con acción vitamínica: el ácido nicotínico y su amida, es decir, la nicotinamida, que es la forma activa. La nicotinamida (Fig. 11.12.3) es un constituyente de dos coenzimas transportadoras de electrones, la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Estas dos coenzimas, en su forma reducida NADH₂, NADPH₂, son las formas de la niacina en los tejidos animales. El anillo de la nicotinamida en estado oxidado tiene una carga positiva global y, para reducirse, tomará dos átomos de hidrógeno del sustrato. Uno de los átomos de hidrógeno cede un electrón al anillo de nicotinamida y neutraliza la carga positiva, mientras el protón permanece asociado, pero no químicamente unido al cofactor (distinto de coenzima ya que no es proteico). El otro átomo de hidrógeno del sustrato se une al carbono de la posición 4 y no saturado, dando lugar a estas formas reducidas de NAD o NADP que pasan a denominarse NADH₂ y NADPH₂. Este mecanismo hace que este sistema transportador intervenga en puntos muy importantes del metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos, de los aminoácidos y de otros sistemas enzimáticos. La niacina, uniéndose a un receptor específico, resulta ser el agente más potente para elevar el HDL-colesterol, lo que permite tratar esta situación dislipémica a través del transporte reverso del colesterol. Debe recordarse que se trata de un anillo pirimidínico con un grupo carboxílico y, por lo tanto, próximo al triptófano, del que puede derivarse a través de la vía de la quinurenina.

Fuentes y requerimientos. Está ampliamente distribuida en los alimentos de tipo proteico, carnes magras, carne de ave, pescados. Los cereales contienen poca cantidad; la leche y huevos poseen poca niacina, sin embargo, previenen en cierto modo la pelagra por su riqueza en triptófano. Los *requerimientos* se estiman en 700 µg NE/100 kcal para el lactante y después 14 mg/día. Con una ingesta proteica de 80-90 g/día,

hay suficiente triptófano para sintetizar los mínimos de niacina. **Absorción.** La niacina preformada y el NADH₂ y NADPH₂ son hidrolizados por las fosfatasa intestinales a nicotinamida y ribonucleótido y es rápidamente absorbida en el estómago e intestino proximal. Circula en estado libre en plasma, tanto en forma de ácido, como de amida y entra en los tejidos periféricos por difusión. Las neuronas del cerebro tienen un sistema activo de transporte exclusivo para la nicotinamida. El almacenamiento es en forma reducida y las cantidades ingeridas en exceso son eliminadas por la orina.

Carencia. En países con dietas más pobres en proteínas y ricas en maíz (pobre en triptófano) es posible encontrar déficit, pero no en nuestro medio, ni siquiera en fenilcetonúricos bajo dietas muy restrictivas o en niños con problemas malabsortivos o tratados con medicamentos anti-neoplásicos o isoniazida. En pacientes afectados de síndrome carcinoide con síntesis incrementada de serotonina, cuyo precursor es el 5-hidroxitriptófano, aparece déficit de niacina incluso con manifestaciones cutáneas. **Sintomatología de la pelagra:** anorexia, debilidad, fatigabilidad, sensaciones de quemazón (en la lengua), así como cierta confusión. Una vez establecido el cuadro clásico (DDD: dermatitis, diarrea, demencia), la sintomatología cutánea es la que predomina y aparece bruscamente en las zonas expuestas al sol: eritema simétrico, que a veces se interpreta como quemadura solar; las lesiones en las manos y piernas tienen forma de guantes o calcetines (guante pelagroso, bota pelagrosa) o alrededor del cuello (*collar de Casal* en honor del médico español que lo describió en el siglo XVIII). Las lesiones son pruriginosas, dolorosas y quemantes. En estos momentos aparece la lengua aframbuesada por prominencia de las papilas. La diarrea nunca falta y es de tipo inespecífico. Los síntomas neurológicos consisten en exaltación de los reflejos patetales, ataxia, depresión, confusión y delirio. Normalmente se asocian hallazgos clínicos propios de la malnutrición proteica.

Diagnóstico. Se confirma por medio de la valoración del N-metilnicotinamida urinaria, que es un metabolito normal de la niacina y que falta en los casos de pelagra. Indicaría carencia cuando es menor de 0,5 mg/g de creatinina.

Prevención y tratamiento. Una alimentación equilibrada con carne, huevos, leche y vegetales cubre los requerimientos diarios. Los suplementos se plantearían en los casos de lactantes de madres con pelagra y en los niños sometidos a dietas restrictivas. El tratamiento requiere 50-300 mg al día de niacina, inicialmente por vía parenteral, pero por las reacciones locales (dolor) o generales, enrojecimiento facial, debe pasarse a la vía oral al tiempo que se mejora la nutrición general.

PIRIDOXINA (VITAMINA B₆)

Su núcleo básico es un anillo pirimidínico (Fig. 11.12.4) y en la posición 4 puede existir un alcohol, un aldehído o un grupo amínico, originándose así las tres formas, piridoxina, piridoxal y piridoxamina, que con actividad biológica se dan en la naturaleza. El organismo y mediante una fosfocinasa la convierte en piridoxal-5-fosfato (o piridoxamina-5-fosfato), dando lugar al cofactor responsable de la decarboxilación no oxidativa de aminoácidos y de otras reacciones (transporte de aminoácidos, síntesis de ácido araquidónico), que se verán más adelante. La piridoxina es estable en medio ácido, pero se destruye rápidamente por la luz y temperaturas muy altas. La cocción es mejor resistida por la piridoxina (origen vegetal) que los otros compuestos.

Fuentes y requerimientos. Está bien distribuida en carnes, cereales, leche y leche de vaca y de madre. El refinado de las harinas hace que se pierda una buena proporción contenida en las cubiertas del grano. Los requerimientos se estiman en relación con la ingesta proteica (15 µg/g de proteínas), lo cual supone en la práctica 0,5 mg/día en el primer año de vida y 1 a 1,5 mg/día en edades ulteriores.

Ciclo biológico. Todas las formas de la vitamina B₆ se absorben en el yeyuno e íleon, las fosfatasa alcalinas de membrana escinden el fosfato del piridoxal o piridoxamina fosfato y, una vez dentro del enterocito,

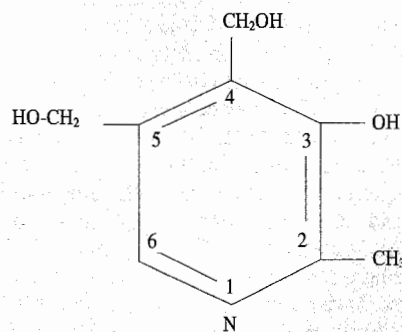


Figura 11.12.4. Piridoxina. Cuando en la posición 4 existe un aldehído (CHO) se corresponde con el piridoxal o, si es un grupo amínico (NH₂), con la piridoxina.

son fosforiladas de nuevo hasta piridoxal fosfato. Este compuesto es transportado en la sangre (concentración habitual de 3-8 µg/dL) por la albúmina y hemoglobina eritrocitaria. Para acceder al interior de las células debe sufrir un proceso análogo de defosforilación/fosforilación. La forma de almacenamiento (hígado, cerebro, riñón) es el piridoxal fosfato y es capaz de subvenir las necesidades durante 1-2 meses. La defosforilación y oxidación del piridoxal fosfato se efectúa en el hígado, dando lugar al ácido piridóxico, que se elimina por orina en los sujetos con buena repleción vitamínica B₆. Las funciones biológicas del piridoxal fosfato se concretan al actuar como cofactor, en más de 60 reacciones enzimáticas que afectan al metabolismo de los aminoácidos. Los tipos de reacción en los que interviene son decarboxilación, por ejemplo, la decarboxilación de aminoácidos aromáticos y generación de neurotransmisores; transaminación (AST y ALT hepáticas que convierten los aminoácidos en cetoácidos); racemización (D-L síntesis de cistatión). Otras acciones como deshidrogenación, desulfuración o síntesis son más fáciles de comprender y dan razón a los síndromes carenciales o de dependencia.

Carencia de piridoxina. En el lactante cuando tomaba fórmulas carentes de piridoxina se daba un cuadro de irritabilidad y convulsiones tónico-clónicas, como consecuencia de la no decarboxilación del ácido glutámico y, por lo tanto, bloqueo de la síntesis de GABA (gamma-amino-butírico), que es inhibitoria de la excitabilidad neuronal. En niños mayores se ha descrito una neuropatía periférica en el caso del tratamiento con antagonistas de la piridoxina (penicilamida, hidralazina, contraceptivos) y, más raramente, queilosis, glositis o anemia. Para el diagnóstico se pueden determinar los niveles plasmáticos de piridoxal fosfato o niveles indetectables de ácido piridóxico en orina. Sin embargo, la prueba que más se utiliza es la de la sobrecarga con triptófano (100 mg/kg) y, dado que la vía de quinurenina está bloqueada, aparece en orina un metabolito anterior, el ácido xanturénico, en cantidades muy elevadas.

Vitamina B₆ dependencia. El cuadro más importante es el de las *convulsiones neonatales y del lactante*. La causa está en un déficit de la enzima glutámico-decarboxilasa, lo cual disminuye la síntesis de GABA. No se conoce la razón por la cual la piridoxina, dada con exceso a embarazadas con hiperemesis, puede ocasionar convulsiones piridoxina dependientes, que debutan con hiperexcitabilidad, nistagmo, rechazo del alimento y convulsiones tónico-clónicas o mioclonías. En ocasiones aparece un patrón hipsarrítmico en el EEG. En estos pacientes existe una marcada resistencia a los anticonvulsivos habituales y sólo cede el cuadro con la administración de piridoxina. Los test utilizados para la detección de la carencia en piridoxina son aquí normales. La *anemia piridoxina dependiente* se caracteriza por ser microcítica e hipocrómica, pero coincide con cifras elevadas de hierro sérico y del índice de saturación de transferrina, con depósitos tisulares, hepáticos y en médula ósea elevados, todo ello como consecuencia de la falta de incorporación del Fe en el proceso de síntesis de la hemoglobina. En algunos casos de *cistatinuria*, *homocistinuria* o de *hiperoxaluria* primaria y por tener enzimas piridoxina dependientes (véase cap. 12.4) se puede apreciar una mejoría clínica y metabólica con este tratamiento.

Prevención y tratamiento. Las dietas normales proporcionan suficiente piridoxina (0,5-1,5 mg/día). En las dietas hiperproteicas conviene suplementarla. Otro tanto se puede decir en el tratamiento prolongado con isoniazida. El tratamiento de las convulsiones por carencia de piridoxina implica la administración de 100 mg por vía intramuscular. En el caso de los síndromes piridoxina dependientes se requieren de 10-50 mg/día. Hay que tener en cuenta que un exceso de piridoxina puede provocar una neuropatía sensorial.

BIOTINA

Es un compuesto bicíclico que contiene azufre y un grupo carboxilo; en uno de ellos y en el otro, imidazólico; existen los NH reactivos. En la naturaleza aparece sólo en la forma *cis* y ésta es la que tiene actividad biológica como cofactor. Tiene una importancia crucial en las reacciones de carboxilación; sin embargo, la patología carencial es prácticamente inexistente, en razón de su abundancia en las vísceras, huevos, levaduras, verduras y legumbres. Además, la síntesis por la flora intestinal aquí sí es importante y utilizable. En cualquier caso, las dietas habituales en nuestro medio proporcionan los 200-300 µg/día, cifras superiores a las cantidades de 30-100 µg/día que recoge la RDA. Es sensible al calor del procesado de alimentos. *Modo de acción:* el grupo carboxilo del anillo sulfurado reacciona con el grupo amínico de la lisina de la enzima, en la cual la biotina actúa como cofactor, dando lugar a la biocitina, siendo esta reacción revertida por una enzima denominada biotinidasa. La biocitina interviene en una serie de reacciones de carboxilación tendentes a convertir hidrocarburos con un número impar de carbonos en otros con número par. La piruvato carboxilasa y acetil coenzima A carboxilasa, la propionil CoA carboxilasa y la metilcrotonil CoA carboxilasa, son las cuatro enzimas carboxilantes.

Carencia de biotina. Puede aparecer en niños con nutrición parenteral prolongada y sin suplementos y en aquellos que consumen cantidades importantes (30% de la ingesta calórica como huevos crudos) de avidina, una glicoproteína termolábil que se encuentra en la clara del huevo crudo, y que tiene una gran afinidad por la biotina, impidiendo su utilización en el organismo. El cuadro clínico se caracteriza por una dermatitis seborreica, alopecia, anemia, somnolencia e incluso alucinaciones. En orina aumentan los ácidos orgánicos (propiónico), mostrando cifras de biotina muy inferiores a los 20 µg/día, que se consideran como de excreción normal. En los pacientes afectados de este cuadro, dosis de 10 mg/día son suficientes para revertir la sintomatología. Las soluciones actuales de alimentación parenteral contienen cantidades más elevadas.

Deficiencia de biotinidasa o déficit de utilización de biotina o deficiencia múltiple de carboxilasas. La biotina de los alimentos está unida a la lisina que forma parte de carboxilasas y la biotina se libera gracias a las enzimas digestivas y a la biotinidasa, que se encuentra en la sangre y en diversos tejidos. Esta enzima resulta básica en el organismo para el reciclado de la biotina. La biotina libre debe unirse covalentemente con las carboxilasas mediante la acción de la holocarboxilasa sintetasa pero, si no se recicla en cantidades suficientes por el déficit de biotinidasa, entonces aparece un trastorno de la función de las carboxilasas con acúmulo de ácidos orgánicos. Dentro de la deficiencia múltiple de carboxilasas existen dos variedades: la precoz por déficit de holocarboxilasa sintetasa y la juvenil o tardía por déficit de biotinidasa. Este último es un cuadro AR cuatro veces menos frecuente que la fenilcetonuria. *Cuadro clínico:* es similar al de la forma precoz, pero comienza a la edad de meses o años. Lo más característico es la dermatitis seborreica, alopecia, infecciones de repetición y un síndrome neurológico caracterizado por retraso del desarrollo, hipotonía, sordera y convulsiones mioclónicas. Es posible medir la actividad de la biotinidasa, pero la aparición de acidosis metabólica por aumento de los ácidos láctico, propiónico y metilcrotonico, junto con cetosis, es suficiente para establecer el diagnóstico. *Tratamiento:* en ambas formas (precoz y tardía) con 10 mg al día de biotina se obtienen resultados espectaculares.

ÁCIDO FÓLICO

Es una molécula compleja formada por el ácido pterico, seis moléculas de ácido glutámico y residuos de un único carbono (5-metil) no siempre presentes. El ácido pterico está formado a su vez por ácido para-aminobenzoico (PABA) y un anillo pteridínico que es capaz de reducirse tomando 4 átomos de hidrógeno. Precisamente este tetrahidrofolato (FH4) constituye la forma activa del ácido fólico, también conocido con el nombre de folacina. El tetrahidrofolato es fácilmente oxidado, de ahí que su asociación con el ácido ascórbico prevenga la oxidación de otros compuestos; los folatos son, además, termolábiles y sensibles a la luz, por lo que los vegetales pueden perder hasta el 70% de su contenido si no se conservan en refrigerador. La cocción los destruye en un 90%.

Fuentes y requerimientos de ácido fólico. El hombre y los mamíferos no pueden sintetizarlo y en la práctica lo obtienen del hígado de otros animales, vegetales de hoja verde (espinacas), legumbres, levaduras y huevos, entre otros alimentos. La leche de madre y la de vaca lo contienen en cantidades adecuadas. Los folatos son también sintetizados por las bacterias del colon. Las cantidades requeridas se estiman en 3,0 µg/kg/día y de 400 µg/día, un mes antes de la concepción y hasta tres tras la misma. Para el RN 10-50 µg/día

Ciclo biológico. El ácido fólico (reducido o no) se absorbe tras una desconjugación enzimática enteral hasta la forma de monoglutamato. Circula éste unido a albúmina y a una proteína específica (FBP) la cual se une con mayor afinidad al folato reducido. La forma predominante en plasma es el 5-metiltetrahidrofolato y el hígado contiene el 50% de los folatos del organismo. *Funciones:* el FH4 acepta y libera unidades de carbono único con diferentes niveles de oxidación, ello resulta básico para las reacciones de metilación necesarias para la biosíntesis de las bases de los ácidos nucleicos y para las interconversiones de aminoácidos (serina a glicina).

Síndrome carencial. El más importante es el de la anemia megaloblástica (VCM > 100 fL), cuyos detalles se verán en el capítulo 18.2. La carencia exógena de ácido fólico en nuestros medios es muy rara. En la práctica se puede ver en grandes pretérminos, con avatares nutricionales, en los casos de tratamientos crónicos con fenitoína, fenobarbital, primidona, pirimetamina o trimetoprim y, como es de esperar, en el caso de los antifólicos (metotrexato). Mucho más infrecuentes son los casos de malabsorción congénita de folatos o de déficit de dihidrofolato reductasa, aunque la proporción de heterocigotos es más alta de lo que se pensaba. Existe un cuadro neurodegenerativo en niños que producen autoanticuerpos contra los receptores del 5-metiltetrahidrofolato situados en el plexo coroideo, privando al cerebro en desarrollo de este importante compuesto y ello produce un nivel bajo de folatos en el LCR con niveles normales en plasma. Esta situación se da en algunas mujeres con embarazos en los que se repiten defectos del tubo neural.

Carencia de ácido fólico de la gestante. Es conocida su tendencia a la anemia tardía por transfusión selectiva de folato al feto, lo que ha llevado a recomendar suplementos especialmente importantes si coexisten infecciones. Pero el aspecto más importante es el efecto del ácido fólico de la mujer con normal estatus en el momento de la concepción y gestación ulterior cara a la *prevención de la espina bífida*. La controversia inicial de principios de la década de los 1990 se ha saldado con un claro resultado a favor de las ventajas de su administración y disminución de niños con espina bífida, aunque no se descartan otros factores patogénicos. Se ha señalado un posible aumento del cáncer mamario en las mujeres que reciben ácido fólico. El diagnóstico de la deficiencia, además de los parámetros hematológicos propios, es relativamente sencillo cuando se obtienen cifras séricas inferiores a 3 ng/mL o inferiores a 150 ng/mL si lo que se miden son los niveles en eritrocitos. Es aconsejable valorar también la vitamina B₁₂ por la frecuente asociación. La terapéutica consiste en la administración de 5 mg al día durante 3 semanas por vía oral y establecer una dieta adecuada.

COBALAMINA (VITAMINA B₁₂)

Tiene una estructura muy compleja, conteniendo un átomo de cobalto y un grupo cianuro (cianocobalamina) que, de hecho, es sustituido en el organismo por grupos metilos o adenosilos, configurando así la metilcobalamina o adenosilcobalamina, coenzimas que actúan en la mayoría de las reacciones metabólicas de la vitamina B₁₂. Es una sustancia cristalina que resiste los 100 °C. o más si está en medio ácido, pero es muy sensible a la luz y álcalis.

Fuentes y requerimientos. La vitamina B₁₂ es sintetizada sólo por microorganismos, incluida la flora intestinal; la de los rumiantes es particularmente eficaz, y por ello el hígado de estos animales es el más rico. Para el hombre la única fuente real son los productos animales, vísceras y también pescados, especialmente cangrejos y ostras, porque capturan microorganismos del agua que les rodea. Algunas plantas pueden contener B₁₂, pero sólo si están contaminadas por microorganismos. Los requerimientos se cifran en 2-3 µg/día.

Ciclo biológico. Las cobalaminas son liberadas como tales en el medio ácido del estómago, combinándose con las proteínas R segregadas en la saliva y en el propio estómago. El factor intrínseco (FI) es segregado por las células gástricas parietales, pero se unirá a la cobalamina una vez franqueado el píloro y cuando las proteasas pancreáticas hayan separado la proteína R. El complejo resultante B₁₂-FI es absorbido en el yeyuno gracias a unos receptores específicos. Circula en sangre unido a las transcobalaminas I, III y, especialmente, a la II, entrando en las células mediante su unión a un receptor de membrana y endocitosis subsiguiente. Una vez convertida la cianocobalamina en sus formas activas, actúa transfiriendo grupos metilos o adenosilos en la *síntesis del ADN o de diversos aminoácidos* (leucina). La vitamina B₁₂ se almacena en el hígado y tiene una larga vida media (400 días), lo cual logra que los depósitos puedan hacer frente a una situación de carencia durante más de un año. Se elimina por la bilis (aunque la circulación enterohepática recupera el 60-75%) y la B₁₂ que aparece en las heces es suma de esta fracción no reabsorbida y de la sintetizada por las bacterias colónicas y que no se reabsorbe.

Carencia. Existen carencias alimentarias por vegetarianismo estricto, lactantes cuyas madres tengan dietas carentes, resección de estómago o de íleon terminal, déficit de secreción de FI por parte del estómago congénito o adquirido (hipotiroidismo, administración de antiácidos), excesivo consumo de B₁₂ (infestaciones), anomalías del receptor en el íleon terminal o anomalías de la transcobalamina II. El *cuadro clínico* resultante es el de una anemia megaloblástica importante o un síndrome neurológico con hipotonía, pérdida de memoria, alteraciones cognitivas y alteraciones de la sustancia blanca evidenciables por RM. El cuadro neurológico aparece como única muestra clínica en los casos en los que existe sobreaporte de folatos (fortificación), por lo que su cuantificación puede aclarar el diagnóstico. Coexisten cifras plasmáticas de vitamina B₁₂ inferiores a 100 pg/mL y cifras de ácido metilmalónico superiores a 0,4 mol/L. Para el enfoque causal de este déficit véase el capítulo 18.2.

Tratamiento. Consiste en la administración parenteral de 1 mg de vitamina B₁₂ que se prolongará durante 10-15 días en caso de existir sintomatología neurológica. Las dosis de mantenimiento varían según se trate de una anemia perniciosa o de otra de las causas vistas.

ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C)

Bajo el nombre de vitamina C se incluyen dos compuestos: el ácido L-ascórbico, el más abundante en el organismo, que es un agente reductor muy activo, transformándose tras esta acción en ácido L-dehidroascórbico (Fig. 11.12.5). Estas reacciones son reversibles y en ellas juega un papel importante la glutatión dehidrogenasa y la ascorbato oxidasa. Es una sustancia blanca y cristalina, que resiste poco el calor prolongado y el medio alcalino. El congelado y enlatado de los alimentos hace que pierdan un 25% de su actividad.

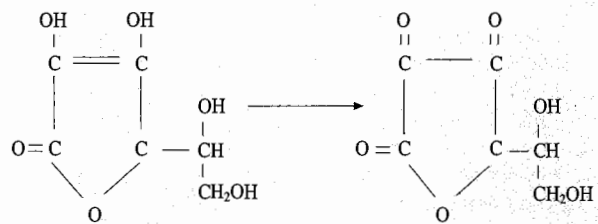


Figura 11.12.5. Ácido ascórbico. Interconversión a ácido dehidroascórbico y función redox subsiguiente.

Fuentes y requerimientos. El hombre y algunas otras especies animales son incapaces de sintetizar la vitamina C, pero es muy abundante en los alimentos de origen vegetal. En la cuenca del Mediterráneo los cítricos constituyen una tradicional fuente durante la temporada de los mismos (1 naranja de 100 g contiene 50 mg); además, son fuentes valiosas otras frutas: fresas, melocotón y kiwi. Las patatas y verduras son también muy ricas (100 g de brócoli contienen 150 mg de vitamina C), pero este contenido se merma por la temperatura y porque sale hacia el agua de cocción. Una fuente importante es la vitamina C adicionada como antioxidante y saborizante a productos cárnicos o incluso cereales. La leche de madre contiene 4-7 mg/dL; las fórmulas de inicio están enriquecidas hasta unos niveles similares o más altos y las necesidades se estiman en 30 mg/día. Esta cantidad parece ser suficiente en casos de alimentación hiperproteica, infecciones o procesos diarreicos.

Ciclo biológico. La absorción comienza ya en la mucosa bucal de forma pasiva y en el tracto gastrointestinal a través de un *carrier* específico y muy eficaz, especialmente a bajas concentraciones. Tras la absorción la vitamina C se distribuye por igual en los compartimientos intra y extracelular, con un depósito mayor en las suprarrenales, hipófisis, cristalino y leucocitos. Se ha podido medir el consumo metabólico de vitamina C y resulta ser de 0,2 mg/kg/día, lo cual indicaría realmente las necesidades. El ácido dehidroascórbico tras unos pasos intermedios se convierte en ácido oxálico y treónico que se eliminan por la orina, junto con el exceso de vitamina C, que pueda ser ingerido a dosis farmacológicas. En estos casos el organismo llega a oxidarlo hasta CO₂ siendo exhalado a través de la respiración.

Funciones. Dos funciones genéricas se le conocen: a) *neutralización de radicales libres* (átomos o grupos de átomos con un electrón impar sin aparear en su capa externa) y que se representan con el símbolo (•). La función como antioxidante es por su capacidad de donar dos electrones a los radicales libres (OH•, O₂•, H₂O₂ y R•) y su consiguiente estabilización. Recuérdese que cualquier molécula donadora de electrones es un agente oxidante, y como este trasiego electrónico puede hacerse directamente antioxidante (Fe²⁺ Fe³⁺ + e⁻) o a través de átomos de hidrógeno formados por un protón (H⁺) y un electrón (e⁻). Véase también la acción antioxidante de la vitamina E. El GSH potencia esta acción en tanto que es requerido para la regeneración de ácido ascórbico; b) *funciones como cofactor*; son las más clásicas, pero no por ello menos actualizadas; se basan en su capacidad de donación de electrones o en la de mantener al Fe o al Cu en estado reducido. En el procólgeno endofibroblástico los residuos de prolina y lisina son hidroxilados gracias a un proceso complejo y dependiente del ácido ascórbico. Si éste falta, no hay hidroxilación y entonces el colágeno no adquiere su configuración normal triplo-helicoidal, permaneciendo a nivel del protocólgeno que las más de las veces no sale del fibroblasto (osteoblasto), y si lo hace tiene una capacidad tensil muy reducida y con una vida media más corta; ello hace que las membranas basales de los tejidos ricos en tejido conectivo como es la piel, capilares y matriz ósea, sean funcionalmente muy deficientes. La fenilalanina hidroxilasa, que convierte la fenilalanina en tirosina, y la colesterol 7 dehidrogenasa dependen del complejo sistema enzimático conocido como oxigenasa de función combinada (*mixed-function oxygenase*, MEO) que, a su vez, requiere ácido ascórbico para actuar adecuadamente. Si éste es deficiente, estas dos importantes vías metabólicas se enlentecen, del mismo modo que las hidroxilaciones tendientes a modificar sustancias y fármacos liposolubles, para poder ser excretados.

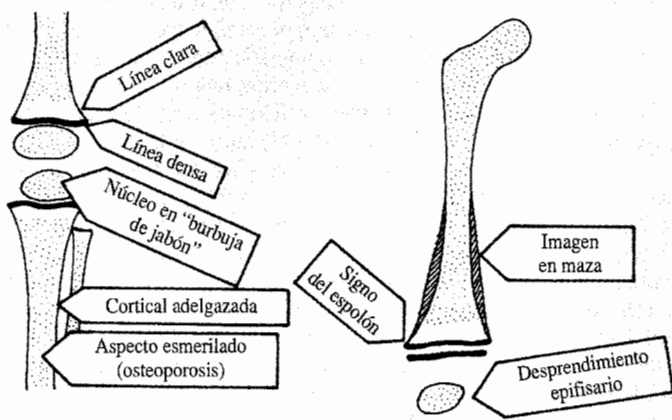


Figura 11.12.6. Diagnóstico radiológico del escurbutismo; esquema de los principales signos radiográficos.

Otra función muy importante es la síntesis adrenal a partir de dopamina, vía noradrenalina, de adrenalina en la que el ácido ascórbico y dehidroascórbico actúa a través del sistema monooxidasa manteniendo el cobre en forma reducida (Cu^+). Además, la adrenalina potencia la adenilciclase necesaria para formar AMP cíclico, de ahí que el ácido ascórbico pueda contribuir a reducir las crisis asmáticas a través de este mecanismo.

Funciones hematopoyéticas. En primer lugar, la acción favorecedora de la absorción intestinal del hierro no heme, es decir, el que está en los alimentos vegetales en forma férrica (Fe^{3+}). El ácido ascórbico presente en el intestino, lo mantiene en forma ferrosa (Fe^{2+}), que es como únicamente se puede absorber. Esta acción reductora se ejerce también sobre el hierro adicionado a las fórmulas u otros alimentos. Los niveles normales de ascorbinemia mantienen el hierro férrico unido a la transferrina, impidiendo así su depósito tisular. La otra función hematopoyética está en relación con la activación del ácido fólico a tetrahidro folato (FH_4) a través de la acción reductora de la vitamina C sobre las folato reductasas.

Función inmune. Los leucocitos contienen vitamina C en cantidades 50 veces más altas que el plasma, y éstas disminuyen en el transcurso de las infecciones (y embarazo o traumas); probablemente su contribución más importante a la respuesta inmune sería a través de la función linfocitaria y de la actividad fagocítica. Otras dos nuevas funciones han sido reconocidas a la vitamina C: la reducción de la carnitina, que permite el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria, y la acción detoxificadora sobre los nitritos ingeridos.

Avitaminosis C (escurbutismo). Es raro en nuestros medios actuales. Cabría encontrarlo en algún cuadro malabsortivo no tratado e inveterado, o psiquiátrico con dietas restrictivas y si a esto se añaden circunstancias que impliquen mayores requerimientos, como infecciones frecuentes o prematuridad con depósitos disminuidos por acortamiento gestacional. Si se suprime la vitamina C totalmente de la dieta, los síntomas de escurbutismo aparecen entre los 3-6 meses, es decir, cuando los depósitos corporales son inferiores a 300 mg. La clínica de comienzo es inespecífica (fatigabilidad, dolores óseos y anorexia). Más específicos son la hinchazón y sangrado de encías, hiperqueratosis folicular, inicialmente alrededor del folículo piloso, hemorragias petequiales; la manipulación ósea resulta dolorosa y el niño adopta una postura con las extremidades semiflexionadas y abducidas para evitar el dolor. En ocasiones se aprecian tumoraciones óseas que corresponden a las hemorragias subperiósticas. Todo ello como consecuencia de una escasa y mala síntesis del colágeno que, en los casos inveterados, llega a afectar a la dentina y al alvéolo con las pérdidas subsiguientes de piezas dentarias. La apatía y estado depresivo completaban el cuadro clásico apreciado de nuevo ahora en lactantes inmigrantes.

Diagnóstico. El más precoz se consigue mediante la medición del ácido ascórbico en leucocitos, considerándose cifras carenciales aquellas que están por debajo de $10 \mu\text{g}/10^8$ células. Este tipo de análisis es complejo y no siempre está disponible. Por ello, la excreción urinaria de ácido ascórbico es, probablemente, el método predilecto; cifras inferiores a 15

mg/24 h en el niño indicarían carencia. Las determinaciones plasmáticas de ácido ascórbico (cifra normal de 1-3 mg/dL) son muy poco indicativas del nivel de carencia.

Diagnóstico radiológico (Fig. 11.12.6). Las lesiones aparecen en los extremos distales de los huesos largos. Los signos iniciales de atrofia ósea con desaparición de trabéculas (vidrio esmerilado) y reducción de las corticales es difícil de valorar.

Prevención y tratamiento. Debe iniciarse durante la gestación y la madre debe ingerir al menos 100 mg/día, cantidad que continuará tomando durante la lactancia. Las fórmulas del lactante normalmente están suplementadas pero, en caso de no estarlo, la administración de 30 mg/día debe estar garantizada. **Tratamiento:** en caso de escurbutismo, la administración de 100-200 mg/día es suficiente para mejorar la enfermedad en unos 15 días. No tiene mayor sentido utilizar elevadas dosis farmacológicas que hicieron su aparición hace unos años.

VITAMINA D

Es un seco-esteroide que deriva del 7 dehidrocolesterol hepático y que, una vez llega a la piel por la acción de la luz ultravioleta (290-315 nm), se convierte en previtamina D (anillo B abierto), la cual y, por acción de la temperatura, se isomeriza a vitamina D_3 o colecalciferol (desdoblamiento del anillo B y creación del puente diénico). La vitamina D_2 es sintetizada por las levaduras y sólo se diferencia de la D_3 en la cadena lateral, que en este caso contiene un doble enlace, pero su actividad y metabolismo son idénticos al de la vitamina D_3 . La vitamina D_2 es muy importante, ya que industrialmente es la que más se utiliza en la suplementación de alimentos (leche, mantequilla, cereales y pan) en los países occidentalizados.

La vitamina D llega al hígado donde es hidroxilada, dando lugar al 25-hidroxicolecalciferol 25-D (niveles plasmáticos, 10-60 ng/mL) y que indican el estatus nutricional de la vitamina D. Del hígado y transportada por la DBP llega al riñón donde, dependiendo de la situación de carencia cálcica, se sintetizará el 1,25-dihidroxicolecalciferol, 1,25-D (niveles plasmáticos normales, 45-80 pg/mL), que indican la repleción cálcica del organismo o se sintetiza 24,25-dihidroxicolecalciferol que es un metabolito degradativo de la vitamina D. El 1,25-D o forma hormonal llega al enterocito, que es su célula diana primordial y allí se une a su receptor específico (VDR), llegando hasta el ADN nuclear donde, como consecuencia de esta unión en un lugar específico, se pone en marcha la síntesis de la proteína ligadora del calcio (Ca BP), que es la responsable de que el calcio alimentario entre en el organismo a través del enterocito. El fallo en algún punto de esta compleja cadena dará lugar a los diversos casos de **raquitismo calcipénico**, completamente distintos de los fosfopénicos, aunque clínicamente compartan sintomatología (véase cap. 11.10 y 11.11). En países o áreas menos soleadas y en adolescentes con estilos de vida peculiares, esta carencia debe considerarse.

VITAMINA E

Bajo este nombre se incluyen ocho compuestos producidos por las plantas con acción vitamínica E. El más potente es el α -tocoferol formado por el anillo hidroxilado, común a todos, con tres metilos y una cadena lateral isoprenoide de 16 átomos de carbono. Ambos componentes están implicados en la acción antioxidante; gracias a la cadena isoprenoide es soluble en grasas y puede ejercer una función protectora con los ácidos grasos poliinsaturados. Es bastante resistente al calor, pero se destruye en condiciones de oxigenación y de luz como las del medio ambiente.

Fuentes y requerimientos. Las fuentes más importantes son los aceites vegetales (maíz, soja, oliva), legumbres (garbanzos, guisantes frescos), arroz y también algunas frutas. Las conservas de atún en aceite son también muy ricas en vitamina E. El almacenaje en forma de congelados reduce la actividad hasta en un 75% cuando dura más de 8 semanas, mientras que la ebullición la reduce un 25% solamente.

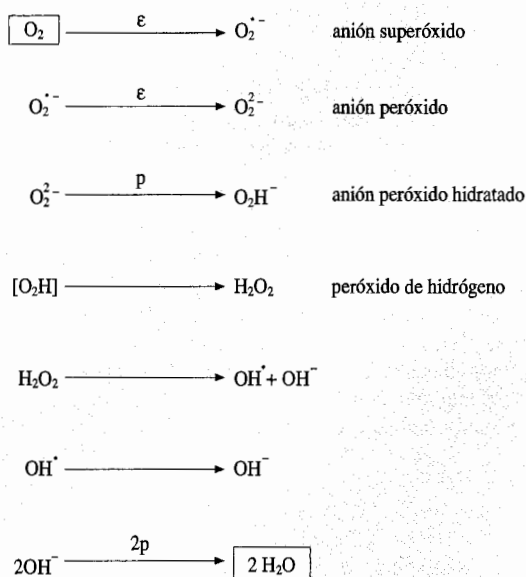


Figura 11.12.7. Reducción del oxígeno hasta la función de agua y posibilidad de creación de radicales libres. $\bullet$: Indica electrón desapareado en la órbita externa; ϵ : electrón; p: protón.

Ciclo biológico. *Absorción.* El α -tocoferol como tal se absorbe en el intestino delgado por difusión no saturable; los ésteres de tocoferol deben ser hidrolizados por una esterasa pancreática. Una vez absorbido circula unido a los quilomicrones y, por la acción de la lipoproteína lipasa, el tocoferol resultante llega al hígado de donde es reexportado en las VLDL y, tras la metabolización de las VLDL, éste circula unido a las HDL y LDL. Los tejidos la toman durante la metabolización de los quilomicrones y VLDL. La vitamina E se almacena en el tejido adiposo en forma muy estable, mientras que en los tejidos no grasos está, fundamentalmente, en las membranas celulares (hígado) y este depósito se considera lábil, ya que puede ser movilizado en caso de privación. La vitamina E es normalmente *oxidada* a α -tocoferolquinona, que será conjugada en el hígado con glucurónico y *eliminada a través de la bilis y heces*.

Funciones. La acción antioxidante de la vitamina E es conocida desde los años 1930 y concretamente por impedir la oxidación de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados (LCP o LCPUFA). Hoy se sabe que el normal proceso metabólico del organismo de reducción del oxígeno hasta formar agua tiene una serie de pasos intermedios (Fig. 11.12.7) que liberan los radicales libres ($\bullet$), que son altamente reactivos y atacan los dobles enlaces de los LCP de los fosfolípidos que constituyen las membranas celulares, formando lipoperoxil radicales libres ($-\text{CH} = \text{CH} \rightarrow \text{CH}_2 - \text{C}^\bullet(\text{OH})\text{H}-$), que atacan los LCP adyacentes, comenzando así una reacción progresiva que daña las estructuras de la membrana celular. Esta reacción en cadena es detenida por los antioxidantes, en este caso la vitamina E, que aceptaría el electrón del desequilibrio, quedando ella oxidada en el anillo benzénico ($\text{E}^\bullet$) pero, a diferencia de los radicales libres antes citados, ella es escasamente reactiva. Es pertinente recordar que éste no es sino un escalón en la compleja serie de reacciones y mecanismos que el organismo posee para evitar la acumulación endocelular de radicales libres (véase, por ejemplo, la función del ácido ascórbico).

Carencia. Puede darse en algunos síndromes malabsortivos, como FQ, atresia de vías biliares o abetalipoproteinemia (acantocitosis). Mención especial merece el RN pretérmino, que absorbe mal la vitamina E, y al que se le ofertan cantidades altas de LCP o ambientes de hiperoxigenación por su patología respiratoria y, por todo ello, su administración profiláctica puede estar justificada. El paso del tiempo ha aclarado la realidad clínica y muy lejanos quedan los tiempos en que a la carencia de vitamina E se le adscribían problemas de fertilidad que llegaron a justificar el nombre de tocoferoles. A ciencia cierta se puede hablar de la anemia hemolítica, tanto en animales, como en el hombre, y en este caso en el pretérmino que, a partir del primer mes de vida, presenta unos niveles

plasmáticos muy disminuidos y coincidentes con la tendencia a la anemia. El papel profiláctico (antioxidante) presumido para la hemorragia cerebral, displasia broncopulmonar y fibroplasia retrolental, solamente se ha podido demostrar en este último caso, porque reduce la gravedad, pero no la frecuencia. En niños más mayores y en los casos citados antes puede aparecer un síndrome neurológico reversible que consiste en neuropatía periférica, ataxia cerebelosa y miopatía. Asociada a la vitamina C ha mostrado, experimentalmente, una acción preventiva frente a neoplasias, favorecidas por las nitrosaminas de la dieta (tumores neuroectodérmicos).

Diagnóstico. La medición de la concentración plasmática de α -tocoferol de 3-15 $\mu\text{g/mL}$ indica normalidad pero, como la vitamina E es transportada por las betalipoproteínas, si éstas aumentan o disminuyen las concentraciones medidas se verán afectadas. Por ello se prefiere referir el α -tocoferol a los lípidos totales plasmáticos y entonces cifras menores de 0,6 mg/g de lípido serían más indicativas de carencia.

Prevención y tratamiento. En los pretérmino y lactantes se aconsejan aportes de vitamina E entre 0,7 a 0,9 mg/g de LCP, independientemente del grado de insaturación de los mismos y, en cualquier caso las fórmulas deben contener, cuando menos, 0,6 mg/100 kcal. La dieta habitual asegura un aporte razonable y, en los casos de fibrosis quística u otros procesos, dosis orales de 5-10 mg son suficientes.

VITAMINA K

La vitamina K es un conjunto de sustancias que contienen un núcleo naftoquinona con dos anillos hexagonales con una cadena lateral isoprenoide lipídica de longitud variable. La vitamina K_1 (filoquinona) es la forma natural tal y como la sintetizan las plantas. La vitamina K_2 (menaquinona) es la forma sintetizada por las bacterias grampositivas, y su cadena lateral isoprenoide es más larga. Por último, la vitamina K_3 (menadiona) es una forma sintética y más activa que carece ya de cadena lateral. Las otras formas son convertidas por el organismo en menadiona. Gracias a su función sobre la dicarboxilación del carbono distal del ácido glutámico contenido en las proteínas vitamina K dependientes, es responsable del adecuado funcionamiento del segundo estadio de la coagulación.

Fuentes y requerimientos. La vitamina K se encuentra en vegetales de hoja verde (espinacas), tomate y col. Otra fuente importante son los tejidos animales, especialmente el hígado, que contiene una mezcla de vitaminas K que de alguna forma reflejan la alimentación de los mismos (alfalfa). Por último, la síntesis (K_2) por parte de la flora intestinal es muy importante y en algunos animales se estima que es superior al 50% de sus necesidades. Los requerimientos se estiman en el lactante en 10-30 $\mu\text{g/día}$ y en el niño mayorcito, 60-80 $\mu\text{g/día}$, lo cual es cubierto con creces por una dieta normal.

Ciclo biológico. La absorción de la vitamina K_1 es activa en el duodeno y en el caso de la K_2 y K_3 es por difusión simple en el intestino distal y colon. La vitamina K_3 en los preparados comerciales hidrosolubles tiene una absorción muy fácil. La vitamina K, aunque se distribuye por diversos órganos, es en el hígado donde se concentra.

Funciones. Los factores K dependientes VII (proconvertina), IX (tromboplastina), X (Stuart-Prower) y II (protrombina), son proteínas que contienen cadenas laterales de ácido glutámico (Fig. 11.12.8); gracias a la vitamina K, éste sufrirá una dicarboxilación distal oxidativa (γ -carboxiglutamato), constituyendo así los sitios de unión para el Ca^{2+} requerido en esta fase, que lleva a la conversión de protrombina en trombina (véanse caps. 2.17 y 18.13). La carencia de vitamina K se acompañará de un alargamiento del tiempo de protrombina. Los antagonistas de la vitamina K (dicumarol y warfarina), de naturaleza química parecida, impiden la dicarboxilación mencionada. El hecho de que la osteocalcina contenga 3 residuos de glutamato γ -dicarboxílico hace que, para su síntesis, no sean sólo obligatorios los niveles adecuados de 1,25-D, sino también la propia vitamina K.

Carencia. En el niño la carencia (con aumento del tiempo de protrombina y sangrado) se da en casos de esteatorrea, o uso prolongado

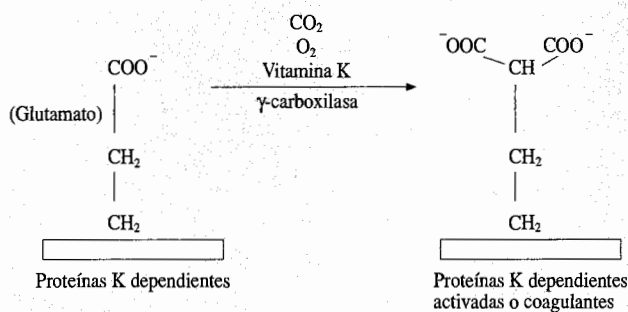


Figura 11.12.8. La activación de las proteínas K dependientes de la 2ª fase de la coagulación incluye la conversión del glutamato en γ -carboxiglutamato.

de antibióticos que destruyan la flora intestinal, o en enfermedades hepáticas que limitan la síntesis de las proteínas o factores antevistos o a la administración de dicumarol o de salicilatos, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades reumáticas y que, por lo tanto, requieren controles de protrombina. Mención especial merece el síndrome hemorrágico del RN. Nace con niveles bajos por la dificultad de la vitamina K en atravesar la placenta; además, carece inicialmente de flora intestinal que la sintetice hasta pasados unos días. Si está en régimen de lactancia materna la situación es más grave, ya que la leche de madre contiene menos vitamina K que la de vaca (60 μ g/L). La descripción de este importante cuadro clínico figura en el capítulo 2.17. En una población infantil sana se ha podido demostrar cómo los mejores estatus nutricionales de vitamina K se asocian con niveles más bajos de marcadores de resorción ósea.

Prevención y tratamiento. La profilaxis sistemática a los RN con 1 mg de vitamina K₁ IM ha reducido considerablemente la incidencia del síndrome hemorrágico. El tratamiento de los estados carenciales se puede hacer por vía oral con dosis de 2 mg/día que puede aumentarse a 5 mg/día de vitamina K₁ por vía parenteral si las manifestaciones hemorrágicas son graves. Aunque muy raras, se han descrito graves reacciones por la inyección IM, posiblemente anafilácticas por el excipiente. Debe recordarse que dosis altas de vitamina K₃ u otro análogo pueden ocasionar hiperbilirrubinemia, especialmente en el pretérmino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Folato en la nutrición del niño y adolescente. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Böhlés HJ, Gascón M. Vitaminas hidrosolubles. Función fisiológica y enfermedades relacionadas. En: Tojo R. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 201.
- Bowman BA, Russell RM. Resent knowledge in nutrition. 8ª ed. Washington: ILSI Pres, 2001. p. 127.
- European Commission. Preliminary Draft Proposal for a Regulation on the Addition of Vitamins and Minerals and other Substances to Food. SANCO 329. 2003.
- Fleta J, Olivares JL. Vitaminas hidrosolubles en la nutrición infantil. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez González J. Nutrición en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 73.
- Fleta J, Olivares JL. Vitaminas liposolubles en la nutrición infantil. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez González J. Nutrición en pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 65.
- Hang-Yao H, Appel LJ, Croft KD et al. Effects of vitamin C and E on in vitro peroxidizing results of a randomized controlled trial. *AJCN* 2002; 76: 549-55.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TH et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981-6.
- Mataix Verdú J, Sánchez de Medina F. Vitaminas. En: Mataix J. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergon, 2002. p. 137.
- Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; 348: 287-94.
- Mock DM. Biotin status: which are valid indicators and how do we know? *J Nutr* 1999; 129: 4985-5035.
- Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE et al. Determinants of cobalamine status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624-30.
- Moya M. Vitaminas en nutrición y patología. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 379.
- Moya M. Vitaminas en nutrición y patología. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 762 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Schwartz RS. Autoimmune folate deficiency and the rise and fall of "horror autotoxicus". *N Eng J Med* 2005; 352: 1948-50.
- Villa I. Vitaminas liposolubles. En: Tojo R. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001. p. 177.
- Wariyar V et al. Six years experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch Dis Child (F)* 2000; 82: 64-8.

11.13 Obesidad

M. Bueno-Sánchez

La obesidad infantil es la forma más frecuente de patología de la nutrición en países industrializados. No se trata de un desorden único, ya que comprende un grupo heterogéneo de condiciones morbosas originadas por causas diversas que tienen como común denominador el *fenotipo obeso*. La prevalencia de obesidad se ha incrementado en las últimas décadas, lo que ha sido calificado por la OMS como *epidemia emergente*. Esta enfermedad crónica se asocia primariamente a una ingesta de alta densidad energética y a un estilo de vida sedentario. Actualmente preocupan la evolución de la obesidad infantil a obesidad del adulto, las diversas morbilidades que se presentan, especialmente el denominado síndrome metabólico, así como las posibles implicaciones terapéuticas que pueden derivarse del gran desarrollo de la investigación en los mecanismos reguladores de la homeostasis energética.

CONCEPTO

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal secundario a una alteración de la ecuación ingesta energética (incrementada) y gasto energético (disminuido). El índice de masa corporal (IMC) o peso/talla² (kg/m²) es el parámetro que define mejor la obesidad en niños escolares y adolescentes. Se denomina *sobrepeso* a la situación clínica en la que el IMC es superior al percentil 85 según valores de referencia para edad y género; y *obesidad* cuando el IMC supera el percentil 95. La distribución del exceso de grasa corporal se asocia con factores de riesgo. La obesidad androide o central (tipo manzana) comporta un mayor riesgo de complicaciones que la obesidad ginoide o periférica (tipo pera). Por ello, es de gran interés clínico la medición de las circunferencias cintura/caderas. La Figura 11.13.1 destaca algunos de los factores de riesgo descritos en ambos tipos de obesidad. Datos propios recogidos en una serie de 1.360 niños y adolescentes demuestran un aumento de la obesidad central en la última década.

CLASIFICACIÓN

La mayoría de niños obesos (95%) son la consecuencia de una ingesta energética excesiva y/o un gasto calórico reducido. Este tipo de *obesi-*

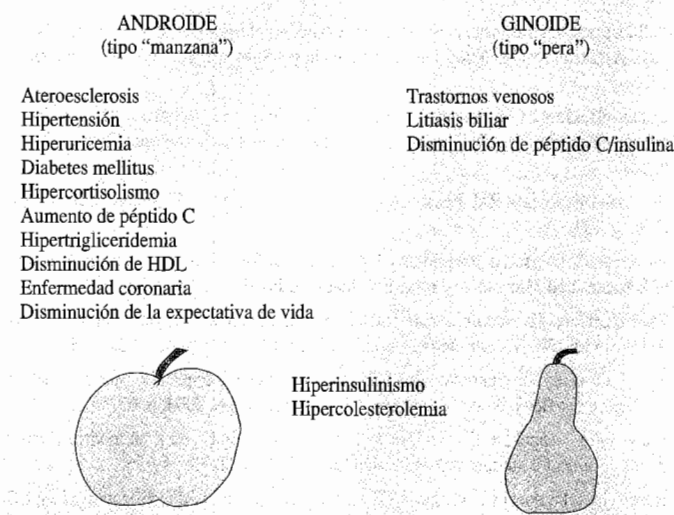


Figura 11.13.1. Factores de riesgo en la obesidad.

La *obesidad nutricional* (simple, exógena) será objeto de especial atención en este capítulo; el 5% restante de niños obesos constituyen la *obesidad orgánica* (intrínseca, endógena) que se corresponde con síndromes dismórficos, endocrinopatías y lesiones del SNC (Fig. 11.13.2). Esta clasificación probablemente no podrá mantenerse en un futuro, ya que en los últimos años se han identificado diversos tipos de obesidad monogénica.

PREVALENCIA

La prevalencia de obesidad en la población adulta de los EE.UU. se estima actualmente en un 33%, siendo causa de 300.000 muertes cada año y de numerosos problemas asociados al gran número de sus comorbilidades (Cuadro 11.13.1). El 80% de obesos adolescentes seguirán siéndolo durante su vida adulta. El estudio Bogalusa realizado en niños con cardiopatía encontró que el 22% de niños que sobrevivían en 1990 tenían un IMC superior al percentil 85. En algunas poblaciones la prevalencia de la obesidad infantil puede ser tan alta como 20-30%.

El estudio PAIDOS realizado en España en 1984 comunicó una prevalencia de obesidad infantil del 4,9% para niños de ambos géneros de 6-12 años de edad. El estudio AVENA también realizado en España en una muestra representativa de adolescentes de ambos géneros durante el período 2001-2002 refiere una prevalencia de sobrepeso de 20% en hombres y de 16% en mujeres. Datos propios muestran un incremento de grasa corporal total del 2,46% a los 13,5 años durante el período 1980-1995.

MEDICIÓN DE LA MASA GRASA

La definición de obesidad está subordinada a la cuantificación del exceso del contenido graso del organismo. El *método directo* consiste en la cuantificación de la masa grasa en el cadáver, que no es de utilidad por razones obvias en la investigación clínica. Por ello, se han aceptado los *métodos indirectos* de medida del tejido adiposo, empezando por las técnicas de antropometría nutricional.

El *peso y la talla* y sus índices relacionados combinan escaso costo, fácil uso y precisión; sin embargo no permiten analizar la distribución de la grasa corporal.

El *grosor de los pliegues cutáneos* es otro procedimiento de bajo costo y fácil uso, que permite obtener el importante dato de la distribución central o periférica del exceso de grasa, aunque no se trata de una técnica exacta que precisa recurrir a complejas ecuaciones para transformar los datos en términos de composición corporal.

Las *circunferencias de cintura y caderas* permiten una información más adecuada de la distribución de la grasa corporal.

Las técnicas más sofisticadas utilizan distintos *métodos isotópicos*, químicos y físicos. La *absorciometría dual* con energía de rayos X fotó-

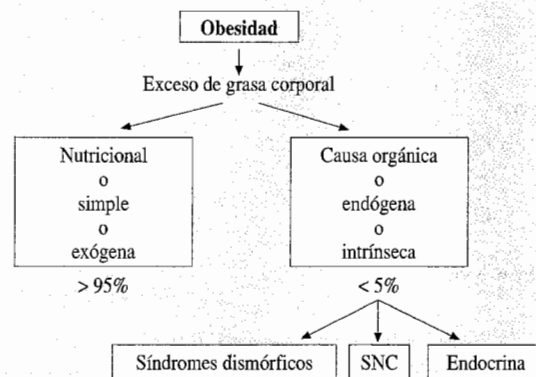


Figura 11.13.2. Clasificación de la obesidad.

Cuadro 11.13.1. Complicaciones de la obesidad

Complicaciones	Efectos
Psicosocial	Discriminación de los compañeros, burlas, mala aceptación escolar, aislamiento, menor promoción laboral
Crecimiento	Edad ósea adelantada, mayor estatura, menarquia temprana
Sistema nervioso central	Pseudotumor cerebri
Respiratorio	Apnea nocturna, síndrome de Pickwick, infección. Asma (?)
Cardiovascular	Hipertensión, hipertrofia cardíaca, isquemia cardíaca*, muerte súbita*
Ortopédica	Dislocación de la cabeza femoral, enfermedad de Blount (tibia vara)
Metabólica	Resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, gota*, esteatosis hepática*, enfermedad del ovario poliquístico

*Complicaciones infrecuentes antes de la edad adulta.

nica (DEXA) parece mejor índice para la estimación de la grasa corporal total.

En el Cuadro 11.13.2 se recuerdan los métodos actualmente disponibles, su costo y su rentabilidad. Para más datos véase el capítulo 11.3.

ETIOPATOGENIA

La obesidad nutricional es una enfermedad crónica definida por el desequilibrio entre ingesta y gasto energético. En la mayor parte de los casos su etiología es multifactorial en la que se involucran factores genético y ambientales y la interacción de ambos. La etiología exclusivamente genética es rara y constituye un nuevo grupo de obesidades que se heredan de forma mendeliana (obesidades monogénicas).

Factores ambientales

Son capaces de influir en el determinismo de la obesidad, además del estilo de vida, aspectos relacionados con el estado socio-económico, tamaño familiar y ambiente físico. El estilo de vida sedentario es un componente importante del incremento de la prevalencia de la obesidad en los países occidentales (ambiente obesogénico). Sin embargo, no es fácil distinguir si la reducción de la actividad física de los niños obesos es la causa o la consecuencia de su adiposidad. Particular relieve adquieren los factores conductuales familiares, como tiempo dedicado a la televisión, conducta alimentaria en la mesa familiar y actividad física.

Durante los últimos 50 años el aporte calórico de la dieta española ha pasado desde 1.700 calorías/persona/día hasta más de 3.200 calorías/persona/día, habiéndose triplicado la ingesta lipídica. La asociación entre dieta grasa y sobrepeso, sin embargo, ha sido cuestionada. Más interesante parece el riesgo del exceso de bebidas azucaradas como consecuencia de su alto índice glicémico.

Cuadro 11.13.2. Métodos de cuantificación de la grasa corporal y su distribución

Método	Costo	Facilidad de uso	Precisión	Grasa regional
Talla y peso	+	Fácil	Alta	No
Grosor de pliegues cutáneos	+	Fácil	Baja	Sí
Circunferencias	+	Fácil	Moderada	Sí
Ultrasonidos	++	Moderada	Moderada	Sí
Densidad				
Inmersión	+	Moderada	Alta	No
Pletismografía	+++	Difícil	Alta	No
Agua pesada				
Tritiada	++	Moderada	Alta	No
Óxido de deuterio u oxígeno pesado	+++	Moderada	Alta	No
(⁴⁰ K)	++++	Difícil	Alta	No
Conductividad eléctrica total del cuerpo	+++	Moderada	Alta	No
Impedancia bioeléctrica	++	Fácil	Alta	No
Gas soluble en grasa	++	Difícil	Alta	No
Absorción con energía dual de rayos X, absorciometría fotónica dual	+++	Fácil	Alta	No
Tomografía computarizada (TC)	++++	Difícil	Alta	Sí
Imagen por resonancia magnética (RM)	++++	Difícil	Alta	Sí
Activación de neutrones	++++	Difícil	Alta	No

+: costo económico bajo; ++: moderado; +++: alto; ++++: muy alto.

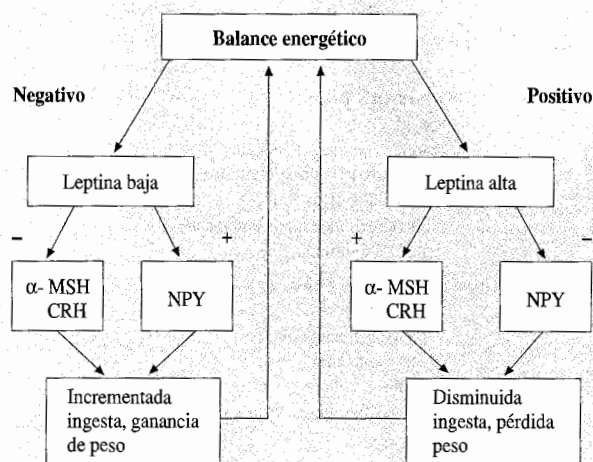


Figura 11.13.3. Factores endógenos en la obesidad.

Factores genéticos

Las bases genéticas de la obesidad han sido confirmadas a partir del descubrimiento de la *leptina*, producto del gen *Lep* y del incremento en el conocimiento del papel de neuropéptidos tales como el *neuropéptido Y* (NPY), la *proopiomelanocorticotropina* (POMC), las *orexinas* y la *hormona concentrada en los melanocitos* y sus *receptores* (MSH y MCR). En la Figura 11.13.3 se expone un esquema de la homeostasis energética que explicaría la obesidad como resultante de la disregulación del sistema asa central-periférica que comprende corteza cerebral, hipotálamo, páncreas endocrino, corteza adrenal y tejido adiposo.

La leptina es la proteína expresada en el tejido adiposo blanco por el gen *Lep* localizado en 7q31.3, homólogo del gen *ob* mutado en la obesidad murina y con el que comparte un 84% de homología. Circula en plasma unida a su proteína transportadora y atraviesa la barrera hematoencefálica para acoplarse a su receptor localizado en el núcleo arqueado del hipotálamo (también en leptomeninges y plexo coroideo) en donde inhibe la secreción del NPY, dando lugar a la supresión de la saciedad y al incremento de la actividad física. No obstante, las tasas plasmáticas de leptina en la obesidad están elevadas, lo que sugiere la existencia de una resistencia a la

acción de la misma. El grupo de Farooqi ha diagnosticado un total de seis pacientes con deficiencia congénita de leptina, todos ellos de origen pakistaní, afectados de obesidad grave de comienzo precoz, hipogonadismo hipogonadotropo y anomalías de grado variable en la función de los T-linfocitos. La respuesta al tratamiento con leptina ha sido satisfactoria.

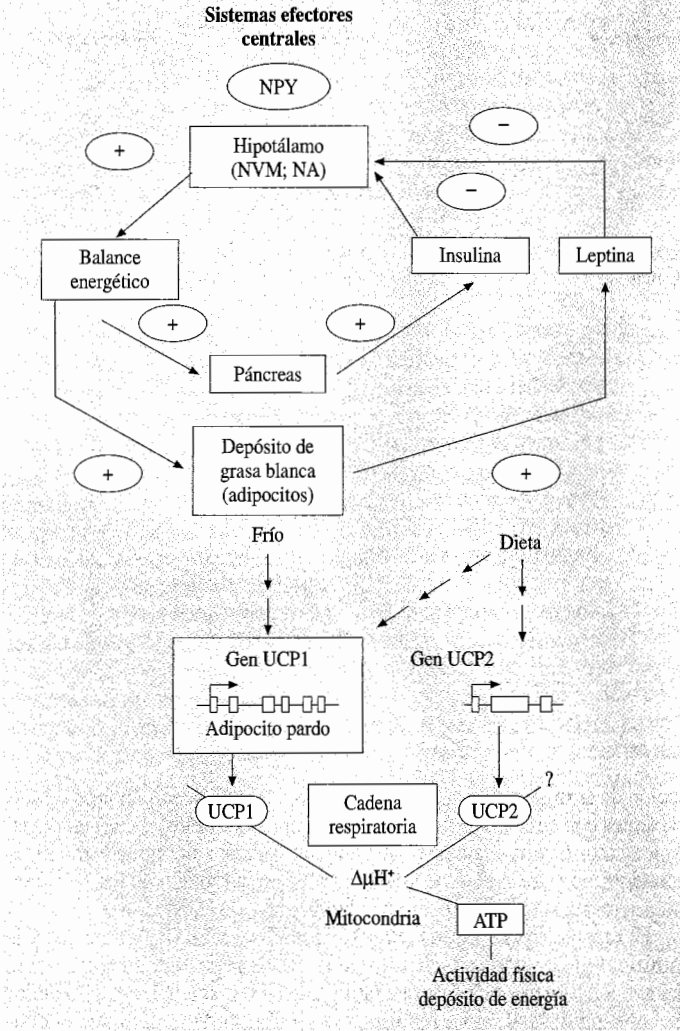
El receptor de la leptina (*Rlep*) se localiza en 1p31 y pertenece a la familia de los receptores de citocinas. Se ha reportado una mutación del gen *Rlep* en tres niños de una familia de origen argelino con alto índice de consanguinidad, cuyo fenotipo era similar al de la deficiencia congénita de leptina.

La *POMC* es un polipéptido producido en el núcleo arqueado del hipotálamo y es precursor de dos subunidades proteicas de menor tamaño: la hormona corticotropa (*ACTH*) y la lipotropina β. Su gen se ha localizado en 2p23.3 y se han comunicado siete pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para sus mutaciones, que presentan la peculiaridad de debutar con crisis neonatales adrenales debidas a la deficiencia de *ACTH*.

El receptor número 4 de la melanocortina (*MC4R*) se localiza en el cerebro y su ligando activador es la α-MSH que genera un estímulo anorexígeno, mientras que el AGRP lo inhibe, siendo por tanto orexígeno. *MC4R* se localiza en 18q22 y sus mutaciones son las más frecuentes en el grupo de obesidades monogénicas. Se estima que la prevalencia en población adulta se sitúa entre 0,5 y 1%.

En el año 1999 fue purificado en el estómago de rata un secretagogo de 28 aminoácidos, denominado *ghrelina* que estimula el apetito, además de inducir la secreción de GH. Sus interacciones con las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arqueado apoyan la hipótesis de que sean la diana para su acción en el hipotálamo. En humanos la mayor parte circulante de este péptido procede de la síntesis en las células X de la mucosa oxíntica del estómago. Actúa a nivel central promoviendo el acúmulo calórico en forma de grasa y ejerce acción sobre los adipocitos activando su diferenciación y proliferación y previniendo la apoptosis. En definitiva, parece que su función sea la de favorecer un estado de balance energético positivo ante momentos de ingesta insuficiente. Recientemente se ha aislado del estómago de rata una nueva hormona, denominada *obestatina*, que deriva de la misma prohormona de la ghrelina, pero que actúa como ligando de un receptor hipotalámico distinto. Este nuevo péptido, codificado por el mismo gen de la ghrelina, tiene una acción opuesta a ésta, ya que suprime en la rata el apetito, disminuye la contractilidad yeyunal y la ganancia de peso.

También han sido identificadas otras proteínas en el adipocito, como adiponectina, resistina ASP y PAI-1 que pueden tener responsabilidad en



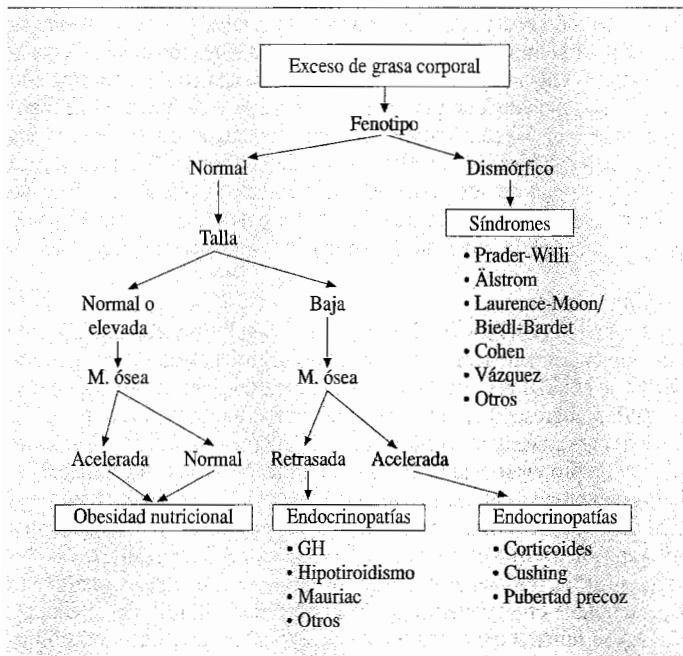


Figura 11.13.6. Algoritmo diagnóstico de la obesidad.

CLÍNICA

Anamnesis

Interesa conocer el peso y la longitud en el momento del nacimiento, aunque no suele diferir del observado en niños no obesos. No obstante, se ha destacado en otros estudios el efecto a largo plazo sobre obesidad y diabetes tipo 2 de niños que sufrieron retraso de crecimiento intrauterino (hipótesis de Barker). Otros aspectos a recordar son el tipo de lactancia y el calendario de la diversificación dietética del lactante. Algunos estudios refieren el probable papel protector de obesidad de la lactancia materna, si se prolonga al menos 4-6 meses. El desarrollo psicomotor, historia de traumatismos o de intervenciones quirúrgicas que obligan a largos períodos de inactividad, así como una detallada encuesta dietética y encuestas de actividad física, no deben olvidarse en la anamnesis. También se anotarán cuidadosamente el peso y talla de los progenitores y hermanos. El árbol genealógico puede ser importante en los casos de obesidad monogénica; en cualquier caso se buscarán antecedentes familiares de diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y gota. Finalmente, las relaciones escolares con compañeros y profesores pueden contribuir a valorar la probable existencia de factores psicológicos obesogénicos.

Exploración clínica

El obeso simple o nutricional es un niño/niña generalmente de talla normal o superior al percentil 50 y con maduración ósea normal o acelerada, mientras que los niños afectos de obesidades de origen endógeno suelen presentar tallas inferiores al percentil 5 y maduración ósea retrasada.

La adiposidad es generalizada, con predominio troncular en un tercio de los casos; ello favorece la aparición de una pseudoginecomastia (depósito aumentado de grasa) y el enterramiento en la grasa suprapúbica del varón de los genitales externos. Frecuentemente se observan estrías cutáneas de color rosado o blanco localizadas en abdomen tórax y caderas, que en casos exagerados puede plantear el diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing. En otros casos, sobretudo en niñas, el depósito graso se localiza en caderas (tipo pera). Algunas niñas obesas suelen mostrar una pubertad retrasada, probablemente secundaria a las tasas plasmáticas elevadas de leptina.

En resumen, la exploración de un niño obeso puede ser muy simple; en la mayoría de los casos la antropometría nutricional y el control de la maduración ósea serán suficientes, como demuestra el algoritmo de la Figura 11.13.6.

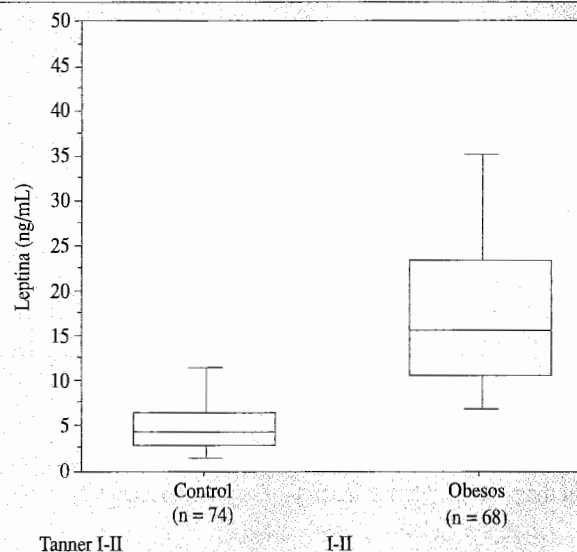


Figura 11.13.7. Leptinemia en niños con obesidad.

COMPLICACIONES

En la Figura 11.13.1 y en el Cuadro 11.13.1 se han adelantado las numerosas complicaciones que se asocian a la obesidad. Unas son de tipo clínico y otras de tipo metabólico. Datos propios demuestran la importancia de las complicaciones cardiovasculares, especialmente de las grandes obesidades, desde la edad pediátrica. El EKG y el estudio del ECG deben incorporarse a la monitorización de estos pacientes, vigilando el tamaño de la masa del ventrículo izquierdo y el intervalo QT. También en obesidades mórbidas son frecuentes las *apneas durante el sueño*.

La mayoría de las anomalías metabólicas referidas, así como las hormonales, son secundarias a la obesidad, siendo reversibles con la pérdida de peso. La denominada *tolerancia grasa*, definida como la respuesta de los triglicéridos plasmáticos a una sobrecarga oral de grasa, puede ser un marcador interesante de riesgo aterogénico. Datos propios demuestran que la lipemia postprandial alcanza tasas más elevadas en niños con valores más bajos de HDL-colesterol que en controles con valores normales.

Las tasas de leptina plasmática están estrechamente correlacionadas con el IMC. La Figura 11.13.7 demuestra la diferencia de los valores de leptina plasmática en niños obesos comparados con controles no obesos.

La obesidad infantil predispone a resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, dislipidemia, esteatosis hepática/esteatohepatitis, hipertensión arterial y otras complicaciones metabólicas. En el momento actual es objeto de especial atención el *síndrome metabólico* o síndrome X. Reaven describió el síndrome X en el adulto para definir una compleja situación que asociaba obesidad central, hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y propensión a la enfermedad coronaria y al infarto. Actualmente se prefiere hablar de *síndrome de resistencia a la insulina*. Las claves más importantes de este síndrome en edad pediátrica son el excesivo consumo en la dieta de carbohidratos y grasa y pobre en fibra y la ausencia de ejercicio físico. Algunos grupos étnicos que han transitado desde ser una sociedad de subsistencia hasta vivir en un ambiente de "modernización" en breve período de tiempo, han sufrido una epidemia de obesidad y de diabetes tipo 2; el ejemplo paradigmático lo constituyen los indios Pima de Arizona.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de obesidad no presenta dificultades en la práctica clínica. Los datos obtenidos de una correcta anamnesis y de una rigurosa exploración permiten establecer las diferencias entre el grado de obesidad y la presencia de factores de riesgo. Como se ha comentado con anterioridad, en la mayoría de ocasiones basta con determinar el IMC, la talla y la maduración ósea para distinguir entre obesidad nutricional (talla normal o incrementada y maduración ósea normal o acelerada) y obesidad

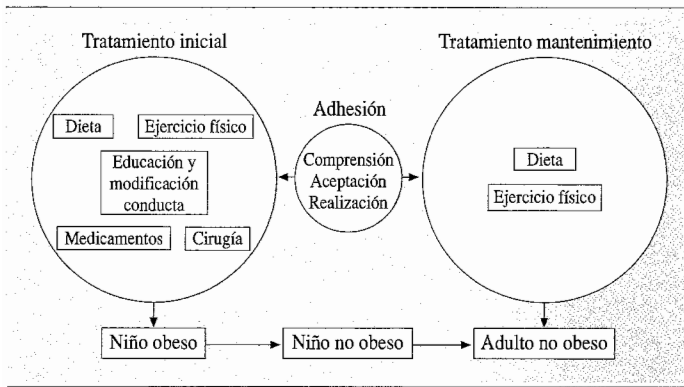


Figura 11.13.8. Enfoque general en el tratamiento de la obesidad.

des dismórficas o endocrinas. La Figura 11.13.6 simplifica en un algoritmo el diagnóstico diferencial de las distintas obesidades

PREVENCIÓN

La prevención del sobrepeso y de la obesidad infantil son objetivos fundamentales de cualquier programa de salud. Durante la infancia debe considerarse una prioridad, dado el comprobado riesgo de su perpetuación en la vida adulta, cuando precisamente son más graves sus comorbilidades. Esta prevención debe instaurarse desde el comienzo de la vida con lactancia al seno materno y diversificación dietética no antes de los 4 meses de edad (véanse caps. 11.4, 11.5 y 11.6).

Recientemente la Agencia Española de Seguridad Alimentaria ha elaborado la Estrategia NAOS, cuya publicación aborda las acciones a desarrollar dentro del ámbito familiar y comunitario para conseguir una nutrición saludable de la infancia y adolescencia, que consigan invertir la tendencia ascendente de la prevalencia de obesidad. Estas acciones también se dirigen al plano escolar y al contexto empresarial, sin olvidar la vertiente sanitaria. La publicación analiza los hábitos alimentarios de los niños y ofrece sugerencias en cuanto a menús (plan semanal de comidas para el escolar) y estilo de vida.

Todo programa de salud se basa en *reducir la ingesta energética* del niño en términos prudentes y equilibrados y en establecer una *actividad física adecuada*.

TRATAMIENTO

Dado que la obesidad es un factor de riesgo para numerosas complicaciones médicas, problemas psicosociales y elevada mortalidad en la vida adulta, las estrategias terapéuticas deben ser *multidisciplinares* e incluirán educación nutricional, intervenciones psicosociales y terapia familiar, cambios en el estilo de vida y programas de actividad física.

El esquema general del tratamiento de la obesidad comprende varias etapas. En el *período inicial* debe conseguirse una pérdida de peso. Su duración dependerá del grado de obesidad y del tipo de dieta y ejercicios

físicos elegidos. A continuación, durante el *período de mantenimiento* se debe aceptar la imposibilidad de un retorno a la situación inicial; la duración de esta etapa está estrechamente relacionada con la comprensión que el niño tenga de la importancia, que para su vida futura, tiene mantener un tipo de alimentación, de acuerdo con sus gustos y necesidades nutricionales. Es básico que el problema de la obesidad sea plenamente comprendido y aceptado para que el tratamiento se pueda llevar a cabo de forma completa y satisfactoria. La *adhesión al tratamiento* es una condición imprescindible en la que la familia debe involucrarse (Fig. 11.13.8).

Período inicial

Regímenes dietéticos (dietas). Sigue siendo fundamental recurrir a una dieta con restricción calórica. Los regímenes dietéticos pueden agruparse en: a) dietas en las que manipulando los alimentos quede disminuido el ingreso energético (por ejemplo, dilución de los alimentos); b) dietas para aumentar la pérdida calórica del organismo, como el aumento relativo de proteínas o la inclusión de triglicéridos de cadena media; c) dietas conteniendo alimentos de poca absorción intestinal, como es el caso de la utilización de ciertos ésteres de poliglicerol o de alimentos ricos en fibra; y d) dietas que aumentan la excreción de calorías, como pueden ser los regímenes cetogénicos. Ninguna de ellas es totalmente recomendable en el tratamiento de la obesidad infantil. En el Cuadro 11.13.5 se ilustran ejemplos de dietas recomendadas. Las dietas hipocalóricas balanceadas son las más utilizadas, aportando una ingesta calórica de 1.000-1.200 kcal/día. Desde un punto de vista práctico es útil recomendar una dieta rigurosa el primer mes de tratamiento para pasar a partir de la 5ª semana a una dieta menos restrictiva.

Actividad física. Se admite que el menor gasto de energía de un organismo está estrechamente relacionado con el desarrollo de la obesidad infantil. Algunos estudios apoyan la idea de que los niños obesos son menos activos que los no obesos. El ejercicio físico es una parte importante del tratamiento del niño obeso, ya que, además de contribuir a la pérdida de peso, aumenta la capacidad funcional del organismo infantil. Se recomienda que este programa sea mantenido de forma regular y unido al tratamiento dietético.

Período de mantenimiento

Alcanzado el peso fijado al inicio del tratamiento, es el momento de establecer una alimentación prolongada, de acuerdo con las necesidades energéticas que aseguren un normal crecimiento y desarrollo y que sea del gusto de cada niño. Una dieta de fácil utilización es la denominada *dieta "semáforo"*. Se basa en la distribución de los alimentos en tres grupos: *verde*, que tienen vía libre en la dieta (verduras, hortalizas, tomates, pimientos, frutos frescos y agua natural); *ámbar*, alimentos que deben ser controlados (cereales, legumbre, patatas, frutos secos, aceite vegetal, lácteos, huevos –2 por semana–, pescados, carnes magras, frutas no azucaradas); y *rojo*, que sólo deberán recomendarse con carácter extraordinario (dulces, fritos, nata, mantequilla, quesos grasos).

Adhesión al tratamiento

Ninguna estrategia terapéutica tendrá éxito, a largo plazo, si el niño obeso no cumple las instrucciones recomendadas. Para que esto ocurra,

Cuadro 11.13.5. Dietas hipocalóricas para niños y adolescentes obesos

Características	Indicación	Monitorización	
Dieta deficitaria balanceada en calorías	Disminución a un tercio de los ingresos habituales, disminución del contenido en grasas (leche semidescremada), eliminación en la comida del mediodía de las carnes, mantequillas, salsas y fritos	Todos los niños y adolescentes con obesidad ligera o moderada	Peso bisemanal
Ayuno modificado con proteínas de ahorro	700-1.000 kcal/día, 1,5 g de prot/kg/peso ideal/día de carne, huevos o quesos. <i>Ad libitum</i> , ensalada y salsas de bajas calorías. Suplementos diarios: Ca, 800 mg/día; CIK, 25 mEq/multivitaminas y minerales	Obesidad acentuada o con complicaciones mórbidas. Necesitan monitorización	Cetonurias dos veces al día. Peso semanal: dos primeras semanas después, bisemanal. Mensualmente, electrolitos, Ca, P, Mg, C3, transferrina, albúmina
Proteínas más hidratos de carbono	Las mismas que en el grupo anterior, más de 1 g de hidratos de carbono por kg de peso ideal por día	Las mismas que en el grupo anterior. Terapéutica dietética prolongada (> 1 mes)	Peso bisemanal. Monitorización mensual semejante al grupo anterior

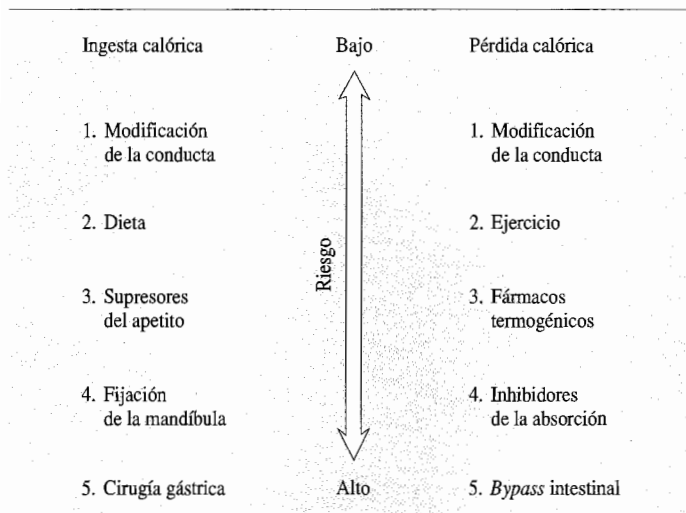


Figura 11.13.9. Factores de riesgo de los procedimientos terapéuticos.

es fundamental su adhesión al tratamiento, así como la plena colaboración de su familia.

Tratamiento quirúrgico

La *cirugía bariátrica* es una indicación de las obesidades mórbidas del adulto, cuando han fracasado las medidas clásicas de tratamiento. En la infancia es un procedimiento excepcional. Consiste en restringir la capacidad gástrica (*intervenciones restrictivas*) y/o acelerar la motilidad intestinal (*intervenciones malabsortivas*), con lo que se pretende conseguir una menor ingesta y una importante disminución de la absorción intestinal. Las indicaciones de la cirugía bariátrica son: pacientes de edad superior a los 18 años, IMC superior a 35, fracasos terapéuticos previos y obesidad grave de más de 5 años de evolución.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento con fármacos dirigido hacia una reducción del peso puede dividirse en tres objetivos: 1. Fármacos que interfieran la regulación apetito/saciedad a nivel del SNC; 2. Medicamentos que incrementen el gasto energético o que directamente estimulen la utilización de la grasa; 3. Fármacos que inhiban a nivel intestinal la captación de energía.

Dentro del primer grupo se han utilizado *leptina*, *ghrelina* y *sibutramina*. La primera es altamente eficaz sólo en los raros casos de deficiencia congénita de leptina. La sibutramina tiene, también, algún efecto en aumentar el gasto energético. *Orlistat* es una sustancia que reduce la captación intestinal de grasa.

El tratamiento farmacológico de la obesidad nutricional en niños precisa de ulteriores desarrollos y debe supeditarse a consideraciones éticas. El dramático aumento de la prevalencia de la obesidad en los países industrializados obedece a factores ambientales que son los que deben modi-

ficarse. Los procedimientos terapéuticos no están exentos de riesgos como se recoge en la Figura 11.13.9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Artz E, Hagg A, Freemark M. Hormonal and Metabolic Consequences of Childhood Obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 643-58.
- Bueno M. Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro. *An Pediatr* 2004; S60: 26-9.
- Bueno M. Obesidad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 635-42 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Bueno M. Obesidad. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 317-22.
- Bueno M, Bueno O, Sarria A. Obesidad infantil. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-González JM. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 343-54.
- Bueno M, Bueno G, Bueno O. El síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. En: Una vida dedicada a la Universidad. Homenaje al profesor V. Calatayud. Zaragoza: Prensas Universitarias, 2005. p. 171-80.
- Caballero B. A nutrition paradox-underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005; 352: 1514-6.
- Csábi G, Török, Jeges S et al. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-4.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-26.
- Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC et al. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 220-6.
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. En: Hamilton-Shield JP, Sabin M. Childhood Obesity. *Best Practice and Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 359-74.
- Lechuga AM, Chowen JA, Argente J. Función de la proteína ghrelina en la regulación de la proliferación celular. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 403-13.
- Martos GA, Argente J. Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 99-105.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J et al. Overweight, Obesity and Body Fat Composition in Spanish Adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-6.
- Muñoz-López F. Is there a parallel relation between the increased incidence of obesity and asthma? *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 1-2.
- Nogueiras R, Tschöp M. Separation of Conjoined Hormones Yields Appetite Rivals. *Science* 2005; 310: 985-6.
- Serra L, Aranceta J. Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid (1998-2000). Barcelona: Masson, 2001.
- Tauber M, Jouret B. Role of Environmental Factors in Childhood Obesity. En: Kiess W, Marcus C, Wabitsch M. Obesity in Childhood and Adolescence. *Pediatr Adolesc Med*. Basel: Karger, 2004; 9: 91-102.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167-75.
- Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Practice and Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405-19.
- Zhang JV, Ren P-G, Avsian-Kretschmer O et al. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science* 2005; 310: 996-9.

12.1 Metabolismo hidrosalino. Hiponatremias. Hipernatremias

M. García-Fuentes, D. González-Lamuño,
J. Rodríguez-Soriano

Las alteraciones de la natremia, por exceso o por defecto, constituyen un diagnóstico relativamente frecuente en el niño hospitalizado cuya importancia en el contexto general de las alteraciones del metabolismo hidrosalino se ha ido incrementando en las últimas décadas a la vez que ha disminuido la frecuencia de otras alteraciones, antaño muy prevalentes, como fueron las deshidrataciones graves. Siendo el sodio un catión ubicado predominantemente en el espacio extracelular (EEC), los cambios en su concentración provocan desplazamientos del agua con la finalidad de mantener el equilibrio osmolar con el espacio intracelular (EIC). Dependiendo del sentido en que se altere la natremia, se producirá edema o deshidratación celular lo cual, a nivel del cerebro, puede llegar a provocar cuadros de encefalopatía con secuelas permanentes. En la patogenia de las alteraciones de la natremia existe fundamentalmente una alteración en el manejo y contenido del agua en el organismo, que puede ocurrir como consecuencia de diversas causas. Un factor patogénico que se añade con frecuencia y suele ser determinante es la administración parenteral de soluciones hidrosalinas, cuyo volumen o composición resulta inadecuada para la situación fisiopatológica del paciente. Un conocimiento de las causas y una comprensión fisiopatológica de su desarrollo resultan fundamentales para la prevención de las alteraciones de la natremia, evitando el posible iatrogenismo de las perfusiones parenterales y, en todo caso, haciendo posible un tratamiento precoz y adecuado que evite la aparición de secuelas.

MANTENIMIENTO DEL EQUILIBRIO HIDROSALINO

Contenido, distribución y balance corporal del agua

El nivel de natremia refleja fundamentalmente el volumen de agua corporal, por lo que resulta necesario que estudiemos inicialmente los aspectos fisiológicos de este elemento de distribución ubicua en todo el organismo. En el RN a término el agua representa el 80% del peso corporal, siendo mayor este porcentaje en el pretérmino. A partir del nacimiento va disminuyendo el porcentaje de peso corporal que corresponde al agua y en la adolescencia es semejante al del adulto: aproximadamente un 60%. La característica de semipermeabilidad de la membrana celular, que permite el paso libre de agua pero no de solutos, determina la separación entre el EEC y el EIC. Existen importantes diferencias en la composición de ambos espacios, siendo de destacar la elevada concentración de Na en el EEC con respecto a la concentración existente en el EIC. Los porcentajes relativos de los volúmenes del EEC y del EIC se modifican con el tiempo. Al nacimiento el cociente EEC/EIC es superior a la unidad, disminuyendo progresivamente esta relación con la edad, de tal forma que en el adolescente el EEC representa un 20% y el EIC un 40% del peso total del organismo. Este notable incremento del EIC se debe a que la masa celular y, sobre todo, la masa muscular, aumenta de forma considerable desde el nacimiento hasta la edad adulta.

El agua vehiculiza las excretas a través de las heces y la orina, eliminando el calor generado por la actividad metabólica mediante su evaporación por la piel y los alvéolos pulmonares. Si bien una pequeña cantidad de agua es generada por el proceso oxidativo de los nutrientes, la mayor parte de estas pérdidas deben ser reemplazadas mediante la ingesta o la infusión intravenosa. Las *necesidades de agua* están en función de las calorías metabolizadas que, a su vez, dependen del peso y actividad. En las condiciones de reposo que suelen guardar los niños hospitalizados puede estimarse que el consumo calórico diario es el siguiente:

- Hasta 10 kg de peso = peso (kg) x 100 kcal
- Más de 10 kg de peso = 1.000 kcal + (peso en kg que excede 10 kg) x 50 kcal

Una parte importante de las *pérdidas* se realiza a través de la piel y de los pulmones (pérdidas insensibles), estimándose dichas pérdidas, en condiciones normales de humedad y temperatura, en 45 mL/100 kcal metabolizadas. Proporcionalmente los RN tienen una mayor superficie corporal por lo que las pérdidas insensibles por calorías metabolizadas son superiores en los neonatos que en edades posteriores, incrementándose también como consecuencia del calor radiante y la fototerapia. La hiperventilación puede triplicar las pérdidas de agua a través de los pulmones, pasando de 15 a 45 mL/100 kcal. El calor ambiental y la fiebre incrementan las pérdidas de agua a través del sudor, aproximadamente un 12% por cada grado de temperatura por encima de la normalidad.

En ausencia de diarrea son eliminados por las heces tan sólo unos 5 mL/100 kcal metabolizados. La carga renal de solutos es eliminada por la orina en un volumen de agua que puede variar dentro de un amplio margen dependiendo de las necesidades del organismo. La diuresis, junto a la ingesta de agua, son los factores fundamentales en la regulación del *pool* hidrosalino, consiguiendo que la natremia y la osmolaridad plasmática permanezcan estables (entre 135 y 145 mEq/L de Na y entre 285 y 295 mOsm/kg). Los osmorreceptores hipotalámicos son capaces de detectar pequeñas variaciones de dicha osmolaridad plasmática, emitiendo señales que modulan la sensación de sed y la secreción de hormona antidiurética (ADH). Cuando la osmolaridad plasmática es inferior a 285 mOsm/kg, la concentración de ADH en plasma es mínima y la dilución de la orina máxima, pudiendo llegar a 40-50 mOsm/kg. A medida que la osmolaridad plasmática se incrementa aumenta la secreción de ADH, lo cual permite que la orina se concentre al máximo. Adicionalmente la sensación de sed que aparece en las situaciones de hiperosmolaridad determina un incremento de la ingesta de agua que restablece la normalidad de la osmolaridad plasmática, frenándose la secreción de ADH. El defecto en la capacidad de concentración urinaria en los primeros meses de vida incrementa el riesgo de que se produzcan alteraciones en el mantenimiento del *pool* hidrosalino.

Contenido, distribución y balance corporal del sodio

Si bien el nivel de natremia depende fundamentalmente de la retención de agua, modificaciones en el balance corporal del sodio pueden influir en dicho nivel por lo que conviene hacer una breve introducción fisiológica al respecto. La enzima Na-K ATPasa de la membrana celular es responsable de mantener la marcada diferencia en la concentración de Na que existe entre el EEC (135-145 mEq/L) y el EIC (10 mEq/L). El sodio, presente en todos los líquidos orgánicos, varía su concentración desde niveles comparables a los del plasma, como ocurre en el LCR, hasta cifras mucho menores, como las que existen en la saliva y en el sudor, donde en circunstancias normales no sobrepasa los 40 mEq/L.

El contenido corporal del sodio es finamente regulado mediante los mecanismos de reabsorción tubular del Na filtrado en el glomérulo renal. En condiciones normales de funcionalismo renal y aporte adecuado de sodio, el túbulo reabsorbe más del 99% del Na filtrado (véase cap. 12.22). Modificaciones de dicha reabsorción responden a cambios de volumen del EEC, que son detectados por receptores de volumen localizados en

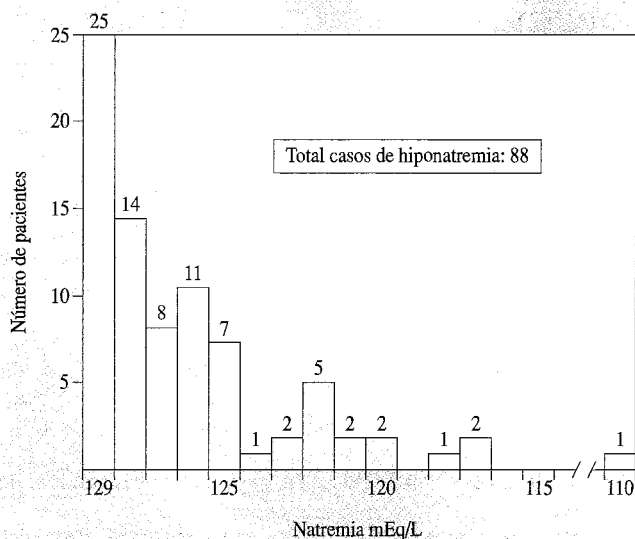


Figura 12.1.1. Cifras de natremia en pacientes con hiponatremia.

el árbol vascular, siendo los más importantes los localizados en la aurícula izquierda. Cambios del volumen del EEC captados por estos receptores son transmitidos al riñón, que responde de forma inmediata modificando la excreción de sodio en el sentido que convenga para mantener la normalidad de dicho volumen.

En situaciones de contracción de volumen del EEC, el fundamental sistema efector de respuesta es el eje renina-angiotensina-aldosterona, del cual la aldosterona constituye la principal hormona para estimular la reabsorción tubular de sodio. La angiotensina II tiene una capacidad vasoconstrictora que también poseen sustancias de acción autocrina o paracrina, como endotelinas o adenosinas. Además actúa sobre centros hipotalámicos que regulan la secreción de ADH, la sensación de sed y el apetito por la sal. El aumento paradójico de prostaglandinas en situaciones de contracción del EEC podría representar un mecanismo defensivo para evitar una vasoconstricción glomerular excesiva que afectaría de forma indeseable al filtrado glomerular. Una contracción excesiva del volumen del EEC, como ocurre en las deshidrataciones, estimula la secreción de ADH y, consecuentemente, la reabsorción de agua, lo cual puede determinar la disminución de la natremia. En las situaciones de expansión del EEC se inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona, estimulándose la síntesis de péptidos vasodilatadores y natriuréticos. Entre ellos es particularmente importante el péptido auricular natriurético, que posee una acción inhibitoria directa sobre la síntesis de renina y aldosterona y en los centros hipotalámicos que regulan la secreción de ADH, la sed y el apetito por la sal.

El RN y lactante sano, si bien pueden adaptarse a una ingesta de sodio muy baja, presentan una marcada limitación para excretar una sobrecarga de este catión. La tendencia fisiológica a una mayor reabsorción de sodio por el RN a término no existe en el pretérmino con edad gestacional inferior a 35 semanas.

Los requerimientos basales de sodio dependen de las pérdidas obligadas por heces y sudor. La excreción urinaria se adapta a la ingesta, pudiendo ser excretadas cantidades importantes de sodio si la ingesta es elevada y siendo posible anular casi por completo la excreción de Na a través de la orina en el caso de que la ingesta sea muy baja. Los requerimientos basales de sodio quedan cubiertos con un aporte de 2-3 mEq/100 kcal, con lo cual se compensan las pérdidas y se aporta el sodio necesario para el crecimiento normal.

HIPONATREMIA

Teniendo en cuenta que la cifra normal de Na en plasma está comprendida entre 135 y 145 mEq/L, podría considerarse que existe hiponatremia cuando la cifra de sodio es inferior a 135 mEq/L. Con esta definición ha sido referida una frecuencia de hiponatremia en niños

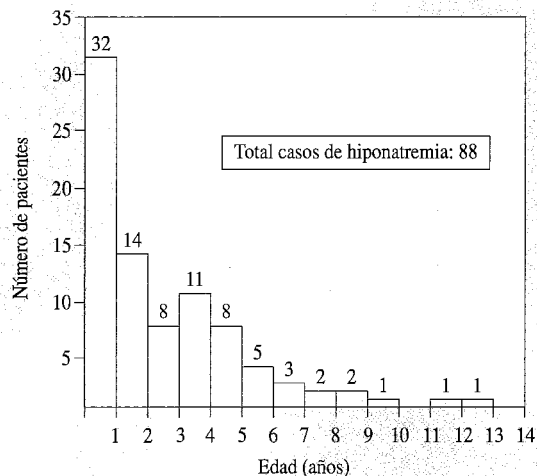


Figura 12.1.2. Frecuencia de hiponatremia según la edad.

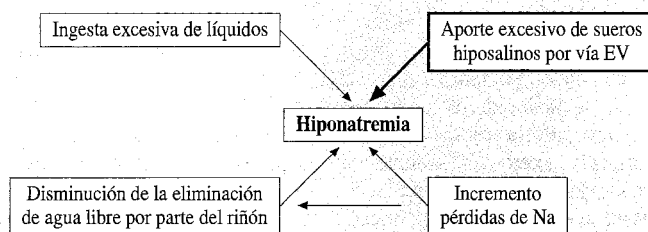
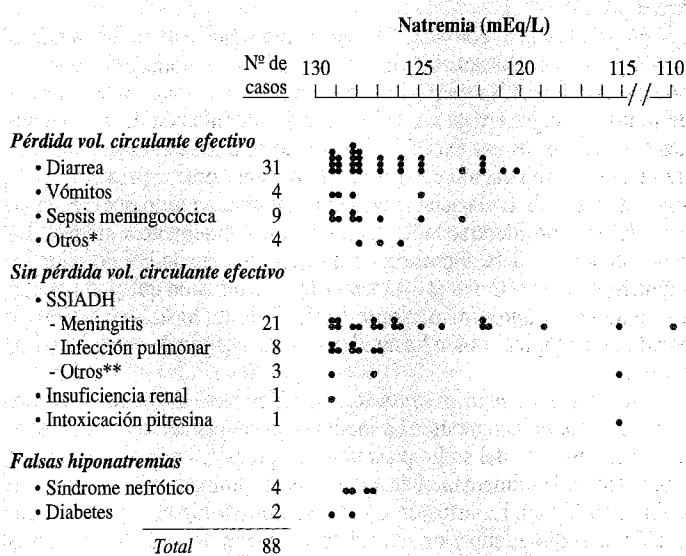


Figura 12.1.3. Mecanismos patogénicos de la hiponatremia.

hospitalizados del 3%. No obstante, teniendo en cuenta la falta de significación clínica de las hiponatremias leves comprendidas entre 130-135 mEq/L, puede considerarse que existe hiponatremia cuando la cifra de sodio es inferior a 130 mEq/L. Con este criterio, en el Servicio de Pediatría de los autores, de un total de 6.269 ingresos (que no incluían a neonatos ni pacientes quirúrgicos) acaecidos durante un período de ocho años, se constataron 88 casos de hiponatremia, lo que representa el 1,4% del total de ingresos. La mayoría estaban comprendidas entre 125 y 129 mEq/L (Fig. 12.1.1) y más de la tercera parte de pacientes eran lactantes (Fig. 12.1.2). Es interesante señalar que en los últimos años se ha reducido a la mitad la frecuencia de los casos de hiponatremia, lo cual probablemente esté en relación con las recomendaciones relativas a la administración de sueros intravenosos en pacientes con riesgo de desarrollar esta alteración.

Patogenia

El desarrollo de una hiponatremia se debe fundamentalmente a la existencia de un balance positivo de agua. En condiciones normales resulta muy difícil disminuir la natremia como consecuencia de una ingesta exagerada de agua ya que, fuera de los primeros meses de vida, un individuo con una función renal normal es capaz de excretar al día unos 15 litros de agua libre de solutos por 1,73 m². Se requiere, por lo tanto, que exista una dificultad en la capacidad renal de eliminar agua libre debido a la concurrencia de alguno de los factores que se analizan a continuación. La pérdida de sodio es menos importante que la existencia de un balance positivo de agua en el mecanismo patogénico de la hiponatremia, la cual suele ser menos grave. Si la pérdida de sodio condiciona una depleción del volumen circulante efectivo, se estimula el mecanismo no osmolar de secreción de ADH, con lo cual se incrementa la retención de agua en el túbulo colector y se produce un descenso de la natremia. Un factor adicional de suma importancia es la administración EV de soluciones salinas hipotónicas, pudiendo ser considerados muchos casos como *síndrome de aporte inadecuado de líquidos*. En el esquema de la Figura 12.1.3 se representan los mecanismos patogénicos.



*Mucosidades (1), hipoadosteronismo (1), drenaje externo ventricular (1), insuficiencia cardíaca (1).
 **Astrocitoma (1), hidrocefalia (1), cirrosis (1).

Figura 12.1.4. Causas de hiponatremia (véase también cap. 12.22).

Causas de hiponatremia. Estrategia diagnóstica

La Figura 12.1.4 muestra las causas de hiponatremia en la serie de 88 pacientes referida. Se analizan las causas siguiendo la estrategia diagnóstica que habitualmente se plantea ante lo que suele ser un hallazgo analítico que aparece habitualmente en niños ingresados por diversos cuadros clínicos tratados con soluciones EV. Siguiendo el algoritmo diagnóstico de la Figura 12.1.5, el primer dato a tener en cuenta es si la hiponatremia se corresponde con una osmolaridad baja. En caso contrario (osmolaridad superior a 280 mOsm/kg) puede ser debido a una *hiperglucemia*, o a la *infusión intravenosa de manitol*. Ambos determinan hiperosmolaridad plasmática, que atrae agua proveniente del EIC al EEC, diluyéndose de esta forma el Na plasmático: cada incremento de la glucemia de 100/mg/dL o de 5,6 mol/L por encima de la cifra normal, disminuye la natremia en 1,6 mEq/L. Otra circunstancia a tener en cuenta es si el

paciente presenta *hiperlipidemia* o *hiperproteinemia*. Los métodos de medición indirecta del sodio plasmático requieren diluir previamente las muestras de plasma con un reactivo que incluye, tanto la fase acuosa en la que se encuentra el Na, como las proteínas y los lípidos. Por este motivo, en la hiperlipidemia o hiperproteinemia puede detectarse *pseudohiponatremia*, que se caracteriza por la osmolaridad plasmática normal. Actualmente los procedimientos de medición indirecta del sodio plasmático están siendo sustituidos por métodos de lectura directa mediante electrodos selectivos, obviándose con ello la anterior dificultad.

Una vez confirmada una *hiponatremia verdadera* (hiposmolaridad coincidente con hiponatremia), la determinación de la osmolaridad urinaria permite comprobar si el riñón responde adecuadamente, elaborando orina diluida o no (osmolaridad urinaria < de 100 mOsm/kg), eliminando menos agua de la que debiera (osmolaridad urinaria > de 100 mOsm/kg). En el primer caso, las posibles causas de hiponatremia son situaciones en las que la ingesta de líquidos es muy alta, como ocurre en la *polidipsia psicógena* y en los raros casos de *desajuste del osmorreceptor* en los que no es capaz de percibir la hiposmolaridad plasmática o transmitir la correspondiente señal al centro de la sed. Dentro de este grupo patogénico se ha descrito la *intoxicación hídrica del lactante*, que puede darse en niños menores de seis meses que viven en condiciones de pobreza, a los que se administra leche diluida. En estos casos, el hambre que presentan estos lactantes, como consecuencia de la dieta hipocalórica, determina que beban demasiada agua entre las tomas. El exceso de agua ingerida y la dificultad de generar agua libre que existe durante los primeros meses de vida, son los factores patogénicos determinantes del desarrollo de hiponatremia en estos casos.

Cuando ante una hiponatremia verdadera la osmolaridad urinaria es superior a 100 mOsm/kg, significa que el riñón no elabora una orina adecuadamente diluida para corregir el descenso de la natremia. Una valoración clínica que incluya el conocimiento de la enfermedad de base, la posible ingestión de ciertos *medicamentos*, antecedentes clínicos próximos (*cirugía, ventilación asistida*), registro detallado del balance de líquidos y variaciones del peso, permitirá orientar el diagnóstico causal. Conviene, no obstante, con el fin de orientar dicho diagnóstico y siguiendo el algoritmo de la Figura 12.1.5, que en aquellos casos de hiponatremia verdadera con orinas no suficientemente diluidas (osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg) se valore la posible disminución del volumen intravascular efectivo. Si existiera dicha disminución, es muy probable que ello sea debido a una pérdida de sodio renal (Na urinario > 25 mEq/L)

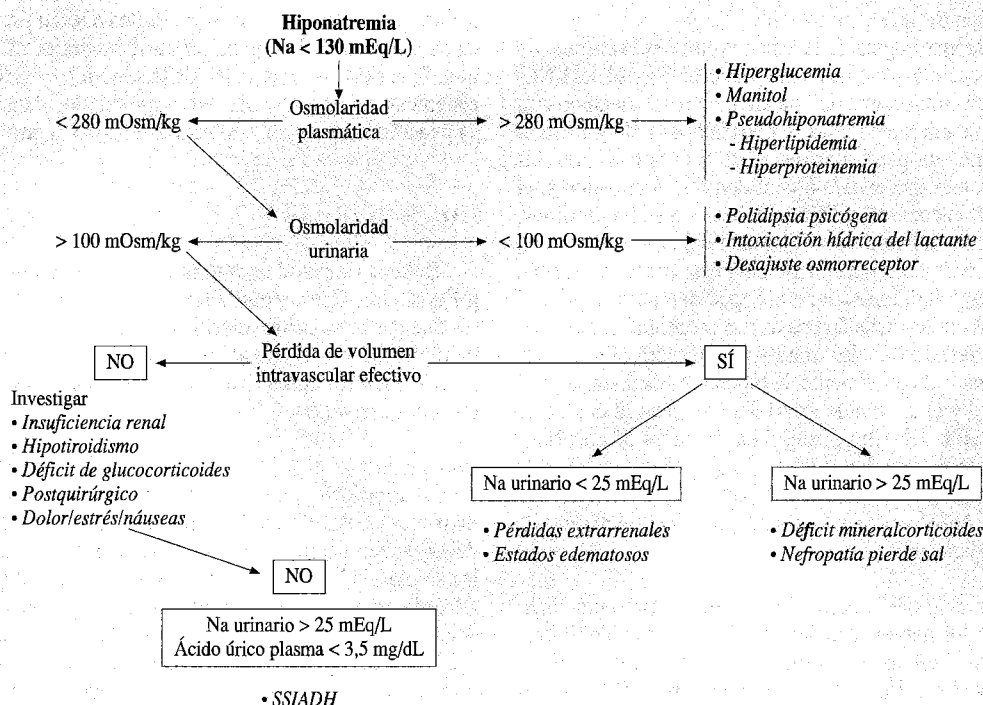


Figura 12.1.5. Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia.

o extrarrenal (Na urinario < 25 mEq/L) como consecuencia de algunas de las enfermedades que se señalan en el citado algoritmo. Si no existiera una pérdida del volumen intravascular efectivo, habría que descartar ciertas enfermedades de base en las que puede desarrollarse hiponatremia (*insuficiencia renal, hipotiroidismo, déficit de glucocorticoides*). Es particularmente importante tener en cuenta la eventualidad de la *hiponatremia posquirúrgica*, condicionada por la concurrencia de una serie de estímulos no osmóticos para la secreción del ADH (dolor, estrés quirúrgico, náuseas). El desconocimiento de estas situaciones puede determinar la infusión EV de sueros hiposalinos de forma innecesaria, que agrava la hiponatremia, habiendo sido descritos casos de fallecimiento de niños por esta causa tras intervenciones rutinarias.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH)

Es una causa frecuente de hiponatremia en niños hospitalizados, caracterizada porque la secreción de la hormona antidiurética se produce en ausencia de estímulo osmótico o hipovolémico. Como se representa en la Figura 12.1.4, en 32 de la serie de 88 niños que presentaron hiponatremia, la causa fue un SSIADH. La mayoría de los casos se producen como consecuencia de alteraciones del SNC y de infecciones broncopulmonares. Las medicaciones, particularmente ciertos quimioterápicos (vincristina, ciclofosfamida), también son causas relativamente frecuentes de SSIADH, así como la ventilación asistida con presión positiva.

Diagnóstico del SSIADH. Debe establecerse por exclusión, descartando que exista una situación de depleción vascular, así como otros cuadros que pueden ser causa de hiponatremia (insuficiencia renal, hipotiroidismo). Los siguientes criterios clínico-analíticos deben aparecer: 1) leve expansión de volumen; 2) concentraciones plasmáticas de creatinina, urea y potasio, normales o ligeramente descendidas; 3) hiponatremia e hipoosmolaridad; 4) hipouricemia. La asociación de hiponatremia con hiperuricemia sugiere la existencia de un volumen contraído y no expandido como existe en el SSIADH; 5) Na urinario superior a 25 mEq/L; 6) Sin corrección de la hiponatremia mediante la administración de sodio en ausencia de restricción de líquidos.

Recientemente se han reportado dos lactantes afectados de un cuadro en todo idéntico a SSIADH, pero con niveles circulantes de ADH indetectables. La causa de este síndrome hereditario es la presencia de mutaciones genéticas implicadas en la activación del receptor V2 de la hormona antidiurética. La consecuencia es una antidiuresis inapropiada con expansión de volumen e hiponatremia secundarias.

Fisiopatología y clínica de la hiponatremia

La consecuencia fisiopatológica de la hiponatremia es la entrada de agua en el interior de las células, lo cual puede provocar, a nivel del SNC, la repercusión clínica más importante de esta alteración del metabolismo hidrosalino al originarse edema cerebral y encefalopatía de gravedad variable. Los niños tienen un particular riesgo de sufrir hiponatremias sintomáticas, desarrollando una encefalopatía con mal pronóstico si el tratamiento no se inicia precozmente. Ello es debido a que, en los niños, la relación entre el tamaño del cerebro y el tamaño del cráneo es mayor, lo cual dificulta la expansión cerebral en caso de que se produzca edema. Además, antes de la pubertad, existe menor capacidad para regular el volumen cerebral como consecuencia de una menor capacidad para expulsar sodio intracelular, lo cual está relacionado con los bajos niveles prepuberales de testosterona. Adicionalmente, la hiponatremia disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el contenido arterial de oxígeno lo cual, a su vez, es un factor agravante del daño cerebral en los casos de encefalopatía debido a que la hipoxemia deteriora la capacidad del cerebro de adaptarse a la hiponatremia. Parece ser que la gravedad de la sintomatología neurológica es consecuencia, no sólo del grado de hiponatremia, sino también de la rapidez con la que ésta se produce.

Clínica. Los pacientes con hiponatremia, en general, presentan náuseas y vómitos, y los niños mayores suelen referir cefaleas y debilidad. A medida que aumenta el edema cerebral aparece un deterioro de la respuesta a estímulos y alteraciones de la conducta. En las formas más avanzadas pueden aparecer convulsiones y signos de enclavamiento cerebral: postura de decorticación, midriasis y paro respiratorio.

Tratamiento

En primer lugar, conviene señalar la importancia de tomar *medidas preventivas* en circunstancias clínicas (cirugía, meningitis, infección respiratoria) que predisponen a la hiponatremia, controlando los niveles de sodio en sangre y vigilar que la velocidad de infusión de las soluciones parenterales no sea excesiva. En el caso de que se produzca hiponatremia, la administración de sueros salinos hipertónicos para corregirla sólo está indicada si el paciente presenta síntomas neurológicos, en cuyo caso deberá considerarse la situación como de emergencia médica. En estas situaciones deberá procederse a la administración EV de solución salina hipertónica (Cl Na al 3%) a un ritmo de infusión que permita elevar la natremia aproximadamente 1 mEq/L/hora, hasta que mejore el estado neurológico o bien hasta alcanzar una natremia entre 125-130 mEq/L.

En la *hiponatremia sin síntomas neurológicos* se intentará descender la cifra de sodio lentamente con medidas que dependerán de la patogenia: si el descenso del sodio plasmático se produce en una situación de hipovolemia, la primera medida a tomar es la administración de solución salina fisiológica. La infusión EV del suero fisiológico, cuya concentración de sodio es superior a la existente en el plasma de los pacientes hiponatémicos, condicionará la salida de agua del interior de las células al EEC, corrigiendo el edema cerebral. Por otra parte, la expansión del volumen circulante que se obtiene mediante la infusión salina suprimirá la secreción de ADH (previamente estimulada por la depleción de volumen efectivo), lo cual favorecerá la eliminación de agua libre por parte del riñón.

En *SSIADH con exceso de agua en el organismo* y una limitada capacidad de excreción por parte del riñón, si se administran sueros salinos, se obtiene una elevación temporal de la natremia, pero se produciría, asimismo, una expansión del volumen circulante que provoca una eliminación por el riñón del sodio administrado. Como resultado final de esta medida no se consigue descender la natremia porque, además, la persistente secreción de ADH impide que se elimine agua libre. En estos casos resulta de utilidad *limitar la administración de líquidos a las pérdidas insensibles de agua*, con lo que se obtiene una paulatina elevación del sodio plasmático. La administración adicional de *furosemida* incrementa la excreción de agua y sodio con la consiguiente disminución del volumen circulante efectivo, lo que permite en una segunda fase utilizar los sueros salinos.

En algunos pacientes, varios días después del tratamiento de la hiponatremia se ha observado un grave cuadro de cuadriplejía, parálisis pseudobulbar y coma, debido a una lesión de *desmielinización cerebral* demostrable mediante RM. Estos pacientes suelen presentar las siguientes características: 1) la hiponatremia se ha desarrollado de forma inadvertida; 2) el ritmo de corrección de la natremia ha sido muy rápido; 3) antecedente de un episodio hipóxico agudo coincidente con la hiponatremia; 4) padecimiento de una enfermedad hepática grave.

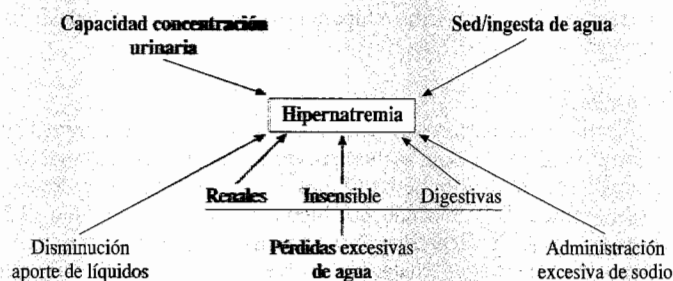
HIPERNATREMIA

Debe ser definida como la concentración de sodio superior a 145 mEq/L. Una hipernatremia leve es relativamente común en los lactantes que padecen gastroenteritis (GEA), sobre todo en los que la ingesta de líquidos está dificultada por vómitos o por inapetencia. Las hipernatremias intensas son menos frecuentes, pero pueden tener graves repercusiones cerebrales.

Patogenia

La capacidad de concentrar la orina y de ingerir líquidos ante un incremento de la osmolaridad plasmática son dos mecanismos muy eficaces del organismo para protegerse de la hipernatremia (Fig. 12.1.6). Cuando la osmolaridad plasmática supera los 285 mOsm/kg, comienza a liberarse ADH lo cual permite la reabsorción de agua en el túbulo contorneado distal y túbulo colector, concentrando la orina hasta cifras cercanas a los 1.200 mOsm/kg. Cuando los mecanismos protectores no pueden actuar o lo hacen de forma insuficiente, la concurrencia de uno o varios factores, que se analizan a continuación, determinará la aparición de hipernatremia (véase cap. 12.22).

MECANISMOS PROTECTORES



FACTORES FAVORECEDORES

Figura 12.1.6. Factores patogénicos de la hipernatremia.

Etiología

Son muy diversas las causas de hipernatremia (Cuadro 12.1.1). Varias de ellas actúan provocando un *déficit de agua* por aumento de las pérdidas o por disminución de la ingesta. Los RN están particularmente expuestos por su incapacidad a acceder libremente a la ingesta de agua. Adicionalmente, la mayor superficie corporal en relación a su peso les hace perder una mayor cantidad de agua a través del sudor, pérdida que se acrecienta bajo el efecto de una lámpara de calor radiante o si son sometidos a fototerapia por hiperbilirubinemia. Por otra parte, en el período neonatal es menor la capacidad de concentración renal y de ahorro de agua.

Estos condicionantes del RN se mantienen durante los primeros meses de vida en los que la hipernatremia es frecuente como consecuencia del padecimiento de GEA. El líquido contenido en las heces diarreicas contiene menos sodio que el plasma (35-65 mEq/L), por lo que, si el lactante no recibe líquidos hipotónicos o los vomita, acabará desarrollando una deshidratación hipernatémica. Menos frecuente, pero particularmente importantes porque suelen producir complicaciones vasculares graves, son las hipernatremias por amamantamiento ineficaz. Suelen ocurrir en madres primerizas con un buen nivel de educación y particularmente motivadas para mantener la lactancia, las cuales no reconocen la desnutrición progresiva que está sufriendo su hijo. Insuficiente aporte de líquidos o preparación incorrecta de los biberones puede darse como consecuencia de negligencia o de malos tratos.

Déficit de agua puede producirse también como consecuencia de *pérdidas excesivas por orina* cuando la ingesta es deficiente para contrarrestar esta pérdida. Este es el caso de la diabetes insípida en la que, bien por ausencia de ADH (forma central) o por falta de respuesta renal al ADH (forma nefrogénica), no es posible concentrar la orina a pesar de que exista un incremento de la osmolaridad plasmática. En la diabetes insípida nefrogénica, bien en su forma ligada al cromosoma X por ausencia del receptor de ADH o en la forma AR secundaria a la ausencia de la aquaporin-2 (canal para la retención del agua del túbulo colector), la hipernatremia se manifiesta típicamente después de un intervalo libre de varios meses. Suele debutar coincidiendo con un cuadro intercurrente, en el que los vómitos dificultan la ingesta de líquidos, gracias a la cual hasta ese momento habían sido capaces de compensar las pérdidas excesivas a través de la orina. Las pautas convencionales de rehidratación no son capaces de corregir la hipernatremia, constatándose adicionalmente que, a pesar de persistir el cuadro de deshidratación, la diuresis es abundante y la orina presenta una osmolaridad baja (véase cap. 14.1).

Otras formas de pérdidas de agua excesivas por la orina que pueden llegar a provocar hipernatremia son las situaciones secundarias a *diuresis osmótica*, como la infusión de manitol o la glucosuria en los casos de diabetes mellitus. Como quiera que en la diuresis osmótica la concentración de sodio en la orina es muy inferior a la de la sangre, en el caso de que la ingesta de agua no sea adecuada aparecerá hipernatremia. Ciertas displasias renales y algunos casos de uropatías obstructivas pueden presentar alteraciones tubulares que condicionan poliuria con pérdida de agua superior a la de sodio. En la fase poliúrica que ocurre en la recuperación de la necrosis tubular y en la diuresis masiva tras la desobstrucción urinaria, puede también producirse hipernatremia.

Cuadro 12.1.1. Causas de hipernatremia

Déficit de agua

- Aumento de pérdida insensible
 - Neonatos
 - Lámparas de calor radiante, fototerapia
- Pérdidas renales excesivas
 - Diabetes insípida central
 - Diabetes insípida nefrogénica
- Aporte insuficiente
 - Lactancia materna ineficaz
 - Malos tratos
 - Adipsia

Déficit de agua y sodio

- Pérdidas gastrointestinales
 - Diarrea
 - Vómitos
- Pérdidas cutáneas
 - Hipersudoración
 - Quemaduras
- Pérdidas renales
 - Diuresis osmótica (diabetes, manitol)
 - Necrosis tubular (fase poliúrica)
 - Poliuria postdesobstrucción

Exceso de sodio

- Ingesta de agua de mar
- Infusión intravenosa de bicarbonato 1 M o Cl Na (3%)
- Error en la preparación de la fórmula láctea
- Malos tratos
- Hiperaldosteronismo

El *exceso de aporte de sodio* puede ser causa de hipernatremia cuando es particularmente elevado (por ejemplo, en los casos de ingesta de agua de mar), o cuando al exceso de ingesta de sodio se añade la falta de otros mecanismos de protección, como ocurre en el lactante pequeño por defecto de la concentración urinaria y la incapacidad para tomar agua. Estas circunstancias confluyen en los casos de deshidratación hipernatémica observados en la década de los 1960. En aquella época las fórmulas lácteas para lactantes tenían un elevado contenido de proteínas y de sales, no siendo infrecuente el error de añadir más leche en polvo de la debida en la preparación de los biberones, de modo que un cuadro intercurrente de fiebre, temperatura ambiental elevada o de GEA, alteraba el precario balance acuoso de estos lactantes al reducir la cantidad de agua disponible para manejar la carga renal de solutos derivada de la alimentación. Estos cuadros prácticamente han desaparecido con el uso de las fórmulas de bajo contenido proteico y de sodio.

La hipernatremia, aunque con menos frecuencia que la hiponatremia, puede también ser causada por *iatrogenia hospitalaria* debida a la administración incorrecta de sueros EV con concentración excesiva de sodio. A este respecto, la infusión de bicarbonato 1 molar EV debiera ser realizada siempre con la dilución conveniente.

La *adipsia primaria*, falta de sed, es una causa rara de hipernatremia en los pacientes que la sufren al no ingerir el agua que necesitan. Más frecuente es la *adipsia secundaria* a lesiones hipotalámicas por hidrocefalia, traumatismo o tumores del SNC.

Clínica

Muchos casos de hipernatremia se presentan en el contexto de situaciones de déficit de agua, presentando la *clínica característica de la deshidratación* que se estudia en el cap. 12.2. Adicionalmente al posible cuadro de deshidratación sistémica, la hipernatremia condiciona salida de líquidos del EIC al EEC con el fin de mantener el equilibrio osmótico entre ambos espacios, lo que provoca una contracción de las células del SNC, pudiendo llegar a producir una disminución del volumen cerebral del 10-15%. Los *síntomas neurológicos* aparecen en función del nivel de sodio y de la rapidez con que se produce su elevación. Los pacientes se encuentran irritables e inquietos, intercalándose períodos en los que se encuentran aletargados y apáticos, pudiendo entrar en coma. El examen neurológico revela hipertonía, rigidez de nuca y reflejos vivos. Si están conscientes muestran una sed intensa, aferrándose los lactantes a la tetina

del biberón que se les ofrece. Algunos presentan, de forma característica, un llanto agudo.

El cerebro, como mecanismo de defensa para evitar su deshidratación, es capaz en apenas una hora de incrementar su contenido celular de sodio, potasio, aminoácidos y sustancias orgánicas (osmoles idiógenos). Si se produce una marcada elevación de la natremia de forma muy brusca, es posible que no tenga tiempo el cerebro para desarrollar este mecanismo defensivo y la contracción del parénquima cerebral, como consecuencia de la deshidratación intracelular, puede provocar desgarros de vasos sanguíneos al separarse el cerebro de su continente craneal y de las meninges. La consecuencia son graves como *hemorragias subdurales, subaracnoideas y parenquimatosas*. Existe una relación entre la administración de bicarbonato 1 molar de forma rápida y las hemorragias intraventriculares en los neonatos. En estos casos las proteínas en el LCR suelen estar elevadas, probablemente como consecuencia de pequeñas pérdidas sanguíneas producidas en vasos dañados. La deshidratación y la hipercoagulabilidad asociada a la hipernatremia pueden provocar *complicaciones trombóticas* y consiguiente infarto cerebral. La *mielinosis pontina central*, cuadro descrito asociado a la corrección demasiado rápida de la hiponatremia, puede darse también en la hipernatremia.

Diagnóstico

El diagnóstico causal de una hipernatremia debe realizarse analizando el contexto clínico-analítico en que se produce la alteración, edad del paciente y otros antecedentes. En *neonatos* en los que existan antecedentes de administración EV de bicarbonato en el marco de unas maniobras de reanimación o en aquellos casos que hayan permanecido en una cuna de calor radiante, deberá investigarse la posibilidad de que se haya producido una hipernatremia. También es posible en los RN alimentados al pecho sin ganancia ponderal.

Una *hipernatremia leve en un lactante con gastroenteritis* debe ser atribuida a las pérdidas de agua a través de la diarrea, cuya concentración en Na es muy inferior a la del plasma. Conviene, no obstante, tener en cuenta que defectos de concentración renal, como el caso de la diabetes insípida nefrogénica, con frecuencia se manifiestan en el lactante con motivo de una GEA intercurrente a la que, en principio, es lógico atribuir la hipernatremia. En estos casos es característico y muy orientativo el hecho de que la natremia no se normalice con las medidas habituales de rehidratación. La constatación de que, a pesar de la hipernatremia y el estado de deshidratación, la diuresis es abundante y la orina hipotónica, permite hacer el diagnóstico de un defecto de la capacidad de concentración urinaria. Si en estas circunstancias se realiza una determinación de ADH, se podrá diferenciar fácilmente si el defecto es consecuencia de una diabetes insípida central, en la que el nivel plasmático de ADH es muy bajo, o bien se trata de una diabetes insípida nefrogénica con ADH elevada.

Ante una *hipernatremia en ausencia de deshidratación* es importante investigar la ingesta de sodio. En el caso de que se haya administrado exceso de sal por error o accidente, el dato anamnésico es fácil de

obtener. Más dificultades existen en el caso de negligencia o malos tratos. En los raros casos de hiperaldosteronismo, si existe hipernatremia suele ser leve y se asocia a hipertensión, hiponatremia y alcalosis metabólica.

Tratamiento

Una medida importante es *evitar que el descenso de la natremia se produzca de forma brusca*, lo cual provocaría un edema neuronal por entrada de agua al interior de las células y se presentaría un cuadro clínico semejante al de la encefalopatía hiponatémica. En el capítulo 12.2 se expone la pauta de *administración de sueros en los pacientes con hipernatremia*. Conviene aquí señalar que el objetivo debe ser conseguir que el sodio plasmático descienda lentamente (no más de 0,5 mEq/L/hora). Para ello es necesaria una vigilancia estrecha de la natremia, ajustando convenientemente la velocidad de administración de líquidos. Si aparecen convulsiones, se deberá suspender la administración EV de soluciones hiposolinas y administrar suero salino hipertónico (al 3%), siguiendo la pauta expuesta en el tratamiento de la hiponatremia sintomática.

En las *hipernatremias agudas*, en las que el incremento de la natremia se ha producido por exceso de aporte de sodio, se puede corregir la natremia con mayor rapidez sin riesgo de edema cerebral, porque no ha habido tiempo para que se acumulen los idiosmoles intracelulares. No obstante, si la hipernatremia es muy marcada, se requiere administrar un volumen de agua muy elevado por vía EV para normalizar la concentración de sodio, con el riesgo de provocar una sobrecarga de volumen. En estos casos resulta conveniente administrar un diurético de asa y, si es preciso, se recurre a la diálisis peritoneal. En la *hipernatremia producida por una enfermedad de base*, se deberá aplicar el tratamiento específico, como desmopresina en la diabetes insípida central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1884-90.
- González-Lamuño D, García-Fuentes M. Hiponatremias agudas sintomáticas. *An Esp Pediatr* 1999; Suppl 129: 189-91.
- Haycock GB. Sodium and Body Fluids. En: Barrat TM, Avner DE, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*. 4ª ed. Baltimore: Lippincott-Williams-Wilkins, 1999. p. 133-53.
- Keating JP, Schears GJ, Dodge PR. Oral water intoxication in infants; an American epidemic. *Am J Dis Child* 1997; 145: 985-90.
- Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hipernatremia in hospitalized children. *Pediatrics* 1999; 104: 435-9.
- Moya M. Patología del metabolismo mineral. En Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 737.
- Rodríguez-Soriano J. Agua y electrolitos. Composición electrolítica normal. En: R. Tojo. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona: Doyma, 2001. p. 163-75.
- Wells JCK, Fewtrell MS, Davies PSW et al. Prediction of total body water in infants and children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 965-71.

12.2 Deshidratación aguda

A. Delgado, J. de Arístegui

El panorama clínico de los trastornos del metabolismo hidrosalino fue cambiando a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, de modo que en el siglo XXI, en los países de buen nivel sociosanitario, la frecuencia y gravedad de la deshidratación y la acidosis metabólica por GEA disminuyen, a expensas de trastornos metabólicos diversos. Se ha ido imponiendo la rehidratación oral, el empleo de soluciones hidratantes con

menor contenido de cloruro sódico y sorprenden algunas situaciones como la hipernatremia en RN alimentados al pecho por madres primerizas con hipogalactia, en lactantes que reciben agua con gas (bicarbonatada) o la posible hiponatremia en lactantes que toman abundantes zumos de fruta o en neonatos cuando la madre recibe excesiva cantidad de agua durante el trabajo del parto. La yatrogenia no deja de tener interés. A los conocidos efectos de sobrecarga por líquidos rehidratantes o la intoxicación hídrica, se suma ahora la hipernatremia en el niño tratado en el hospital. La bibliografía reciente ofrece ejemplos de estas situaciones.

DESHIDRATACIÓN AGUDA

Cuadro pediátrico de gran interés por su gravedad y frecuencia en el lactante, el término deshidratación aguda (DA) indicaría estrictamente

pérdida de agua, si bien es sabido que existe una “pérdida de agua y electrolitos”, que pone en grave compromiso, en mayor o menor intensidad según tipo y cuantía de la misma, a las principales funciones orgánicas (circulatoria, respiratoria, renal, nerviosa). En general, es secundaria a diarrea, vómitos o cualquier otra circunstancia patológica que origine un balance hidrosalino negativo.

Frecuencia y epidemiología

La mayor predisposición a padecer DA en la época del lactante está motivada por: 1) es una complicación de la gastroenteritis aguda del lactante; 2) mayor riqueza en agua de su organismo en líquido; 3) hidrolabilidad incrementada; 4) predominio del líquido extracelular (LEC) y tanto más cuanto más pequeño es el niño; 5) mayor superficie corporal por unidad de peso; 6) función renal limitada en los niños pequeños; 7) incapacidad relativa para solicitar agua y comunicar su sensación de sed; 8) altos requerimientos de agua; 9) mayor *perspiratio insensibilis*.

La frecuencia de la DA es mayor en los ambientes sociales bajos en los que se dan: deficiente higiene, alimentación inadecuada e infecciones frecuentes, factores que, además, van a condicionar el tipo de deshidratación: la hipertónica tiende a ser predominante en los países desarrollados y la hipotónica, en los subdesarrollados. Asimismo, el tipo de alimentación juega un papel importante: los niños alimentados artificialmente presentan con mayor frecuencia DA y, sobre todo, DA hipertónica, a veces relacionada con la mala preparación de los biberones (hiperconcentrados). En España y países similares, la incidencia de la DA ha disminuido considerablemente, por la evidente mejora de las condiciones higiénicas, sanitarias y culturales, así como la mejor asistencia pediátrica primaria. En relación con la edad, el 75-80% de los casos de DA se dan en niños de menos de 12 meses y más del 90% de los casos, en niños menores de 18 meses. En los países cálidos, la DA es más frecuente en verano, mientras que en los climas templados se da, sobre todo, en los meses fríos por la influencia de procesos respiratorios, gastrointestinales virales, exceso de calefacción, etc. Las causas más frecuentes de DA, como ha sido adelantado son, sin duda alguna, las digestivas y, dentro de éstas, la gastroenteritis aguda (GEA). En menor proporción, cabe considerar los vómitos, síndromes de malabsorción, etc. Entre las causas extradietéticas, mucho más raras, hay que citar: el golpe de calor; las metabólicas (diabetes mellitus o insípida, tubulopatías, síndrome adrenogenital congénito); las pérdidas excesivas de agua y electrolitos (quemaduras, fibrosis quística, polipnea, hipertermia).

Clasificación y fisiopatología

En la DA se considerarán sus aspectos cuantitativo y cualitativo. Estos, junto a la edad del niño, la causa que la provoca, la rapidez de instauración, el estado nutritivo previo y la bondad de las medidas terapéuticas, van a condicionar el pronóstico de la deshidratación. La deshidratación es leve cuando la pérdida de agua o, lo que es lo mismo, la disminución del peso corporal, oscila entre el 3 y el 5%; moderada, entre el 6-9% (ambos incluidos) y grave, en el 10% o más. Si las pérdidas son superiores al 15%, la situación es, muchas veces irreversible. En el caso de pérdida proporcionada de agua y electrolitos, se habla de deshidratación *isotónica* o *normonatémica*; cuando se pierde en mayor proporción agua que electrolitos la deshidratación es *hipertónica* o *hipernatémica* y cuando, por el contrario, la pérdida de electrolitos es proporcionalmente mayor que la de agua, se habla de deshidratación *hipotónica* o *hiponatémica*. El sodio (Na^+), al ser el principal electrolito del líquido extracelular, va a definir a la DA desde el punto de vista cualitativo: la deshidratación hipotónica o hiponatémica va a cursar con cifras de Na^+ inferiores a 130 mEq/L; la hipertónica o hipernatémica muestra cifras de Na^+ superiores a 150 mEq/L y, en la isotónica o normonatémica, las cifras de Na^+ oscilan entre 130-150 mEq/L.

Existen fundamentalmente dos grandes compartimentos o espacios líquidos: el líquido *intracelular* (LIC) y el líquido *extracelular* (LEC), el cual, a su vez, se puede dividir en el espacio intravascular (volemia) y el espacio intersticial. El LIC y el LEC están separados por la membrana celular, que se comporta como semipermeable, es decir, que permite el paso del agua, pero no de todos los solutos. De tal manera que existen solutos permeables que se desplazan libremente, tales como la urea, mientras que hay otros, como el Na^+ , K^+ , glucosa, etc., que no difunden libre-

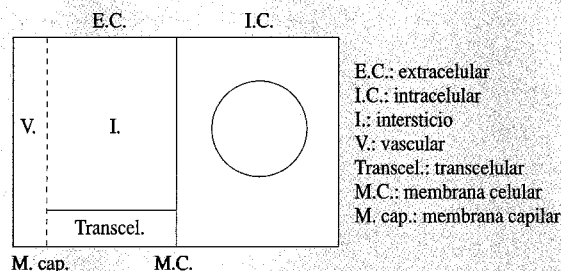


Figura 12.2.1. Compartimentos líquidos en el organismo humano.

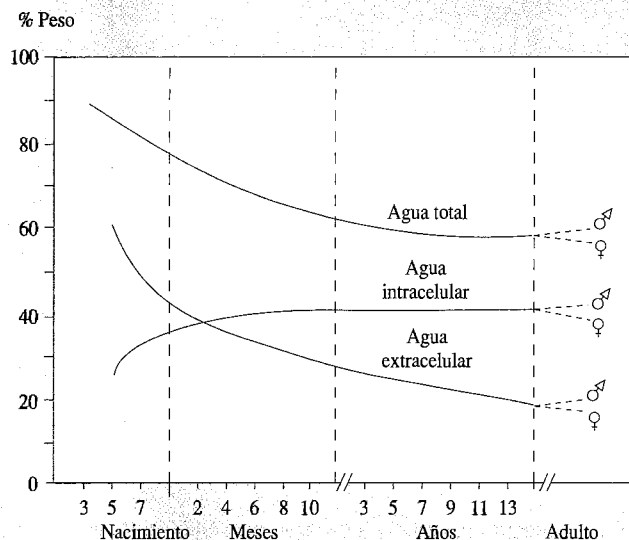


Figura 12.2.2. Composición y distribución del agua en el organismo humano, en distintas edades, y su representación gráfica.

mente a través de las membranas celulares. El espacio intravascular y el intersticial, a su vez, están separados por la membrana capilar. Existe otro espacio extracelular que es el denominado *transcelular*, en el que se incluye el LCR, líquido sinovial, pleural, peritoneal y secreciones digestivas (Fig. 12.2.1).

El contenido de agua y la proporción de los compartimentos intra y extracelular varían a lo largo de la vida. No sólo a medida que pasa el tiempo va disminuyendo el porcentaje de agua total corporal (Fig. 12.2.2), sino que el agua extracelular, que en el momento del nacimiento supone el 40%, desciende al 30% al año de vida y llega al 20% en el adulto. Por el contrario, el agua intracelular pasa de ser del 35% al nacimiento al 50% en la edad adulta. Este notable incremento se debe a que la masa celular y, sobre todo, el sistema muscular, aumentan considerablemente desde el nacimiento a la edad adulta. Mientras en el RN pretérmino la relación LEC/LIC es de 1,5; en el RN a término es de 1,25; en el lactante es de 1 y en el adulto es de 0,5.

La composición de los líquidos intravascular e intersticial es muy parecida y ambas difieren sustancialmente de la del líquido intracelular (Fig. 12.2.3). Mientras el LEC es rico en Na^+ y Cl^- y pobre en K^+ , en el LIC predomina el K^+ , fosfatos y las proteínas. La composición electrolítica distinta en el LEC y el LIC se debe principalmente al mecanismo de la bomba de Na^+ , que impide la entrada de este catión en el interior de la célula. La osmolaridad es igual en todo el organismo y en cada compartimento existe electroneutralidad: la suma de los cationes iguala a la de los aniones (Cuadro 12.2.1). De acuerdo con el principio de Donnan, cuando en un determinado medio existen proteínas –como es el caso de los espacios celular e intravascular– se produce un reparto de electrolitos que potencia el espacio en el que se localizan. El 20% aproximadamente del peso corporal corresponde al LEC o espacio extracelular: al comparar el metabolismo hídrico de un lactante de 7 kg, por ejemplo, con el de un adulto de 70 kg (Fig. 12.2.4), el LEC en el lactante supone

Cuadro 12.2.2. Características fisiopatológicas y clínicas de las deshidrataciones

	<i>D. isotónica</i>	<i>D. hipertónica</i>	<i>D. hipotónica</i>
Líquido espacio extracelular	Disminuido	Disminuido	Muy disminuido
Líquido espacio intracelular	Conservado	Disminuido	Aumentado
P_{Na} mmol/L	130-150	> 150	< 130
P_{osm} mOsm/L H_2O	270-300	> 300	< 270
Frecuencia	≈ 65%	≈ 25%	≈ 10%
Mecanismo patológico			
• Pérdidas	Sales = H_2O	Sales < H_2O	Sales > H_2O
• Enfermedades	Diarrea Vómitos	Aporte hídrico insuficiente Diarrea Diabetes insípida	Mucoviscidosis Pérdidas salinas
Clinica			
• Turgencia cutánea	↓	Pastoso (vaselina)	↓↓
• Temperatura cutánea	Fría	Caliente	Fría
• Mucosas	Secas	Secas	Costrosas
• Frecuencia cardíaca	↑↑	↑	↑↑
• Tensión arterial	↑	No ↓	↓↓
• SNC	Letargia	Irritabilidad, llanto, rigidez, meningismo Convulsiones	Coma Convulsiones

cación del relleno capilar por vasoconstricción periférica. La TA desciende en la DAI grave y se acompaña de disminución del filtrado glomerular y uremia prerrenal, que puede llegar a la insuficiencia renal. La reducción del líquido intersticial explica la menor turgencia y elasticidad de los tejidos, así como el signo del pliegue, tanto más positivo y persistente cuanto más grave sea la DAI (Fig. 12.2.7). La repercusión sobre el líquido transcelular origina la sequedad de mucosas, la depresión de la fontanela y el hundimiento de los globos oculares. La clínica va a depender de la intensidad de la deshidratación, de la edad del niño, del estado previo de nutrición y salud que presentaba y de la causa que origina la propia deshidratación. El Cuadro 12.2.4 resume la valoración y las características clínicas de la DAI según su gravedad.

Deshidratación aguda hipotónica

Se produce cuando la pérdida de electrolitos es proporcionalmente mayor que la de agua. Se denomina también *hiponatremia* (véase cap. 12.1) porque cursa con unas cifras de Na^+ en suero inferiores a los 130 mEq/L y una osmolaridad con valores inferiores a los 270 mOsm/L. A este tipo corresponden aproximadamente el 10% de las deshidrataciones. Suele asociarse a gastroenteritis aguda, a insuficiencia suprarrenal aguda y FQ. Dado que en el LIC persiste una osmolaridad normal, se produce un paso de agua del espacio extracelular al intracelular, que está más concentrado, a fin de mantener la misma osmolaridad en ambos lados de la membrana, con lo que se agrava la situación, aumentando la deshidratación extracelular, mientras que las células se tumefactan por exceso de líquido. El cuadro clínico, por tanto, estará presidido por manifestaciones acusadas de deshidratación extracelular, junto a perturbaciones neurológicas por edema cerebral más o menos intenso. La sintomatología es similar a la DAI, pero más intensa, ya que la pérdida interna de agua (paso del LEC al LIC) agrava el trastorno circulatorio.

Deshidratación aguda hipertónica

La pérdida de agua es proporcionalmente mayor que la de solutos, por lo que también se denomina *hiperosmolar* o *hipernatremia* (véase cap. 12.1.). Cursa con unas cifras de Na^+ en suero superiores a los 150 mEq/L y con una osmolaridad por encima de los 300 mOsm/L. Representa aproximadamente el 20-25% de las DA. En España y países similares, su incidencia y gravedad han disminuido en los últimos años, probablemente por una mejor educación sanitaria y una más correcta preparación de la lactancia artificial, ya que la administración de leche hiperconcentrada constituye una de sus causas, por lo que se da especialmente en áreas subdesarrolladas y, sobre todo, en el primer trimestre de la vida, si bien en conjunto la etiología principal es la gastroenteritis

Cuadro 12.2.3. Concentración de electrolitos en las heces

Ion	Intervalo	Concentración mediana (mEq/L)	Concentración media (mEq/L)
Na^+	5,3-150	60,5	65,2
Cl^-	3,9-129	46,8	50,6
K^+	11,5-11,7	41,3	45
Na^+ y K^+	35-202	110	110
CO_3^{2-}	—	—	50

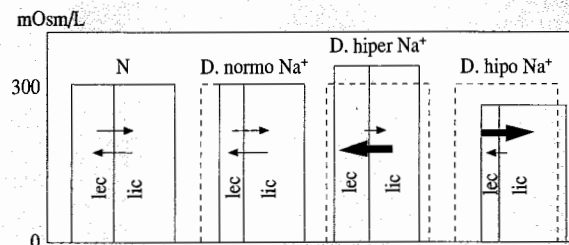


Figura 12.2.5. Comportamiento de los espacios extra e intravascular en los distintos tipos de deshidratación aguda.

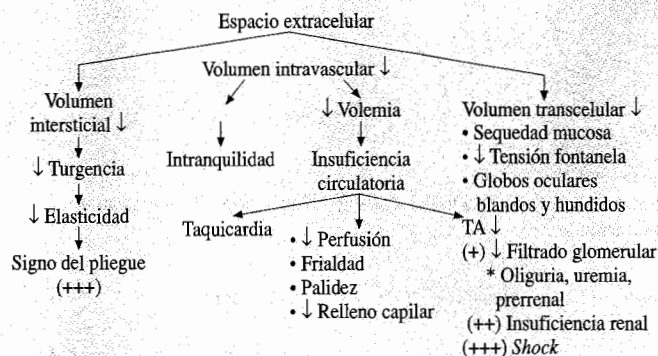


Figura 12.2.6. Deshidratación aguda isotónica. Mecanismo fisiopatológico.

aguda, cuando hay una elevada pérdida de líquidos y escasa de solutos, o bien diarrea aguda tratada con dietas ricas en solutos o soluciones orales rehidratantes con concentraciones elevadas de Na^+ . A esto puede añadirse fiebre elevada o hiperventilación, como factores coadyuvantes. Se expresa clínicamente por: a) manifestaciones de deshidratación extracelular, en forma de trastornos circulatorios, menos evidentes de lo que cabría esperar, ya que el LEC está relativamente conservado, pues se produce un paso de agua del compartimento intracelular al extracelular; b) manifestaciones de deshidratación intracelular con sintomatología neurológica (véase cap. 12.1). La fiebre es frecuente y la piel tiene un tacto pastoso “tipo vaselina”. Cuando se producen situaciones de hipernatremia, las células ponen en marcha un mecanismo para generar los llamados idiosmoles y, de esta manera, evitar la deshidratación celular. Gracias a él, se reduce la salida de agua de las células, aun frente a un espacio extracelular hipertónico, impidiendo una retracción cerebral intensa que, a causa de la rigidez de la calota, conducirá a desgarros vasculares y hemorragias. Estos idiosmoles podrían generarse a través de distintos mecanismos: uniéndose agua a las proteínas celulares; mediante la activación osmótica del K^+ y Mg^{++} intracelular; a través de la generación de fosfato inorgánico; y, sobre todo, por hidrólisis de fosfátidos y proteínas con liberación de taurina, aspartato y glutamato. Al desaparecer la situación que provocó su síntesis, a medida que va normalizándose la osmolaridad, van desapareciendo los idiosmoles. Esto hay que tenerlo en cuenta cuando se hace la corrección hidroelectrolítica de las situaciones de hipernatremia: la presencia de taurina, aspartato y glutamato, así como la administración rápida de soluciones hipotónicas, favorecen una rápida penetración de agua dentro de las neuronas y dar lugar a un edema

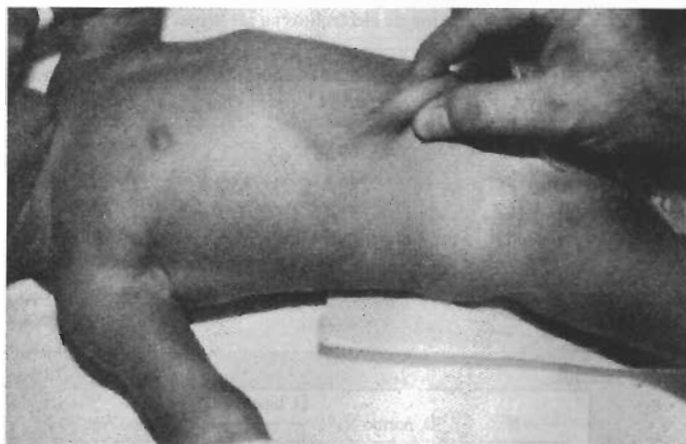


Figura 12.2.7. Exploración del signo del pliegue positivo en el lactante deshidratado.

Cuadro 12.2.4. Estadios de la deshidratación isotónica

	Leve	Moderada	Grave
Pérdida de peso:			
Lactante	≤ 5%	6-9%	10-15%
Niño	≤ 3%	3-6%	6-9%
Piel:			
Turgencia	↓	↓↓	↓↓↓
Color	Pálido	Gris-pálido	Marmorada
Mucosas	Secas	Ásperas	Descamadas
Tensión arterial	Normal	Casi normal	↓
Pulso	↑	↑	↑↑↑
Relleno capilar	N	± 2 seg	> 3 seg
Orina	Oliguria (±)	Oliguria (+)	Oliguria (+++) Azotemia

cerebral. De aquí la conocida necesidad de una rehidratación lenta en la DA hipertónica.

DIAGNÓSTICO

A pesar del valor del examen clínico, en toda DA es muy conveniente practicar con urgencia una serie de exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico bioquímico y definir si la DA es iso, hipo o hipernatémica (Cuadro 12.2.5). Se calcula la osmolaridad plasmática, a través de la natremia, glucemia y BUN, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad plasmática (mOsm/L)} = 2 \times [\text{Na}^+] + \frac{\text{Glucemia}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8}$$

Cuadro 12.2.5. Determinaciones analíticas en la deshidratación aguda

Sangre

- Ionograma sérico: Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}
- Osmolaridad sérica
- Equilibrio ácido-básico y gasometría: pO_2 , PCO_2 , pH, bicarbonato real, bases buffer, exceso de base
- Hemograma. Hematocrito. Hb. VSG
- Proteínas totales
- BUN. Creatinina. Glucemia
- Otros (cultivos, etc.)

Orina

- Control cuantitativo (medición diuresis)
- Densidad. Osmolaridad. pH. BUN. Creatinina
- Albúmina. Glucosa. Cuerpos cetónicos. Na. K
- Sedimento
- Otros (urinocultivo, etc.)

Otras pruebas

- ECG. EEG
- Radiografía de tórax, etc.

Cuadro 12.2.6. Tipos de soluciones para la rehidratación

Tipos de soluciones usadas	Na^+ (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	Glucosa (g/L)	HCO_3^- (mEq/L)	Osmolaridad (mOsm/L)
Suero fisiológico	154	154	—	—	308
Suero glucosalino	55	55	3	—	286
NaCl al 20%	3.420	3.420	—	—	6.840
Solución F	75	75	5	—	327
Solución 2F	150	150	5	—	577
Bicarbonato 1/6 M	166	—	—	166	333
Bicarbonato 1 M	1.000	—	—	1.000	2.000

La natremia es dada en mEq/L y la glucemia y BUN en mg/dL.

En orina es muy útil la determinación de la densidad urinaria (generalmente, mayor de 1 ó 2 U) y a veces el ionograma (Na, K) y el BUN y la creatinina. De esta forma puede calcularse la fracción de excreción de Na (FENa), que puede confirmar la etiología prerrenal del fracaso renal, si su valor es inferior al 2%. Es frecuente un cierto grado de proteinuria, sin nefropatía.

Deben practicarse las pruebas oportunas según etiología y complicaciones, como radiografía de tórax, cultivo de orina, EEG y ECG.

TRATAMIENTO DE LA DESHIDRATACIÓN

Consiste en la rehidratación. Puede intentarse por VO, ya que es la más fisiológica, la menos costosa y su aplicación es posible incluso en el domicilio del enfermo. La rehidratación (RO) será aconsejable sólo cuando se den las siguientes circunstancias: DA leve o moderada; cuando no existan vómitos y la tolerancia gástrica sea buena; presencia de peristaltismo intestinal; ausencia de alteraciones del sensorio; la cantidad de líquidos a administrar no supere los 2.000 mL/día. La RO, su administración y composición, se exponen en el tratamiento de la GEA (véase cap. 15.17) por lo que aquí se describe la terapéutica de la DA grave por vía parenteral. Objetivos del tratamiento son restituir la volemia para impedir o tratar la situación de choque; reponer el déficit de agua y de electrolitos; aportar las necesidades diarias de agua y electrolitos hasta que se pueda volver a la administración de líquidos por vía oral. El tratamiento será individualizado para cada caso y matizado según la intensidad de la deshidratación (moderada o grave), el tipo (iso, hipo o hipertónica), el déficit de potasio y los trastornos del equilibrio ácido-básico. Las características de las soluciones más comúnmente empleadas se resumen en el Cuadro 12.2.6, destacando que el suero salino fisiológico al 0,9% de ClNa tiene 154 mEq de sodio y otro tanto de cloro, mientras que el suero Ringer lactato tiene 130 de Na, 109 de Cl, 4 de K, 3 de Ca y 28 de lactato.

1.ª Fase. Reposición de la volemia. Dura dos horas y trata de reponer con la mayor urgencia el LEC y volumen circulatorio, para que se consiga una adecuada perfusión de los distintos órganos y tejidos, impidiendo la aparición de choque. La solución a infundir, cuando no existen criterios específicos sobre el tipo de deshidratación, puede ser suero salino fisiológico más glucosa (5 g/dL). Si existe choque establecido o inicial, se utilizará seroalbúmina (diluida en suero fisiológico al 5%). Cuando la acidosis metabólica sea muy evidente, puede utilizarse una solución de bicarbonato sódico 1/6 M como solución hidratante. El ritmo de perfusión debe ser de 20 mL/kg/hora (a veces, hasta 40 mL). Se recuerda que, para un lactante de peso menor de 10 kg, los requerimientos de agua son de 4 mL/kg/hora, de sodio, 2-3 mEq/kg/día y de potasio, 1-2 mEq/kg/día. La cantidad básica de líquido en esta edad y peso es de 100 mL/kg.

Estas pautas iniciales van a ser provisionales, hasta que lleguen los resultados del laboratorio que, posiblemente, hagan cambiar el tipo y ritmo de las perfusiones. Una vez mejorada la perfusión tisular y evitada o recuperada la situación de choque, se pasa a la siguiente fase. La solución F está compuesta de 250 mL de suero glucosado al 5%, al que se le adicionan 5,5 mL de ClNa al 20%, con lo que se llega a una concentración de electrolitos más parecida a la fisiológica, sin dejar de administrar glucosa. En la deshidratación isotónica no grave el ritmo de perfusión será de 6 mL/kg/h; si la intensidad es moderada o grave, se puede llegar a los 10 mL/kg/h. En la hipotónica la solución de elección será la 2F que lleva el doble de Na que la anterior y el ritmo de hidratación será de 10 mL/kg/h. Nunca se utilizará una solución hipotónica. El suero Ringer que proporciona *buffer*, debe ser manejado con más prudencia (mala tolerancia en lacticoacidosis).

2.ª Fase. Rehidratación inicial. Se pasa a corregir el déficit hidroelectrolítico ocasionado, teniendo en cuenta que hay que añadir las pérdidas que sigan produciéndose y las necesidades de agua y electrolitos de mantenimiento, ya que habitualmente la administración de líquidos por vía oral está suspendida en esta fase. Asimismo, se valorarán los trastornos presentes (acidosis, alcalosis, potasio, calcio) para iniciar su corrección. La duración de esta fase es variable según el tipo de deshidratación: para las deshidrataciones hipotónicas e isotónicas será de 8-12 horas, mientras que para la hipertónica se alarga a 22 horas.

Cálculo del déficit de agua y electrolitos: en caso de saber el peso del niño antes de la DA, será la diferencia de peso. Empíricamente, los déficit aproximados de agua y electrolitos en el lactante con DA moderadamente grave se muestran en el Cuadro 12.2.7.

Deshidratación hipertónica: véase el capítulo 12.2.

Fiebre: se aumentará un 12% de la cantidad de agua por cada grado centígrado de temperatura.

Potasio: cuando mejora la situación circulatoria y se restablece la diuresis, siempre diluido con gran cuidado, nunca directamente en vena y a una concentración que no supere los 40 mEq/L. Por estas razones, la reposición de las cifras de potasio se debe continuar durante algunos días más, hasta administrar toda la cantidad necesaria a fin de normalizar las cifras de potasemia, que vendrán corregidas lentamente.

Acidosis metabólica: la corrección se lleva a cabo en parte al mejorar las condiciones circulatorias tras la primera fase del tratamiento y gracias a la administración de sustancias alcalinizantes, como el bicarbonato sódico, que se emplea, ya sea 1 M (1 mL = 1 mEq de bicarbonato) o 1/6 M (6 mL = 1 mEq de bicarbonato). Para calcular la cantidad se emplea la fórmula de Astrup (véase cap. 12.3). Si la acidosis es importante ($EB \leq 10$), la mitad se puede administrar directa y lentamente en 20 minutos por vía endovenosa y el resto, en dos dosis sucesivas separadas por unas horas o combinando $NaHCO_3$ 1/6 molar, según la evolución y los ulteriores controles del equilibrio ácido-básico. Hay que tener en cuenta a la hora de preparar la perfusión la cantidad de sodio que se administra para

Cuadro 12.2.7. Déficit probables de agua y electrolitos de lactantes con deshidratación moderadamente grave

	H_2O (mL/kg)*	Na^+ (mEq/kg)*	K^+ (mEq/kg)*	Cl^- (mEq/kg)*
Deshidratación isotónica	100-120	8-10	8-10	8-10
Deshidratación hipotónica	100-120	10-12	8-10	10-12
Deshidratación hipertónica	100-120	2-4	0-4	-2 a -6**

*Referidos a kilogramo de peso corporal.

**Los pacientes con deshidratación hipertónica suelen tener más bien un exceso de cloruros que un déficit.

Los déficit de potasio deberán sustituirse en varios días.

el tratamiento de la acidosis, a fin de restarlo de las cantidades calculadas de este ion en la fase de mantenimiento.

Deshidratación hipotónica o hiponatremia: véase el capítulo 12.1.

Hipocalcemia: se corregirá en caso necesario con gluconato cálcico al 10% por vía EV. En ocasiones, la corrección de la acidosis hace que la hipocalcemia se ponga de manifiesto en forma de tetania.

3.ª Fase. Consolidación de la hidratación. Durará entre 16 y 24 horas más. La corrección de las deshidrataciones isotónica e hipotónica se completará en las 16 horas siguientes, con las mismas soluciones indicadas. El volumen a administrar en este período será: (80 a 100 mL/kg) - volumen administrado previamente. En la hipertónica se utilizará la solución F reponiendo un volumen igual a Na^+ real del paciente x peso (en kg) en un total de otras 24 horas y se corregirán las posibles alteraciones que todavía puedan existir y que no fueron solucionadas en la fase anterior (hipopotasemia). Llegado a este punto, de forma paulatina se iniciará la realimentación oral. Las pautas correspondientes a cada situación etiopatogénica (estenosis pilórica, gastroenteritis aguda, FQ, insuficiencia suprarrenal, nefropatías, patología del sodio y potasio) son expuestas en otros capítulos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

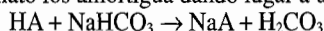
- Conners GP, Barker WH, Mushlin AI et al. Oral versus intravenous rehydration preferences of pediatric emergency medicine fellowship directors. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 335-8.
- Delgado A. Deshidratación aguda. En: *Pediatría Clínica*. Vol. 5. Bilbao: Ed. Universidad País Vasco, 1994.
- Dutta P, Mitra V, Manna B et al. Double blind, randomized controlled trial of hypo-osmolar oral rehydration salt solution in rehydrating acute diarrhoea in severely malnourished (marasmic) children. *Arch Dis Child* 2001; 84: 237-40.
- Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration in children. *Br Med J* 2001; 323: 81-5.
- Manganero R, Mami C, Marrone T et al. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusive breast-fed infants. *J Pediatr* 2001; 139: 673-5.
- Monovari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* 2000; 82: 67-70.
- Oddie S, Richmond S, Coulthart DM. Hypernatremia dehydration and breast feeding: a population study. *Arch Dis Child* 2001; 85: 318-20.
- Oznan PD, Avner JR, Stein RE. Oral rehydration, emergency physicians and practice parameters; a national survey. *Pediatrics* 2002; 109: 259-61.
- Sarker SA, Mahalanalis D, Alan NH et al. Reduce osmolarity and oral rehydration solution for persistent diarrhoea in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 532-8.
- Vitoria CG, Bryce J, Fontaine D et al. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bol OMS* 2000; 78: 1246-55.

12.3 Equilibrio ácido-básico

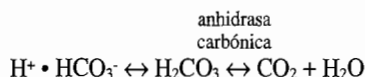
A. Delgado, J. de Arístegui

En realidad su patología corresponde a la *fisiopatología del ion hidrógeno*. La concentración normal de hidrogeniones en el organismo se mantiene de forma constante, con mínimas variaciones. Se considera normal la cifra de 40 ± 5 nEq/L (nEq/L = nanoequivalentes/L). Es decir, que los límites normales de (H^+) en sangre oscilan entre 35-45 nEq/L. Expresado en pH, la cifra oscila entre 7,35-7,45 (7,4 la media) y 6,80-7,80 los límites extremos compatibles con la vida. A fin de poder mantener las cifras de pH, actúan en primer término los *buffer*, amortiguadores o tampones. Junto a este mecanismo compensatorio rápido, existen otros dos más lentos, pero más eficaces, como son las funciones pulmonar y renal. Acidosis es la situación en la que está aumentada la concentración de hidrogeniones. En la alcalosis la concentración está disminuida. Acidosis o alcalosis son compensadas cuando se mantienen las cifras de pH a costa de modificarse los tampones. Acidosis o alcalosis descompensada es aquella en la que las sustancias y los mecanismos reguladores son incapaces de mantener las cifras de pH en límites normales.

Mecanismo buffer. El principal sistema amortiguador extracelular es el bicarbonato-ácido carbónico, mientras los sistemas intracelulares son las proteínas y los fosfatos. Cuando se añaden (H^+) al plasma, el bicarbonato los amortigua dando lugar a una sal neutra y ácido carbónico:



El ácido carbónico (H_2CO_3) es un ácido débil, con un coeficiente de solubilidad relativamente bajo. Se encuentra en la siguiente forma:



Al tener en cuenta este equilibrio se entiende que la adición de (H^+) desplaza la ecuación a la derecha y produce CO_2 y H_2O . Esta amortiguación permite que no queden (H^+) libres, y por tanto, que no haya variaciones en el pH. Pero esto se consigue a costa de una disminución de los bicarbonatos y un aumento de los niveles de CO_2 .

Mecanismo respiratorio. A través de la respiración penetra oxígeno (O_2) en el organismo y se elimina anhídrido carbónico (CO_2). En condiciones fisiológicas los niveles de pCO_2 en sangre arterial son de 40 mmHg. Esta cifra se mantiene gracias a la ventilación alveolar, regulada por el centro respiratorio. La acidosis, la hipercapnia y la hipoxemia lo estimulan, mientras que las situaciones opuestas lo deprimen.

Mecanismo renal. El aparato respiratorio regula la concentración de (H^+) modulando el contenido de ácido carbónico del organismo. Por el contrario, el riñón es capaz de eliminar otros ácidos no volátiles, de reabsorber bicarbonato y de excretar (H^+), ya sea en forma de orina ácida, ya sea en forma de amonio o de acidez titulable. En el túbulo proximal se reabsorbe el 85-90% del bicarbonato y en el distal, el resto, es decir, el 10-15%. En el túbulo distal la célula epitelial tubular forma y elimina (H^+); éstos son captados en la luz tubular por aceptores, tales como el bicarbonato sódico ($NaHCO_3$); el fosfato bisódico (Na_2HPO_4) y el amoníaco (NH_3) y, por otra parte, se reconstruye el bicarbonato o, lo que es lo mismo la reserva alcalina. La normal funcionalidad de los mecanismos renales va a permitir el mantenimiento en límites normales del equilibrio ácido-básico del organismo (Cuadro 12.3.1).

Clasificación. Las alteraciones del equilibrio ácido-básico producen dos tipos conocidos de trastornos: la acidosis y la alcalosis. Las modificaciones reales del pH se denominan acidemia, cuando hay un descenso del pH, y alcaliemia cuando hay un aumento. Si la alteración se debe a un problema ventilatorio que se traduce en cambios de la pCO_2 , se llama respiratoria; si no, se denomina metabólica. A veces coexisten alteracio-

Cuadro 12.3.1. Equilibrio ácido-básico. Valores normales

	Recién nacido	2 meses-2 años	Otras edades
pH	$7,4 \pm 0,08$	$7,4 \pm 0,06$	$7,4 \pm 0,03$
pCO_2 (mmHg)	$33,6 \pm 7$	$33,8 \pm 7,4$	40 ± 5
EB (mEq/L)	-3 ± 4	$-3 \pm 3,4$	$0 \pm 2,5$
CO_2 total (mmol/L)	$21,4 \pm 3,2$	21 ± 4	26 ± 5

Cuadro 12.3.2. Alteraciones del ion hidrógeno

	pH	pCO_2	Bicarbonato
Trastornos simples			
Acidosis metabólica	↓	↓	↓
Alcalosis metabólica	↑	↑	↑
Acidosis respiratoria	↓	↑	↑
Alcalosis respiratoria	↑	↓	↓
Trastornos mixtos			
Acidosis metabólica con acidosis respiratoria	↓↓	↑, N, ↓	↑, N, ↓
Alcalosis metabólica con acidosis respiratoria	↑, N, ↓	↑	↑
Acidosis metabólica con alcalosis respiratoria	↑, N, ↓	↓	↓
Alcalosis metabólica con alcalosis respiratoria	↑↑	↑, N, ↓	↑, N, ↓

nes en ambos componentes. Por esto los trastornos del equilibrio ácido-básico pueden ser simples o mixtos (Cuadro 12.3.2).

ACIDOSIS METABÓLICA

Constituye la perturbación más frecuente.

Etiología. Corresponde a situaciones que se acompañan de un aumento en la producción de ion hidrógeno, pérdidas de bicarbonato, administración de ácidos o la incapacidad del riñón para excretar los hidrogeniones. Cetoacidosis diabética, aminoacidopatías, intoxicación salicilica y diarrea aguda, son ejemplos clínicos conocidos. La intensidad de la acidosis metabólica viene marcada por el descenso del exceso de base y de la cifra del pH. Cuando el pH es superior a 7,25, se trata de una acidosis metabólica leve, cuando está entre 7,15-7,25 es moderada, grave cuando se encuentra entre 7-7,15 y muy grave cuando es inferior a 7. La acidosis metabólica cursa con un descenso de los bicarbonatos y del pH y un aumento de la pCO_2 , la cual estimula el centro respiratorio dando lugar a una alcalosis respiratoria compensadora, en parte también debida al descenso del pH. Esto acaba ocasionando una disminución plasmática del bicarbonato y de la pCO_2 . Por otra parte, la acidosis aumenta la producción de amoníaco y la excreción de (H^+), a través del riñón.

Clínica. Está presidida por una respiración rápida y profunda, que clásicamente se ha denominado *respiración de Kussmaul* y que es una hiperventilación compensadora. A veces se asocia un cuadro de náuseas y vómitos. La agravación de la acidosis metabólica da lugar a un cuadro neurológico con aparición de depresión del SNC, convulsiones e incluso coma. En la acidosis metabólica leve, el aparato cardiocirculatorio responde con taquicardia y aumento del gasto cardíaco, mientras que, en las formas graves, se produce un descenso de la contractilidad miocárdica. Junto con una disminución de las resistencias periféricas, da lugar a un cuadro de hipotensión, hipoxia tisular, cianosis y de choque, que puede conducir al *xitus*. A pesar de los progresos en el laboratorio clínico, se insiste en el valor de la exploración clínica tanto en los trastornos del equilibrio ácido-básico como en la deshidratación, según se ha comprobado en la diabetes mellitus descompensada (Koves, 2004).

Laboratorio. La acidosis metabólica cursa con descenso del pH sérico, de los bicarbonatos y de la pCO_2 . En la orina hay un pH ácido y un aumento del amonio y de la acidez titulable cuando, lógicamente, está preservada la capacidad de acidificación renal. Es importante estudiar en

Cuadro 12.3.3. Causas principales de acidosis metabólica

<i>Hiato aniónico normal</i>	<i>Aumentado</i>
<i>Pérdida de bicarbonato</i>	<i>Eliminación disminuida de ácidos inorgánicos</i>
Acidosis tubular renal proximal	Insuficiencia renal
Acidosis por dilución	<i>Acúmulo de ácidos orgánicos</i>
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acidosis láctica
Hiperparatiroidismo primario	Cetoacidosis (diabética, alcohólica, por inanición)
Diarrea	Salicilatos
Drenaje de intestino delgado	Paraldehído
Ureterosigmoidostomía	Metanol
<i>Insuficiente regeneración de bicarbonato</i>	Etilenglicol
Acidosis tubular renal distal	
Hipoadosteronismo hiporreninémico	
Diuréticos: triamtereno	
<i>Sales acidificantes</i>	
Cloruro de amonio y otras	
<i>Hiperalimentación</i>	

los pacientes con acidosis metabólica, la llamada “brecha aniónica”, hiato o “gap aniónico” que corresponde a la diferencia entre la concentración de cationes y la suma de aniones:

$$\text{Hiato (gap) aniónico} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$$

El valor normal del hiato aniónico es entre 12-14 mEq/L. Se considera que está aumentado por encima de los 16 mEq/L. Como se observa, la concentración del catión sérico principal, que es el (Na^+), y el secundario (K^+), es mayor que la suma de los dos principales aniones séricos, que son el (Cl^-) y el (CO_3H^-). Al existir obligadamente una electroneutralidad (cationes = aniones), la suma de aniones no mensurables (fosfato, sulfato, proteínas, ácidos orgánicos) superará a los cationes no medibles (K^+), (Ca^{++}), (Mg^{++}). Por lo tanto, el cálculo del “aniónico” permite detectar el acúmulo anormal de un catión o de un anión no mensurable. De esta manera, la valoración del hiato aniónico permite una aproximación a la *etiología de la acidosis metabólica* (Cuadro 12.3.3). La acidosis metabólica suele acompañarse de hiperkaliemia, ya que se produce un paso de (H^+) del líquido extracelular al intracelular con el correspondiente intercambio de (K^+) que pasa de la célula al espacio extracelular. La corrección de la acidosis hará que el (K^+) pase nuevamente al espacio intracelular del cual procede y que se ponga de manifiesto una hipokaliemia que estuvo encubierta por el trasvase del (K^+) al espacio extracelular. En el curso de la cirugía cardíaca abierta en niños se describe frecuente acidosis metabólica hiperclorémica, si bien no interfiere en el soporte hemodinámico (Wells, 2005).

Tratamiento. Se orienta a incrementar el pH y la cifra de bicarbonato mediante la administración de alcalinizantes (bicarbonato sódico, THAM, etc.). El cálculo del déficit de bicarbonato sódico se hace aplicando la clásica *fórmula de Astrup*:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ (mEq)} = \text{peso en kg} \times -\text{EB} \times 0,3.$$

Generalmente, se administra por vía EV en forma fraccionada según la evolución clínica y bioquímica. Si se debe rehidratar simultáneamente al paciente se puede dar diluido en forma de NaHCO_3 1/6 molar. En caso de hipernatremia y de acidosis respiratoria, se puede recurrir al THAM: tris (hidroximetil) aminometano, el cual es capaz de aumentar el pH y disminuir la pCO_2 .

La dosis de THAM 0,3 M se calcula aplicando la fórmula:

$$\text{THAM 0,3 M} = \text{peso en kg} \times -\text{EB} \times 2$$

Los principales inconvenientes del THAM son depresión respiratoria, hipoglucemia y flebitis.

ALCALOSIS METABÓLICA

Etiología. Pérdidas de H^+ , Cl^- , K^+ por estómago (estenosis hipertrófica de píloro) o por aspiraciones digestivas; pérdidas de K^+ por orina, tras administración de diuréticos; administración de bases (bicarbonato

oral); eliminación excesiva de cloro (clorurorrea congénita); en determinadas enfermedades, como el hiperaldosteronismo, síndrome de Bartter, síndrome de Cushing y FQ.

Clínica. Puede consistir en un cuadro de tetania latente con hiperexcitabilidad neuromuscular, ya que la alcalosis disminuye la concentración del calcio iónico. Por otra parte, la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica lleva a una disminución de la ventilación pulmonar que puede dar hipoxemia e hipercapnia.

Laboratorio. Muestra pO_2 moderadamente disminuida, mientras que el pH, la pCO_2 y el exceso de bases están aumentados. Asimismo, hay una disminución de la potasemia y de la cloremia. La orina tiene un pH alcalino. Sin embargo, a medida que se acentúa la hipopotasemia, aumenta el intercambio del Na^+ por H^+ , produciéndose una pérdida de este último por la orina, lo cual da lugar a una orina ácida paradójica, que incrementa y perpetúa la alcalosis metabólica.

Tratamiento. Orientado a corregir la causa que la provoca y a la administración de NaCl y KCl. En caso de alcalosis metabólica grave habrá que recurrir a sustancias acidificantes tales como el cloruro amónico o el clorhidrato de lisina o arginina.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

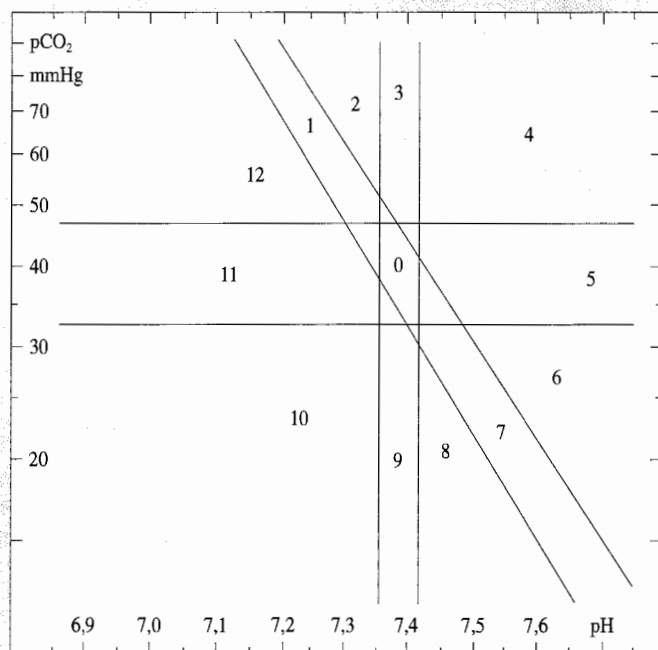
A esta situación se llega cuando hay una inadecuada eliminación de CO_2 .

Etiología. Incluye: RN durante el parto, los niños con depresión respiratoria, casos de enfermedades pulmonares graves tales como: síndrome de distrés respiratorio, neumonía grave, FQ, derrame pleural, crisis asmática, bronquiolitis, laringitis. Asimismo, puede ocurrir en casos de obesidad marcada (síndrome de Pickwick), deformidad torácica, apnea del sueño, obstrucción de vías respiratorias altas, enfermedades neuromusculares (síndrome de Guillain-Barré, poliomielitis), administración de sedantes. La acidosis respiratoria crónica es menos grave que la aguda ya que, al estar compensada, se tolera mejor.

Sintomatología. Los enfermos con acidosis respiratoria, sin lesión neurológica y sin sedación, muestran un cuadro de dificultad respiratoria con test de Silverman-Andersen patológico. Si respiran aire ambiental, no enriquecido en oxígeno, presentan una cianosis que se incrementa a medida que se agrava la acidosis respiratoria. En los casos de acidosis respiratoria de larga evolución, el efecto del CO_2 como estimulante del centro respiratorio puede ser mínimo, siendo la hipoxemia el factor que estimula y mantiene la respiración. En estas situaciones la administración de oxígeno puede ser peligrosa por lo que, en caso de oxigenoterapia, ésta debe ser administrada en pequeñas dosis y bajo constante control gasométrico y del equilibrio ácido-básico. El CO_2 es un buen activador del centro respiratorio. Cuando está muy aumentado, tiene un efecto depresor sobre el SNC, dando lugar a la “encefalopatía” por dióxido de carbono. Ésta se caracteriza por cefalea, somnolencia, embotamiento, fatiga, alteraciones visuales, pudiendo llegar a una situación de hipertensión endocraneal, letargia y coma. Como se aprecia, las manifestaciones neurológicas son más evidentes en la acidosis respiratoria que en la metabólica. Esto se debe a que el CO_2 , que está aumentado, difunde a través de la barrera hematoencefálica, originando un descenso del pH a nivel del líquido cefalorraquídeo y del intersticio cerebral, que tarda en ser compensado por el bicarbonato, que no es capaz de atravesar, con la misma rapidez que el CO_2 , la barrera hematoencefálica. Esto explica la precocidad y la intensidad de las manifestaciones neurológicas en las situaciones de acidosis respiratoria.

Laboratorio. Analíticamente, la acidosis respiratoria cursa con un pH bajo, una pCO_2 elevada, un bicarbonato plasmático moderadamente elevado, una pO_2 baja e hipocloremia.

Tratamiento. Debe orientarse a la alteración básica, es decir, a la corrección del desequilibrio respiratorio. No se recomienda la adminis-



Cada una de las áreas representa un estado específico del trastorno ácido-básico:

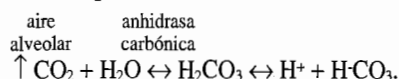
0. Zona normal
1. Acidosis respiratoria descompensada
2. Acidosis respiratoria parcialmente compensada
3. Acidosis respiratoria totalmente compensada
4. Alcalosis metabólica parcialmente compensada
5. Alcalosis metabólica descompensada
6. Alcalosis combinada respiratoria y metabólica
7. Alcalosis respiratoria descompensada
8. Alcalosis respiratoria parcialmente compensada
9. Alcalosis respiratoria totalmente compensada
10. Acidosis metabólica parcialmente compensada
11. Acidosis metabólica descompensada
12. Acidosis combinada respiratoria y metabólica

Fig. 12.3.1. Alteraciones del equilibrio ácido-básico representadas gráficamente en el sistema de coordenadas pH-pCO₂ (Siggaard-Andersen).

tración de bicarbonato, ya que daría lugar a un aumento de la pCO₂ y agravaría el cuadro. El THAM puede en estos casos, sin aumentar la pCO₂, elevar el pH, pero tiene el inconveniente de producir apnea. En relación con la administración de oxígeno, en estos enfermos se tendrá en cuenta el riesgo que esto comporta y se hará con ventilación controlada y valoración constante de las manifestaciones clínicas y de los parámetros gasométricos.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Se caracteriza por una disminución de la pCO₂ arterial secundaria a una hiperventilación que da lugar a un ritmo de excreción de CO₂, superior a su formación. La disminución del CO₂ conduce a un descenso de ácido carbónico con desplazamiento de la reacción hacia la izquierda:



Causas. Las más importantes son: hipoxemia por cardiopatías congénitas o adquiridas, estancia a grandes alturas, neumopatías, hiperventilación por fármacos, por lesión del SNC, por ventilación asistida incorrecta, por hipertermia o procesos metabólicos, tales como la hiperfunción tiroidea. Otros cuadros, como hepatopatías, sepsis, intoxicación salicilica e hiperventilación psicógena, también pueden producirla.

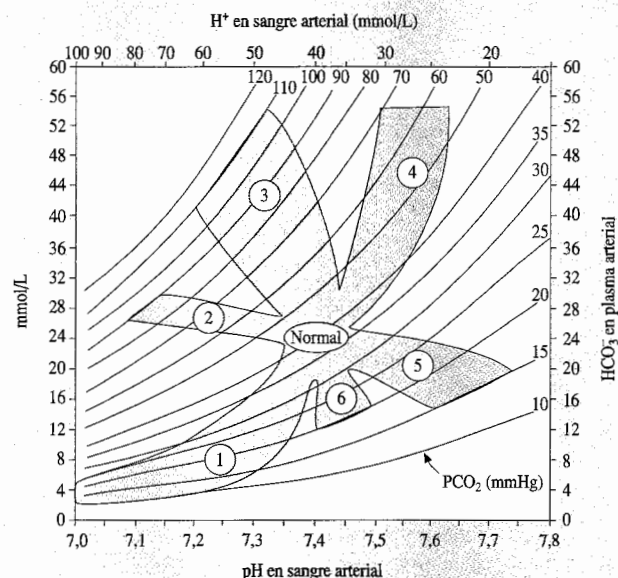


Figura 12.3.2. 1) Acidosis metabólica; 2) acidosis respiratoria aguda; 3) acidosis respiratoria crónica; 4) alcalosis metabólica; 5) alcalosis respiratoria aguda; 6) alcalosis respiratoria crónica (Cogan MG, Rector FC).

Manifestaciones clínicas. Van a depender de la enfermedad causal y del compromiso neurológico a que dé lugar. La disminución de la cifra de pCO₂ ocasiona un flujo cerebral disminuido y una hiperexcitabilidad del sistema nervioso con irritabilidad neuromuscular, calambres y espasmos carpopedales, es decir, un cuadro similar a la tetania latente o manifiesta.

Laboratorio. Cursa con un aumento del pH, pCO₂ disminuida y bicarbonato y exceso de base descendidos. La orina es ácida a pesar de la alcalosis sistémica.

Tratamiento. No suele ser necesario, debiendo actuar sobre el proceso desencadenante de base. En caso de alcalosis respiratoria en enfermos con respiración asistida, es preciso ajustar el volumen y la frecuencia respiratoria para alcanzar la normalidad. En pacientes con un síndrome de hiperventilación de causa psicógena, se aconseja que respiren su propio aire expulsado en la espiración mediante la aplicación de una bolsa, además de tranquilizar.

En ocasiones no excepcionales, las alteraciones del equilibrio ácido-básico son complejas y no tan delimitadas como ha sido expuesto. Al desequilibrio inicial pueden asociarse situaciones que tratan de compensarlo parcial o totalmente y que complican el trastorno.

La aplicación de los nomogramas de Siggaard-Andersen (Fig. 12.3.1), o el más reciente de Cogan-Rector (Fig. 12.3.2), permitirá situar a cada enfermo, a fin de aplicar una terapéutica, que podrá venir modificada dependiendo de su situación evolutiva.

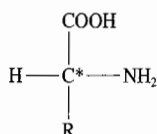
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Delgado A, de Arístegui X. Equilibrio ácido-básico. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 323.
- Delgado A, de Arístegui X. Trastornos del ion hidrógeno. Equilibrio ácido-básico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 643 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Hatherill M, Salie S, Waggie Z et al. Hyperchloraemic metabolic acidosis following open cardiac surgery. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1288-92.
- Koves IH, Neutze J, Donath S et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27: 2485-7.
- Velásquez L. Alteraciones hidroelectrolíticas en Pediatría. México: Ed MH Infantil Mex, 1991.

12.4 Metabolismo general de los aminoácidos. Normas generales de diagnóstico y tratamiento

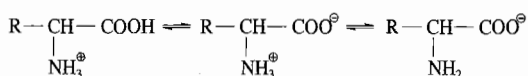
A. Baldellou, J.A. Prieto, P. Sanjurjo-Crespo

Los aminoácidos (aa) son los sillares estructurales de las proteínas, componentes esenciales de toda célula viva, los cuales se ponen en libertad tras la hidrólisis de las proteínas. Como indica su nombre, los aa poseen dos grupos funcionales característicos: el amino $-\text{NH}_2$ y el ácido carboxílico $-\text{COOH}$. Todos los aa tienen la misma fórmula general, la forma no ionizada se esquematiza de la siguiente manera:



Las diferencias en la estructura del sustituyente R dan lugar a los diferentes aa. En todos los aa existe un carbono asimétrico (en la fórmula anterior marcado con un asterisco), un carbono con sus cuatro sustituyentes diferentes que, por lo tanto, tiene dos conformaciones, imagen especular una de la otra, que se denominan como L o D. Los aa fisiológicos sólo existen en una de las conformaciones, son L-aminoácidos.

El aa posee un grupo ácido (el ácido carboxílico) y uno básico (la amina), lo que indica que puede comportarse como un ácido o una base dependiendo del pH del medio. Un aa con el grupo carboxilo y amínico cargados no posee una carga eléctrica neta. El valor de pH al cual predomina esta forma ácido-básica se le conoce como el punto isoeléctrico. A valores de pH más ácidos predomina la forma cargada positivamente, y a pH más básico, la forma cargada negativamente:



Los aa pueden clasificarse en función de la estructura química del sustituyente R. Para muchos aa, el grupo R es una cadena hidrocarbonada sencilla. Sin embargo, también existen grupos R que poseen funciones polares, como un grupo alcohol, tiol, heterociclos, o amidas. Más importante para las técnicas de separación de aa es la existencia de grupos R de carácter ácido, llamados aa aminodicarboxílicos, como en el aspartato y el glutamato; y grupos R de carácter básico, aa diaminocarboxílicos, como la lisina, arginina e histidina.

CATABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Para llevar a cabo la biosíntesis proteica, es indispensable tomar un aporte mínimo de cada uno de los aa esenciales. Si la dieta no aporta alguno de ellos, el organismo necesita sintetizar compuestos nitrogenados, como purinas, pirimidinas, ácido nicotínico, creatina, etc. En este caso, los aa se obtienen de la hidrólisis de proteínas tisulares que contengan ese aa esencial. El aporte puede ser muy diferente a las necesidades del organismo, por lo que la solución que han encontrado los mamíferos para adaptarse a la variabilidad de la dieta nitrogenada es la de eliminar los aa sobrantes, utilizando el esqueleto carbonado para obtener energía y eliminar el nitrógeno amínico en forma de urea. El catabolismo

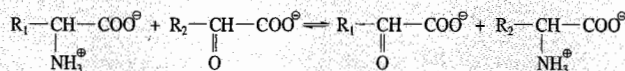


Figura 12.4.1. Reacción de transaminación de los aminoácidos.

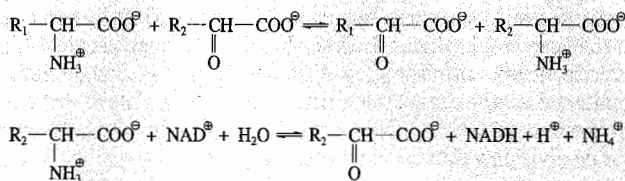


Figura 12.4.2. Reacción de desaminación oxidativa de los aminoácidos.

de los aa se lleva a cabo principalmente en el hígado. Debido a su gran variedad, siguen caminos muy diversos en su síntesis y en su degradación. Además, la diversidad enzimática encargada muestra perfiles muy diferentes en un mismo organismo según sean los tejidos estudiados. A pesar de estas dificultades, es posible describir una serie de reacciones generales de su catabolismo:

Reacciones de transaminación. La reacción de transaminación es una etapa común para todos los aa, que pierden su grupo amino. Estas reacciones son catalizadas por un grupo de enzimas llamadas *amino transferasas* o *transaminasas*, que se encuentran prácticamente en todos los tejidos. El mecanismo de la reacción se muestra en la Figura 12.4.1. En primer lugar, el grupo amino es transferido a un α -cetoácido (2-oxoácido) por la acción de una transaminasa específica para cada aa. Seguidamente, el grupo amino del nuevo aa formado en esta reacción (lo más común es la formación ácido glutámico a partir de α -cetoglutarato), se pierde mediante desaminación oxidativa, con lo cual se vuelve a recuperar el α -cetoácido, se obtiene poder reductor y amonio, NH_4^+ . Esta reacción está catalizada por la glutamato deshidrogenasa. Finalmente, el amonio, fuerte tóxico, es transformado en urea, destino final del nitrógeno de los aa. En todas las transaminasas juega un papel esencial el piridoxal fosfato, un derivado de la vitamina B₆ que forma un intermedio de reacción tipo base de Schiff.

Entre las transaminasas o aminotransferasas, han merecido especial atención los valores de *glutamato-oxalacetato transaminasa* (GOT) y *glutamato-piruvato transaminasa* (GPT). Cuando se produce muerte celular, su contenido es expulsado al torrente sanguíneo, por lo que su concentración aumenta sensiblemente. Un valor de GOT elevado indica daño hepático mientras que, un valor de GPT por encima de lo normal, puede indicar una lesión cardíaca. También pueden ser de utilidad en otros casos, como mononucleosis infecciosa, infartos renales o traumas.

Desaminación oxidativa. Los α -cetoácidos de los aa se pueden también obtener mediante la acción de la L-aminoácido oxidasa y la D-aminoácido oxidasa. Ambas enzimas son flavoproteínas que contienen FAD o FMN, y reaccionan con el oxígeno, produciendo amonio y agua oxigenada (Fig. 12.4.2). Generalmente, la actividad de la L-aminoácido oxidasa es reducida en los mamíferos, mientras que la actividad de la D-aminoácido oxidasa es intensa en algunos tejidos. Estas enzimas se encuentran principalmente en los peroxisomas del hígado y en el riñón. La función de esta enzima podría ser eliminar los D-aminoácidos, que existen en la naturaleza y que han podido ser ingeridos casualmente. La serie D es fuertemente tóxica, por interferir en algunas rutas metabólicas. La función de esta enzima es la desaminación del D-aminoácido, produciendo un α -cetoácido que, por transaminación, puede dar lugar al L-aminoácido correspondiente, aprovechable por el organismo.

Descarboxilación. Los aa pierden su grupo carboxilo en forma de CO_2 , convirtiéndose en las aminas correspondientes (Fig. 12.4.3). Las enzimas de este tipo son muy numerosos y específicos para cada aa. En todos ellos interviene el piridoxal-fosfato (PLP) como cofactor de la enzima. Aunque las reacciones de descarboxilación no producen pro-

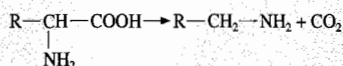


Figura 12.4.3. Reacción de descarboxilación de los aminoácidos.

ductos que pueden ser utilizados como fuentes de energía, muchos de los compuestos aminados poseen importantes funciones biológicas. Por ejemplo, en el cerebro, la glutamato descarboxilasa da lugar a ácido 4-hidroxibutírico, neurotransmisor y regulador del sistema nervioso. Asimismo, la ornitina descarboxilasa es una enzima clave en la síntesis de las aminas biógenas putrescina, espermidina y espermina, involucradas en procesos de división y diferenciación celular.

Metabolismo del esqueleto carbonado. Como se explicó antes, el primer paso del catabolismo de los aa corresponde a la transaminación, formando el α -cetoácido correspondiente, y la eliminación del amonio producido en forma de urea. El catabolismo de los aa está controlado por la baja afinidad de las aminotransferasas, de tal forma que sólo se inicia en el caso de que la concentración del aa sea muy elevada, existiendo una relación lineal entre la concentración del aminoácido y la velocidad de degradación. Los esqueletos carbonados pueden transformarse, mediante una cadena de reacciones específicas para cada uno de ellos, en piruvato, acetil-CoA e intermediarios del ciclo de Krebs.

ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS

El proceso más común de determinación de aa está basado en la cromatografía de *intercambio iónico* en una resina polimérica, compuesta de partículas esféricas. Su estructura consiste en cadenas de poliestireno, que están entrecruzadas con la incorporación de grupos divinilbenceno. Esta resina es la matriz a la que se unen los grupos sulfonato cargados negativamente ($-\text{SO}_3^-$), y se almacena en un medio salino tamponado, en el que los cationes de la sal, cargados positivamente, se unen mediante fuerzas electrostáticas al grupo sulfonato. El intercambio iónico tiene lugar por el desplazamiento de un catión (el contraión del grupo sulfonato) que se encuentre débilmente atraído por la resina, por otro catión por el que la resina posea más afinidad, en nuestro caso un aminoácido.

El estudio cuantitativo de los aminoácidos libres en fluidos biológicos se realiza mediante cromatografía de intercambio iónico. La resina de la columna cromatográfica posee una carga negativa, que es contrarrestada por la carga positiva del contraión inorgánico del medio tamponado, generalmente litio o sodio. La mezcla de aa es inyectada en la cabeza de columna a un pH ácido, en torno a 3, que asegura que todos ellos están cargados positivamente, desplazando los iones litio o sodio, que son retenidos por la resina por medio de fuerzas electrostáticas. Las condiciones de la fase móvil, que fluye a través de la columna, son entonces alteradas, pasándose disoluciones tamponadas de pH y fuerza iónica creciente. Estos cambios dan como resultado que el aa alcanza su punto isoeléctrico y, por lo tanto, lo eluye debido a que se pierde la atracción electrostática con la resina. La elución secuencial de los aa, debido a que cada uno de ellos alcanza su punto isoeléctrico en condiciones diferentes, da lugar a su separación. La estructura del grupo R determina el orden de elución, siendo los primeros los aminoácidos ácidos; posteriormente, los neutros y, finalmente, los básicos. Una vez que se ha producido la separación cromatográfica de los aminoácidos, el siguiente paso consiste en su detección (medida de un parámetro cuantitativo cuyo valor sea proporcional a la concentración) mediante una medida espectrofotométrica. Los aa reaccionan con la *ninhidrina*, un potente oxidante que produce descarboxilación y desaminación, proporcionando amoniaco, dióxido de carbono y un aldehído que posee un carbono menos que el aa de partida. La molécula de ninhidrina reducida reacciona con el amoniaco y otra molécula de ninhidrina formando un compuesto de color violáceo llamado púrpura de Ruheman, que absorbe alrededor de los 570 nm. En el caso de la prolina e hidroxiprolina, el mecanismo es ligeramente diferente, produciendo un compuesto amarillento que se monitoriza a 440 nm. El método es lo suficientemente sensible como para determinar aa en concentraciones del orden de pocos

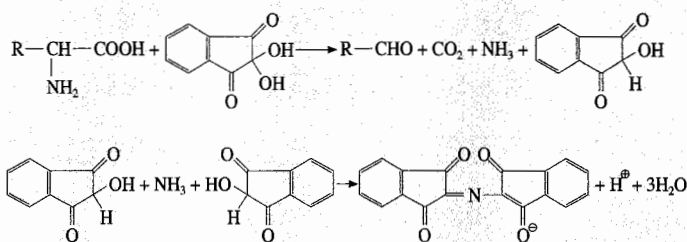


Figura 12.4.4. Mecanismo de reacción de los aminoácidos con la ninhidrina con formación del púrpura de Ruheman.

pmol/L. En la Figura 12.4.4 se muestra el mecanismo de reacción de los aminoácidos con ninhidrina. En la Figura 12.4.5 se muestra un *cromatograma típico* de una mezcla de aminoácidos en concentración 0,5 mM.

Toma de la muestra. Cuando se realiza un análisis para un cribado o *screening* de alteraciones en el perfil de aa, lo mejor es tomar una muestra de plasma y de orina. Raramente se utiliza una muestra de LCR para la detección de enfermedades metabólicas, sino que más bien se utiliza para obtener información adicional, como confirmación, o para valorar el grado de implicación del cerebro. La concentración de aa en el fluido vítreo puede ser útil para el diagnóstico *post-mortem* ya que, a menudo, la orina no está disponible y la sangre no es apropiada debido a las variaciones *post-mortem*. El líquido amniótico tiene un valor limitado para el diagnóstico prenatal de aminoacidopatías debido a que, al contrario que con otras enfermedades metabólicas, los metabolitos en este caso no se acumulan antes del nacimiento. La concentración de aa en los fluidos biológicos se encuentra influida por varios factores, como la edad, los cambios fisiológicos, el estado nutricional, enfermedad aguda, la administración de medicamentos y toxinas. Este hecho puede dar lugar a un perfil de aminoácidos alterado que puede confundirse con una enfermedad metabólica.

La muestra biológica debe ser tomada preferentemente en ayunas o, si se trata de un lactante, en el momento inmediatamente anterior a la siguiente toma. Una manipulación inapropiada de la muestra puede llevar a cambios artificiales en el contenido de los aa. Para evitar estos cambios, el almacenamiento de las muestras de plasma u orina debe realizarse rápidamente y conservadas a -20°C ya que, de lo contrario, se pueden producir cambios en los aa más lábiles. En el caso de la sangre, la centrifugación para la obtención de plasma se debe realizar lo más rápidamente posible y a 4°C . Existen algunos aa cuya concentración es diferente en las células que en el plasma. Por tanto, la hemólisis produce cambios en algunos aa, como la taurina, glutamato, aspartato, glutatión y argininsuccinato. La ruptura de las células libera, además, algunas enzimas, como la arginasa, que hidroliza la arginina a ornitina. Con el tiempo, la cistina y homocistina pueden perderse por unión a proteínas, y la glutamina se descompone durante un almacenamiento prolongado.

Antes de proceder a la inyección en el *analizador de aminoácidos*, la muestra debe desproteinizarse (ácido 5-sulfosalicílico) para evitar la precipitación de las proteínas dentro del sistema cromatográfico.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aa presentes en la sangre proceden fundamentalmente de las proteínas de la dieta, de la proteólisis muscular y de la síntesis propia. Son utilizados por el organismo para la biosíntesis de proteínas, como precursores de sustratos nitrogenados (neurotransmisores, catecolaminas, heme, etc.) y, en pequeña cantidad, son eliminados por heces, orina y descomposición cutánea. Están sometidos a un intenso recambio metabólico que renueva continuamente los componentes del *pool* de aa en sangre; pero sus valores plasmáticos permanecen estables a lo largo de toda la vida gracias a la existencia de un complejo sistema metabólico en el que intervienen enzimas, cofactores, transportadores y receptores de membrana, fundamentalmente. Cualquier mutación génica que de lugar a una alteración de la estructura o función de alguno de estos reguladores del

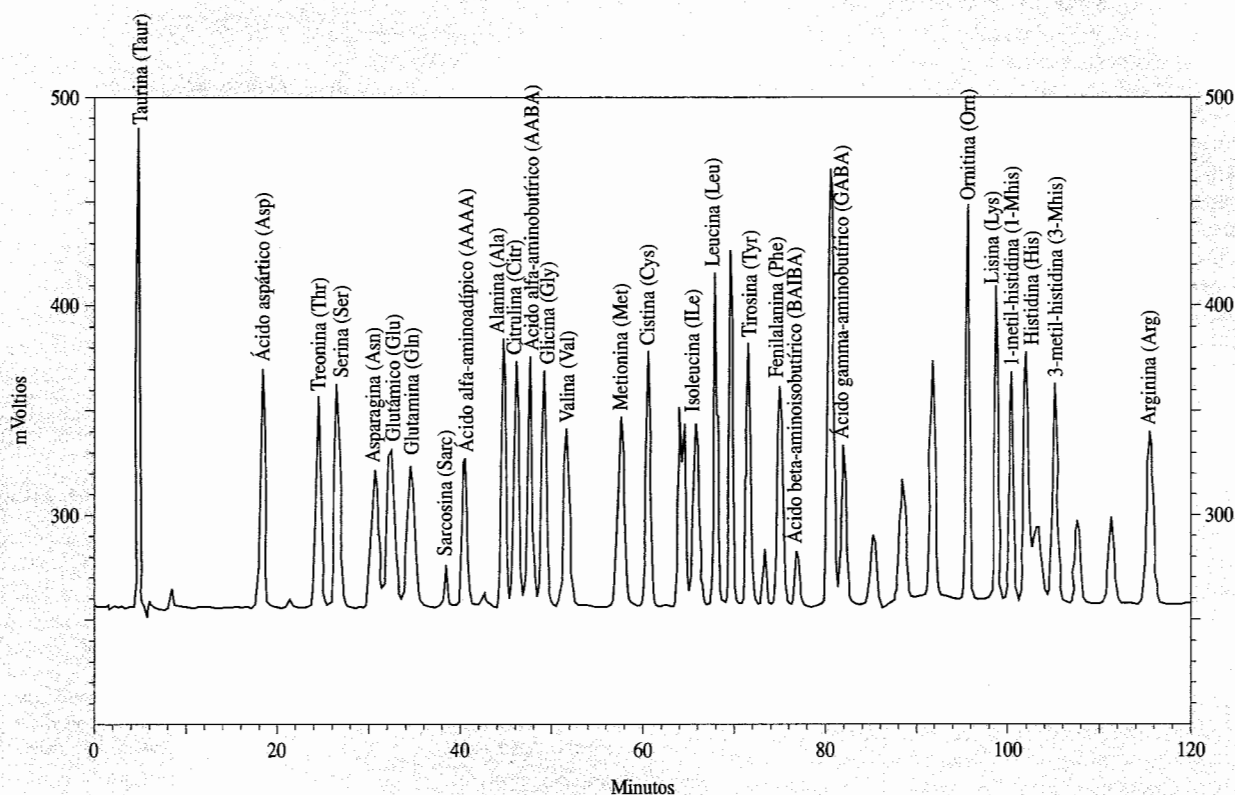


Figura 12.4.5. Cromatograma iónico correspondiente a una mezcla de aminoácidos en concentración 0,5 mM. Patrón interno norleucina 0,5 mM.

metabolismo de los aa, origina un trastorno de su homeostasis, que en muchas ocasiones, genera un conjunto de signos y síntomas que configuran una determinada enfermedad congénita del metabolismo.

Etiología

El origen de los errores congénitos del metabolismo (ECM) de los aa está en todos los casos en una alteración génica de tipo mendeliano que, en la gran mayoría de las ocasiones, está regida por una herencia AR aunque, en unos pocos casos, es AD o ligada al cromosoma X (déficit de ornitina transcarbamilasa, por ejemplo).

Su incidencia varía mucho para cada enfermedad y en función de la dotación génica de los diversos grupos humanos considerados pero, en general, oscila entre 1/8.000 RN para las hiperfenilalaninurias y, menos de 1, por cada 250.000 RN para algunos defectos de los aminoácidos azufrados. Considerados individualmente, deben ser catalogados como “enfermedades raras” o “enfermedades huérfanas” pero, considerados de un modo global, suponen una patología importante en la infancia.

En la mayoría de estas enfermedades está identificado el gen correspondiente y las mutaciones alélicas responsables de la enfermedad. Su elevado número hace que muchos pacientes sean dobles heterocigotos de combinaciones diversas; y, como consecuencia de ello, esta gran *heterogeneidad génica* se traduce por una gran *variabilidad en la expresión clínica* y dificulta la buena correlación entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes.

Puesto que el resto de la dotación génica del niño condiciona, asimismo, la expresión de la mutación responsable primera de la aminoacidopatía, cada paciente debe ser considerado de un modo individual y, en todo caso, sólo puede ser comparado con los de la propia familia.

CLASIFICACIÓN

Los ECM de los aminoácidos abarcan cuatro grandes grupos sindrómicos en función de las peculiaridades de su fisiopatología, de las manifestaciones clínicas y de las posibilidades terapéuticas. Las aminoacidopatías propiamente dichas, las acidurias orgánicas, las alteraciones del ciclo de la urea y los defectos de transporte de los aminoácidos:

Aminoacidopatías. Suponen la mayoría de los defectos “clásicos” del metabolismo de los aa y tienen su origen en una alteración de un enzima citosólico o mitocondrial responsable de una de las primeras reacciones de su vía catabólica. De este modo se acumula el aa no metabolizado o su cetoácido (por ejemplo, fenilalanina en el déficit de fenilalanina hidroxilasa) y, simultáneamente, se produce una deficiencia del aa (tirosina, en este mismo caso) o de los metabolitos sintetizados en condiciones normales, a partir del punto en el que se ha producido el bloqueo. El exceso del aa en sangre, en LCR y en el interior de las células, suele ser el responsable de las alteraciones orgánicas (Cuadro 12.4.1).

Acidurias orgánicas. Son consecuencia de deficiencias enzimáticas en el metabolismo mitocondrial de ácidos carboxílicos activados por la coenzima A y que proceden, en muchas ocasiones, del catabolismo de un aa. Se trata de bloqueos metabólicos que tienen lugar muy alejadamente del aa original y por tanto, en ellos, lo que se acumula son ácidos orgánicos intermedios de su catabolismo o sus correspondientes acilcarnitinas que son, a su vez, los responsables de la alteración orgánica visceral (Cuadro 12.4.2 y cap. 12.9).

Defectos del ciclo de la urea. Mediante el ciclo de la urea, el organismo humano transforma el amonio (producto procedente del catabolismo de los aa y cuyo exceso es tóxico para el sistema nervioso central) en urea, que puede ser excretada fácilmente por la orina. Tiene lugar en el citosol y en la mitocondria, y en él participan varios aa. Los defectos enzimáticos congénitos del ciclo dan lugar en todos los casos a un aumento del amonio y a una alteración del nivel de los aa implicados, con un aumento o una disminución de sus niveles plasmáticos en función del punto en el que se ha producido el bloqueo metabólico, por lo que su determinación resulta muy útil para la identificación del defecto enzimático específico. A pesar de que el efecto patógeno más importante se realiza a través de la hiperamonemia, los trastornos secundarios de los aa contribuyen a la patogenia de las alteraciones orgánicas, especialmente en el SNC (Cuadro 12.4.3).

Trastornos del transporte de los aminoácidos. Los aa libres son transportados a través de las células y de las organelas intracelulares

Cuadro 12.4.1. Principales aminoacidopatías

Aminoácido	Defecto enzimático	Enfermedad
Fenilalanina	Fenilalanina hidroxilasa Defectos de síntesis de BH4 Defectos de regeneración de BH4	Fenilcetonuria
Tirosina	Fumarilacetoacetasa Tirosina aminotransferasa 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	Tirosinemia I Tirosinemia II Tirosinemia III
Glicina	Sistema de clivaje de la glicina	Hiperglicinemia no cetósica
Histidina	Histidasa Urocanasa	Histidinemia Aciduria urocánica
Ornitina	Ornitina aminotransferasa	Atrofia girata
Homocisteína	Cistationina β -sintasa Metionina sintasa	Homocistinuria
Valina, leucina, isoleucina	Deshidrogenasa α -cetoácido ramificada	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce

Cuadro 12.4.2. Principales acidurias orgánicas

Aminoácido	Defecto enzimático	Enfermedad
Leucina	Isovaleril CoA deshidrogenasa 3-metilcrotonil CoA carboxilasa 3-metilglutaconil CoA hidratasa	Acidemia isovalérica 3-metilcrotonil aciduria Aciduria 3-metilglutacónica
Valina	3-hidroxiisovaleril CoA desacetilasa	Acidemia 3-hidroxiisovalérica
Valina e isoleucina (vía propionil)	Propionil CoA carboxilasa Metilmalonil CoA mutasa	Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica
Lisina, hidroxilisina, triptófano	Glutaril CoA dehidrogenasa	Aciduria glutárica I
Valina, leucina, isoleucina, metionina, treonina	Déficit múltiple de carboxilasas	Déficit holocarboxilasa sintetasa Déficit de biotinidasas

Cuadro 12.4.3. Alteraciones de los aminoácidos en los defectos del ciclo de la urea

Defecto	Aminoácidos en plasma
Déficit de carbamilfosfato sintetasa	↑ Glutamina ↑ Alanina ↓ Citrulina ↓ Arginina
Déficit de ornitina transcarbamilasa	↑ Glutamina ↑ Alanina ↓ Citrulina ↓ Arginina
Déficit de argininosuccinato sintetasa	↑↑ Citrulina ↓ Arginina
Déficit de argininosuccinato liasa	↑ Citrulina ↑ Ácido argininosuccínico ↓ Arginina
Déficit de arginasa	↑↑ Arginina
Déficit de N-acetil glutamato sintetasa	↑ Glutamina ↑ Alanina

mediante sistemas de transporte activo de tipo secundario y dependiente de energía. Los transportadores pueden ser específicos para un aa (glicina o histidina, por ejemplo) o para un grupo de aa (neutros, dibásicos, dicarboxílicos, etc.). Un defecto congénito del transporte da lugar a una deficiente absorción intestinal, a una anomalía de la reabsorción renal, o a una alteración del tráfico intracelular de un determinado aa. En el primer caso, las manifestaciones clínicas son consecuencia de la deficiencia como, por ejemplo, el triptófano y, por consiguiente, la niacina en la enfermedad de Hartnup; en el segundo pueden producirse urolitiasis derivadas del exceso de un aa de baja solubilidad en orina (cistinuria);

en el tercer caso, como en la cistinosis, pueden producirse lesiones celulares, que alteran de un modo importante la función del órgano afecto (riñón, cristalino, sistema nervioso) (Cuadro 12.4.4).

DIAGNÓSTICO GENERAL

El diagnóstico sistemático del RN, o *screening neonatal*, permite la identificación de algunas alteraciones de los aminoácidos antes de que se expresen las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La hiperfenilalaninemia forma parte de todos los programas de este tipo y otras aminoacidopatías, como la homocistinuria, la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD), la deficiencia de biotinidasa, etc., están incluidas en otros, cada vez más difundidos.

A pesar de que los avances experimentados por las técnicas de *screening* (especialmente con la incorporación de la doble espectrometría de masas) permiten la progresiva ampliación del espectro de enfermedades tributarias de diagnóstico, en la mayoría de los casos la identificación precoz de estas enfermedades depende todavía de que sean consideradas en el diagnóstico diferencial de los pacientes y de la adecuada interpretación de los datos clínicos y analíticos que presentan. Su diagnóstico no debe ser demorado injustificadamente ya que todos comparten entre sí muchos signos y síntomas comunes de alerta, por lo que la aplicación de una adecuada metodología facilita el diagnóstico sindrómico de los pacientes como fase previa al específico (Cuadro 12.4.5).

Antecedentes familiares. La pertenencia a una etnia de riesgo (población de origen francés de Québec para tirosinemia, por ejemplo) o la presencia de consanguinidad son factores de riesgo para enfermedades mendelianas poco frecuentes de carácter recesivo. Asimismo, la existencia de antecedentes familiares en forma de hermanos fallecidos sin diagnóstico o de retraso mental de causa no bien identificada debe alertar acerca de la presencia de esta patología. Es necesario practicar una cui-

Cuadro 12.4.4. Principales alteraciones congénitas del transporte de aminoácidos

Aminoácido	Defecto	Enfermedad
Cistina, arginina, lisina, ornitina	Transporte intestinal Transporte renal	Cistinuria
Aminoácidos neutros	Transporte intestinal Transporte renal	Enfermedad de Hartnup
Lisina, arginona, ornitina	Deficiencia del transportador 7 A7 en hígado, intestino, riñón	Lisinuria-intolerancia a proteínas
Ornitina	Deficiencia del transportador mitocondrial 25 A15	Hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria (síndrome HHH)
Cistina	Defecto del transportador en la membrana lisosomal	Cistinosis

Cuadro 12.4.5. Metodología diagnóstica de los ECM de los aminoácidos

Proceso	Metodología
Confección del árbol genealógico	Identificación • Grupo étnico de riesgo • Consanguinidad • Hermanos fallecidos sin diagnóstico • Familiares con retraso mental
Anamnesis personal	Forma de inicio de la enfermedad • Presentación progresiva aguda neonatal • Formas intermitentes • Formas crónicas
Examen clínico	Valoración del estado general • Examen clínico por órganos y aparatos • Alteraciones orgánicas • Examen sensorial • Olores corporales • Desarrollo cognitivo
Exámenes complementarios	De sospecha • Reacciones cualitativas orina • Definición de un perfil bioquímico compatible • Amonio en sangre • Aminoácidos en plasma, orina y LCR • Acilcarnitinas en plasma • Ácidos orgánicos en plasma y orina • Otros exámenes complementarios
Pruebas de sobrecarga	Sobrecarga proteica Sobrecarga de un aminoácido específico
Diagnóstico de confirmación	Actividad enzimática
Diagnóstico genético	Estudio mutaciones del ADN

dadosa anamnesis familiar y confeccionar un completo árbol genealógico, para que esta valiosa información no pase desapercibida.

Anamnesis personal. En los ECM de los aa el efecto patológico se ejerce habitualmente a través del aumento en sangre, LCR y células del aa implicado, de un ácido orgánico derivado de su catabolismo o de la hiperamoniemia en los defectos del ciclo de la urea. Lo más frecuente es que, tras unos días libres de síntomas, el RN afecto presente un cuadro clínico progresivo de "intoxicación" con rechazo del alimento, vómitos, deshidratación, pérdida de peso, decaimiento del estado general, estupor, convulsiones y coma. Con menor frecuencia, estos mismos síntomas, algo más atenuados, se presentan en forma de brotes agudos coincidiendo con episodios intercurrentes de descompensación metabólica (infecciones sobre todo) con vuelta a la normalidad una vez superado el episodio agudo. Finalmente, los síntomas clínicos pueden ponerse de manifiesto en edades avanzadas de la vida, de un modo crónico y progresivo y con predominio de la sintomatología neurológica en forma de trastornos del movimiento, alteraciones de la marcha, retraso intelectual y crisis paroxísticas, principalmente.

Examen clínico. Suele ser, en general, inespecífico. Debe valorarse la gravedad del estado general para identificar su riesgo vital y el tratamiento urgente que precisa. En segundo lugar, la presencia de sig-

nos o síntomas de afectación orgánica del SNC, hígado, riñones y órganos de los sentidos que condicionan medidas terapéuticas específicas y orientan acerca del diagnóstico y pronóstico. En algunos pocos casos, signos como el olor corporal o el de la orina pueden alertar con prudencia acerca de la presencia de una aminoacidopatía determinada (a jarabe de arce en la MSUD, a pies sudados en la acidemia isovalérica). En todos los casos, debe practicarse una valoración del cociente de desarrollo porque permite definir la situación del niño, las indicaciones terapéuticas y la evolución futura de la enfermedad.

Exámenes complementarios. Ante la sospecha clínica, sencillas determinaciones pueden orientar. Se trata de reacciones colorimétricas que deben interpretarse con precaución porque son poco específicas. El cloruro férrico da color azul-verde en presencia de ácido fenilpirúvico en la fenilcetonuria, verde en presencia de parahidroxifenilpirúvico en la tirosinemia 1 y 2 y gris verdoso en presencia de oxoácidos ramificados en la MSUD. El nitroprusiato reacciona con los aa sulfurados presentes en la orina y da un color púrpura en la cistinuria y en las homocistinurias. El siguiente paso es la identificación de un perfil bioquímico compatible con un defecto congénito del metabolismo de los aa y debe realizarse con carácter urgente ya que existe una relación directa entre el inicio precoz del tratamiento y la buena respuesta. Ello incluye necesariamente medición de amonio en sangre para descartar un defecto del ciclo de la urea o una hiperamoniemia secundaria a una aciduria orgánica; cuantificación de aminoácidos en plasma, orina y en algunos casos (hiperglicinemia no cetósica) en LCR; cuantificación de acilcarnitinas en sangre o de ácidos orgánicos en orina.

Otros exámenes complementarios, como son estudios de diagnóstico por imagen, electrofisiología o exámenes sensoriales, pueden ser necesarios para evaluar la situación clínica de algunos de estos pacientes, como el EEG con *burst-suppression* en la hiperglicinemia no cetósica, o la imagen de atrofia frontotemporal y afectación de núcleos de la base en la aciduria glutárica.

Pruebas de sobrecarga. Los estudios enzimáticos y moleculares permiten evitar este tipo de exámenes que, en muchas ocasiones, además de molestos o peligrosos, resultan poco sensibles o específicos. En todo caso, pueden utilizarse para el diagnóstico de los pacientes pero no tienen utilidad para la identificación de portadores heterocigotos. Una sobrecarga proteica puede resultar útil en las mujeres con déficit de OTC para comprobar el comportamiento del ácido orótico en orina o en la lisinuria con intolerancia a las proteínas para observar la variación de los niveles de amonio en sangre. La sobrecarga de aa ha quedado prácticamente reservada para la identificación de hiperfenilalaninemias por déficit de fenilalanina hidroxilasa (PheOH), sensibles al tratamiento con tetrahidrobiopterina y en algunas formas de homocistinuria.

Diagnóstico de confirmación. Siempre que sea posible se comprobará la deficiencia de la actividad enzimática responsable de la enfermedad en células de la sangre o en cultivo de fibroblastos. Si la enzima sólo se expresa en el hígado, por ejemplo, en la hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa, el diagnóstico se realiza por exclusión de otras alteraciones enzimáticas que se expresan en sangre periférica (dihidropteridina reductasa) o directamente por identificación de mutaciones del gen PheOH previamente identificadas como patógenas.

Diagnóstico molecular. El examen familiar de la mutación o mutaciones responsables de la enfermedad debe practicarse en todos los casos en los que sea posible para conocer mejor el pronóstico del paciente mediante la correlación genotipo-fenotipo y para obtener la información genética que permita la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal. Lo habitual es practicar este estudio después del diagnóstico enzimático del paciente, pero puede practicarse directamente el estudio del ADN si las mutaciones patógenas responsables están bien identificadas y el del examen enzimático resulta más complicado.

Diagnóstico prenatal

Es posible el diagnóstico prenatal con carácter asistencial, de casi todos los errores congénitos del metabolismo de los aa. Es imprescindible la correcta identificación de la enfermedad a investigar y es de gran ayuda el conocimiento previo de las mutaciones responsables en la familia objeto de estudio. Las muestras biológicas fetales objeto de examen en esta patología son líquido amniótico para el estudio de la concentración de determinados metabolitos; células amnióticas para el estudio de actividad enzimática, para el estudio de incorporación o degradación de sustratos radiactivos y para estudio de ADN nuclear; y biopsia corial que tiene la misma utilidad que los amniocitos y suele ofrecer ventajas de accesibilidad y tiempo de diagnóstico.

TRATAMIENTO GENERAL DE LOS ECM DE LOS AMINOÁCIDOS

Estos trastornos suponen en muchas ocasiones una verdadera urgencia metabólica puesto que pueden poner en peligro la vida o comprometer de un modo irreversible el normal desarrollo del paciente. Por ello, ante la sospecha de su existencia, es importante aplicar unas medidas terapéuticas generales que aseguren la supervivencia del niño en las mejores condiciones posibles, con el fin de instaurar a continuación las medidas específicas. En realidad se trata de actuaciones que deben ponerse en marcha de un modo simultáneo pero, desde un punto de vista esquemático, las primeras abarcan la estabilización clínica del paciente y la depuración endógena y, las segundas, la depuración exógena y la aplicación de todas las posibilidades terapéuticas existentes (Cuadro 12.4.6).

Estabilización clínica

Son medidas encaminadas a mantener la hematosi y el equilibrio hidroelectrolítico. Soporte térmico para mantener la temperatura rectal en 37 °C, y la humedad ambiental entre el 50-60%. Asistencia respiratoria con soporte de oxigenación ($\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$, $\text{satO}_2 > 92\%$) y ventilación (PaCO_2 entre 40-60), con pH alrededor de 7,3. Soporte hemodinámico, con tiempo de recirculación capilar $< 3 \text{ seg}$. TA $> 50 \text{ mmHg}$. PVC $< 8-10 \text{ mmHg}$; corrección de la hipovolemia y expansión de volumen cuando es necesario. Mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-básico con control del anión GAP. Profilaxis anti-infecciosa para evitar las complicaciones de riesgo en algunas de estas patologías.

Depuración endógena

El objetivo es impedir, en lo posible, el paso de aa procedentes de la proteólisis muscular al torrente circulatorio manteniendo en todo momento un estado metabólico positivo con predominio de los procesos de síntesis. Para ello es necesario asegurar un aporte calórico superior en un 25% de los requerimientos normales, a expensas de glucosa y lípidos, fundamentalmente. Ante la sospecha de alteración del metabolismo de los aa, se debe suspender el aporte proteico durante tres días y reiniciarlo lentamente a dosis no superiores a los 0,3-0,5 g/kg/día. Preferencia a la lactancia materna, que puede enriquecerse calóricamente o bien una fórmula de inicio, enriquecida en calorías. En caso de que ya exista una sospecha diagnóstica de tipo sindrómico (homocistinuria, por ejemplo) se usará la fórmula especial más adecuada. Si la vía oral no cubre el aporte calórico se recurre a la sonda nasogástrica o a la alimentación parenteral (véanse caps. 11.7 y 11.8). Estas medidas terapéuticas son muy importantes, ya que un incremento ponderal de 30 g/día en un RN supone una síntesis proteica de 5 g/día y ello equivale a una utilización de 500

Cuadro 12.4.6. Tratamiento de los ECM de los aminoácidos

Estrategia terapéutica	Acciones
Estabilización del paciente	Mantener hematosi Compensar equilibrio hidroelectrolítico Profilaxis anti-infecciosa
Depuración endógena	Mantener estado anabólico positivo Restricción aporte proteico
Depuración exógena	Evitar ingesta de sustrato "tóxico" Diuresis adecuada Depuración artificial Vías de eliminación alternativa
Tratamiento específico	Tratamiento del fenotipo clínico Tratamiento del fenotipo bioquímico Tratamiento de la alteración proteica Tratamiento génico

mg de leucina o 250 mg de fenilalanina, que son retirados de la circulación.

Depuración exógena

Cuando ya se ha establecido un diagnóstico sindrómico (hiperamoniemia, hiperleucinemia, etc.) pueden iniciarse medidas complementarias de las anteriores y encaminadas a facilitar la rápida eliminación del "tóxico" del torrente circulatorio. Evitar el aporte exógeno de productos potencialmente tóxicos mediante el uso de dietas "a la medida" cuando se trata de eliminar un determinado aminoácido; o estableciendo dietas hipoproteicas en las acidurias orgánicas y en los defectos del ciclo de la urea. Facilitar su eliminación utilizando medidas para forzar la diuresis (sin provocar sobrecarga hídrica, especialmente peligrosa en MSUD y UCD). Utilización de métodos de depuración artificial, como diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración continua veno-venosa, exanguinotransfusión, seleccionando siempre aquel para el que se posea más experiencia, y resulte menos peligroso para el paciente. Uso de vías de eliminación alternativas, mediante la utilización de benzoato sódico, quelante de la glicina o de fenilacetato (de la glutamina) para eliminar nitrógeno en los defectos del ciclo de la urea.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS

No existe prácticamente ninguna de estas enfermedades que no tenga un tratamiento más o menos efectivo y es importante conocer todas sus posibilidades terapéuticas para asegurar la mejor atención posible a los pacientes (véase cap. 11.7).

Tratamiento del fenotipo clínico. Abarca todas las medidas encaminadas a la corrección de las anomalías consecuencia de la enfermedad principal e incluyen fundamentalmente: atención temprana y rehabilitación precoz para recuperar y mejorar en lo posible el desarrollo psicomotor; ortopedia de las alteraciones esqueléticas; tratamiento farmacológico como, por ejemplo, el uso de anticonvulsivantes o la utilización de bifosfonatos en las alteraciones de la mineralización ósea; y trasplante de órganos para la sustitución de los dañados secundariamente (el de riñón en la cistinosis).

Tratamiento del fenotipo bioquímico. Tiene como objetivo restaurar la homeostasis alterada por la enfermedad y para ello existen múltiples posibilidades terapéuticas. Restricción de la ingesta de sustrato: aa o proteínas, para control de los niveles sanguíneos. Bloqueo de la absorción intestinal del sustrato como la utilización de fenilalanina para-amoniom lisa, en las hiperfenilalaninemias. Inhibición de la síntesis de metabolitos intermedios tóxicos: la administración de NTBC en la tirosinemia I inhibe la actividad de la enzima 4-hidroxiifenilpiruvato dioxigenasa e impide la acumulación de succinilacetona, que es el principal tóxico en esta enfermedad. Eliminación por quelación del sustrato: el benzoato sódico en la hiperglicinemia no cetósica ayuda a eliminar glicina en forma

de hipurato, o fenilbutirato en el ciclo urea para eliminar nitrógeno por orina en forma de fenilacetilglutamina. Bloqueo de los receptores celulares: el uso de dextrometorfán en la hiperglicemia no cetósica compite con la glicina en los receptores n-acetilaspártamo del sistema nervioso central y, por tanto, impide el efecto excitatorio de la hiperglicinorraquia. Puesta en marcha de vías metabólicas alternativas: en la cistinosis, la cisteamina facilita el transporte de la cistina en forma de disulfuro mixto de cisteamina y cistina, a través de la membrana lisosomal. Administración de un producto que resulta deficiente como consecuencia de la fisiopatología de la enfermedad: suplementos de tirosina en la hiperfenilalaninemia, de arginina o citrulina en algunos defectos del ciclo de la urea, de citrulina en la lisinuria-intolerancia a las proteínas.

Tratamiento de la alteración de la estructura o de la función de una proteína. Corrige la alteración proteica, origen de los mecanismos patogénicos de la enfermedad y puede lograrse a través de distintos métodos: mediante el uso de vitaminas, que son coenzimas de algunas enzimas implicadas, por ejemplo piridoxina en algunas formas de homocistinuria, riboflavina en algunas formas de enfermedad de jarabe de arce, o vitamina B₁₂ en algunas acidurias metilmalónicas. Administrando cofactores, como la BH₄ en las hiperfenilalaninemias por defecto de su síntesis. Por utilización de “estabilizadores” enzimáticos: uso de dosis farmacológicas de BH₄ en HPA por déficit de PheOH. Por estimulación enzimática: el N-carbamil glutamato estimula la síntesis de carbamilfosfato (y el inicio del ciclo de la urea), al actuar como agonista del N-acetilglutamato, que es, a su vez, el cofactor de la carbamilfosfato sintetasa. A través de los trasplantes de órgano como fuentes de células productoras de enzima, por ejemplo trasplante total o parcial del hígado en los defectos del ciclo de la urea o en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Tratamiento génico. No ha alcanzado todavía un nivel de seguridad y eficacia que permita su utilización en el tratamiento de los pacientes, a pesar de que algunos resultados en animales de experimentación (caso de la hiperfenilalaninemia) ofrecen perspectivas halagüeñas de futuro (véase cap. 3.3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blau N, Durán M, Blaskovics ME et al. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlín: Springer-Verlag, 2003. p. 3-10.
- Borrajo E, Gutiérrez Macías A, Esteban Zurrón I. Patología del metabolismo de las proteínas. Aminoacidopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 653-69.
- Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J et al. Urea cycle disorders. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Berlín: Springer-Verlag, 1995. p. 167-76.
- Martínez Valverde A. Terapéutica dietética. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 613-27.
- Nyhan W, Barshop BA, Ozand P. Atlas of metabolic Diseases. 2ª ed. Londres: Arnold, 2005.
- Rodríguez-Soriano J. Síndrome de Fanconi. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 485-96.
- Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001.
- Saudubray JM, Charpentier Ch. Clinical Phenotypes. Diagnosis/Algorithms. En: Scriber ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 1327-406.

12.5 Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina

A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo

La fenilalanina (FA) es un aminoácido aromático, esencial, hidrófobo y polar, contenido en casi todos los alimentos aunque sólo el 1% tiene un origen exógeno, alimenticio, y el 99% procede del catabolismo proteico. Con el nombre de *hiperfenilalaninemia* (HFA) se conoce un aumento persistente de la concentración plasmática de FA originado por trastornos de la hidroxilación hepática y engloba, genéricamente, a todas las alteraciones del metabolismo de la fenilalanina, de las cuales la principal, la *fenilcetonuria*, fue uno de los primeros errores innatos del metabolismo descritos (Folling, 1934).

El sistema de hidroxilación (Fig. 12.5.1) están constituidos por a): *fenilalanina hidroxilasa* (FAH) (codificada en el gen 12q22-q24.1), la cual cataliza la reacción de fenilalanina (FA) a tirosina (TIR) y b) la *dehidropteridina reductasa* (DHPR) (gen codificado en cromosoma 4p[15.1-p16.1]), que es la enzima que recicla la tetrahydrobiopterina (BH₄), cofactor no proteico. La BH₄ se sintetiza a partir de guanosintrifosfato (GTP) en donde intervienen al menos tres enzimas: la *guanointrifosfatociclohidrolasa I* (GTP-CH I), la *6-piruviltetrahydrobiopterina sintetasa* (PTPS) y la *sepiapterina reductasa* (SR). La FA reduce el oxígeno de la molécula de la FA convirtiéndola en tirosina; el BH₄, donador de electrones, se oxida, a su vez, convirtiéndose en dihydrobiopterina (qBH₂), redu-

ciéndose, de nuevo, a BH₄ y reciclándose, por tanto, continuamente. De las enzimas que producen el BH₄, la GTP-ciclohidrolasa se localiza el gen en el cromosoma 14q(11.14q11), mientras que la 6-piruviltetrahydrobiopterina sintetasa aún no ha sido cartografiada.

El gen de la FAH posee 96.000 pares de bases, con 12 exones (con centros activos, principales, en el 6, 7 y 8) y de los cuales se han identificado mas de 400 mutaciones, lo que explica el amplio espectro de los fenotipos metabólicos debido a la posible combinación de las mutaciones alélicas. Por tanto, la clasificación se basa en las concentraciones plasmáticas de FA, a la tolerancia a la ingesta de este aminoácido (capaz de mantener las concentraciones dentro de un rango recomendado) y a la actividad enzimática residual.

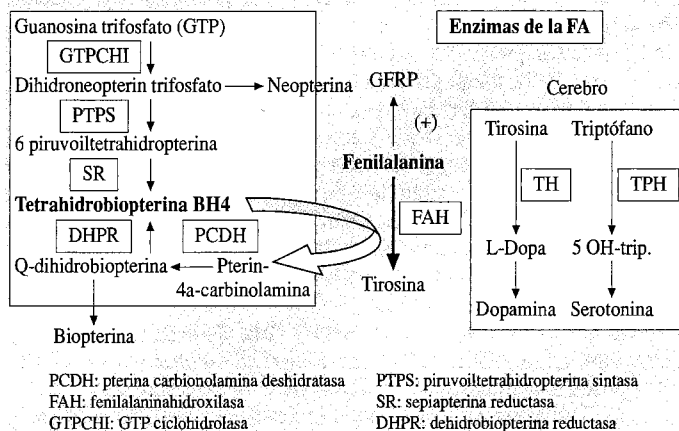


Figura 12.5.1. Sistema de la hidroxilación y del cofactor de la misma (BH₄) La FAH hidroxila la FA, utilizando oxígeno molecular y el cofactor BH₄ como donador de electrones. En cada reacción el BH₄ es oxidado a BH₂ (dihydrobiopterina) y los niveles de BH₄ son mantenidos por la enzima DHPR.

Cuadro 12.5.1. Clasificación de las hiperfenilalaninemias

1. Defectos de la FAH fenotipos-genotipos

PKU → muy leve: 7-10 mg/dL → mutaciones puntuales (I65T.)
 → leve: 10-20 mg/dL → mutaciones puntuales (I65T.)
 → moderado: 20-30 mg/dL → deleciones, *splicing*, puntuales (R111X.)
 → grave: > 30 mg/dL → deleciones, *splicing*, puntuales (R111X.)
 → con respuesta a BH4 → mutaciones puntuales (L48S, I65T.)
 Hiperfenilalaninemia no PKU → FA < 6 mg/dL

2. Defectos DHPR**3. Deficiencia síntesis BH4****Modelo de clasificación según respuesta a BH4**

1. Hiperfenilalaninemia sin respuesta a BH4
2. Hiperfenilalaninemia con respuesta a BH4
 → Deficiencia de FAH con respuesta a BH4
 → Deficiencia de la síntesis de BH4

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

Clasificación arbitraria, pero útil didácticamente, según las concentraciones plasmáticas de FA previas al tratamiento. Los pacientes con un defecto en el sistema hidroxilante de la FA (cambia la estructura del gen codificante) son los causantes de los distintos fenotipos (Cuadro 12.5.1): 1. *Fenilketonuria grave o clásica* conocida mundialmente con el término anglosajón phenyl ketonuria PKU. El nivel plasmático de FA se encuentra sobre los 20 mg/dL (vn: es inferior a 2 mg/dL), con una TIR menor de 0,8 mg/dL (vn: 1 a 1,5 mg/dL), presencia de fenilcetonas en orina y una actividad de la FAH inferior al 1%. Tienen una tolerancia a FA dietaria menor de 20 mg/kg/día. 2. *PKU moderada*: presentan un nivel de FA en el plasma de 4 a 19 mg/dL, con una TIR en el rango normal, la actividad de la FAH es del 3 al 50% y tienen tolerancia a la FA de 20 a 25 mg de FA/kg/día. 3. *PKU leve o benigna*: tienen niveles séricos de FA de 4 a 10 mg/dL y toleran ingesta de FA mayor de 50 mg/kg/día; el nivel de TIR es normal, la actividad de la FAH es mayor del 50%. Existen otras dos formas clínicas de hiperfenilalaninemias, que representan el 1% de la totalidad de afectos de PKU, no dependientes directamente de un déficit de PAH: una alteración de la *dehidro-neoptերina reductasa* (DHPR) y otra de las enzimas implicadas en la biosíntesis y reciclaje del cofactor BH4 o una alteración enzimática del PPH4S. Son las llamadas PKU por deficiencias de la BH4 (Fig. 12.5.1).

SÍNDROME CLÍNICO

La sintomatología clínica sólo se va a dar en la forma completa de déficit de PAH, prácticamente ausente desde la instauración del cribado neonatal. Se ponen de manifiesto a partir de los 6-8 meses de vida con un *síndrome morfológico* manifestado con el tiempo: niños de piel blanca, cabello rubio y ojos azules o claros, con eccema (en un 25% de los casos), microcefalia con prominencia del maxilar, espacios interdientales ensanchados (en un 70%), hipoplasia del esmalte, olor a ratón en la piel y en la orina y retraso ponderoestatural; en etapas tardías se unen *síntomas neurológicos*, regresivos, consistentes en alternancia de irritabilidad y/o apatía e indiferencia. La conducta puede ser de dos tipos: agitación psicomotora errática o actitud autista, presentándose las graves alteraciones neurológicas (convulsiones, coreoatetosis, hiper o hipotonía, temblores) a partir de etapas más posteriores. A ello se añaden alteraciones de la estática, de la marcha o de la sedestación. El retraso mental grave es la norma.

El déficit de *dihidropterina reductasa* (DHPR) tiene un comienzo y clínica similares mientras que el déficit de *GTP-ciclohídroclasa I* (GTP-CH I) posee una clínica más propia de muchas encefalopatías que del déficit de BH4 al existir, no sólo deficiencias de la FAH, sino también de L-Dopa, serotonina y tetrahidrofolatos. Son pacientes que, en los datos retrospectivos, presentan facies inexpressiva, somnolencia, mala conducta alimentaria y que alrededor del cuarto mes comienzan con grave deterioro neurológico: 100% de retraso mental, 98% de convulsiones, 70% de disturbios posturales y del tono (hipotonía truncal, pobre sostén cefá-

Cuadro 12.5.2. Diagnóstico etiológico de la hiperfenilalaninemia

1. Determinaciones básicas

- Aminograma en plasma
- Actividad de DHPR en eritrocitos
- Valores de biopterina en plasma
- Valores de neoptերina/biopterina en orina
- Investigación de primopterina en orina
- Sobrecarga de BH4

2. Determinaciones con la identificación de cofactor

- Niveles de ácido homovanílico y de 5 hidroxí-indolacético en LCR
- Cociente neoptերinas/biopterinas en LCR

3. Estudio familiar

- Aminograma en plasma (familiares en primer grado)
- Mutación del ADN
- Diagnóstico familiar enzimático en los defectos del cofactor

lico, hipertonía de extremidades, movimientos coreoatetóticos), somnolencia y/o irritabilidad, movimientos anormales, hipersalivación, dificultad para la deglución, etc. La microcefalia es menos frecuente (5%) que en los otros déficit. Los déficit de PTPS frecuentemente necesitan cesárea y suelen ser pequeños para la edad gestacional.

El aumento de FA en la sangre inhibe competitivamente el transporte de aminoácidos aromáticos, aminoácidos dibásicos y neutros a través de membranas celulares, incluyendo la barrera hematoencefálica y el plexo coroideo. La HFA en el cerebro reduce las concentraciones de aminoácidos intraneuronales e inhibe competitivamente la hidroxilación de TIR y de triptófano, disminuyendo la síntesis proteica, afectando a la proliferación dendrítica temprana y la mielinización aumentando, por consecuencia, el reciclaje de mielina e inhibiendo la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina.

DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

Se ha demostrado ampliamente que el diagnóstico antes del mes de vida previene el daño neurológico. La identificación de la hiperfenilalaninemia se realiza, preferentemente, en el tercer día de la vida entre dos tomas de alimento, en una muestra de Dry Spot, que en el RN sometido a exanguinotransfusión o alimentación parenteral no debe retrasarse más allá del 8º día. Todos los valores superiores a 2,5 mg/dL (150 nmol/mL/60 nmol = 1 mg) deben ser revalorados mediante cuantificación de FA y TIR, tras ser sometidos durante 3 días a dieta láctea normal, que asegure 600 mg de FA. Una relación FA/TIR > de 3 define la hiperfenilalaninemia y exige una investigación etiológica (Cuadro 12.5.2).

TRATAMIENTO DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

Todas las hiperfenilalaninemias deben recibir *tratamiento dietético*, independientemente de su origen y con valores de FA superiores a 6 mg/dL se instaura desde el período neonatal para prevenir el retraso mental y mantener los niveles de FA entre 2 y 6 mg/dL hasta la adolescencia. La dieta prohíbe alimentos de origen animal, por su alto contenido de FA, y restringe la ingesta de cereales, frutas y verduras. El sustitutivo lácteo especial sin FA es esencial por ser la única fuente de proteínas de alto valor biológico. Se han formulado diversos alimentos con bajo contenido en proteínas (fideos, galletas, pan, chocolates, entre otros), los que proporcionan calorías adicionales, logrando saciedad y evitando trasgresiones a la dieta en los niños mayores (véase cap. 11.7). Se pretende la administración de las necesidades mínimas de FA; mantenimientos de los valores por debajo de los niveles deseados para cada edad, y mantenimiento de los de TIR en los límites normales; administración de las proteínas y calorías en los límites normales para su edad; aporte hídrico, vitaminas, minerales y oligoelementos necesarios para la edad del paciente. Se intenta mantener en niños menores de 10 años niveles deseables, entre 1-4 mg de FA; entre 10-15 años, entre 1 y 15 mg y en mayores de 15 años, inferiores a 20 mg.

Estudios prospectivos en niños PKU detectados precozmente que abandonaron la dieta a los 6, 8 y 12 años demostraron que la HFA provocó una disminución del coeficiente intelectual, cambios de conducta, déficit en la atención y la RM del cerebro presentaba alteraciones en la mielinización. Sin embargo, estos síntomas desaparecían al instaurar la dieta nuevamente. Considerando estos hallazgos, se recomienda mantener la dieta durante toda la vida, especialmente en las mujeres PKU por el efecto teratogénico que tiene la HFA sobre el feto. Se ha podido determinar que al mantener los niveles de FA sobre 6 mg/dL durante el *embarazo*, el feto puede presentar microcefalia, bajo peso de nacimiento (< 2.500 g), cardiopatía congénita y retardo mental; pero, si el tratamiento dietético estricto se inicia antes de la concepción, se previenen todas estas secuelas.

Tratamiento farmacológico, enzimático y génico. En el *déficit de FAH* no se ha pasado de experimentos, de tratamiento con sustitución enzimática basada en la *fenilalanina amonio liasa*, proteína auto catalítica que convierte la FA en un derivado no tóxico; por otra parte, la terapia génica somática mediante la administración vía portal de FA-OH ADNc humano mediante vector adenoviral recombinante también está en período de experimentación. Es más esperanzador, sobre todo en las formas moderadas, la respuesta a la BH4, con disminución de FA en plasma. Pero no todas las formas responden. En el *déficit de cofactor* se trata con precursores de L-Dopa (10-20 mg/kg/día) y 5 hidroxitriptófano (8-10 mg/kg/día) inicialmente a prueba en función de su evolución.

Se le administrará BH4 a dosis de 0,5-40 mg/kg/día y se añade ácido fólico 45 mg/día (sobre todo en los déficit de DHPR y PTS). El paciente debe ser individualizado en función de la clínica, respuesta terapéutica, efectos colaterales y de los marcadores biológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borrajo E, Gutiérrez Macías A, Esteban Zurrón I. Metabolismo de las proteínas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 653 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Borrajo E, Gutiérrez Macías A, Esteban Zurrón I. Metabolismo de las proteínas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 329.
- Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA et al. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 1ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 195-206.
- Fernández Espuelas C, Manjón Llorente G, González López JM et al. Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. *An Pediatr* 2005; 63: 224-9.
- Kim W, Erlandsen H, Surendran S et al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. *Molecular Therapy* 2004; 10: 220-4.
- Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ. Hiperfenilalaninemia por deficiencia del cofactor BH4. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 207-14.
- Martínez-Pardo M, Marchante C, Dalmau J et al. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. *An Esp Pediatr* 1998; Suppl 114: 3-8.

12.6 Alteraciones del metabolismo de la tirosina

A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo

La *tirosina* es punto de paso de distintos caminos metabólicos (proteínas, tiroxina, catecolaminas, dopamina, melanina) y proviene de dos fuentes: de la hidrólisis de las proteínas de la dieta y de la hidroxilación de la fenilalanina, por lo que se le considera un aminoácido semiesencial. Es un aminoácido (aa) glucogénico y cetogénico y su catabolismo, realizado predominantemente en el citosol hepático, origina fumarato y acetoacetato. Sus productos finales son CO₂ y agua. Las perturbaciones del metabolismo de la tirosina originan diversos cuadros clínicos; los genes implicados, sus localizaciones cromosómicas y las alteraciones enzimáticas, situadas en los distintos niveles de su vía catabólica (Fig. 12.6.1), se recogen en el Cuadro 12.6.1. Los déficit de *tirosina aminotransferasa* (TAT), de *4-OH-fenilpiruvato dioxigenasa* (4-HPPD), o de *fumarilacetoacetato hidrolasa* (FAH) cursan con hipertirosinemia.

ALTERACIONES DE LA FUMARILACETOACETATO HIDROLASA

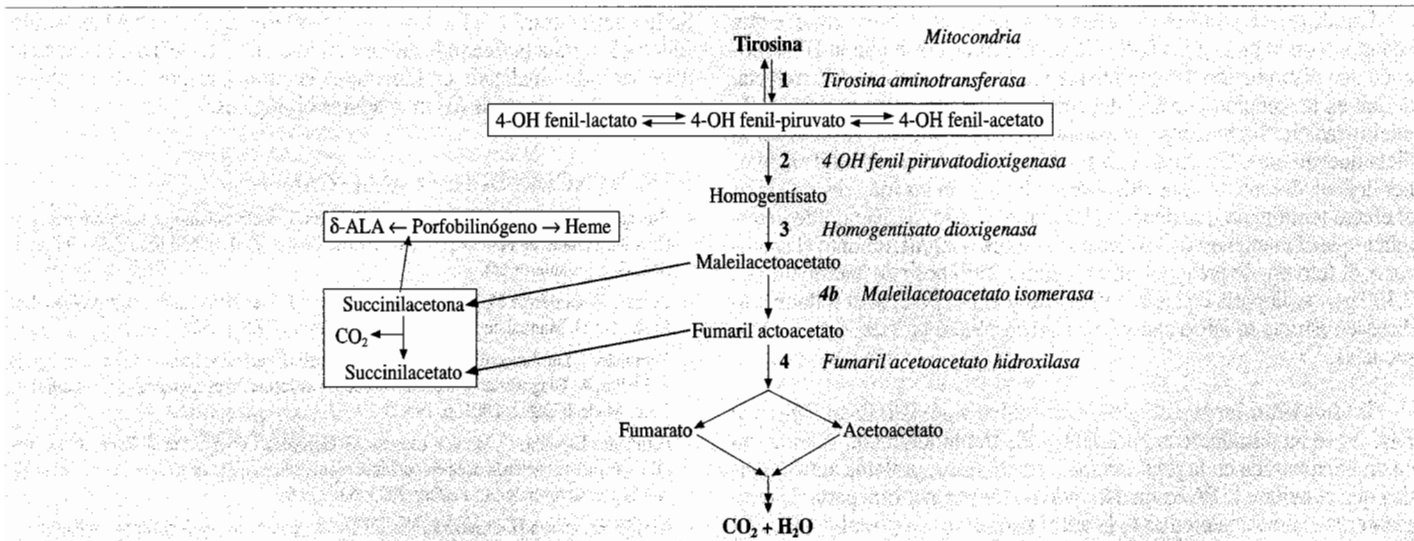
Tirosinemia tipo I (tirosinosis, tirosinemia hepatorenal)

De herencia AR (McKusick 276700), es un error del metabolismo de la tirosina por deficiencia de *fumarilacetoacetato hidrolasa* (FAH), última enzima de la vía catabólica de la tirosina. El gen que codifica la FAH se ha clonado y cartografiado en el cromosoma 15 (región q23-q25), expresándose la enzima en hígado y riñón, de ahí que sea la más grave de las alteraciones del metabolismo de la tirosina. Su fenotipo clínico es muy variable según su aparición que, por otra parte, puede serlo a cualquier edad. La prevalencia estimada es de 1:100.000-120.000 en todo el mundo,

con la mayor incidencia en Canadá (Quebec) de 0,8:1.000. El déficit enzimático origina fundamentalmente acumulación de los productos anteriores al bloqueo, *ácidos maleilacetoacético* (MAA) y *fumarilacetoacético* (FAA) y su derivación a *succinilacetoacetato* (SAA). Son potentes tóxicos con capacidad mutagénica y agentes alquilantes que dañan el hígado y el riñón. Serán derivados hacia *succinilacetona* (SA), que inhibe el ácido δ -levulínico (DALA), cuya acumulación es responsable de la clínica *pseudoporfirica*, junto al daño hepático y renal (Fig. 12.6.2).

Clínica. Existen dos formas clínicas: una, donde falta la proteína inmunorreactiva FAH, que es la forma aguda (tirosinosis de Sakai o forma franco-canadiense), con un rápido deterioro de las funciones de los órganos diana, hígado, riñón y sistema nervioso periférico: *insuficiencia hepatocelular grave*, *trastornos óseos por raquitismo vitamina D resistente*, *desmedro*, *accidentes hepáticos* y *hepatoesplenomegalia*, son fenómenos comunes; muy ocasionalmente pueden presentar *crisis neurológicas periféricas* (1-7 días) —*crisis porfíricas*—. La muerte del lactante, por fallo hepático, es el desenlace habitual si no se trata correctamente. La *forma crónica* (forma escandinava) es donde existen cantidades variables de la proteína, y cursa con un cuadro de instauración más silente, con disfunción renal (*disfunción tubular*, *síndrome similar al síndrome de Fanconi*, con pérdida de fosfatos, raquitismo hipofosfatémico, nefromegalia, calcinosis), cirrosis que, si se instaura lentamente, puede eludir el diagnóstico de tirosinemia y, sobre todo, un riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular, que es la principal causa de mortalidad de la enfermedad.

Diagnóstico. Se basa en la demostración de *niveles elevados en plasma y orina de succinilacetona*, elemento patognomónico de la afección, necesitándose medios muy sensitivos, puesto que algunos pacientes con tirosinemia tipo I excretan muy pocas cantidades en orina, por ser muy discreto el acúmulo de succinilacetona en sangre. Se acompaña de niveles elevados de *tirosina* (> 200 μ mol/L) —que exigen un amplio diagnóstico diferencial—, de *metionina* (en ocasiones mayores que la propia tirosina) y de *fenilalanina*. El cuadro bioquímico se completa con la elevación de los compuestos anteriores al bloqueo —*ácido hidroxifenilpirúvico* e *hidroxifenilactato*—. Las determinaciones en la orina, aparte de la mencionada succinilacetona, demuestran una *hiperaminoaciduria*, por daño tubular, con especial aumento de la tirosina y metionina, con niveles ele-



pirúvico por acción de la *tirosina aminotransferasa* (TAT), enzima citosólica.

Tirosinemia tipo II

Conocida con la sinonimia de *síndrome de Richner-Hanhart* o "tirosinemia óculo-cutánea", se hereda de forma AR. Se origina por el déficit de la fracción citosólica de la *tirosina aminotransferasa hepática* (TAT), que limita la velocidad del catabolismo de la tirosina. La isoenzima mitocondrial es normal. El bloqueo hace que aumente la tirosina en plasma, suero y LCR, con producción acompañante de ácidos fenólicos (para-OH-fenilpirúvico, p-OH-láctico y p-OH acético). Los niveles altos de tirosina van disminuyendo con la edad, bien por deaminación directa de la tirosina en el riñón o por la utilización de una vía catabólica alternativa –*aspartatoaminotransferasa mitocondrial*–, que explicaría el aumento de los ácidos fenólicos. El gen de la enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 16 (q22.1-q22.3), habiéndose descrito, hasta ahora, once mutaciones.

Clínica. Puede aparecer precozmente, en la época neonatal, pero lo habitual es que aparezca más tarde, a cualquier edad. Tampoco es fijo que se presente en su forma completa. Consta de:

1. **Síntomas oculares**, en alrededor del 75% de los casos, siendo los más precoces, incluso en los primeros meses de vida, con lagrimeo, fotofobia, dolor, nistagmus, erosiones corneales pseudoherpéticas (aunque, a diferencia de las herpéticas, aquí son siempre bilaterales). En los no tratados el cuadro progresa hasta la presentación de nistagmus, glaucoma (evolutivos) y opacidad del cristalino.
2. **Síntomas dérmicos**, en el 80%, igualmente muy variable la edad de su presentación; es una hiperqueratosis palmoplantar localizada principalmente en áreas de presión, bordes de dedos y pies, áreas tenares e hipotenares; son erosiones eritemato-escamosas, como pápulas y placas hiperqueratósicas en forma de anillo, dolorosas, con bordes irregulares y medianamente grandes (de 2 mm a 3 cm).
3. **Síntomas neurológicos** (60%), que son los menos constantes: retraso mental variable, desde discreto hasta graves alteraciones de la conducta y del lenguaje, microcefalia y automutilación. Existen pacientes neurológicamente normales. El daño ocular y el cutáneo son debidos probablemente a la formación intracelular de cristales de tirosina, ya que mejoran cuando baja la concentración del aminoácido. La causa de los problemas neurológicos es desconocida.

Diagnóstico. Bioquímicamente presenta un aumento importante, aislado, de la tirosina (20-50 mg/dL), en suero y orina (tirosinuria 10 veces más de lo normal). En orina aparecen metabolitos de la tirosina (para-hidroxifenilpirúvico, parahidroxifenilacético, n-acetiltirosina y p-tiramina). La ausencia de succinil-acetona es fundamental (así como la normalidad clínica de riñón e hígado), para diferenciarlo de otras tirosinemias. El estudio enzimático (biopsia de hígado) no se considera necesario.

ALTERACIONES DE LA 4-HIDROXIFENILPIRUVATO DIOXIGENASA

El déficit de *4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa* (HFPD) da lugar a la tirosinemia tipo III y, en otra etapa de la oxidación, a la *hawkinsinuria*. Forma aparte es la *tirosinemia transitoria del recién nacido*.

Tirosinemia tipo III

De herencia AR como las otras, el gen defectuoso se ha localizado en el cromosoma 12q24-qter y se debe a la deficiencia –en hígado y riñón– de la *4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa* (4HFPD), que oxida el ácido 4 hidroxifenilpirúvico para formar un compuesto intermediario. Este metabolito se reordena para formar, como producto final, el ácido homogentísico. Se ha diagnosticado una mutación del gen de la enzima HFPD en paciente con forma III, A268V (alanina a valina en el codón 268) y se ha hallado mutación heterocigota de este mismo gen pero con mutación A33T en dos pacientes con hawkinsinuria, por lo que parece cierto que los dos cuadros se deben a estructura y actividad distintas de la enzima.

Clínica. Los pocos casos descritos cursan con síntomas neurológicos muy variados (retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia intermitente y autolesiones), sin que se configure un fenotipo clínico consistente. No existen lesiones renales, oculares o cutáneas ni signos de disfunción hepática.

Diagnóstico. Se basa en el aumento moderado de tirosina (350-1.000 μ moles) y en la elevada excreción en orina de derivados de la tirosina (4-hidroxifenilpiruvato y sus derivados: 4-OH-fenilactato y 4-OH-fenilacetato). El diagnóstico de certeza se basa en la determinación enzimática en hígado o riñón.

Hawkinsinuria

La deficiencia funcional de la PHHD hace que sea responsable de la producción de un metabolito anormal del 4-hidroxifenilpiruvato y el acúmulo del epóxido intermediario que, o bien es reducido para formar determinados metabolitos o grandes cantidades poco usuales, como la *hawkinsina*. Se presenta de forma familiar o esporádica y se caracteriza por aparición de la sintomatología cuando el niño es destetado y se le alimenta con leche de fórmula.

Clínica. Consiste en desmedro, acidosis metabólica (por 5-oxoprolinuria), cetosis, hepatomegalia leve y un olor especial de la orina a agua de piscina, sin retraso mental. El cuadro se presenta sólo durante el primer año de la vida siendo, a partir de esa edad, asintomática y los adultos normales. La remisión de los síntomas se cree debida a la maduración de la reacción hacia los caminos normales del ácido 4-hidroxíciclohexilacético.

Diagnóstico La identificación en la orina de la hawkinsina es la llave, dado el leve aumento de la tirosina, así como la acidosis y el aumento de los metabolitos anormales producidos. En sangre existe moderada tirosinemia así como acidosis metabólica. Durante la vida adulta se padece –sin clínica– el mismo cuadro bioquímico.

Tirosinemia neonatal transitoria

Se debe a la combinación del retraso en la maduración hepática de la *4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa* (4HFPD) y la *tirosina aminotransferasa* (TAT), la alta concentración de proteínas en la dieta y la deficiencia de ácido ascórbico. Anteriormente era un cuadro frecuente, sobre todo en los RN de peso bajo para su edad gestacional (35-45%), frente al presentado en RN a término (10%), pero actualmente ha disminuido (0,2-10%), con el aumento de la lactancia materna y el uso de fórmulas más bajas en proteínas.

Clínica. Suele ser asintomática, pareciendo que no existen complicaciones por las cifras altas de tirosinemia dado el poco tiempo que se soportan, cuando se efectúa el tratamiento. De todas formas, cada vez se están describiendo síntomas, la mayoría inespecíficos: letargia, inapetencia, dificultad para la deglución, ictericia prolongada, escasa ganancia ponderal, alteraciones del aprendizaje, actividad motora reducida o déficit intelectual e incluso cristales en la córnea de un paciente.

Diagnóstico. Se efectúa cuando en el cribado aparecen cifras moderadamente altas de FA, sospechosas de PKU, pero que son superadas por las de tirosina, mucho más elevadas (hasta > de 60 mg en plasma y casi siempre 10 veces más que en la PKU). También aparecen en orina el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus derivados (4-hidroxifenilacético, 4-hidroxifenilacético). La FA se normaliza en las dos primeras semanas de vida, junto a sus metabolitos derivados. Esta duración suele ser la clave del diagnóstico, desapareciendo en el primer mes de vida tras el tratamiento.

Tratamiento de las alteraciones de la tirosina

Tirosinemia tipo I. Consta de un *tratamiento dietético*: con restricción de fenilalanina y tirosina, con preparados especiales (2,5-2 g/kg/día) y el resto completado con leche de fórmula, para asegurar proteínas naturales (0,5-1 g/kg/día) junto a suficientes calorías, nutrientes, vitaminas y elementos traza para evitar el catabolismo. La dieta puede mejorar la afectación renal, los síntomas agudos y mejorar mucho el estado general y el

crecimiento, e, incluso, la función hepática, pero no puede prevenir el desarrollo del hepatocarcinoma, ni el daño hepático. Las enfermedades intercurrentes deben ser tratadas con aumento de las calorías y restricción de las proteínas.

El *tratamiento farmacológico*, con la utilización de NTBC ((2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoi]-1,3-ciclohexanodiona), ha mejorado el pronóstico de la enfermedad al bloquear el paso de los metabolitos distales y evitar así el poder tóxico de los mismos. La dosis inicial es de 1 mg/kg/día cada doce horas, que se modifica en función de la respuesta individual. (0,1-0,6 mg/kg/día).

El *trasplante hepático*, utilizado a partir de la década de los 1980, era una indicación absoluta en todos los pacientes con su forma aguda, como tratamiento curativo de la enfermedad, antes del advenimiento de NTBC. Hoy se han visto reducidas sus indicaciones a pacientes críticamente enfermos, a los de pobre calidad de vida por las manifestaciones clínicas y frecuentes hemorragias, los fracasos en el tratamiento con NTBC, los que tienen riesgo de padecer malignopatías o en aquellos que demuestran participación hepática grave (insuficiencia grave aguda o crónica) pese al tratamiento habitual *sintomático*. Este incluye vitamina K y tratamiento de la participación renal (1 α -hidrocolecalfiferol o 1,25 dihidrocolecalfiferol, suplementos de fosfatos, bicarbonato para acidificar la orina y suplementos de potasio para cubrir las pérdidas).

Tirosinemia tipo II. Se mantiene igual tratamiento dietético algo menos estricto (1,5 g/kg/día) que en la de tipo I, en cantidad suficiente y necesaria para mantener niveles de tirosina entre 2-4 mg/dL. No se administra NTBC.

Tirosinemia tipo III. La dieta baja en tirosina y fenilalanina más combinación con vitamina C origina disminución de los niveles de tirosina no habiéndose, en cambio, demostrado mejoría de las alteraciones neurológicas. Parece razonable mantener la dieta durante la infancia temprana para disminuir el nivel de tirosina.

Hawkinsinuria. La enfermedad mejora con restricción, no muy acentuada, de fenilalanina y tirosina y por eso se recomiendan abundantes dosis de vitamina C (1 g/día) para que desaparezcan las manifestaciones clínicas. Posiblemente después del primer año no necesite el tratamiento.

Tirosinemia neonatal transitoria. Restricción de proteínas -2 g/kg/día- y administración de vitamina C a dosis de 200-400 mg/oral/día.

Alcaptonuria

Es una enfermedad AR (McKusick 203500), cuyo gen se ha localizado en el cromosoma 3 (3q21-q23), debida al déficit enzimático de la *homogentisato 1,2 dioxigenasa* (HGO), que cataliza la conversión de homogentisato (HGA) a maleilacetato en las vías metabólicas de la fenilalanina y tirosina, en el hígado, riñón, próstata, intestino corto y colon. La incidencia es muy escasa, 1:250.000 por RN vivos y es frecuente en la República Dominicana y Eslovaquia, donde se han identificado varias mutaciones. Debido al bloqueo, se acumula el homogentisato y sus derivados oxidados, que son tóxicos y precursores de un pigmento oscuro

que se deposita en los tejidos y se elimina por la orina. A pH alcalino y en contacto con el oxígeno el ácido homogentísico se oxida y polimeriza dando lugar a un pigmento negro (el alcapton) que se va depositando en el tejido conjuntivo de los pacientes y que con el tiempo origina una artropatía incapacitante y dolorosa.

Clínica. Se caracteriza por la tríada de: *orina negra, pigmentación del tejido conjuntivo y artrosis*. En la infancia se detecta cuando se oscurece la orina en el recipiente donde micciona. Si la orina está mucho tiempo en reposo el color negro desaparece, lo que explica la dificultad de diagnosticarla en pacientes que ya no usan pañal u orinan en recipientes. En edad adulta no es rara la aparición de una coloración grisácea u ocre -de ahí el nombre de *ocronosis* con que también se la conoce-, en la córnea, cartílagos de las orejas y conjuntiva. Más tardíamente, dicha coloración existe en tejidos fibrosos, cartílagos y, sobre todo, en articulaciones, con síntomas dolorosos e inflamatorios que remedan la artritis reumatoide y que asientan sobre todo en grandes articulaciones (cadera, columna, rodilla y, ocasionalmente, en hombros), con imágenes radiológicas de osteoartritis, pudiendo existir lesiones degenerativas de la columna (región lumbosacra), que pueden llegar a anquilosarse, con imágenes radiológicas muy características. Los pacientes padecen con más frecuencia valvulopatías, aórtica y mitral, con calcificaciones.

Diagnóstico. Tras la sospecha clínica, se realiza con cromatografía de masas y espectrofotometría, que dará la cantidad y calidad de los metabolitos, y la identificación de homogentisato en orina.

Tratamiento. Intenta, con no mucho éxito, prevenir el acúmulo de homogentisato y su acción sobre los tejidos, restringiendo la tirosina y fenilalanina en la dieta. El *tratamiento farmacológico* con vitamina C, a grandes dosis (1 g/día) y sobre todo el tratamiento con NTBC, a dosis menores que en la tirosinemia, reducirán la producción de homogentisato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castelló F, Díaz MC, Jara P et al. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la tirosinemia tipo I o hepatorenal. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Supl 2): 10-5.
- Díaz Fernández C, Jara Vega P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 215-21.
- Dreumont N, Poudrier JA, Bergeron A. A missense mutation (Q279R) in the fumarylacetoacetate hydrolase gene, responsible for hereditary tyrosinemia, acts as a splicing mutation. *BMC Genetics* 2001; 2: 9-13.
- Rodríguez de Córdoba S. Bases moleculares de la alcaptonuria. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Supl 2): 22-3.
- Tomoeda K, Awata H, Matsuura T et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxigenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. *Mol Gen Metabol* 2000; 71: 71-92.
- Uyguner O, Goicoechea de Jorge E, Cefle A et al. Molecular analyses of the HGO mutations in Turkish alcaptonuria patients suggest that the R58fs mutations originated from Central Asia and was spread throughout Europe and Anatolia by human migrations. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 17-23.

12.7 Homocistinuria

V. Bosch-Jiménez, E. Borrajo

La homocistinuria es un error innato del metabolismo de los aminoácidos azufrados caracterizado por un defecto en la conversión de metionina en cisteína (Fig. 12.7.1).

Según se desprende del esquema, hay varios defectos enzimáticos que conducen a la homocistinuria (HC): HC primarias debidas a fallos puramente enzimáticos y HC secundarias donde el déficit reside en los cofactores –vitaminas B₆ y B₁₂–, y predominan cuadros de clara estirpe hematológica o inducidas por yatrogenia (fármacos que compiten con el ácido fólico). La forma clásica es debida al déficit parcial o total de la enzima *cistiatonina β-sintetasa* que conduce a un incremento importante de homocisteína y metionina en tejidos, sangre y orina. Otras formas de homocistinuria primaria son causadas por mutaciones de *N-5-metilentetrahidrofolato reductasa* (MTHFR), la cual disminuye la remetilación de homocisteína a metionina, o por alteración hepática en la formación de metilcobalamina, que causa una inactivación de la enzima metionina sintetasa con el consiguiente incremento de homocisteína y homocistinuria.

Déficit de cistiatonina- β -sintetasa

Genética. Es una enfermedad de transmisión AR cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 21. Se han identificado más de 130 mutaciones que causan la enfermedad y la mayoría de los pacientes son heterocigotos para los dos diferentes alelos.

Prevalencia. Según diferentes estudios, es muy variable. Por estudios bioquímicos en *screening* neonatal oscila entre 1 por cada 200.000 y 350.000 RN vivos, aunque es superior en países como Irlanda, Nueva Gales del Sur o Australia. Investigaciones por medio de análisis de mutaciones muestran una prevalencia marcadamente superior, como en Noruega que llega a ser de 1 por 20.000 RN vivos.

Clínica. Un primer grupo está formado por pacientes que responden al tratamiento con piridoxina, no haciéndolo el segundo grupo. Se considera la respuesta dependiendo del descenso de niveles de homocisteína en plasma. Los que no responden a menudo tienen un fenotipo clínico más grave y de aparición más temprana. El paciente suele ser normal al nacimiento y el cuadro se desarrolla gradualmente. El *fenotipo* es marfinoide y aracnodáctilo (delgados, chapetas en mejillas, ojos azules, cabellos rubios y quebradizos, piel áspera con telangiectasias, acné) (Fig 12.7.2);

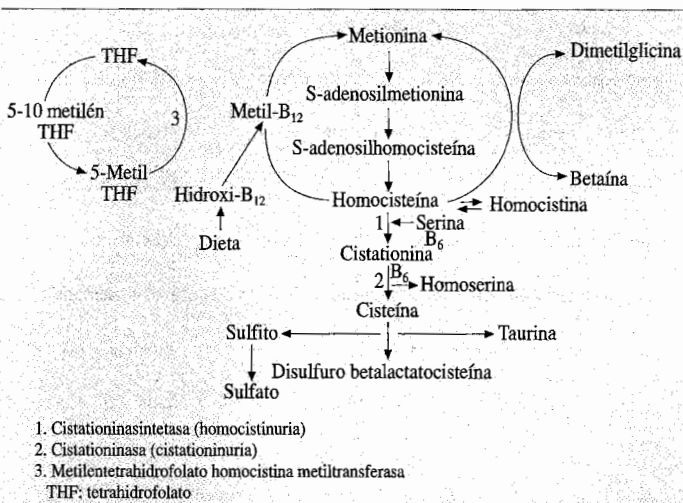


Figura 12.7.1. Vías metabólicas de los aminoácidos azufrados y enzimas implicadas en sus alteraciones.

alteraciones musculoesqueléticas: osteoporosis, dolicoestenomelia, *pectum carinatum*, paladar ojival, cifoesciosis y, a diferencia del síndrome de Marfan, la movilidad articular está restringida; *síndrome ocular*: es el más común y motivo de la mayoría de las consultas (hasta un 85% de los pacientes) y dominado por la ectopia lentis o subluxación del cristalino y que origina, si no se interviene, fotofobia, lagrimeo, miopía, cataratas, atrofia óptica; *síndrome neuropsíquico*: retraso mental (50-70%), trastornos de conducta, hiperactividad, etc.; *síndrome vascular*: condiciona la mortalidad de la enfermedad y que depende del grado de deficiencia enzimática. Se produce en el adulto joven e incluso en el niño. Aproximadamente el 50% de estos pacientes han tenido un evento oclusivo vascular antes de los 30 años. Oclusión que puede ser, tanto de arterias coronarias, cerebrales y periféricas, como trombosis venosas. A partir de estas observaciones se han realizado amplios estudios epidemiológicos en personas sin la enfermedad que relacionan incrementos moderados de homocisteína en plasma con enfermedad vascular. Tras estos estudios se considera un posible factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular.

Diagnóstico. Con frecuencia se retrasa el diagnóstico que, si es temprano, con la instauración del tratamiento reduce los riesgos de la enfermedad como la pérdida de visión, retraso mental, cambios del comportamiento y los fenómenos tromboembólicos. La cromatografía comprueba que los niveles de homocistina y metionina en plasma están elevados y que existe homocistinuria. Habitualmente las concentraciones plasmáticas suelen ser superiores a 100 $\mu\text{mol/L}$. El déficit enzimático puede demostrarse mediante biopsia hepática o en cultivo de fibroblastos. Se debe estudiar a los hermanos de un niño con la enfermedad y, como los pacientes heterocigotos en raras ocasiones tienen niveles de homocistinuria marcadamente elevados, se deberá realizar análisis de ADN para identificar el carácter de portador. Se puede realizar *diagnóstico prenatal* con estudio enzimático de cultivo de células amnióticas o vellosidades coriónicas.

Tratamiento. Algunos pacientes, como se dijo, a grandes dosis de piridoxina (500-900 mg/día), betaína (150 mg/kg/día) y ácido fólico (1-5 mg/día). Se mantiene una alimentación limitada en proteínas naturales

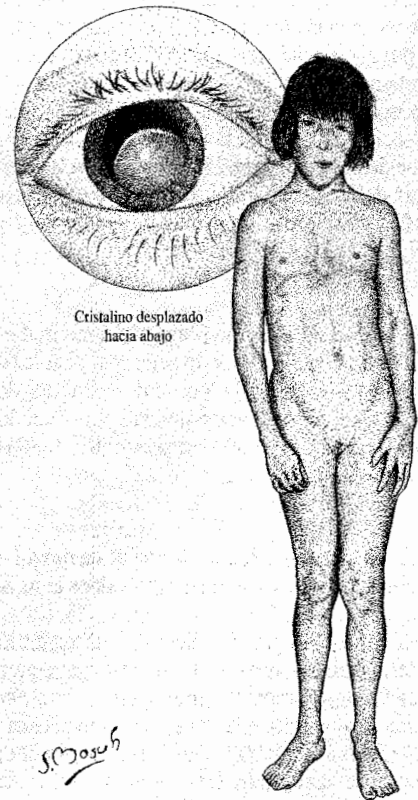


Figura 12.7.2. Homocistinuria: fenotipo marfanoide y subluxación del cristalino.

(1,5-1,8 mg/kg/día), ya que un incremento en la ingesta proteica conduce de forma rápida al aumento de homocisteína en plasma. En niños que no responden a estas medidas se deberá reducir la metionina de la alimentación y suplementar la dieta con cisteína (100 mg/kg/día). Es dudosa la eficacia de la terapia antiagregante. Las dietas iniciadas en el período neonatal previenen el retraso mental y la piridoxina reduce los procesos tromboembólicos.

Déficit de N-5-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

La remetilación de homocisteína a metionina depende de dos reacciones enzimáticas, en una de las cuales interviene esta enzima y, en la otra, la betaina. El gen de la MTHFR está situado en 1p36.3 y se han descubierto más de 20 mutaciones. Este déficit enzimático da lugar a una enfermedad grave con muerte precoz en su déficit total y un cuadro clínico heterogéneo en las formas con actividad residual. La clínica incluye trastornos neurológicos como retraso psicomotor, convulsiones o deterioro neurológico progresivo hasta el coma. En ocasiones las apneas de tipo central son las responsables del fallecimiento de estos RN o lactantes. En niños mayores y adultos los trastornos psiquiátricos y las trombosis arteriales pueden ser los signos iniciales de la enfermedad. No exis-

ten o son muy ligeros los rasgos marfanoides, ni hay *ectopia lentis*. El diagnóstico se basa en el aumento de homocisteína en fluidos biológicos, no tan elevada como en la forma clásica, y concentración baja o normal de metionina. El diagnóstico de certeza se realiza por determinación enzimática en fibroblastos e hígado. El tratamiento con betaina, folatos y suplementos de metionina puede resultar beneficioso parcialmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borrajo E, Gutiérrez Macías A, Esteban Zurrón I. Metabolismo de las proteínas. Amniocidopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 653 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Nyhan W, Barshop BA, Ozand P. Atlas of metabolic Diseases. 2ª ed. Londres: Arnold, 2005.
- Refsum H, Fredriksen A, Meyer K et al. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 3-32.
- Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA et al. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-32.

12.8 Enfermedad de la orina del jarabe de arce

J. Dalmau-Serra

La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificados (AACR) que en un primer paso se metabolizan a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (CACR). Posteriormente, en una reacción catalizada por el complejo multienzimático deshidrogenasa (CACR-DH), se produce una descarboxilación oxidativa. Los metabolitos finales de la leucina son el acetoacetato y el acetil-CoA; de la isoleucina, el acetil-CoA y succinil-CoA, y de la valina, el succinil-CoA. La enfermedad del jarabe de arce (en inglés, *maple syrup urine disease*, MSUD) es causada por la deficiencia de CACR-DH y se caracteriza por el acúmulo de los AACR y sus CACR en todos los líquidos corporales (plasma, orina, LCR) (Fig. 12.8.1).

Genética

Es una enfermedad AR. El complejo multienzimático CACR-DH tiene tres componentes catalíticos y dos enzimas reguladoras que están codificadas en 6 loci génicos, habiéndose descrito más de 60 mutaciones, lo que podría explicar la heterogenicidad clínica de la enfermedad. La incidencia varía entre 1/120.000 y 1/500.000 RN, aunque existen grupos étnicos con mayor incidencia.

Clínica

De acuerdo con la sintomatología y la respuesta bioquímica a la administración de tiamina, existen los siguientes fenotipos clínico-bioquímicos:

Forma clásica. A los 3-4 días del inicio de la alimentación hay rechazo de la misma, letargia, alteraciones del tono muscular, convulsiones y *exitus* si no se instaura precozmente el tratamiento. *Bioquímica:* muestra, junto a la cetoacidosis con cetonuria, un aumento en plasma de los AACR, especialmente de leucina (> 2.000 $\mu\text{mol/L}$). Puede haber hipoglucemia y discreto aumento del amonio (< 130 $\mu\text{mol/L}$).

Forma intermedia. Puede presentarse a lo largo de todo el período de lactante o infancia, con síntomas inespecíficos: desmedro, retraso psi-

comotor, vómitos, convulsiones. *Laboratorio:* episodios de cetoacidosis y aumento persistente de AACR y CACR, aunque de menor intensidad que en la forma clásica.

Forma intermitente. En pacientes asintomáticos una situación de catabolismo (infecciones, quemaduras) desencadena síntomas neurológicos semejantes a la forma clásica, durante la cual hay aumento de los AACR y CACR, que se normalizan en los períodos asintomáticos.

Forma sensible a la tiamina. Es un grupo heterogéneo de pacientes, con síntomas semejantes a la forma intermedia, con predominio del retraso psicomotor y aumento constante de AACR y CACR que se normalizan con dosis farmacológicas (y muy variables) de tiamina.

Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E-3). Es una forma muy rara de la enfermedad que suele iniciarse a partir del 2º mes de vida con un deterioro neurológico progresivo. *Bioquímica:* aumento de AACR y CACR, concentraciones elevadas de láctico, pirúvico, α -cetoglutámico, α -hidroxivalérico, α -hidroxiglutarico y alanina.

Formas no clasificables. Existen casos en los que la clínica y concentraciones sanguíneas de AACR y CACR difieren notablemente de los

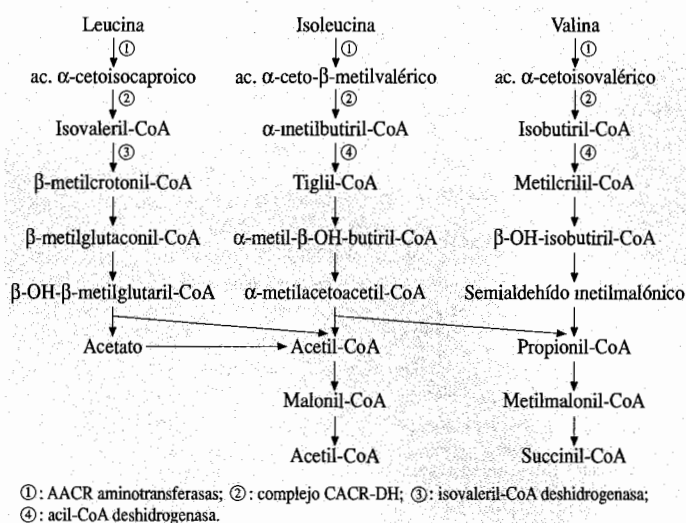


Figura 12.8.1. Metabolismo de los aminoácidos ramificados.

otros cuadros descritos que, probablemente, responden a nuevas mutaciones, por lo que sus comportamientos clínico y pronóstico no son conocidos. La actividad enzimática residual es menor del 2% en la forma clásica, y entre el 3 y 40% en el resto de formas de presentación.

Diagnóstico

Se realiza al comprobar concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina en sangre, LCR y orina. Su cuantificación puede hacerse por cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o electroforesis de alto voltaje. Es patognomónica la presencia de aloisoleucina, compuesto formado por racemización no enzimática a partir de la isoleucina. Las nuevas técnicas, como la de bombardeo rápido de átomos acoplado a la espectrometría en tándem, permiten determinaciones de AACR en muestras de sangre y orina impregnadas en papel, lo que facilita tanto el diagnóstico como el seguimiento de estos enfermos. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de la *deficiencia en la descarboxilación* de (1-¹⁴C) AACR en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Existe la posibilidad de *diagnóstico prenatal* mediante el análisis directo de CACR-DH en cultivos celulares de vellosidades coriónicas y amniocitos, pero no con la determinación de los AACR y CACR en líquido amniótico.

Evolución y pronóstico

Con un diagnóstico precoz y tratamiento agresivo en la fase inicial y durante las crisis de descompensación, el pronóstico ha mejorado, siendo el desarrollo psicomotor normal por lo menos en el 35% de los casos. Con diagnóstico tardío o mala adherencia al tratamiento la evolución es muy mala y, con frecuencia, fatal.

Tratamiento

En la fase aguda:

a) *Eliminación de metabolitos tóxicos* mediante diálisis peritoneal, hemodiálisis o exanguinotransfusión (la elección depende de las disponibilidades de cada hospital). Debe iniciarse en los pacientes con concentraciones de leucina superiores a 2.500 µmol/L (32 mg/dL) que no toleran alimentación oral.

b) *Inducción del anabolismo* para incorporar los AACR a la síntesis proteica mediante una fórmula láctea exenta de AACR en la fase

inicial; si el estado del paciente es crítico debe instaurarse nutrición parenteral sin proteínas.

c) *Soporte nutricional* para evitar el catabolismo, mediante fórmulas de bajo contenido en AACR y alimentación hipercalórica.

En la *fase de mantenimiento* debe ajustarse el aporte de AACR (que son aminoácidos esenciales) en cantidades suficientes para mantener la concentración de leucina lo más próxima a valores normales (< 200 µmol/L), aunque la mayoría de enfermos toleran valores entre 200 y 700 µmol/L (2,6-9,2 mg/dL). Para ello hay que efectuar controles muy frecuentes de su concentración para poder individualizar la dieta a cada paciente. Algunos precisan suplementos de isoleucina y valina. Se recomienda suplemento de tiamina (mínimo, 50 mg/día) en todas las formas de la enfermedad.

En las *crisis de descompensación* hay que hacer un tratamiento agresivo igual que en la fase aguda. Cuando exista una causa que pueda desencadenar dichas crisis (infecciones, vacunas) hay que iniciar tratamiento preventivo con aporte de dextrinomaltoza y, si no se tolera, glucosa intravenosa. No existe *ningún medicamento* específico para esta enfermedad.

El *trasplante hepático* puede constituir una opción terapéutica, aunque actualmente la experiencia está limitada a unos pocos casos. La *terapia génica* es una opción futura. Existen estudios preliminares sobre transferencia genética mediante vectores retrovirales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (Branched-Chain Ketoaciduria). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 1971-2006.
- Dalmau J. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 239-46.
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease. A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 999.
- Nyhan W, Barshop BA, Ozand P. Atlas of metabolic Diseases. 2ª ed. Londres: Arnold, 2005.
- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-Chain Organic Acidurias. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases. 3ª ed. Berlin: Springer-Verlag, 2002. p. 197-212.

12.9 Acidemias orgánicas: metilmalónica, propiónica e isovalérica

P. Sanjurjo-Crespo, L. Aldámiz-Echevarría,
M. Ibáñez, J.A. Prieto

Las acidemias propiónica (AP) y metilmalónica (AMM) constituyen probablemente, junto a la isovalérica (AIV) y la enfermedad del jarabe de arce, las acidemias orgánicas por antonomasia. Ambas representan los errores congénitos del metabolismo del propionato y, tanto una como otra, presentan formas clínicas especiales que forman parte del interesante grupo de los ECM vitamina-sensibles: la acidemia propiónica de la biotina y la metilmalónica de la cianocobalamina (vitamina B₁₂). El síntoma más relevante es la acidosis metabólica, con episodios de agravamiento durante las enfermedades intercurrentes o al incrementar la ingesta proteica. Su pronóstico es dependiente del trastorno molecular, más grave para las formas no vitamina sensibles y, dentro de éstas, para

los defectos funcionales completos de la apoenzima. Las posibilidades terapéuticas actuales para las formas no vitamina-sensibles son bastante semejantes y consisten en limitación proteica y suplementación terapéutica con carnitina. La anorexia intensa dificulta el tratamiento dietético y ensombrece el pronóstico.

METABOLISMO DEL PROPIONATO

Así como la fuente más importante de propiónico en los mamíferos rumiantes es de procedencia intestinal, generado por las bacterias, en los mamíferos superiores incluida la especie humana lo es el catabolismo de las proteínas y los lípidos, aunque en determinadas circunstancias la producción bacteriana intestinal de propionato puede también llegar a ser relevante. Como se aprecia en la Figura 12.9.1, la fuente principal de propiónico por parte de las proteínas depende de cuatro aminoácidos esenciales: valina, isoleucina, metionina y treonina y, por parte de los lípidos, de los ácidos grasos impares y la cadena lateral del colesterol. La producción bacteriana intestinal, como ya se ha mencionado, debe tenerse en cuenta en determinados momentos. Limitar las fuentes de síntesis de propiónico va a constituir la base del tratamiento de estos pacientes.

Una vez formado el propionato, el organismo lo metaboliza hacia el ciclo de Krebs mediante la síntesis de ácido metilmalónico y succínico, pasos metabólicos que precisan de la actuación sucesiva de dos apoenzimas: propionil-CoA-carboxilasa y metilmalonil-CoA mutasa y dos

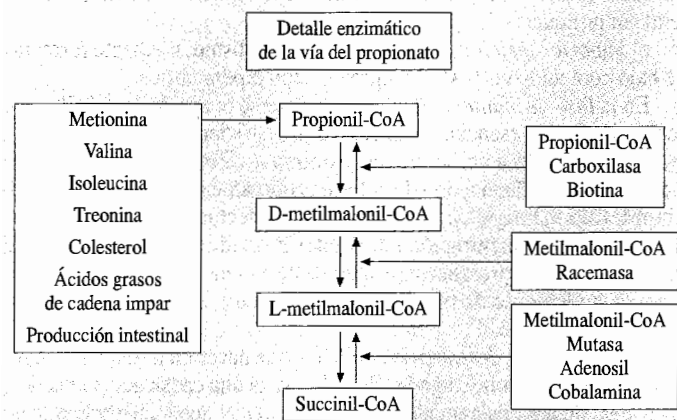


Figura 12.9.1. Fuentes de ácido propiónico.

coenzimas: biotina y vitamina B₁₂. Cualquier alteración molecular que impida o dificulte la síntesis o adecuada función de una de estas dos enzimas o coenzimas generará un trastorno del metabolismo del propionato, que implicará un acúmulo del propio propiónico exclusivamente (en el caso de alteración de la propionil-CoA-carboxilasa o de la biotina) y de metilmalónico, preferentemente, y propiónico (en los defectos de metilmalonil-CoA mutasa y vitamina B₁₂). También se incrementan otros metabolitos, entre los que se puede destacar: el metilcitrato, la propionilglicina, propionilcarnitina y los ácidos grasos de cadena impar (que algunos autores utilizan como uno de los “marcadores” del seguimiento). Esto es debido a la apertura secundaria de vías latentes o virtuales y da lugar a un perfil bioquímico característico en el diagnóstico.

La biotina actúa como coenzima de otras holocarboxilasas como la del ácido pirúvico y metilcrotonico y su deficiencia repercutirá en otras vías metabólicas diferentes a las del propionato. Los defectos en el complejo metabolismo de la vitamina B₁₂ juegan un importante papel en el caso de la AMM, dando lugar a interesantes formas clínicas, algunas de las cuales pueden combinar alteraciones del metabolismo de la metionina/homocisteína, que dan origen al incremento conjunto de excreción de metilmalónico y homocistina urinarios y pueden responder, en mayor o menor grado, al tratamiento con dosis elevadas de metabolitos activos de la vitamina B₁₂, cuyo metabolismo puede apreciarse en la Figura 12.9.2.

La adecuada ingesta y absorción intestinal de vitamina B₁₂ depende de factores nutricionales, gástricos, ileales y pancreáticos. La AMM obser-

Cuadro 12.9.1. Alteraciones bioquímicas en pacientes con diferentes defectos del metabolismo de las cobalaminas

Grupo complementación genética	AMM orina	HCYS orina	Incorporación (1- ¹⁴ C) propionato	Actividad MMCoA mutasa	Respuesta bioquímica a OH-Cbl IM*
mut ^o	+	-	D	D	No
mut-	+	-	D	+/-	No
CblA	+	-	D	N	Sí
CblB	+	-	D	N	Sí
CblC	+	-	D	N	Sí
CblD	+	-	D	N	Sí
CblF	+	+	D	NE	Sí
CblE	-	+	N	NE	Sí
CblG	-	+	N	NE	Sí

vada en el curso de una dieta vegetariana muy estricta, que incluso ha sido reportado en hijos amamantados por una madre con este tipo de alimentación, depende de que esta dieta no cubre ni siquiera las necesidades mínimas recomendadas de cianocobalamina (1 µg/día). La AMM observada en la anemia perniciosa traduce la alteración de estos factores que facilitan el paso de la cianocobalamina intestinal al medio interno. Posteriormente, la vitamina B₁₂ absorbida se metaboliza hacia dos formas activas: metil y adenosil-cobalamina. Esta síntesis comporta unos pasos iniciales comunes (cuyo defecto origina las formas clínicas C y D de acidemia metilmalónica y que son las que combinan metilmalonilaciduria/homocistinuria) y otros específicos, tanto para la metilcobalamina (formas E y G con homocistinuria) como para la adenosilcobalamina: formas A y B con metilmalonilaciduria exclusiva y con respuesta a dosis elevadas de hidroxicobalamina (Cuadro 12.9.1).

Consideraciones genéticas. La herencia, tanto en la AP como en la AMM, es AR. La enzima propionil-CoA carboxilasa, cuyo déficit genera la acidemia propiónica, está compuesta de dos subunidades: alfa y beta, codificadas, respectivamente, por los genes PCCA y PCCB. Se han descrito diferentes mutaciones de ambos genes que son las responsables de la enfermedad. La enzima metilmalonil-CoA-mutasa es un dímero y está codificada por un gen situado en el cromosoma 6. Algún estudio apunta una probable relación genotipo-fenotipo (diferentes mutaciones asociadas a distinta gravedad del curso clínico). La prevalencia de la AMM se sitúa cercana a 1 x 50.000 niños.

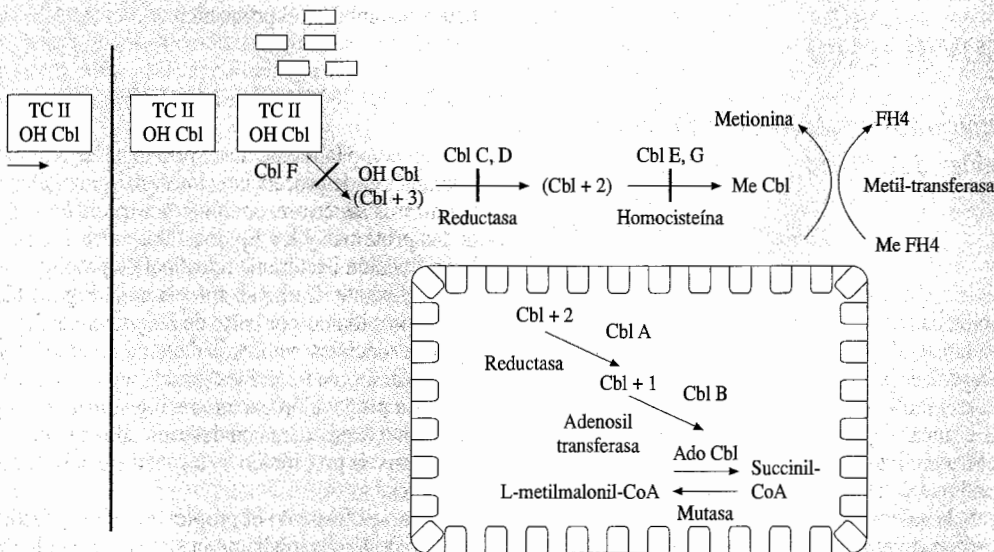


Figura 12.9.2. Defectos en el metabolismo intracelular de las cobalaminas. Cbl: cobalamina; OH-Cbl: hidroxicobalamina.

Inhibición	Consecuencia
N-acetilglutamato-sintetasa	Hiperamoniemia
Piruvato carboxilasa	Hipoglucemia
Complex-PDH y citrato-sintetasa	Acidosis láctica
Catabolismo glicina	Hiperglicinemia

CLASIFICACIÓN Y FORMAS CLÍNICAS

Pueden existir formas clínicas derivadas de trastornos del apoenzima, propionil-CoA carboxilasa, cuyo defecto origina la acidemia propiónica clásica o de la coenzima, biotina, cuyo déficit comporta la alteración simultánea de otros pasos enzimáticos que utilizan esta misma coenzima (déficit múltiple de decarboxilasas).

En el caso de la AMM, el trastorno apoenzimático (metilmalonil-mutasa) se subdivide en dos formas clínicas: tipo *mutasa 0* (mut 0) que representa la falta completa de función enzimática y tipo *mutasa negativo* (mut-), que traduce el hecho de que la enzima presenta un defecto de estabilidad y de afinidad para la adenosil-cobalamina. Las variantes A-G, surgidas de los trastornos del transporte y activación endógena de la vitamina B₁₂, se han descrito en el apartado precedente.

Además de estas variantes bioquímicas, en estas enfermedades existen diversas formas clínicas, como las de inicio neonatal o las de debut más tardío, incluso en el adulto. Dentro de las neonatales, se distinguen las que cursan con hiperamoniemia grave, que son de peor pronóstico y comportan la necesidad de diagnóstico diferencial con los trastornos primarios del ciclo de la urea (la acidosis *versus* alcalosis respiratoria es la clave diferencial en la época neonatal, no tanto en épocas más tardías). Entre las de inicio clínico más tardío, cabe diferenciar formas agudas-recurrentes, que pueden presentar períodos casi libres de síntomas asociados a episodios agudos, en los que puede existir un factor precipitante (ayuno, enfermedad intercurrente); formas intermedias y formas crónico-progresivas.

SINTOMATOLOGÍA

La expresión clínica dominante en estos pacientes es la tendencia crónica a la *acidosis metabólica* junto a episodios de agudización. Existe con frecuencia neutropenia e hiperamoniemia en diferentes grados. A causa de la acidosis crónica y la excreción aumentada de ácidos orgánicos urinarios, estos enfermos suelen presentar retraso pondo-estatural, anorexia, vómitos, astenia, poliuria y tendencia a la deshidratación. El ayuno, la fiebre y las enfermedades intercurrentes, propician los fenómenos de descompensación que ensombrecen el curso clínico.

El cuadro clínico en las *formas de inicio neonatal* presenta: rechazo alimentario, vómitos, distrés respiratorio, deterioro neurológico progresivo, apneas e hipotonía. Sin embargo, la presencia de un intervalo libre de síntomas tras el nacimiento, la importante acidosis con posible hiperamoniemia, neutropenia y tendencia a la deshidratación pueden constituir pistas relevantes.

En las *formas de comienzo más tardío*, las agudas-recurrentes presentan, además de la posible existencia de los factores precipitantes descritos, vómitos con tendencia a letargia, coma con o sin focalidad neurológica y disfunción hepática. Las formas crónico-progresivas suelen cursar con síntomas insidiosos fundamentalmente digestivos (anorexia, vómitos) y neurológicos (retraso psicomotor, hipotonía), junto a retraso del crecimiento y posible candidiasis crónica mucocutánea. Las formas especiales dependientes del trastorno de la coenzima (biotina y vitamina B₁₂) pueden tener diferente sintomatología. Con respecto a la biotina y referido a la deficiencia de decarboxilasa múltiple, el cuadro clínico inicial consiste en convulsiones, *rash* cutáneo y alopecia, desarrollando más tarde retraso mental, pérdida auditiva y atrofia óptica.

En las formas clínicas secundarias al trastorno de la activación de la vitamina B₁₂, los síntomas más relevantes son retraso del crecimiento, letargia, afectación neurológica acentuada y anemia macrocítica. La ausen-

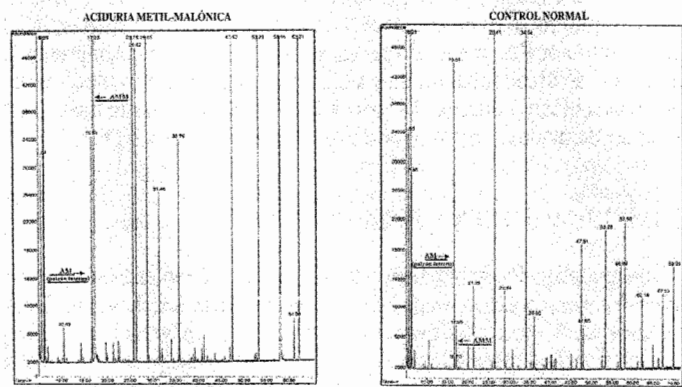


Figura 12.9.3. En el cromatograma de la izquierda (correspondiente a la orina de un enfermo con acidemia metilmalónica), se observa un importante pico cromatográfico con un tiempo de retención de 17,23'. A la derecha, un cromatograma control.

cia de cetoacidosis en presencia de hipometioninemia-homocistinuria y cistationinuria pueden ser las claves clínico-bioquímicas para el diagnóstico. Se ha descrito un síndrome hemolítico-urémico como forma de presentación para estas últimas entidades.

Fisiopatología. La tendencia crónica a la acidosis metabólica (cetoacidosis en las formas más clásicas) con reagudizaciones deriva del acúmulo de propionato o metilmalonato/propionato. Este acúmulo conlleva también un gasto de detoxificadores, fundamentalmente carnitina, ya que parte de dichos productos se eliminan en forma de propionil y metilmalonil-carnitinas. Derivado de este hecho es la tendencia a hipocarnitinemia. Existen, además, otros trastornos metabólicos secundarios que se exponen en el Cuadro 12.9.2 y que explicarían parte de la clínica y analítica.

DIAGNÓSTICO

En fase de sospecha clínica, apoyado en la sintomatología descrita, comporta la realización urgente de: gasometría, ionograma, glucemia, amonio, láctico/pirúvico, hematimetría y cuerpos cetónicos en orina. El diagnóstico de confirmación obligará a la identificación y cuantificación de la excreción de propionato y metilmalonato urinarios. La medición cuantitativa del metilmalónico urinario debe realizarse por cromatografía de gases, donde puede observarse un pico de eliminación (Fig. 12.9.3) que se cuantifica por un estándar interno (en este caso etil-malónico); en los controles, este pico cromatográfico es prácticamente inexistente. Otros estudios analíticos necesarios son la medición de aminoácidos plasmáticos (presencia de hiperglicinemia, especialmente en la acidemia propiónica), sistema carnitina y pruebas de función hepática. Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, se iniciarán los diagnósticos enzimático y genético. Los estudios enzimáticos requieren fibroblastos cultivados, obtenidos mediante biopsia de piel, donde se cuantifica la incorporación de C¹⁴-propionato en proteínas. También puede efectuarse una medición directa de la metilmalonil-CoA mutasa. Existe la posibilidad de efectuar diagnóstico prenatal en estas entidades. Pueden efectuarse mediciones de incorporación de propionato o medición enzimática directa en células amnióticas cultivadas (14-16 semanas de gestación) o en vellosidades coriales (9-10 semanas de gestación). En el caso de la acidemia metilmalónica puede medirse ácido metilmalónico en el líquido amniótico (está aumentado a partir de la semana 12).

Diagnóstico diferencial. Debe efectuarse, no sólo entre las dos entidades revisadas, sino con otras acidemias orgánicas: isovalérica, enfermedad del jarabe de arce, que pueden presentar un cuadro clínico similar, sobre todo las formas de inicio neonatal. El diferente perfil de eliminación de ácidos orgánicos y el estudio del aminograma son claves para establecer estas diferencias. Las formas clínicas con hiperamoniemia grave precisan también diagnóstico diferencial con los trastornos pri-

marios del ciclo de la urea. La presencia de acidosis *versus* alcalosis metabólica resulta clave en un intento de diferenciación inicial. Algunas situaciones nutricionales, como el vegetarianismo extremo, pueden producir un déficit de cianocobalamina y un incremento del ácido metilmalónico plasmático y urinario. Como se vio, esto ha sido descrito incluso en lactantes de madres vegetarianas estrictas.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La complicación habitual en estos pacientes está representada por las *crisis de cetoacidosis* como síntoma de descompensación de su problema metabólico. A veces existe una causa conocida (transgresión dietética, enfermedad intercurrente); sin embargo, en determinadas ocasiones son de carácter idiopático. Suponen un riesgo importante para el paciente y suelen precisar ingreso y medidas terapéuticas que exigen hospitalización. Estas descompensaciones exigen medidas preventivas sobre todo a nivel domiciliario. La anorexia rebelde puede formar parte del cuadro clínico o surgir como una complicación que ensombrece el pronóstico y puede exigir medidas nutricionales.

La complicación más frecuente a medio plazo de la AMM es la *disfunción renal progresiva* con afectación tubular y disminución del filtrado glomerular. La lesión histológica característica es la nefritis túbulo-intersticial. El síntoma más relevante de comienzo de esta complicación es la imposibilidad de corregir la acidosis a pesar de una dieta estricta (limitación proteica al mínimo imprescindible). Esta complicación es frecuente en las formas mutas 0, se inicia en la preadolescencia y suele conducir a una insuficiencia renal crónica.

En la primera fase de la enfermedad puede aparecer *miocardiopatía*. Parece secundaria a la depleción de carnitina y responde a la utilización de dosis farmacológicas de la misma (100 mg/kg/día).

Otras complicaciones posibles son la pancreatitis aguda o crónica (que obliga a controlar la amilasa), y la necrosis bilateral y simétrica del globus pallidus con afectación variable de la cápsula interna (Fig. 12.9.4). Esta última complicación es más específica de la AMM y suele ocurrir acompañando alguna descompensación aguda con cetoacidosis intensa. La osteoporosis es frecuente en el evolutivo de estos pacientes. Se conocen casos aislados de acrodermatitis enteropática en el curso del tratamiento dietético por defecto en isoleucina, y deficiencia plasmático-tisular de docosahexaenoico, probablemente ocasionada tanto por su deficiente ingesta directa como por el exceso de linoleico en la dieta de estos pacientes, así como incremento de ácidos grasos de cadena impar, debidos a un exceso de sustrato (propionato). Son posibles bajos niveles de glutatión y, como en toda dieta con prolongada limitación de proteínas, la depleción de determinados oligoelementos. También se han descrito convulsiones focales, atrofia cerebral e incluso muerte súbita, sobre todo en la AP.

De las complicaciones descritas deriva un *pronóstico general grave*, sobre todo para las formas más acusadas (formas no vitamina sensibles con grave disfunción enzimática). Sin embargo, en el caso de la AP se ha encontrado en estudios familiares una falta de correlación entre la actividad enzimática (reducida) y la expresión sintomatológica (ausente). La inexistencia de un producto farmacológico que sea un quelante específico de metilmalónico o propiónico genera que, a medio-largo plazo, la excreción masiva (a pesar del tratamiento) de estos ácidos orgánicos a través del riñón provoque una insuficiencia renal progresiva en la AMM que complica extraordinariamente el manejo de estos pacientes y ensombrece su pronóstico. Por otro lado, las complicaciones neurológicas, más frecuentes en la AP son a veces impredecibles y de muy difícil control.

Seguimiento. Para las formas de comienzo neonatal se efectúa un control semanal/quincenal (dependiendo de la gravedad) durante el primer trimestre y mensual hasta el primer año de vida. Durante esta fase, además de controlar nutricional y bioquímicamente al paciente, se instruirá a los padres respecto a las medidas nutricionales y a los cambios dietéticos domiciliarios que deben realizar en determinadas situaciones agudas que pudieran facilitar el comienzo de una complicación (fiebre, vómitos, rechazo alimentario). A partir del primer año, la pauta de seguimiento puede ser trimestral.

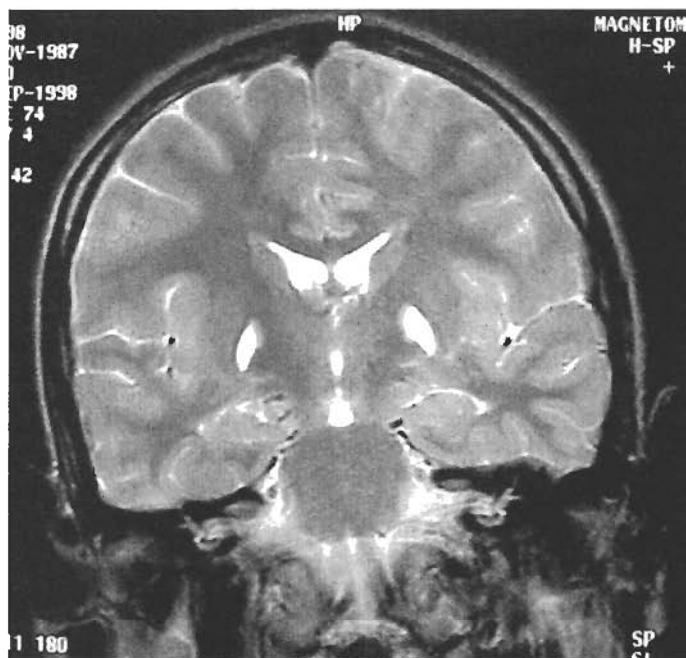


Figura 12.9.4. Imagen de RM cerebral en corte coronal de un paciente con acidemia metilmalónica. Se observa una imagen hiperdensa bilateral y simétrica de ambos globos pálidos (imagen cedida por el Dr. Antonio Martínez Bermejo, Hospital la Paz, Madrid).

Los *controles bioquímicos* mínimos para todas las visitas son gasometría, amonio y bioquímica general, incluyendo transaminasas. Semestralmente: aminoácidos plasmáticos y urinarios, sistema carnitina y cuantificación de ácidos orgánicos plasmáticos y urinarios. Anualmente: niveles de micronutrientes y ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena. Se pretende fundamentalmente evitar la acidosis crónica manteniendo un bicarbonato actual por encima de 19, amonio inferior a 80 µg/dL y unos niveles de propionato plasmático y metilmalonato urinario inferiores a 0,05 mmol/L y < 2.000 mmol/mol creatinina, respectivamente. Asimismo, hay que comprobar que los niveles de carnitina, detoxificador principal de estos ácidos orgánicos, son adecuados. En el aminograma y en el caso de la acidemia propiónica los niveles de glicina, elevados en general, pueden representar un marcador evolutivo del proceso. También la medición de los ácidos grasos de cadena impar puede constituir un marcador adecuado. Los *controles nutricionales* consistirán en somatometría (peso, talla, perímetro cefálico, pliegues subescapular y tricipital) y la evaluación dietética. Los controles para el despistaje de complicaciones abarcan: 1) función hepática; 2) función renal; 3) valoración neurológica; 4) evaluación cardiológica; 5) despistaje de pancreatitis crónica; 6) control de mineralización ósea.

TRATAMIENTO

Tratamiento en fase inicial aguda

Los objetivos primordiales en esta fase son: mantener las funciones vitales, eliminar el sustrato tóxico, evitar la producción *de novo* de dicho sustrato y evitar el catabolismo. Para cumplir el primer objetivo será necesario: ingreso y monitorización en UVI. Tratamiento sintomático de la acidosis. Mantener constantes vitales, utilizando ventilación mecánica si resulta necesario. Para eliminar el sustrato tóxico resulta necesario: conseguir una buena hidratación y forzar la diuresis con soluciones endovenosas (controlando la posibilidad de edema cerebral). Efectuar medidas de depuración tóxica tipo hemodiálisis, hemodiafiltración o diálisis peritoneal. Usar detoxificadores fisiológicos tipo carnitina a dosis farmacológicas (200-400 mg/kg/día). Para evitar la producción *de novo* de sustrato se adoptarán las siguientes medidas: iniciar un aporte nutricional exento de proteínas durante un máximo de 48 horas y, posteriormente, iniciar un aporte proteico escalonado en forma de soluciones de aminoácidos comenzando por dosis muy reducidas (0,25-0,5 g/kg/día),

pudiendo tomar también como referente del aporte proteico la ingesta neta de valina/día (25-50 mg/día). Limitar la producción intestinal de sustrato con empleo de antibióticos de acción sobre la flora intestinal como el metronidazol (20 mg/kg/día) y reducir absorción (lactulosa). Recientemente se tiende a limitar la ingesta de fibra soluble como posible sustrato favorecedor de la síntesis de propiónico por las bacterias colónicas.

Para evitar el catabolismo la medida fundamental es aporte calórico suficiente, si es posible hipercalórico (10-20% superior a las calorías estipuladas para edad y peso), en forma de soluciones glucosadas y lípidos (para evitar la hiperglucemia/hiperosmolaridad que generaría el uso exclusivo de glucosa). Puede utilizarse inicialmente una alimentación parenteral con limitación nitrogenada si el estado neurológico o intestinal del paciente así lo aconsejan, para posteriormente y en cuanto sea posible, iniciar una alimentación enteral continua. En muchos pacientes puede comenzarse directamente con la alimentación enteral.

Tratamiento en fase crónica

Los objetivos primordiales del tratamiento en esta fase son: reducir los metabolitos tóxicos. Conseguir un control metabólico general intentando prevenir descompensaciones y complicaciones. Procurar una nutrición y desarrollo adecuados.

La medida fundamental para lograr el primer objetivo es la *limitación proteica*. Se buscará el techo de tolerancia individual (máxima cantidad administrada de proteínas que no altera la gasometría o el amonio), comprobando si la misma alcanza al menos los requerimientos proteicos mínimos (véase cap. 11.2) que garanticen unos adecuados crecimiento y desarrollo. En la época de máximo anabolismo (primer trimestre de vida), la tolerancia proteica en g/kg peso puede ser bastante superior a épocas posteriores (1,75 vs 0,75-1 g/kg/día, respectivamente). Lo habitual es que la tolerancia en estos pacientes se sitúe bastante cercana (e incluso por debajo) del mínimo proteico y que en ellos deban utilizarse suplementos especiales exentos de aminoácidos propionocogénicos (isoleucina, valina, metionina y treonina). En este caso se tendrá en cuenta el factor limitante de dichos productos para la síntesis proteica, al carecer de cuatro aminoácidos esenciales y deberemos comprobar que la "parte natural" de la dieta proteica contiene los requerimientos mínimos de estos cuatro aminoácidos de los que el producto especial carece. La dosificación de estos productos suplementarios admite un rango amplio dependiente de la edad y tolerancia de proteína natural entre 0,25 a 1,25 g/kg/día. La razón teórica de su utilización es la de completar una reducida oferta nitrogenada natural, para posibilitar la síntesis de productos nitrogenados no proteicos (nucleótidos, azúcares aminados, péptidos). Se aconseja su retirada en las descompensaciones por la posibilidad de que en fase catabólica se conviertan en una fuente metabólica de producción de amonio. La limitación proteica mantenida exige medidas nutricionales de "ahorro nitrogenado" entre las que destaca el incremento calórico y que las necesidades hídricas de estos pacientes pueden estar aumentadas debido al cierto grado de poliuria originado por la excreción urinaria aumentada de ácidos orgánicos.

El tratamiento en fase crónica se completa con la *utilización de cofactores y detoxificadores*. Las dosis farmacológicas de biotina o hidroxib₁₂ (10-20 mg/día VO y 1-5 mg/semana IM, respectivamente) son muy eficaces en las formas vitamina-sensibles de estas acidemias orgánicas, incluido el déficit múltiple de decarboxilasas. No son de utilidad en las formas más habituales (no vitamina-sensibles) y su uso debe cuestionarse. Respecto a los detoxificadores, al igual que en fase aguda, se emplea carnitina pero con una dosificación menor. Puede aconsejarse una dosis inicial variable entre 20-50 mg/kg/día en tres dosis par, posteriormente aplicar dosis individuales en función de los resultados del control analítico del sistema carnitina.

En las variantes de AMM con homocistinuria (defecto molecular de la vía común de síntesis de metil y adenosil-cobalamina), además de necesitar dosis elevadas de hidroxib₁₂ (incluso superiores a 1 mg/día), se aconseja la suplementación con betafina (250 mg/kg/día) y ácido fólico (25 mg/día en dos dosis, durante dos semanas).

Otros tratamientos. Se han ensayado otras terapéuticas con diferentes grados de eficacia: el *metronidazol* se emplea para disminuir la

producción bacteriana intestinal de propionato a dosis inicial: 20 mg/kg/día en 3 dosis durante 15 días y después proseguir con 10 mg/kg/día. Su eficacia y mantenimiento en el tiempo no se han precisado claramente. Es posible que su empleo deba restringirse a determinadas situaciones, como la anorexia o estreñimiento rebelde. La *hormona del crecimiento* se ha ensayado en algunos estudios con una eficacia variable y dosis dependiente (14-21 y hasta 28 U/m²). En teoría, frente al importante beneficio anabólico, presenta la posibilidad de incrementar la lipólisis y con ella el propionato (estos pacientes tienen más ácidos grasos impares en los depósitos lipídicos). Podría reservarse su utilización para un importante retraso del crecimiento, distrofia o insuficiencia renal. El *trasplante hepático* se ha realizado en un número limitado de pacientes, quedando reservado a las formas moleculares graves y a las que clínicamente presentan un empeoramiento progresivo con descompensaciones frecuentes pero manteniendo una función cerebral aceptable. Se ha descrito la persistencia de una eliminación aumentada de ácidos orgánicos post-trasplante, lo que obliga a mantener controles metabólicos y también "afinar" en los criterios de selección. La *terapia génica* es posible, pero se encuentra en fase experimental. Se han comunicado, asimismo, el empleo de alanina (100 mg/kg/día) como aporte adicional de nitrógeno, la utilización de adenosil-cobalamina vs hidroxil-cobalamina y administración de dosis elevadas de vitamina C (120 mg/kg/día) para la deficiencia de glutatión posible en la acidemia metilmalónica.

Tratamiento de las descompensaciones

En las formas leves o moderadas: valorar el estado de hidratación, afectación neurológica o patología abdominal. Solicitar control analítico incluyendo, además de gasometría y amonio: bioquímica general con iones y transaminasas, amilasa y cuerpos cetónicos urinarios. Suprimir aporte proteico natural durante 24 horas y el aporte proteico especial, 72 horas. Hidratación adecuada, forzando después la diuresis. Si es posible, utilizar la vía enteral, empleando líquidos azucarados y preparados artificiales exentos de proteínas. Elevar el aporte de carnitina (100-200 mg/kg/día). Introducción escalonada de las proteínas naturales, comenzando por dosis reducidas 0,25-0,5 g/kg/día, hasta alcanzar la dosis normal para el paciente.

Para las descompensaciones graves que precisan ingreso hospitalario (preferentemente UCI), puede aplicarse un protocolo de actuación similar al propuesto para la fase aguda de la enfermedad.

Medidas domiciliarias

Tienen, como principal objetivo, la actuación profiláctica o muy temprana sobre las descompensaciones. La educación nutricional y la información a los padres de las medidas dietéticas generales y las que pueden iniciar en diferentes situaciones se están mostrando de gran utilidad para evitar las descompensaciones y la tendencia al "hospitalismo" de estos pacientes, mejorando el pronóstico general de la enfermedad. En primer lugar, es necesario recalcar que la mejor medida domiciliar es ajustarse a la dieta general propuesta y suprimir la ingesta de productos de composición desconocida. Se evitará que el niño adquiera alimentos extradomiciliarios, especialmente *snacks*, "chucherías" o "golosinas". El control del estreñimiento (con probable aumento de producción y absorción de ácidos orgánicos y amonio intestinal) suele realizarlo la propia dieta, que es rica en fibra; sin embargo, en ciertos casos es necesario recurrir al empleo de lactulosa, reservando para los casos severos el empleo de metronidazol para disminuir la flora bacteriana intestinal. En caso de comienzo de una enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, rechazo de la alimentación), además del tratamiento sintomático de la fiebre se debe: reducir la ingesta proteica en un 50%; mantener la ingesta calórica utilizando un preparado especial energético sin proteínas; suministrar soluciones azucaradas (soluciones glucosadas, zumos, agua azucarada), en pequeñas cantidades (15-30 mL) en dosis muy frecuentes (cada 15 minutos); suprimir la suplementación con preparados proteicos especiales y se incrementará al doble la suplementación con carnitina oral. Si no existe tolerancia oral o empeora el estado general del niño se recomienda acudir al hospital de referencia. Para los viajes y períodos vacacionales es importante contar con la disponibilidad de los productos especiales para el manejo de posibles enfermedades intercurrentes. Es deseable también contacto previo con un hospital de referencia.

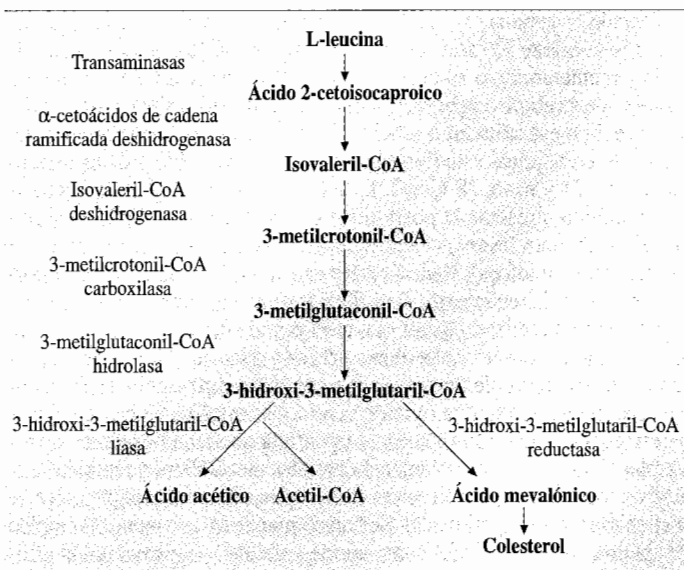


Figura 12.9.5. Catabolismo de la leucina.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

Es una de las acidemias orgánicas más frecuentes, descrita por primera vez en 1966 por Tanaka y cols. La acidemia isovalérica (IVA) es un ECM de la leucina debido a la deficiencia de la flavoenzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD), que cataliza la conversión de isovaleril-CoA en 3-metilcrotonil-CoA, el tercer paso en la ruta de degradación de la leucina (Fig. 12.9.5).

Genética

Es una enfermedad con herencia AR. El gen que codifica la IVD se localiza en 15q14-q15. Presenta una gran heterogeneidad genética así como una gran variedad en la expresión fenotípica. Este hecho podría explicarse por el tipo de mutaciones identificadas que, en la mitad de los casos, provocan errores en el procesamiento del ARNm (mutaciones de *splicing*).

Clínica

La mitad de los pacientes debutan en el período neonatal como una forma grave, mientras que la otra mitad presentan la forma crónica intermitente. La forma neonatal se manifiesta entre el tercero y el sexto días de vida, con rechazo de la alimentación, vómitos, deshidratación, letargia o coma, cetoacidosis metabólica y, en ocasiones, hiperamoniemia e hipocalcemia. La mayoría de estos pacientes fallecen como consecuencia de acidosis intensa, edema cerebral, hemorragias o infecciones. Los que sobreviven se convierten en formas crónicas intermitentes, pudiendo tener incluso un desarrollo posterior normal: los primeros episodios ocurren durante el primer año de vida asociados a enfermedades intercurrentes, ingesta elevada de proteínas o situaciones de estrés. Presentan vómitos, letargia, acidosis y cetonuria. Durante el episodio es característico el olor a "pies sudados" debido al acúmulo de ácido isovalérico en fluidos fisiológicos. El olor desaparece en los períodos de remisión de la enfermedad. Otros síntomas que pueden aparecer en los episodios son diarrea, alopecia e, incluso, hiperglucemia y cetoacidosis simulando un coma diabético. También son frecuentes la trombocitopenia, la neutropenia y la pancitopenia por el efecto tóxico del ácido isovalérico, que inhibe la proliferación de las células progenitoras granulopoyéticas.

Diagnóstico

Los pacientes con IVA presentan elevación de ácido isovalérico en plasma. Durante los períodos de remisión los niveles pueden ser normales ($< 10 \mu\text{M}$) o ligeramente elevados, pero en las crisis pueden alcanzar entre 100 y 500 veces su valor normal. El metabolito más específico de la enfermedad es la isovalerilglicina, formada por la conjugación del ácido isovalérico con el grupo amino de la glicina. La eliminación de isovalerilglicina está elevada en crisis, en remisión e incluso bajo tratamiento. Durante las crisis se pueden encontrar elevados en orina el ácido 3-hidroxiisova-

lérico y 4-hidroxiisovalérico así como otros metabolitos derivados del isovaleril-CoA. Estos pacientes suelen presentar niveles bajos de carnitina en plasma y elevados de isovaleril carnitina en plasma y orina, siendo este último metabolito útil para el diagnóstico de las formas suaves de la enfermedad o para el control metabólico en períodos de remisión. Ante el debut neonatal con crisis cetoacidótica y olor característico hay que realizar estudio del perfil de ácidos orgánicos en orina para hacer el diagnóstico diferencial con una deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa.

Estudio del defecto enzimático. Se realiza en leucocitos o fibroblastos midiendo la actividad de la vía metabólica afectada, utilizando sustratos marcados como $1\text{-}^{14}\text{C}$ isovalerato, $2\text{-}^{14}\text{C}$ leucina ó $2,3\text{-}^3\text{H}$ isovaleril-CoA.

Diagnóstico prenatal. Es posible en el primer trimestre mediante la cuantificación de isovalerilglicina en líquido amniótico y determinando la incorporación de $1\text{-}^{14}\text{C}$ isovalerato a macromoléculas en amniocitos. También se puede realizar cribado neonatal mediante espectrometría tandem de masas en un período presintomático de la enfermedad.

Tratamiento y evolución

Durante un episodio de descompensación es similar al de otras acidemias orgánicas. A largo plazo la medida fundamental es la restricción de proteínas naturales ajustada a los requerimientos de leucina según la edad del paciente. Es necesaria, para cubrir las necesidades proteicas mínimas, la suplementación con fórmulas exentas de leucina que contengan aminoácidos esenciales. El tratamiento farmacológico consiste en administrar glicina a dosis de 250-600 mg/kg y carnitina a 100 mg/kg por día. Ambos compuestos favorecen la eliminación del isovaleril-CoA en forma de dos compuestos no tóxicos y de alto aclaramiento renal y evitan la hipocarnitinemia secundaria asociada a problemas musculares, mejorando la tolerancia al ejercicio.

El pronóstico de la IVA es mejor que en el resto de acidurias. A largo plazo el desarrollo psicomotor puede ser normal, siempre que haya habido un buen control y adhesión al tratamiento y no se hayan producido daños neurológicos irreversibles durante la primera infancia. Se han descrito casos de mujeres afectas de acidemia isovalérica con un embarazo sin problemas y un RN sano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campistol J, Bóveda MC, Couce ML et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica-metil-malónica-isovalérica. *An Esp Pediatr* 1997; Supl 89: 9-15.
- Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ et al. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 2002; 140: 261.
- Chloupkora M, Maclean KN, Alkhateen A et al. Propionic acidemia: Analysis of mutant propionyl-CoA carboxylase enzymes expressed in *Escherichia coli*. *Hum Mutat* 2002; 19: 629.
- Lee PJ, Harrison EL, Jones MG et al. Improvement in exercise in isovaleric acidemia with L-carnitine therapy. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 136-40.
- Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P et al. Potential relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 187-94.
- Pérez-Cerdá C, Merinero B. Acidemia isovalérica y otras alteraciones en el catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 263-74.
- Sanjurjo P, Labayru M, Ingunza N et al. Uso de metronidazol en cuatro casos de acidemia metil-malónica. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 449-51.
- Sanjurjo P, Ruiz JJ, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: Effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 783-9.
- Shiderman LC, Lambert M, Giguere R et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999; 134: 675.
- Spinty S, Rogozinski H, Lealmam GT et al. Second case of a successful pregnancy in maternal isovaleric acidemia. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 697-8.
- Sweetman L, Williams JC. Branched Chain Organic Acidurias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8ª ed. MacGraw-Hill, 2001. p. 2125-63.

12.10 Porfirias en pediatría

P. Sanjurjo-Crespo, L. Aldámiz-Echevarría,
G. Pintos, M. Ibáñez, C. Fernández

Las porfirias son un grupo de enfermedades complejas de carácter fundamentalmente congénito aunque también pueden ser adquiridas, en las que se manifiesta un trastorno de la biosíntesis del hem. Su prevalencia en diferentes poblaciones se ha cifrado entre 0,5 y 10 casos por 100.000. Las formas clínicas más habituales tienen su desarrollo clínico en la edad adulta pero algunas de ellas son de comienzo infantil. Las formas congénitas obedecen a un trastorno genético que origina un defecto parcial en algunas de las enzimas implicadas en la síntesis del hem ya que, al parecer, los déficit completos no serían compatibles con la vida. Los principales genes responsables y las mutaciones descritas pueden verse en el Cuadro 12.10.1. Este grupo de enfermedades se caracteriza por una sobreproducción de precursores del hem en el hígado y la médula ósea. Ello da lugar a una sintomatología clínica variada según el lugar donde predomine el defecto enzimático, lo que ha permitido dividir las en eritropoyéticas y hepáticas. Estas últimas pueden ser, a su vez, agudas o crónicas.

Recuerdo bioquímico

El hem es un compuesto tetrapirrólico férrico; aunque puede producirse en casi todas las células, sus puntos de síntesis mayoritaria se sitúan en los hematíes y en el hígado, en cantidades de 300 y 100 mg/día, respectivamente, en el adulto. La vía de síntesis (Fig. 12.10.1 y 2) comporta un primer estadio mitocondrial donde, a partir de una conjunción molecular del aminoácido glicina y el succinil-CoA, mediada por la enzima δ -aminolevulínico-sintetasa (ALA-sintetasa), se forma el δ -aminolevulínico (ALA). En un segundo estadio citosólico se produce, en primer lugar, la síntesis de porfobilinógeno (PGB), mediante la conjunción de dos moléculas de ALA y la intervención de la enzima ALA-dehidratasa, después la síntesis de uroporfirinógeno I, mediante la conjunción de cuatro moléculas de PGB y la enzima PGB-desaminasa; más tarde, la síntesis del isómero III con la intervención enzimática de la uroporfirinógeno III-cosintetasa y coproporfirinógenos I y III, interviniendo la enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa. Por fin, un tercer estadio, de nuevo mitocondrial, transforma el coproporfirinógeno III en protoporfirinógeno IX y protoporfirina IX mediante las enzimas coproporfirinógeno-oxidasa y protoporfirinógeno-oxidasa. En un último estadio se forma el hem mediante la acción de la ferroquelatasa.

Ocho enzimas están involucradas en la biosíntesis del hem. Con la excepción de la sintetasa del ácido δ -aminolevulínico (ALA), cada paso en la biosíntesis del hem se ha relacionado con un defecto enzimático que condiciona una forma específica de porfiria. Todos los porfirinógenos descritos se oxidan con facilidad en presencia del aire dando lugar a las porfirinas. La regulación de la síntesis del hem es diferente en el hígado respecto a los hematíes. En el hígado la enzima limitante es la ALA-

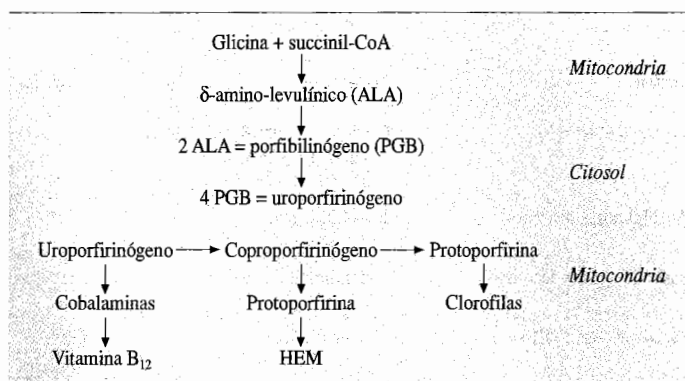


Figura 12.10.1. Síntesis del HEM.

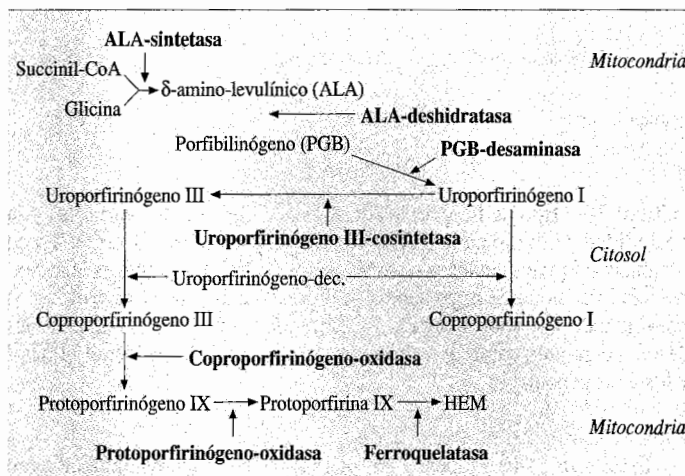


Figura 12.10.2. Síntesis del HEM.

sintetasa, a su vez influenciada por la concentración intracelular de hem. En los hematíes este mecanismo de *feed-back* ALA-sintetasa/hem no es tan relevante y la regulación está más en función del ritmo de producción de estas células. Los defectos enzimáticos a diferentes niveles de la síntesis del hem son parciales y se calcula que sólo un 10% de los trastornos bioquímicos originan sintomatología en algún momento de la vida. Esto presenta implicaciones en el diagnóstico prenatal donde, consecuentemente, el hallazgo de un déficit enzimático no presupone la necesidad ineludible de interrupción de la gestación. Los defectos enzimáticos descritos en la síntesis del hem pueden verse en el Cuadro 12.10.2.

Aceptando la clasificación más universal de porfirias eritropáticas y hepatopáticas, se describen en las dos columnas del Cuadro 12.10.3 las abreviaturas internacionales y los nombres.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

En el Cuadro 12.10.4 y manteniendo el mismo orden precedente puede observarse en columnas sucesivas: 1) abreviaturas; 2) tipo de déficit enzi-

Cuadro 12.10.1. Porfirias: genes y mutaciones

Entidad	Herencia	Defecto enzimático	Gen y mutación
Porfiria por déficit de aminolevulínico-dehidratasa	AR	Aminolevulínico-dehidratasa	7 mutaciones en ALAD gen en cromosoma 9q34
Porfiria aguda intermitente	AD	Porfobilinógeno-desaminasa	227 mutaciones en PBGD gen en cromosoma 11q23.3
Porfiria congénita eritropoyética	AR	Uroporfirinógeno III-sintetasa	35 mutaciones en UROS gen en cromosoma 10q25.2q26.3
Porfiria cutánea tarda	AD	Uroporfirinógeno-decarboxilasa	60 mutaciones en UROG gen en cromosoma 1p34
Coproporfiria hereditaria	AD	Coproporfirinógeno-oxidasa	36 mutaciones en gen CPOX en cromosoma 3q12
Porfiria variegata	AD	Protoporfirinógeno-oxidasa	121 mutaciones en gen PPOX en cromosoma 1q22
Protoporfiria eritropoyética	AD	Ferroquelatasa	74 mutaciones en gen FECH en cromosoma 18q21.3

Cuadro 12.10.2. Defectos enzimáticos de la síntesis del HEM

Enzima	Metabolitos	Porfirias
δ-ADA-sintasa	Glicina + succinil-CoA → ácido δ-aminolevulínico ↓	
Porfobilinógeno-sintasa	Porfobilinógeno ↓	ADP
Porfobilinógeno-deaminasa	Hidroximetilbilano ↓	AIP
Uroporfirinógeno III-sintasa	Uroporfirinógeno ↓	CEP
Uroporfirinógeno-decarboxilasa	Coproporfirinógeno ↓	PCT
Coproporfirinógeno-oxidasa	Protoporfirinógeno ↓	HCP
Protoporfirinógeno-oxidasa	Protoporfirina ↓	VP
Ferroquelatasa	HEM	EPP

mático; 3) el tipo de herencia (AR, AD o V: de carácter variable) y la posibilidad de inicio en la infancia marcada por un asterisco (*); 4 y 5) presencia de signos cutáneos o neurológicos (el signo negativo es la ausencia y la intensidad de la presencia se representa de una a tres cruces); 6) presencia de síntomas diversos; 7) referencia a la existencia de posibles desencadenantes como determinadas hormonas o fármacos, el alcohol y los estrógenos.

Clasificación clínico-pediátrica

El Cuadro 12.10.5 muestra una clasificación clínico-pediátrica (como una expansión de lo referido en la columna 3 del cuadro precedente), diferenciando las que habitualmente son de comienzo en la edad infantil *versus* en el adulto. Sin embargo, es necesario recalcar que aisladamente se describen formas de comienzo general en la edad adulta con inicio clínico en la edad pediátrica, especialmente en los casos de porfiria intermitente aguda (AIP) y coproporfiria hereditaria (HCP). Asimismo se ofrece la sintomatología más sobresaliente para cada forma clínica de inicio pediátrico.

Existen otras *clasificaciones funcionales* de utilidad clínica, como las que las diferencian en formas *agudas* y *crónicas*. Las primeras presentan episodios clínicos agudos y pueden ser de curso intermitente (porfiria intermitente aguda) o mantener fenómenos de fotosensibilidad (coproporfiria hereditaria y porfiria variegata) o neurológicos (porfiria deficiente en ALA-dehidratasa). Las formas crónicas estarían representadas por la porfiria congénita eritropática (enfermedad de Gunther), la protoporfiria eritropática y la porfiria cutánea tarda. Dentro de las “porfirias adquiridas”, cobran especial importancia las crisis de porfiria que pueden presentarse en la tirosinemia aguda hereditaria, al parecer debidas a la similitud molecular entre la succinil-acetona y el ALA.

Cuadro 12.10.4. Porfirias: características clínicas

Nombre	Déficit	Herencia	Cutáneos	Neurológicos	Otros	Desencadenante
Eritropáticas						
CEP	Uroporf-sint	AR*	+++	-	Hemólisis	
EPP	Ferroquelatasa	AD*	+ / ++	-	Cirrosis	
Hepatopática						
ADP	Ala-dehidrat	AR*	-	++		
AIP	PGB-desam	AD	-	++	Digestivos	Fármaco/hormonas
HCP	Copropo-ox	AD*	+	++	Digestivos	Fármaco/hormonas
VP	Protoporf-ox	AD	+	++	Digestivos	Fármaco/hormonas
PCT	Uroporf-dec	v	++	-	Siderosis	Alcohol
HEP	Uroporf-dec	AR*	++	++	Hepatopatía	

*Comienzo infantil. v: herencia variable.

Cuadro 12.10.3. Porfirias: abreviaturas

Abreviatura	Nombre
Eritropáticas	
CEP	Porfiria congénita eritropática
EPP	Protoporfiria eritropática
Hepatopáticas	
ADP	Porfiria por déficit en ALA-dehidratasa
AIP	Porfiria aguda intermitente
HCP	Coproporfiria hereditaria
VP	Porfiria variegata
PCT	Porfiria cutánea tarda
HEP	Porfiria hepato-eritropática

SINTOMATOLOGÍA

La descripción sintomatológica de todas y cada una de las porfirias resultaría muy prolija y se ha ido efectuando muy sintéticamente en los cuadros precedentes. Según su expresión clínica, pueden establecerse diferentes grupos que comparten una sintomatología bastante común. Así, se podría hablar del grupo de la porfiria intermitente aguda (AIP), que englobaría la porfiria variegata (VP) y la coproporfiria hereditaria (HCP), el grupo de la porfiria eritropática congénita (enfermedad de Günther), que presenta una clínica similar a la porfiria hepatoeritropoyética (HEP) y, finalmente, tres porfirias aisladas, dos de inicio pediátrico: la deficiencia en ALA-dehidratasa (ALD) y la protoporfiria eritrohepática (EPP) y otra típica de la edad adulta: la porfiria cutánea tarda (PCT).

La sintomatología del grupo de la AIP puede apreciarse en el Cuadro 12.10.6. A continuación se describen los aspectos más relevantes referentes al diagnóstico clínico y bioquímico de cada una de las porfirias.

Protoporfiria eritropoyética

Genética. La EPP está asociada a un déficit de la actividad de ferroquelatasa. La forma de herencia es AD con penetrancia variable, aunque se han descrito casos aislados en los que se ha demostrado un patrón de herencia AR.

Cuadro clínico. La protoporfiria eritrohepática (EPP) puede comenzar en la edad pediátrica y presenta una sintomatología de fotosensibilidad cutánea grave preferente, de carácter estacional (meses más luminosos). Se inicia con sensación de quemazón, picores, edema-eritema que progresa a la formación de bullas, hiperpigmentación e hipertrichosis. Puede existir litiasis biliar o coleditiasis en una edad temprana; la anemia es infrecuente y no se conocen factores precipitantes.

Datos bioquímicos. La deficiencia de ferroquelatasa lleva a una acumulación masiva de protoporfirina en eritrocitos, plasma y heces. Este metabolito tiene un efecto hepatotóxico por lo que su elevada concentración determina el proceso de la enfermedad. Un marcador temprano y sensible del compromiso hepático es el incremento de la excreción urinaria de coproporfirina, con un predominio del isómero I de la misma. Una disminución de la eliminación fecal de protoporfirina en los pacientes con cirrosis, indica mal pronóstico.

Cuadro 12.10.5. Formas clínicas según edad de comienzo

Comienzo en la edad pediátrica

ADP: crisis agudas con afectación neurológica prevalente
 HEP: signos cutáneos/hepatopatía/anemia no hemolítica
 EPP: signos cutáneos agudos/signos hepatobiliares
 CEP: (enfermedad de Günther): fotosensibilidad severa/hemólisis

Comienzo en la edad adulta

AIP/PCT/VP/HCP

Cuadro 12.10.6. Sintomatología de las formas agudas

Dolor abdominal	95%
Vómitos	90%
Astenia	90%
Estreñimiento	85%
Mialgias	70%
Taquicardia	70%
Hipertensión	35%
Manifestaciones psiquiátricas	25%
Paresias	10%
Parálisis	5%
Amaurosis transitorias	2%

Porfiria eritropoyética congénita (CEP)

Genética. La CEP es una enfermedad que se hereda en forma AR y se caracteriza por el déficit de actividad de la enzima uroporfirinógeno III sintasa. Las mutaciones encontradas en el gen de esta enzima en pacientes con CEP son heterogéneas, a excepción de la mutación C73R que se encuentra en más del 40% de los casos.

Cuadro clínico. La también denominada *enfermedad de Günther*, puede considerarse la porfiria pediátrica por antonomasia y comparte sintomatología con la porfiria hepatoeritropoyética (HEP). La primera señal clínica puede detectarse en la lactancia por la aparición de una especial coloración en los pañales que varía del rosa al marrón oscuro, debida a la presencia de porfirinas en la orina. Tempranamente se inician también los primeros signos cutáneos de fotosensibilidad, que se exacerban con la exposición solar. Inicialmente son lesiones bullosas que originan hiperpigmentación o, más raramente, hipopigmentación, pudiendo evolucionar por infecciones secundarias a atrofia epidérmica y pseudoesclerodermia, mutilaciones faciales (de los cartílagos nasal y auricular) y de las falanges distales. La hipertricosis y la alopecia son frecuentes. Existe un signo clínico que puede resultar específico de esta entidad: la eritrodondia (observable con luz ultravioleta). El paciente desarrolla una anemia hemolítica con esplenomegalia. Finalmente, la expansión de la médula ósea para compensar la anemia severa puede dar como resultado fragilidad ósea en huesos largos y vértebras, originando fracturas y talla corta.

Datos bioquímicos. La orina de los pacientes con CEP contiene una elevada cantidad de uroporfirina y menor de coproporfirina. Las porfirinas penta, hexa y heptacarboxílicas están elevadas. La excreción urinaria de precursores, como ALA y el porfobilinógeno, se encuentra dentro de límites normales. En las heces existe también una excesiva cantidad de porfirinas. Tanto en orina como en heces, el isómero predominante es la coproporfirina I, constituyendo más del 90% de los isómeros I y III.

Porfiria intermitente aguda (AIP)

Bioquímica y genética. Se hereda en forma AD y se expresa una deficiencia parcial en la actividad de la enzima porfobilinógeno deaminasa. Más de 130 mutaciones se han identificado hasta la fecha. Existe un trastorno en la regulación molecular de la vía de síntesis del hem, que se caracteriza por la inducción por factores exógenos o endógenos de la actividad de la enzima ALA-sintasa en el hígado. A diferencia de las formas crónicas que originan siempre compromiso hepático por acúmulo de porfirinas, en las porfirias agudas no existe tal depósito. La deficiencia enzimática conduce a la desestabilización del control que el propio



Figura 12.10.3. Lesiones de fotosensibilidad en diferentes estadios en porfiria hepatocutánea tarda (cedida por el Prof. Dr. José Luis Díaz. Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces).

hem ejerce sobre la ALA-sintetasa hepática, la cual se regula normalmente por los niveles de hem y de glucosa. La hiperactividad secundaria de ALA-sintetasa puede reprimirse mediante el aporte exógeno de hem y glucosa.

Cuadro clínico. Las manifestaciones clínicas ocurren principalmente en la tercera década de la vida. Presenta fases latentes y fases de descompensación aguda inducidas por estímulos exógenos: drogas, alcohol y también por ayuno prolongado y estrés. El cuadro clínico comporta síntomas abdominales, neurológicos y cardiovasculares que pueden apreciarse en el Cuadro 12.10.6.

Porfiria por deficiencia en la enzima δ -aminolevulínico-dehidratasa

La deficiencia en ALA-dehidratasa (ADP) da lugar a una forma infrecuente de porfiria, con posible comienzo pediátrico. Los escasos casos descritos han presentado una sintomatología neurológica preferente con hipotonía, parálisis bilateral de extremidades inferiores e insuficiencia respiratoria. Se transmite de una manera AR.

Porfiria cutánea tarda

Cuadro clínico. La porfiria cutánea tarda (PCT) es la porfiria típica y más frecuente del adulto. Recibe esta denominación un grupo heterogéneo de porfirias debidas a una deficiencia parcial de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa. La PCT tipo I es adquirida mientras las tipo II y III son familiares. En algunos de estos casos no se han encontrado mutaciones en el gen de la enzima deficiente por lo que deben estar involucrados otros *loci* relacionados en la patogenia de la enfermedad. En la forma adquirida la uroporfobilinógeno decarboxilasa hepática está inhibida por agentes químicos como, por ejemplo, el hexaclorobenceno, dioxina y otros. Los síntomas más característicos son las lesiones de fotosensibilidad (Fig. 12.10.3) en zonas de exposición a la luz, la hipertricosis facial, el aumento de las concentraciones de hierro y ferritina con tendencia a la hemosiderosis hepática y la existencia de factores precipitantes específicos, fundamentalmente el alcohol.

Datos bioquímicos. Se constata una porfirinuria extrema con predominio de uro y heptacarboxiporfirinas. El diagnóstico se puede confirmar por un aumento en la excreción fecal de isocoproporfirina. La PCT es una enfermedad crónica con manifestaciones hepáticas y cutáneas, siendo el centro de la enfermedad el proceso hepático. La extensión del acúmulo hepático de heptacarboxiporfirina determina la aparición y gravedad de las manifestaciones cutáneas.

Factores precipitantes. El más relevante es la luz solar como precipitante de los fenómenos de fotosensibilidad que tienen lugar en todas las porfirias salvo en ALD y AIP, ya que los metabolitos acumulados en ellas (δ -aminolevulínico y porfobilinógeno) son pre-porfirinas sin capacidad de fotosensibilización. Otros factores son los barbitúricos en la AIP y el alcohol en la PCT. Existe una importante variedad de hormonas y

Cuadro 12.10.7. Factores desencadenantes

Barbitúricos. Clordiazepóxido
Diazepam. Meprobamato
Griseofulvina
Hidantoínas. Imipramina
Metildopa. Glutetimida
Progesteronas. Anticonceptivos
Sulfamidas
Alcaloides cornezuelo del centeno

Cuadro 12.10.8. Principales datos bioquímicos en hemáties, orina y heces

Nombre	Eritrocitos	Orina	Heces
Eritropáticas			
CEP	Uro y coproporfirinas	Uro y coproporfirinas	Coproporfirinas
EPP	Protoporfirinas	-	Protoporfirina
Hepatopáticas			
ADP	Zn-protoporfirina	ALA	-
AIP	-	ALA/PGB	-
HCP	-	ALA/PGB/coproporf.	-
VP	-	ALA/PGB/coproporf.	Copro y protoporfirina
PCT	-	Uro y 7-c-porfirina	Isocoproporfirina
HEP	Zn-protoporfirina	Uro y 7-c-porfirina	Isocoproporfirina

7-c-porfirina: 7-carboxilatorpofirina.

fármacos desencadenantes de porfirias agudas o crónicas (salvo para la EPP, que se desconocen). En el Cuadro 12.10.7 se incluye un listado de los fármacos más habituales descritos como desencadenantes para las formas agudas.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica deberá estar orientada ante: a) fenómenos de fotosensibilidad; b) crisis agudas intermitentes que combinen síntomas neurológicos y digestivos no aclarados sin presencia de fotosensibilidad; c) alcance familiar: muchas de ellas son AD; d) posible existencia de algún desencadenante. El estudio bioquímico inicial comporta la determinación de δ -aminolevulínico (ALA), porfobilinógeno (PBG) y diferentes porfirinas en orina, hemáties y heces, dependiendo del tipo de trastorno derivado de la sospecha clínica. En el Cuadro 12.10.8 puede apreciarse el lugar de los diferentes estudios y los resultados esperables según el tipo de porfiria sospechada. Las determinaciones enzimáticas y genéticas están en un nivel muy especializado.

TRATAMIENTO

Se hace necesario considerar la clasificación de las porfirias como agudas y crónicas, al objeto de adaptar mejor el tratamiento:

Formas agudas. Es preciso tomar las medidas oportunas para evitar la aparición de una nueva crisis. Por tanto: a) suprimir todos los posibles desencadenantes; b) frenar metabólicamente la formación de ALA, PGB

Cuadro 12.10.9. Tratamiento general

1. Eliminación de los posibles factores desencadenantes
2. Iniciar tratamiento endovenoso con hem-arginato (3 mg/kg/día durante 4 días)
3. Soluciones ricas en hidratos de carbono (Caloreen): 5 g/kg/día
4. Hipertensión-taquicardia: beta-bloqueantes tipo propranolol
5. Vómitos-náuseas: fenotiazinas tipo clorpromazina
6. Dolor: opiáceos
7. Psicosis: fenotiazinas tipo clorpromazina
8. Convulsiones: diazepam e investigar hiponatremia
9. Hiponatremia: perfusión salina, investigar posibilidad de secreción inapropiada ADH
10. Situación perimenstrual: esteroides/agonistas de LTH-R

y porfirinas; c) efectuar un tratamiento sintomático; d) tratamiento hormonal para las crisis perimenstruales (Cuadro 12.10.9).

Formas crónicas. Las medidas aconsejadas para la porfiria congénita eritropática (enfermedad de Günther) y la porfiria hepatoeritropática consisten en: 1) evitar la exposición solar y manejar cremas dermofotoprotectoras adecuadas. 2) Tratamiento sintomático del fenómeno hemolítico mediante transfusión de eritrocitos y posibilidad de esplenectomía. También se ha propuesto el trasplante de MO. 3) Ocasionalmente se ha utilizado el carbón activo vía oral a dosis elevadas (60 g/8 h) con aceptables resultados.

En el caso de la porfiria cutánea tarda las medidas más relevantes propuestas son: 1) evitar desencadenantes, fundamentalmente alcohol y estrógenos; 2) tratamiento sintomático de la siderosis hepática mediante flebotomías. Si éstas resultan inefectivas o contraindicadas se recurre a la clorocina (125-250 mg/kg/dos veces por semana) y, ocasionalmente, a la desferrioxamina. Para la protoporfiria eritrohepática se han recomendado: 1) β -caroteno (30-120 mg/día), que disminuye la fotosensibilidad, junto a cremas dermo-fotoprotectoras; 2) colestiramina para disminuir el círculo enterohepático de las porfirinas con resultados inconsistentes; 3) evitar alcohol y fármacos hepatotóxicos. Se ha realizado ocasionalmente trasplante hepático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95: 1565-71.
- Frase DJ, Podvinec M, Kaufmann MR et al. Drugs mediated the transcriptional activation of 5-aminolevulinic acid synthase (ALAS1) gene via the chicken xenobiotic-sensing nuclear receptor (CXR). *J Biol Chem* 2002; 277: 34717.
- Gross U, Hoffman F, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inher Met Dis* 2000; 23: 641-61.
- Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241.
- Maruno M, Furuyama K, Akagi R et al. Highly heterogeneous nature of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) deficiencies in ALAD porphyria. *Blood* 2001; 97: 2972-8.
- Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 2004; 153: 1993.
- Sassa S. Hematologic aspects of porphyrias. *Int J Hematol* 2000; 71: 1-17.
- Schneider-Yin X, Gouya L, Meier-Weinand A et al. New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 715-9.

12.11 Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas. Hiperuricemia

J. Dalmau-Serra, I. Vitoria-Miñana

Las purinas y las pirimidinas son bases nitrogenadas que, combinadas con una pentosa (ribosa y desoxi-ribosa), forman los nucleósidos. La unión de los nucleósidos con una molécula de ácido fosfórico constituye los nucleótidos, verdadera estructura básica (monómero) de los ácidos nucleicos, presentes en todas las células: el ADN y el ARN. Las *bases púricas* son adenina y guanina y las *bases pirimidínicas* son: citosina, timina (presente sólo en el ADN) y uracilo (que sólo está en el ARN). Las alteraciones del metabolismo de las purinas y pirimidinas tienen un amplio espectro clínico pudiendo afectar a varios sistemas: alteraciones neurológicas de causa no conocida, renal (litiasis), articular (gota), hematológico (anemia) e inmunológico (inmunodeficiencias). La presencia de varias de estas alteraciones puede ser indicativa de trastornos del metabolismo de las purinas o pirimidinas.

METABOLISMO DE LAS PURINAS

Consta de tres rutas (Fig. 12.11.1): a) *síntesis de novo*. A partir de ribosa-5-fosfato y ATP, se forma fosforribosilpirofosfato (PRPP), que conduce a la formación de inosina monofosfato (IMP), precursora de adenosina monofosfato (AMP) y de guanosina monofosfato (GMP). b) *Ruta catabólica*. A partir del GMP, IMP y AMP, se forma ácido úrico, producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. c) *Recuperación de purinas*. Las bases púricas adenina y guanina, junto con la hipoxantina, se pueden resintetizar en sus correspondientes nucleótidos: AMP, GMP e IMP, con lo que se ahorra energía.

Se revisan los defectos enzimáticos más frecuentes en función de la sintomatología clínica predominante.

Hiperuricemia y gota

La gota es un síndrome producido por el depósito de cristales de urato sódico en los tejidos por una excesiva producción de ácido úrico o por una disminución de la excreción del mismo, o por ambos mecanismos. Clínicamente, la precipitación de los cristales de urato en las articulaciones produce progresivamente: artritis gotosa aguda (inflamación articular aguda, que suele empezar por la primera articulación metatarsofalángica o podagra), gota intercrítica (fase asintomática) y gota tofácea crónica (con la formación de tofos causantes de destrucción articular y deformaciones). La nefropatía en la gota puede ser de tres tipos: nefropatía por uratos (depósitos de uratos en el intersticio renal), nefropatía por ácido úrico (que provoca la precipitación de cristales en los túbulos renales con el riesgo de insuficiencia renal) y litiasis renal por ácido úrico. Las causas más comunes de gota son la gota primaria o idiopática (que se asocia a obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia) y la gota secundaria a un aumento del catabolismo de nucleoproteínas en las enfermedades hematológicas, neoplásicas y por fármacos citostáticos. Los trastornos enzimáticos del metabolismo de las purinas que pueden ocasionar hiperuricemia son la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y la sobreactividad de PRPP sintetasa.

Deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa

La deficiencia completa de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT), o *síndrome de Lesch-Nyhan* (LN), se caracteriza por hiper-

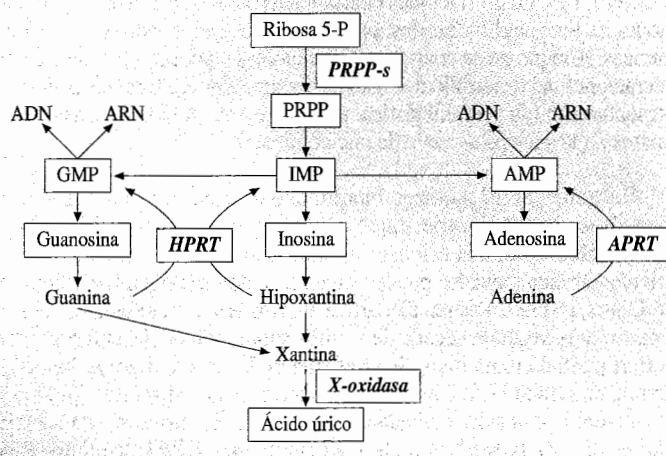


Figura 12.11.1. Metabolismo de las purinas.

AMP: adenosín monofosfato; APRT: adenina fosforribosiltransferasa; GMP: guanosina monofosfato; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; IMP: inosina monofosfato; PRPP: fosforribosilpirofosfato; PRPP-s: fosforribosilpirofosfato sintetasa; X-oxidasa: xantino-oxidasa.

uricemia e hiperuricosuria junto con espasticidad, coreoatetosis, retraso mental y automutilación compulsiva. La deficiencia parcial de HPRT o *síndrome de Kelley-Seegmiller* puede manifestarse por un grado variable de síntomas neurológicos pero sin automutilación. Es una alteración congénita de herencia recesiva ligada al sexo. La prevalencia se estima en 1/100.000 RN vivos. Afecta a todas las razas. El gen que codifica dicha enzima se localiza en Xq26-q27, entre los genes que codifican los enzimas PRPP y glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Se han descrito hasta 190 mutaciones.

La sobreproducción de ácido úrico por déficit de HPRT se debe a dos mecanismos: a) deficiente reciclaje de las bases púricas, de modo que hay un acúmulo de los sustratos hipoxantina y guanina, que se convierten en ácido úrico. b) Aumento de la síntesis *de novo* de nucleótidos púricos. Este hecho es consecuencia de la falta de inhibición de la enzima limitante de la síntesis y de la mayor disponibilidad de la PRPP que no se consume en la vía de reutilización.

Los pacientes con deficiencia de HPRT son normales al nacimiento. En los primeros meses se pueden observar manchas de color naranja (de los uratos) en el pañal y pueden tener litiasis de ácido úrico en el tracto urinario. El retraso psicomotor, cuando aparece, se pone de manifiesto a partir de los 3-6 meses, por un retraso en la adquisición de la sedestación y del soporte cefálico, habitualmente asociado a espasticidad, movimientos atetoides y retraso en el crecimiento físico. La automutilación (mordiéndose los labios o los dedos) puede aparecer antes del año.

Los *síntomas neurológicos* condicionan el pronóstico y expresan el grado enzimático de deficiencia. La espasticidad en el síndrome de LN provoca déficit motor que afecta a las piernas, impidiendo que el paciente se sostenga de pie, debiendo estar confinado a una silla de ruedas, lo que hace que en ocasiones se diagnostique de parálisis cerebral. También la espasticidad puede afectar a la musculatura orofaríngea, lo que produce dificultades para comer y para hablar (disartria). Los movimientos distónicos y coreoatetoides bilaterales están presentes en un grado variable, siendo influenciados por el estrés. La distonía es el trastorno motor más común y causante de discapacidad. El retraso psicomotor grave no es imprescindible en el síndrome de LN. La *automutilación* compulsiva es el hallazgo más consistente en el síndrome de LN y expresa el déficit enzimático completo. Los niños empiezan por morderse sus labios o sus dedos y, deben protegerse sus brazos, lo que les tranquiliza. La mutilación no se debe a la falta de sensibilidad pues sienten dolor. La autoagresión no es patognomónica del síndrome de LN, pero sí la autoagresión compulsiva con pérdida tisular. A veces agreden a sus familiares y emplean un lenguaje agresivo que, en ocasiones, se agrava por el estrés psicológico (adolescencia, disputas familiares). A pesar de todo ello, los pacientes con síndrome de LN pueden mostrarse felices y son bastante sociables si se aplican técnicas de modificación del comportamiento que impliquen refuerzos

positivos. Las manifestaciones neurológicas parecen ser debidas a alteraciones de los ganglios basales, pero no se han demostrado lesiones anatómicas. Aunque no se conoce su fisiopatología, podría relacionarse con alteraciones del desarrollo del sistema dopaminérgico. Algunos pacientes presentan anemia megaloblástica, probablemente debida al consumo de folatos en la síntesis *de novo* de nucleótidos.

Diagnóstico. El hallazgo bioquímico que puede orientar hacia su diagnóstico es la hiperuricemia. Los síntomas relativos a la hiperuricemia y, sobre todo, a la uricosuria (manifestada por un cociente ácido úrico/creatinina elevado) pueden producir patología renal (nefrolitiasis, urolitiasis, insuficiencia renal) y articular (artritis aguda, tofos), esta última a partir de la segunda década de la vida, sobre todo en los enfermos con déficit parcial enzimático. Se confirma el diagnóstico por el hallazgo de una actividad HPRT disminuida o ausente en eritrocitos junto con un aumento de la actividad adenina fosforribosiltransferasa (APRT). El *diagnóstico de portadora* (actividad enzimática HPRT disminuida) se hace en cultivo de fibroblastos. El *diagnóstico prenatal* se realiza mediante determinación enzimática o diagnóstico genético en vellosidades coriales o en células de líquido amniótico.

Tratamiento. Frente a la sintomatología neurológica se ha intentado con adenina, agonistas serotoninérgicos y neurolepticos con resultados dispares. Deben protegerse las manos, pies y tronco para evitar autolesiones así como utilizar silla de ruedas si es preciso para mejorar la calidad de vida. Independientemente de la causa de la hiperuricemia se debe recomendar una mayor ingestión de líquidos y alcalinización de la orina (para aumentar la solubilidad del ácido) junto con una dieta baja en purinas (a pesar de que es la medida menos efectiva). Si la uricemia es mayor de 10 mg/dL o la uricosuria superior a 1.000 mg/día, debe indicarse tratamiento con *allopurinol*, inhibidor de la xantina-oxidasa, lo que previene el desarrollo de las manifestaciones clínicas articulares y renales.

Sobreactividad de pirorribosilpirofosfato sintetasa

En esta situación de hiperactividad de PRPP sintetasa se estimula la producción de purinas *de novo* y, por consiguiente, de ácido úrico. El gen se localiza en el cromosoma X y se hereda ligada al sexo. **Clínica.** Hay dos formas distintas. En una se presenta entre los 20 y 40 años, predominando las manifestaciones articulares y renales de la hiperuricemia. En otra, se trata de niños con retraso mental, sordera, autismo y gota.

Diagnóstico. Se sospecha por la elevación de ácido úrico e hipoxantina en sangre y orina. El diagnóstico enzimático se realiza en fibroblastos.

Otras nefrolitiasis metabólicas

Hay dos déficit enzimáticos del metabolismo de las purinas que cursan con nefrolitiasis distintas de la del ácido úrico:

Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT). Hay una incapacidad para reciclar la base púrica adenina, produciendo niveles elevados de adenina y de su producto de oxidación (2,8-dihidroxiadenina), que aumenta en orina y produce nefrolitiasis.

Xantínuria. La xantina (precursor inmediato del ácido úrico) se convierte en el mismo merced a la acción de la enzima xantina-oxidasa (o xantino-deshidrogenasa). La xantínuria hereditaria clásica se debe al déficit de esta enzima y existe otra forma de xantínuria por déficit combinado de xantina-oxidasa y de sulfito oxidasa, causada por el déficit del cofactor molibdeno que precisan ambas enzimas. En la *xantínuria hereditaria clásica* hay menor formación de ácido úrico, que es reemplazado por xantina. En el *defecto del cofactor de molibdeno*, además, está impedida la formación de sulfato con lo que se acumulan sulfito y otros metabolitos con azufre. En ambos casos hay niveles muy bajos de ácido úrico y muy elevados de xantina e hipoxantina, tanto en plasma como en orina. El *diagnóstico enzimático* definitivo se realiza en biopsia hepática o de mucosa intestinal. La xantínuria hereditaria clásica puede ser asintomática (70% de casos) o presentar síntomas debidos a la insolubilidad de la xantina tales como nefrolitiasis o urolitiasis (cálculos radiotransparentes), miopatías y artritis. Sin embargo, en el déficit del cofactor de molibdeno predomina clínica debida

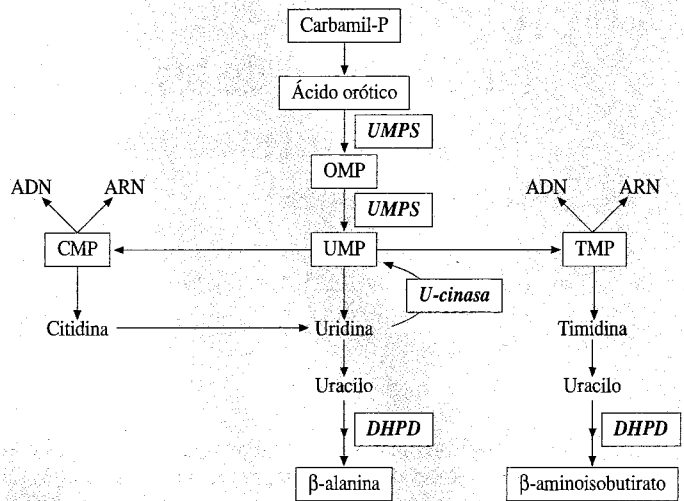


Figura 12.11.2. Metabolismo de las pirimidinas.

CMP: citidina monofosfato; DHPD: dihidropirimidina-dehidrogenasa; OMP: orotidina monofosfato; TMP: timidina monofosfato; U-cinasa: uridín cinasa; UMP: uridina monofosfato; UMPS: uridín monofosfato sintetasa.

al déficit de la sulfito-oxidasa, tales como epilepsia intratable y retraso mental grave. Ambos procesos son de herencia autonómica recesiva. Para el *tratamiento* se recomienda una dieta baja en purinas y la administración de molibdeno, respectivamente (véase cap. 21.3).

Otros déficit enzimáticos del metabolismo de las purinas

Existen otras enfermedades por alteraciones en el metabolismo de las purinas cuyas manifestaciones principales son cuadros de inmunodeficiencia (véase cap. 4.3), ya sea combinada, humoral y celular, severa (deficiencia de adenosina desaminasa), o sólo celular (deficiencia de purina nucleósido fosforilasa), pudiendo haber en ambas sintomatología neurológica. En otros trastornos del metabolismo de las purinas la clínica predominante puede ser muscular, con calambres y mialgias relacionadas con el ejercicio (deficiencia de mioadenilato deaminasa). Los estudios complementarios ante la sospecha de estas enfermedades incluye: ácido úrico en suero y orina (ácido úrico/creatinina), análisis de orina (anormales y sedimento), ecografía renal y determinación de purinas en orina.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

El metabolismo de las pirimidinas consta de tres rutas (Fig. 12.11.2):

a) *Síntesis de novo.* Comienza con la formación de carbamilmfosfato y conduce a la síntesis de uridina monofosfato (UMP), precursor de las citidina monofosfato (CMP) y de timidina monofosfato (TMP).

b) *Ruta catabólica.* Partiendo de CMP, UMP y TMP se forma beta-alanina y beta-aminoisobutirato, que se convierten en metabolitos intermedios del ciclo del ácido cítrico.

c) *Recuperación de pirimidinas.* Por medio de cinasas, los nucleósidos citidina, uridina y timidina se pueden resintetizar en sus correspondientes nucleótidos: CMP, UMP e TMP, con lo que se ahorra energía. De los distintos trastornos metabólicos hereditarios de las pirimidinas, se refieren los dos más frecuentes:

Aciduria orótica hereditaria

El ácido orótico es un metabolito intermediario en la síntesis de las pirimidinas. La aciduria orótica es una enfermedad de AR recesiva en la que la enzima deficitaria más frecuente es uridín-monofosfato sintetasa (UMPS), lo que provoca un acúmulo de ácido orótico y un déficit de nucleótidos pirimidínicos. La deficiencia de nucleótidos pirimidínicos impide la síntesis de suficiente ADN y ARN para la hematopoyesis, lo que produce *anemia megaloblástica*, presente a veces a las pocas semanas de vida. Esta anemia no responde al tratamiento con ácido fólico,

vitamina B₁₂ ni hierro. La aciduria orótica puede producir también retraso del crecimiento y del desarrollo psicomotor. Los valores de ácido orótico en orina son de 200 a 1.000 veces respecto a los del adulto y el diagnóstico se confirma con el estudio enzimático en eritrocitos. El *tratamiento* se realiza administrando derivados de las pirimidinas, tales como la uridina, que se convierte en UMP por la uridina cinasa, produciendo mejoría hematológica y del crecimiento.

Deficiencia de dihidropirimidina-dehidrogenasa (DHPD)

Este déficit enzimático de herencia AR impide el catabolismo de timina y uracilo, con lo que hay un déficit marcado del neurotransmisor beta-alanina. Clínicamente produce retraso mental, a menudo acompañado de hipertonia, hiperreflexia y retraso del crecimiento. Bioquímicamente se encuentra excreción elevada de timina y uracilo, con elevaciones menos marcadas en plasma. El déficit enzimático se puede poner de manifiesto en fibroblastos. Carece de tratamiento efectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castro M. Diagnóstico bioquímico de las alteraciones del metabolismo de las purinas y pirimidinas. *An Pediatr* 2004; 60 (Suppl 6): 35-9.
- De Antonio I, Torres-Jiménez R, Verdú A et al. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan. *Rev Neurol* 2002; 35: 877-83.
- European Society for the Study of Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. <http://www.amg.gda.pl/~essppmm/>
- García Puig J, Torres-Jiménez R. Trastornos del metabolismo de las purinas. En: Sanjurjo P, Baldeílou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 333-46.
- Torres-Jiménez R, García-Puig J. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency-Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet encyclopedia, September 2001, updated July 2003: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-lesch.html>
- Van den Berghe G, Vincent MF, Maries S. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. Berlín: Springer-Verlag, 2000. p. 354-68.

12.12 Patología del metabolismo de los lípidos. Lipoidosis

M. Sánchez-Solís, E. Borrajo

El metabolismo de los lípidos, en realidad, son varios metabolismos. Por un lado, hay que considerar el difícil transporte de los lípidos a través de la sangre, lo que precisa de transportadores específicos —las lipoproteínas— cuyos trastornos constituyen los *errores innatos del metabolismo del colesterol y los triglicéridos*, tan íntimamente relacionados con la arteriosclerosis. En segundo lugar, los lípidos constituyentes de membranas celulares o de la vaina de mielina cuyo metabolismo se realiza fundamentalmente en los lisosomas y cuyos errores innatos pertenecen al complejo grupo de las *enfermedades lisosomales*.

La degradación de los ácidos grasos precisa de dos organelas: los peroxisomas, que realizan la hidrólisis de los ácidos grasos de cadena muy larga —de más de 22 átomos de carbono— y las mitocondrias, donde se lleva a cabo la degradación de los ácidos grasos de cadena más corta y se completa la iniciada en los peroxisomas. En ambos casos se conocen errores innatos del metabolismo que se encuadran, bien en las *enfermedades peroxisomales*, bien en los *errores de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos*.

Los avances en el conocimiento de la genética y biología molecular han sido notables en los últimos años y han abierto perspectivas, no sólo por el conocimiento de la fisiopatología, sino también porque pueden instaurarse dianas terapéuticas nuevas. Es, pues, un metabolismo amplio, difícil y con expresión clínica enormemente variada. Salvo el caso del metabolismo de las lipoproteínas, la mayoría se manifiestan con alteraciones muy frecuentemente devastadoras del SNC, donde el profundo retraso psicomotor y la epilepsia son síntomas casi constantes. No obstante, desde el punto de vista terapéutico, se han abierto perspectivas muy interesantes en los últimos años, lo que ha cambiado, para algunas enfermedades, su pronóstico de forma drástica y esto obliga al diagnóstico precoz, porque muchas veces los resultados dependerán de que el tratamiento se inicie antes de que se establezca la clínica invalidante. Así, el trasplante de médula ósea o de células hematopoyéticas se ha demostrado útil en la enfermedad de Krabbe o en la leucodistrofia metacromática siempre que se instaure de forma precoz antes de que se inicie la degeneración neurológica de ambas enfermedades. La terapia de reemplazo enzimático, que se inicia hace unos 15 años con la alglucerasa en la enfermedad de Gaucher, abrió un campo totalmente nuevo y lleno de expectativas en esta enfermedad y en la de Fabry. Por ello se empezará por el estudio de las lipoidosis.

Las *lipoidosis* pertenecen al amplio grupo de las enfermedades lisosomales, llamadas así porque el error innato del metabolismo altera la función de enzimas de esas organelas y el acúmulo de la sustancia no degradada generalmente se produce también en el lisosoma. Las lipoidosis constituyen un grupo de enfermedades genéticas con un acúmulo generalizado o en un órgano, debido a un bloqueo en el ciclo metabólico degradativo de glucolípidos complejos que los transforma en sus componentes básicos ceramida y ácidos grasos. Desde el punto de vista clínico, son un grupo muy heterogéneo aunque, en general, hepatomegalia, esplenomegalia, afectación del SNC y déficit sensoriales (ceguera, sordera) son hechos frecuentes. Las bases bioquímicas de este grupo de enfermedades son cada vez mejor conocidas. El diagnóstico descansa en el estudio enzimático y genético del paciente y familiares. Ya es posible la detección de portadores y también establecer el diagnóstico prenatal. La anatomía patológica, en otros tiempos de gran utilidad (recuérdense las células de Gaucher, las células globoides de la enfermedad de Krabbe o los histiocitos azul marino de la enfermedad de Niemann-Pick), hoy no resulta imprescindible para el diagnóstico.

ESFINGOLIPIDOSIS

Son tesaurosismos de un grupo de lípidos, los esfingolípidos, que tienen una parte de su estructura en común: la ceramida, que está formada por un aminoalcohol de cadena larga llamado esfingosina al que se une en el carbono 2 un ácido graso saturado de cadena larga (Fig. 12.12.1). El grupo hidroxilo del carbono 1 de la ceramida puede ser sustituido por una serie de compuestos dando lugar a diferentes esfingolípidos. La unión de una molécula de glucosa da lugar a glucosil-ceramida (glucocerebrósido); y, si es de galactosa-sulfato, a sulfátidos. La unión de azúcares conteniendo ácido siálico da lugar a los gangliósidos. La unión al grupo fos-

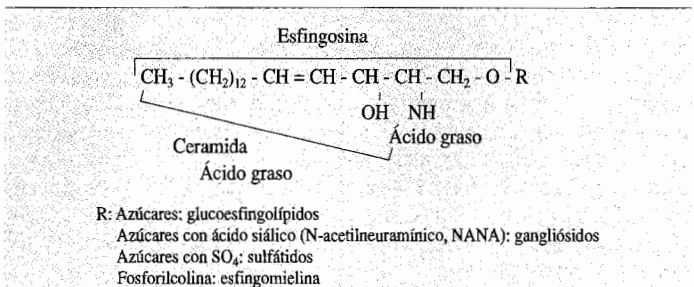


Figura 12.12.1. Ceramida: estructura básica de los esfingolípidos.

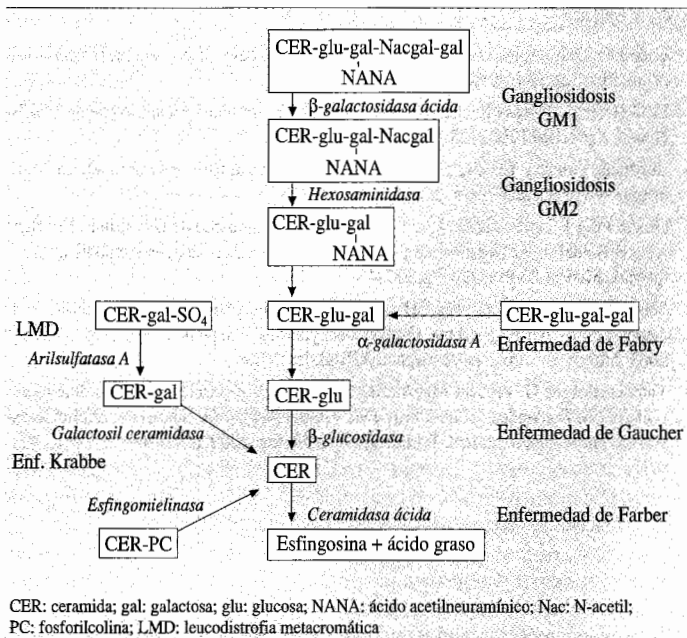


Figura 12.12.2. Metabolismo de los esfingolípidos.

foril colina origina la esfingomielina. Los esfingolípidos son importantes componentes celulares del sistema nervioso.

Degradación de los esfingolípidos. Es un proceso escalonado por el que todas las moléculas de hexosa, ácido siálico y fosforil colina, son separadas enzimáticamente y de modo escalonado dando lugar a la ceramida y ésta finalmente hidrolizada a esfingosina y un ácido graso (Fig. 12.12.2). Las hidrolasas lisosomales, que son hidrosolubles, realizan su acción en la interfase agua-lípido, actuando sobre sustratos unidos a las membranas. Los glucolípidos con largas cadenas hidrocarbonadas son fácilmente accesibles a la hidrolasa porque esa cadena se encuentra suficientemente separada de la bicapa lipídica de la membrana pero, los que tienen una cadena corta, necesitan un activador de proteínas que medie en la interacción entre las hidrolasas y el sustrato lipídico. Hasta el momento se conocen cinco de esos activadores de proteínas; cuatro son las llamadas saposinas o proteínas activadoras de esfingolípidos (SAPs) denominadas A, B, C y D que derivan de la hidrólisis de una única proteína de 524 aminoácidos conocida como prosaposina y cuyo locus se encuentra en el cromosoma 10q22.1 (Fig. 12.12.3). Se han ido conociendo diversas funciones de la prosaposina; por un lado, su afinidad por gangliósidos sugiere un papel en el transporte de los mismos, se ha propuesto que actúa tanto en la hidrólisis como en la síntesis de algunos esfingolípidos, se ha demostrado que tiene efecto neurotrófico, neuroprotector, neurorregulador, así como mielinotrófico y, además, en el desarrollo, mantenimiento y diferenciación del sistema reproductor, al menos en ratones machos. Se han descrito raros casos de déficit de prosaposina que se manifiesta como una enfermedad de depósito de lípidos complejos en múltiples órganos y se manifiesta con hepatoesplenomegalia, convulsiones, atrofia cerebral y muerte en pocos meses.

La primera saposina identificada fue la saposina B, cuya deficiencia causa una variante de leucodistrofia metacromática. Recientemente se ha descrito también el déficit de saposina A en un paciente en el que se manifestó con fenotipo de la enfermedad de Krabbe. El déficit de saposina C, aunque muy raro, tiene el fenotipo de la enfermedad de Gaucher. Se ha descrito un único caso de mutación en el dominio de saposina D en humanos, que presentó un fenotipo de enfermedad de Gaucher en un paciente que presentaba, en su otro alelo, una mutación en la saposina C. Genéticamente distinta, la quinta es la proteína activadora de GM2 cuyo locus es 5q31.3-q33.1, cuya deficiencia es causa de la variante AB de la gangliosidosis GM2 y que actúa en la hidrólisis de los gangliósidos GM1 y GM2 (Cuadro 12.12.1).

Se conocen 10 entidades diferentes que representan el acúmulo de un esfingolípidos específico, y alguna de estas entidades posee diversas

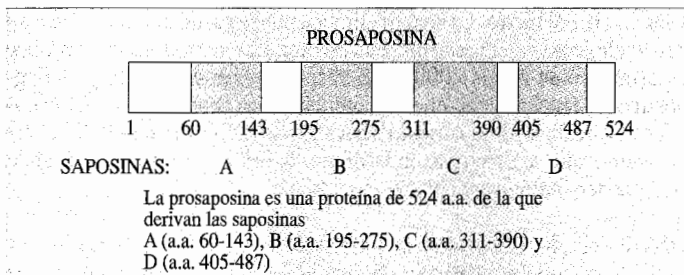


Figura 12.12.3. Prosaposina y saposinas A, B, C, D.

Cuadro 12.12.1. Proteínas activadoras de esfingolípidos

Enzimas	Enfermedad
Prosaposina	Enfermedad de depósito con hepatoesplenomegalia, convulsiones, atrofia cerebral y muerte precoz
Saposina A	β-glucocerebrosidasa β-galactosilceramidasa Enfermedad de Krabbe
Saposina B	Arilsulfatasa A α-galactosidasa A Sialidasa Esfingomielinasa β-galactosidasa ácida LMD
Saposina C	β-glucosilceramidasa β-galactosilceramidasa Esfingomielinasa Ceramidasa ácida Variante juvenil de la enfermedad de Gaucher
Saposina D	Ceramidasa ácida Esfingomielinasa No hay descrita en humanos
Activador GM2	Hexosaminidasa A β-hexosaminidasa S β-galactosidasa ácida Variante AB de gangliosidosis GM2

variantes que reflejan la heterogeneidad genética y, consecuentemente, molecular de la enzima defectuosa o, en determinados casos, a la deficiencia de determinadas proteínas activadoras de esfingolípidos.

En el Cuadro 12.12.2 se señalan las principales características clínicas de estas afecciones.

Gangliosidosis GM1 (MIM 230500, 230600, 230650)

Se trata de la segunda gangliosidosis descrita, después de la enfermedad de Tay-Sachs. Se debe al acúmulo de un gangliósido (Gal-Nac-Gal-Gal NANA Glc-Cer) que se conoce como gangliósido GM1. La enfermedad es consecuencia del déficit casi total de la actividad de la enzima lisosomal beta-galactosidasa ácida, que se hereda con carácter AR. Se ha localizado el locus de esta enfermedad en 3p21-pcen y los heterocigotos demuestran una actividad de sólo el 50% en fibroblastos y leucocitos. Se conocen tres variantes de esta enfermedad:

Gangliosidosis GM1 tipo I o infantil. Es la forma descrita inicialmente por Norman y Landing en 1964. Es una enfermedad de comienzo muy precoz (días o semanas) con dificultades para la alimentación, hipotonía y edemas facial y periférico, constituyendo, a veces, un verdadero hydrops no inmune. Es consecuencia del déficit de las tres isoenzimas –A, B y C– de la β-galactosidasa ácida. Destaca la afectación neurológica, ósea y hepatomegálica. Neurológicamente evoluciona hacia una *detención precoz del desarrollo psicomotor*: el niño nunca llegará a adquirir la sedestación y la desconexión con el medio que le rodea es absoluta; la hipotonía inicial se torna en hipertonía e hiperreflexia e incluso, después del año, aparecen convulsiones. Es difícil llegar a saber si la visión resulta afectada o no pero el nistagmo pendular, estrabismo y la mancha rojo-cereza, presente en la mitad de los casos hacia el 6º mes, sí lo hace suponer. Hacia los tres meses comienzan a hacerse notables las *alteraciones óseas*, que dan a la cara un aspecto que recuerda a la de la enfer-

Cuadro 12.12.2. Características más importantes de las principales esfingolipidosis

Enfermedad	Enzima deficiente	Herencia/locus	Comienzo	Evolución
Gangliosidosis GM1	β -galactosidasa ácida	AR. 3p21-pcen		
Tipo I			RN	Muerte < 2 años
Tipo II			1-2 años	Muerte 3-10 años
Tipo III			Adulto	Supervivencia prolongada
Gangliosidosis GM2				
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa-A	AR. 15q23-q24	< 1 año	Muerte 3-5 años
Forma subaguda			2-10 años	Muerte 15-20 años
Forma crónica			2-10 años	Adulto
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa-B	AR. 5q13	< 1 año	Muerte 3-5 años
Forma subaguda			2-10 años	Muerte 15-20 años
Forma crónica			2-10 años	Adulto
Variante AB	Proteína activadora-GM2	AR. 5q31.3-q33.1	< 1 año	Muerte 3-5 años
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A	Ligado X. Xq22	Adolescente Adulto	Supervivencia prolongada
Enfermedad de Gaucher	β -glucocerebrosidasa	AR. 1q21		
Tipo I			Cualquier edad	Supervivencia normal
Tipo II			3 meses aprox.	Muerte < 2 años
Tipo III (Norbotten)				
Forma atípica	Saposina C	AR. 10q22.1		
Enfermedad de Farber	Ceramidasa ácida	AR. 8p22-p21.3	1-4 mes	Muerte $\pm$ 18 meses
Leucodistrofia metacromática	Aril-sulfatasa A	AR. 22q13.31-qter		
Infantil			1-2 años	Muerte 5-10 años
Juvenil			4-12 años	Muerte < 20 años
Adulto			Adulto	Adulto
Por déficit Sap-B	Saposina B	AR. 10q22.1		
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa	AR. 14q31	3-6 meses	Muerte < 2 años
Enfermedad de Niemann-Pick				
Tipo A	Esfingomielinasa	AR. 11p15.1-15.4	RN	2-3 años
Tipo B	Ídem	AR. 11p15.1-p15.4	Lactante	
Tipos C y D	Proteína NPC1	AR. 18q11-q12	2-3 años	

medad de Hurler: macrocefalia con abombamiento frontal, raíz nasal deprimida, orejas de implantación baja, hipertelorismo con ojos hinchados, hipertrofia gingival, leve macroglosia e hirsutismo. Además presentan cifoesciosis y falanges terminales romas. La *hepatomegalia* suele ser más tardía, generalmente a partir de los seis meses. La muerte suele sobrevenir antes de los dos años pero, a partir de los 16 meses, el deterioro neurológico es muy grave con rigidez de descerebración.

Gangliosidosis GM1 tipo II juvenil (Gonatas-Suzuki). La deficiencia enzimática se limita a las isoenzimas B y C y el depósito de GM1 se produce en SNC pero no en vísceras, donde se demuestra el aumento de un mucopolisacárido keratán-like. El comienzo es más tardío y la evolución más lenta con menor afectación ósea. Entre el primero y segundo año comienza la *afectación neurológica* con ataxia, debilidad y regresión del lenguaje si ya lo había iniciado. Aparece además estrabismo, pérdida de la coordinación en los movimientos de las manos y movimientos coreoatetósicos. A partir de este momento el deterioro psicomotor es rápido, desarrollándose una espasticidad progresiva y la aparición de convulsiones de muy difícil control terapéutico. En esta situación las infecciones, especialmente bronconeumonía, son muy frecuentes y pueden ser la causa de muerte entre los 3 y 10 años. Las *anomalías óseas*, aunque menores que en el tipo I, son evidentes incluso antes de que empiece el deterioro neurológico (vértebras lumbares en gancho inferior, afilamiento proximal de metacarpianos y anomalías de huesos pélvicos), pero las alteraciones faciales generalmente no se presentan. Tampoco existe mancha rojo-cereza ni hepatomegalia.

Gangliosidosis GM1 tipo III del adulto. Se han descrito algunos casos de gangliosidosis GM1 en adultos, el 75% de ellos japoneses, que clínicamente presentan un proceso que comienza en la primera década con ataxia, disartria y progresiva distonía de la musculatura de la cara y labios. El deterioro intelectual, si se presenta, es leve. En estos enfermos el depósito de gangliósido predomina en los núcleos de la base, espe-

cialmente el caudado y putamen, lo que confiere una característica diagnóstica en RM: la hiperintensidad del putamen en T2.

La β -galactosidasa, α -neuraminidasa (también conocida como sialidasa), y la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa están asociadas en un complejo multienzimático junto a la catepsina A. Este complejo participa en diferentes pasos de la biogénesis de enzimas lisosomales, tiene un papel protector para sus componentes alargando su vida media y, para el caso de la sialidasa, su asociación a catepsina A es imprescindible para la expresión de su actividad enzimática. Las mutaciones en los genes de este complejo enzimático son causantes de sialidosis (mutaciones en el gen de la sialidasa), gangliosidosis GM1 y enfermedad de Morquio B (mutaciones en el gen de la β -galactosidasa), galactosialidosis (mutaciones en el gen de la catepsina A) o la enfermedad de Morquio A (mutaciones en el gen de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa). Hay, así, dos enfermedades muy estrechamente relacionadas con la gangliosidosis GM1 como son la enfermedad de Morquio B, pues se trata de una variante alélica y la galactosialidosis, que comparte características fenotípicas y en la que también hay deficiencia de actividad β -galactosidasa. Desde el conocimiento de las mutaciones en el gen que codifica la β -galactosidasa se ha conocido la razón de esta heterogenicidad clínica (Cuadro 12.12.3).

Enfermedad de Morquio B (MIM 253010). Es también consecuencia del déficit de beta-galactosidasa a diferencia del Morquio A, que ocurre por deficiencia de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa. Clínicamente, esta enfermedad de Morquio B es semejante, aunque más leve, que la A y muy alejada de la sintomatología de la gangliosidosis GM1. Fue descrita, en 1977, por Arbiser en un paciente de 14 años con disostosis múltiple, hipoplasia de dientes, talla corta y opacidad corneal. Los autores describen los hallazgos clínicos y radiológicos como "mínimos" comparados con los característicos de la enfermedad de Morquio A. Hay eliminación urinaria de keratán sulfato. El diagnóstico es posible determinando la actividad de la enzima en leucocitos o cultivo de fibroblastos. En la actualidad es posible el diagnóstico prenatal y no existe tratamiento.

Cuadro 12.12.3. Mutaciones en el gen de la β -galactosidasa en los diferentes fenotipos

Enfermedad	Mutaciones
Gangliosidosis GM1	
Tipo I	R10C, R59H, R121S, G123R, R148S, R208C, V216A, D332N, V240M, Y316C, R482H, D491N, G494C, K578R, Y591C, Y591N, Dup(11,12)
Tipo II	R201C, R201H, G579D, R590H, E632G
Tipo III	I51T, T82M, D214Y, P263S, N266S, R457Q
Enfermedad de Morquio B	Y83H, W273L, Q408P, G438E, R482C, N484K, T500A, W509C

Galactosialidosis (MIM 256540). Otra enfermedad con déficit en la actividad de la β -galactosidasa. Se transmite con carácter AR y, en realidad, es consecuencia del déficit simultáneo de la actividad de β -galactosidasa y de neuraminidasa por la ausencia de una proteína —la catépsina A— que previene la rápida degradación de ambas enzimas y cuyo locus es 20q13.1. Existe un acúmulo lisosomal de sialiloligosacáridos que también se elimina por orina lo que, junto al déficit de actividad de ambas enzimas en linfocitos o cultivo de fibroblastos, es diagnóstico. Se admiten tres formas clínicas: *infantil*, que es la más precoz y grave, manifestándose con *hydrops* fetal, retraso mental, proteinuria, displasia ósea, visceromegalias y telangiectasias. Muerte antes de los dos años. La forma *infantil tardía o juvenil* se manifiesta con facies tosca, hepatoesplenomegalia, afectación de válvulas cardíacas y displasia ósea. Es menos frecuente el retraso mental y, neurológicamente, más benigna. La *forma del adulto* es la más frecuente, esencialmente en japoneses. Suele comenzar alrededor de los 15 años y se manifiesta por facies tosca, angioqueratomas y manifestaciones neurológicas como mioclonías, ataxia, convulsiones y progresivo retraso mental.

Gangliosidosis GM2 (MIM 272800, 272750, 230710, 268800)

A finales del siglo XIX, el oftalmólogo británico Warren Tay y el neurólogo norteamericano Bernhard Sachs describieron las características de una enfermedad hereditaria que se conoció como idiocia familiar amaurotica y, en la actualidad, como enfermedad de Tay-Sachs. Hacia 1930, Klenk encuentra en las neuronas ganglionares de estos enfermos un acúmulo inusual de gangliósidos y, en 1969, se confirma que la enfermedad es consecuencia del déficit de hexosaminidasa A. En años posteriores se describen numerosas variantes clínicas que tenían en común la acumulación de gangliósido GM2. La degradación enzimática del gangliósido GM2 precisa de la actuación de la hexosaminidasa sobre un sustrato formado por el complejo resultante de la unión del GM2 a una proteína llamada proteína activadora de GM2. Existen dos isoenzimas de la hexosaminidasa, las A y B. Cada una de ellas está formada por dos subunidades (alfa y beta) cuyos loci están en el cromosoma 15 (la alfa) y en el 5 (la beta). La subunidad alfa actúa frente a sustratos sulfatados cargados negativamente mientras la subunidad beta tiene acción sobre sustratos neutros hidrosolubles. La hexosaminidasa A está formada por una subunidad alfa y una beta y la hexosaminidasa B, por dos subunidades beta. En la actualidad las gangliosidosis GM2 se clasifican atendiendo al fenotipo bioquímico según el tipo de hexosaminidasa presente en los tejidos: variante B o enfermedad de Tay-Sachs y sus variantes, en la que el déficit es de subunidades alfa y no existe actividad hexosaminidasa A; variante O, enfermedad de Sandhoff y sus variantes, en la que el déficit es de subunidades beta y no existe actividad hexosaminidasa A ni hexosaminidasa B; y variante AB o déficit de la proteína activadora-GM2, en la que no hay déficit de hexosaminidasas.

Gangliosidosis GM2 variante B. Enfermedad de Tay-Sachs (Fig. 12.12.4). Se hereda con carácter AR y, aunque se ha descrito en otras razas, la frecuencia de portadores es muy superior —alrededor de 1/25— entre los judíos ashkenazi, pero también en un área de Quebec (Canadá) y en Córdoba (Argentina). **Sintomatología.** Comienza hacia los 3 a 5 meses en un niño hasta ese momento normal, con unas respuestas motoras anormales sobre todo a los ruidos, pero también a estímulos lumi-

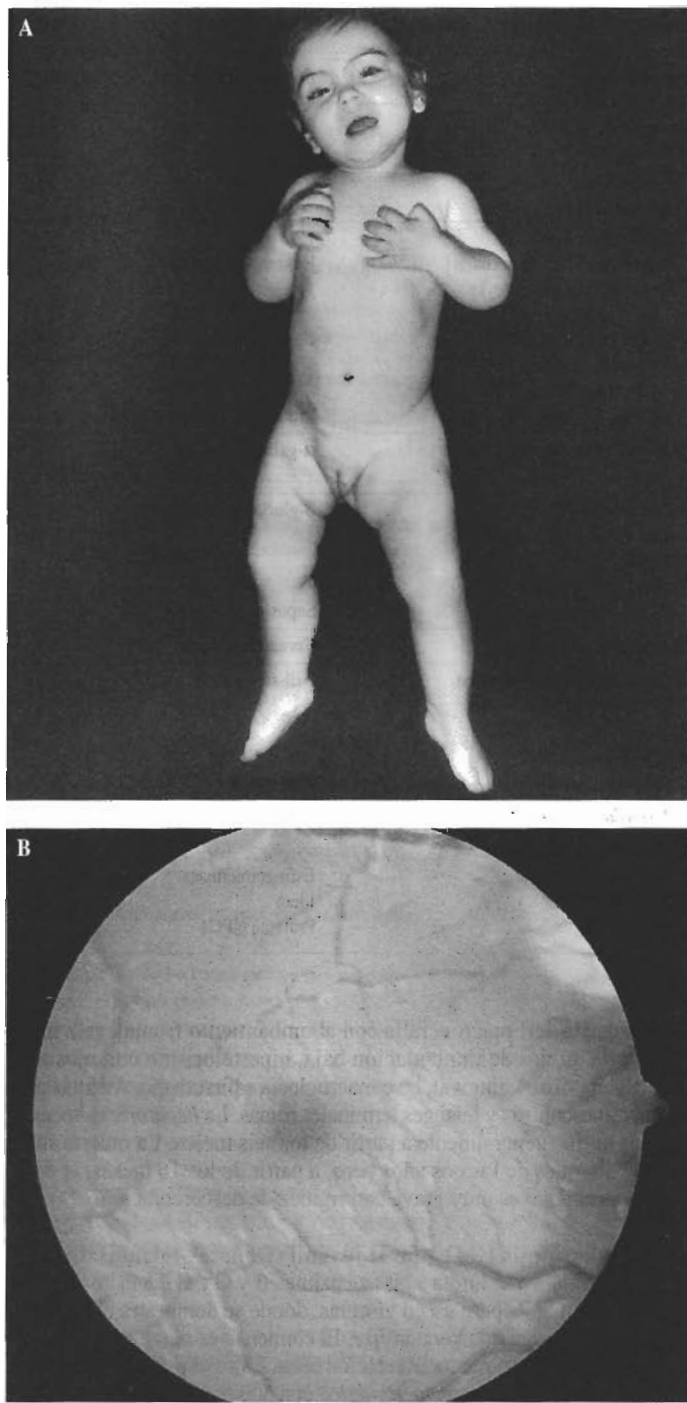


Figura 12.12.4. Enfermedad de Tay-Sachs. A) Paciente con actitud hipertónica. B) Típica lesión retiniana, mancha rojo-cereza.

nosos y táctiles, caracterizadas por extensión brusca de los miembros seguidas, en ocasiones, por contracciones clónicas de los mismos que generalmente no son consideradas como anormales por los padres. Persisten a lo largo de toda la enfermedad y no se agotan con estímulos repetitivos. Progresivamente los niños presentan hipotonía, pérdida de interés por lo que les rodea y detención del desarrollo psicomotor por lo que pierden, si lo adquirieron, el sostén cefálico y no alcanzan la sedestación. Hacia el año de edad aparece la mancha rojo-cereza en la retina que, aunque no es patognomónica de la enfermedad, todos la tendrán, la ceguera y las crisis convulsivas, progresando rápidamente el deterioro psicomotor. A partir de los 18 meses o dos años se aprecia ya una clara macrocefalia como consecuencia del masivo depósito de gangliósidos en SNC. La muerte sobreviene hacia los 3-5 años en un estado de caquexia, ceguera y descerebración.

Gangliosidosis GM2 variante B1 o enfermedad de Tay-Sachs infantil tardía. Comienza más tarde, entre los 3 y 7 años, aunque progresa rápidamente y los pacientes fallecen en la segunda década. Los niveles de hexosaminidasa A son normales pero la enzima es incapaz de realizar la hidrólisis de GM2 como consecuencia de una mutación en la subunidad α —la más frecuente de las cuales es R178H— que produce una alteración de la estructura secundaria de la proteína y del dominio catalítico del mismo. Esta forma clínica es frecuente en el norte de Portugal y puede serlo en Galicia.

Gangliosidosis GM2 tipo III o enfermedad de Tay-Sachs juvenil subaguda. Se han descrito algunos casos de una enfermedad de clínica muy semejante a la enfermedad de Tay-Sachs, pero de comienzo más tardío y evolución más lenta por lo que el deterioro neurológico, la ceguera y, finalmente, la muerte acaece sobre los 10-15 años. La enfermedad se inicia por ataxia e incoordinación con progresivo deterioro mental y desarrollo de espasticidad y convulsiones. La ceguera también se desarrolla a edades más tardías.

Gangliosidosis GM2 crónica o enfermedad de Tay-Sachs del adulto. Se manifiesta por una clínica muy variable entre las que hay fundamentalmente distonía progresiva y otros signos extrapiramidales, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de neurona motora con progresiva pérdida de fuerza y atrofia muscular, difícilmente distinguible de otras atrofas musculares espinales. Más de la tercera parte de los pacientes presentan psicosis, pero no demencia. La mayoría de los enfermos descritos aún viven en su 3^a-4^a década de vida.

Diagnóstico de la enfermedad de Tay-Sachs. Se confirma con la determinación de la actividad hexosaminidasa A. Es posible el diagnóstico prenatal y de heterocigoto, lo que es especialmente útil en poblaciones de riesgo, en las que se realiza *screening* de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs. **Tratamiento.** No existe. Aún no es posible la restitución enzimática.

Gangliosidosis GM2 variante 0. Enfermedad de Sandhoff. Se debe a la deficiencia de subunidad beta de las hexosaminidasas. Al déficit de hexosaminidasa A, en la enfermedad de Sandhoff, se une la ausencia de la hexosaminidasa B por déficit de acción de la subunidad beta sobre sustratos neutros y sobre dermatán sulfato lo que conduce al acúmulo de globósidos en suero, hígado, bazo, pulmón, riñones y ganglios linfáticos. A las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Tay-Sachs se une visceromegalia, alteraciones esqueléticas, células espumosas en médula ósea y oligosacariduria. Se ha descrito una rara forma juvenil en la que la clínica comienza habitualmente por ataxia y alteraciones del habla. La mancha rojo-cereza con frecuencia falta, sólo 1/3 de los pacientes tienen retraso mental y se asocian organomegalias y alteraciones óseas. El diagnóstico se realiza con la confirmación del déficit de ambas hexosaminidasas. No existe tratamiento.

Gangliosidosis GM2 variante AB. Déficit de proteína activadora-GM2. Esta proteína es esencial para la actividad de las hexosaminidasas A y B, por lo que su déficit produce un acúmulo de gangliósido GM2 con una clínica en todo superponible a la enfermedad de Tay-Sachs. El diagnóstico consiste en la demostración de ausencia de actividad de ambas hexosaminidasas cuando se utiliza GM2 sin la proteína activadora como sustrato pero una actividad normal si se utilizan sustratos sintéticos.

Enfermedad de Fabry (MIM 301500)

Es la única esfingolipidosis con herencia ligada al cromosoma X (Xq22). Se debe a la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A que escinde el alfa-galactosil terminal de la trihexosil ceramida (gal-gal-glc-Cer o Gb3) procedente de los globósidos, el esfingolípido más abundante en los eritrocitos y que se acumula en esta enfermedad. Otro producto de depósito fundamentalmente renal en estos enfermos es la digalactosil ceramida (gal-gal-Cer).

Clínica. Los varones (hemicigotos) padecen la enfermedad que se caracteriza por: a) *Dolor.* La enfermedad de Fabry es muy dolorosa; incluso se ha descrito el suicidio por lo intolerable del dolor. Es el síntoma más precoz y se presenta en el 80-90% de los varones afectados y hasta el 70%

de las mujeres heterocigotas. Suele presentarse en crisis agudas de “quemazón” en manos y pies a veces precipitado por ejercicio, temperatura o estrés, pero también existe un dolor crónico permanente en manos y pies, frecuentemente con parestesias. b) *Lesiones cutáneas.* Son máculas pequeñas rojo-purpúricas en nalgas, ingles, labios y bajo las uñas. En el área umbilical e inguinal aparecen zonas de angioqueratoma (ectasias vasculares). El depósito en las glándulas sudoríparas provoca hipo o incluso anhidrosis. c) *Nefropatía.* El depósito renal de esfingolípidos suele acabar en insuficiencia renal con proteinuria como signo más precoz. d) *Miocardiopatía.* Es la causa más frecuente de muerte. Se manifiesta con arritmias, dolor torácico e incluso infarto de miocardio. La ecocardiografía demuestra aumento del grosor del tabique interventricular y del ventrículo izquierdo con insuficiencia mitral frecuente. Desde el punto de vista ultraestructural, se identifican inclusiones lisosomales de configuración lamelar concéntrica en la célula miocárdica. e) *SNC.* Las alteraciones vasculares producen infartos más o menos extensos o, a veces, hemorragia cerebral y sus consecuencias. f) *Manifestaciones oculares.* Se presentan opacidades corneales, lesiones retinianas con tortuosidad de sus vasos e incluso lesiones conjuntivales y del cristalino. g) *Manifestaciones digestivas.* En el 70% aparecen síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, episodios de diarrea, esteatorrea e incluso insuficiencia pancreática. Las mujeres heterocigotas presentan, en edades avanzadas, las opacidades corneales hasta en un 70% y angioqueratomas en un 30%, lo que puede ser útil para el diagnóstico de portadoras.

Diagnóstico. Frecuentemente se demora hasta la edad adulta cuando comienza la enfermedad renal o cardíaca; sin embargo, debe sospecharse ya en niños en los que la enfermedad se manifiesta por las crisis de dolor, trastornos gastrointestinales, la hipo/anhidrosis, la opacidad corneal e incluso los angioqueratomas. El diagnóstico se establece mediante la demostración del déficit enzimático cuya actividad es virtualmente cero en los varones. En las heterocigotas la actividad puede variar desde rangos bajos a normales. El diagnóstico prenatal exige la demostración de la ausencia de actividad alfa-galactosidasa y cariotipo XY en biopsia de vellosidades coriales o en cultivo de células amnióticas.

Tratamiento. Se ha introducido el reemplazo enzimático con α -agalasidasa (obtenida de fibroblastos humanos) y β -agalasidasa (de células ováricas de hámster). Este tratamiento consigue la disminución tisular de Gb3 y la estabilización de la función renal, mejoría de la función ventricular y del dolor y, además, una mejor calidad de vida. En una reciente revisión en más de 300 pacientes sometidos a tratamiento al menos durante un año, la α -agalasidasa infundida durante 40 minutos a la dosis de 0,2 mg/kg cada 2 semanas mejora o, al menos, estabiliza la función renal, disminuye el grosor de la pared ventricular y el dolor y mejora la calidad de vida de los pacientes. Además, tiene un buen perfil de seguridad con muy baja incidencia de reacciones adversas. El tratamiento debe iniciarse antes de que se establezca una lesión orgánica irreversible. Las mujeres heterocigotas se benefician de esta terapia tanto como los varones hemicigotos y debe considerarse en las que tengan síntomas de la enfermedad. Las crisis de dolor han sido tratadas con numerosos analgésicos y, salvo los narcóticos, pocos son útiles. Las difenilhidantoína, gabapentina y carbamacepina, solas o, mejor aún, combinadas, disminuyen la periodicidad de las crisis de acroparestesias. El estado protrombótico se trata con ticlopidina. La insuficiencia renal ha sido tratada con hemodiálisis y trasplante renal. La supervivencia en hemodiálisis es menor que en otras nefropatías (41% a los 5 años) por lo que debe plantearse el trasplante renal ya que, tanto la supervivencia del paciente como del riñón trasplantado, son similares a otras nefropatías. En algunos pacientes trasplantados se ha producido una mejoría bioquímica de la enfermedad, pero no en todos.

Enfermedad de Gaucher (MIM 230800, 230900, 231000)

Es la tesarismosis lisosomal más frecuente. Presenta tres fenotipos que se heredan con carácter AR y el gen mutado se localiza en el cromosoma 1 (1q21). Se trata del déficit de glucocerebrosidasa, un tipo de beta-glucosidasa lisosomal, por lo que se acumula glucosil ceramida (glc-Cer). En la actualidad se piensa que cada uno de los tres tipos fenotípicos obedecen a mutaciones alélicas distintas para cada fenotipo, dada la regularidad clínica y evolutiva de las diferentes familias afectadas. Una revisión entre los enfermos españoles de la enfermedad de Gaucher tipo

I demuestra que las mutaciones más frecuentes son N370S (46% de los alelos) y L444P (18%). También han sido descritos raros casos de fenotipo de enfermedad de Gaucher con actividad glucocerebrosidasa normal como consecuencia de mutaciones en el gen de la prosaposina, concretamente en los dominios de saposina C y saposina D. Aunque los fenotipos han recibido los nombres de "infantil", "juvenil" y "del adulto", cualquier tipo y forma evolutiva subsiguiente puede darse en la infancia. La enfermedad afecta fundamentalmente, aunque de forma desigual según el tipo clínico, al sistema nervioso, hígado, bazo y hueso.

Enfermedad de Gaucher tipo I. Es la denominada *del adulto o forma no neuropática crónica*. Es, con mucho, la forma más frecuente. Aunque puede darse en otras razas, la frecuencia de portadores es muy superior entre los judíos ashkenazi (1/600-1/2.500). **Clínica.** Puede comenzar a cualquier edad, aunque lo más frecuente es que se diagnostique entre la edad escolar y la adolescencia; un reciente estudio entre enfermos españoles encuentra una edad media de diagnóstico de alrededor de 20 años. Los pacientes diagnosticados en la infancia presentan mayor gravedad. La sintomatología puede ser muy escasa, razón por la que el diagnóstico puede retrasarse hasta edades avanzadas. La clínica más precoz y constante es esplenomegalia (90%) con anemia y trombocitopenia e incluso leucopenia, como consecuencia del hiperesplenismo. Aunque la hepatomegalia puede estar ya presente junto a la esplenomegalia, es frecuente que se desarrolle paulatinamente a lo largo de la enfermedad con elevación de las enzimas hepáticas. La afectación ósea es frecuente (65%) y característica; se presenta en forma de osteopenia, lesiones líticas, fracturas patológicas, dolor crónico, pero también episodios agudos de dolor, infartos óseos, osteonecrosis y deformaciones esqueléticas. Puede haber infiltrados pulmonares en forma de enfermedad pulmonar intersticial. La hipertensión pulmonar es excepcional. No existe daño neurológico. La expectativa de vida es habitualmente normal, sin embargo determinadas mutaciones pueden ser muy graves con evolución fatal en los primeros 10 a 20 años de vida.

Enfermedad de Gaucher tipo II. Es la *infantil o neuropática aguda*. Esta forma clínica es más rara y se distribuye en todas las etnias. Presenta una clínica mucho menos variable que la descrita anteriormente. **Clínica.** Suele comenzar hacia los 3 meses de edad con hepatoesplenomegalia y un deterioro neurológico presente ya a los 6 meses por afectación de núcleos craneales y sistema extrapiramidal en casi todos los pacientes que presentan una tríada característica: estrabismo, trismus y retroflexión del cuello. Hay progresiva dificultad para la succión y deglución con detención e incluso pérdida de las adquisiciones psicomotoras, hipotonía inicial que evoluciona progresivamente hacia la espasticidad con signos piramidales y desconexión total del medio. Son frecuentes las convulsiones. La muerte suele producirse por apnea o broncoaspiración y neumonía en los primeros 9 meses. Rara vez sobreviven más de 2 años.

Enfermedad de Gaucher tipo III. *Forma juvenil o neuropática subaguda.* Aunque se presenta en todas las razas, se conoce también como forma Norbotten por haberse descrito numerosos casos en esta provincia del norte de Suecia. La sintomatología comienza más tardíamente que en el tipo II y evoluciona más lentamente y con una mayor variabilidad en sus manifestaciones. Hay hepatoesplenomegalia, deterioro neurológico progresivo con espasticidad e incluso paraparesia espástica, ataxia, convulsiones y oftalmoplejía. También pueden presentar afectación ósea con osteopenia, osteólisis e incluso osteonecrosis.

Diagnóstico. En las tres formas clínicas, el depósito de glucosilceramida en las células del sistema reticuloendotelial dan a éstas un aspecto inconfundible y se las conoce como *células de Gaucher* (Fig. 12.12.5). Son fusiformes con núcleo o núcleos excéntricos con aspecto de "seda arrugada" y muy diferentes de las células espumosas que pueden verse en otras lipoidosis. Se encuentran en muchos tejidos pero son especialmente abundantes en médula ósea y sinusoides esplénicos. Se han descrito células "Gaucher like" en leucemias, talasemia y anemias diserythropoyéticas congénitas, así como células "pseudo-Gaucher" en el mieloma, estas últimas muy parecidas al microscopio óptico pero muy distintas ultraestructuralmente. El diagnóstico, después de la sospecha clínica, se basa en la presencia de células de Gaucher y la determinación

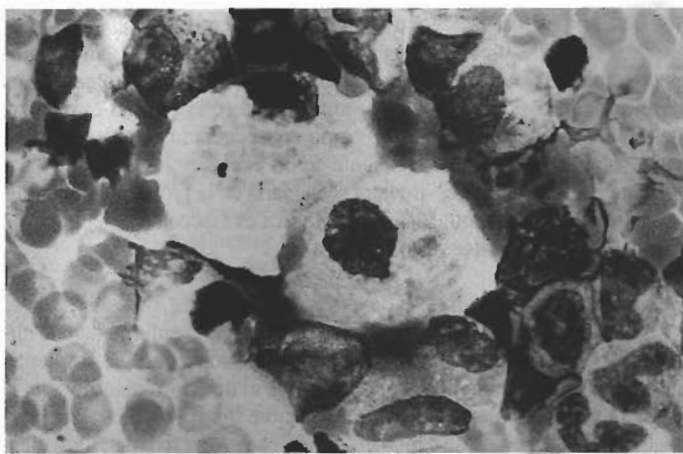


Figura 12.12.5. Célula de Gaucher en la médula ósea.

de la actividad glucocerebrosidasa, muy disminuida en los pacientes y también, aunque no tanto, en los heterocigotos. Es posible el diagnóstico prenatal, así como la identificación de la mutación. La diferenciación de las tres formas clínicas no puede ser más que clínica y anatomopatológica, especialmente en lo que a la afectación de SNC se refiere, aunque se conoce que determinadas mutaciones como la L444P se asocian a formas neuropáticas y la N370S se manifiesta siempre como tipo I.

Tratamiento. Reemplazo enzimático. Se dispone de alglucerasa (Cere-dase®), obtenida de placentas humanas y, más recientemente, la enzima recombinante imiglucerasa (Cerezyme®). La eficacia de ambos fármacos es similar. El reemplazo enzimático consigue: 1) incrementar los niveles de hemoglobina en los siguientes 6 a 12 meses de iniciar el tratamiento; 2) el aumento de la cifra de plaquetas en el primer año es suficiente para prevenir el sangrado espontáneo e incluso quirúrgico, lo que en muchos pacientes evita la esplenectomía; 3) la hepatomegalia se reduce un 20-30% en el primer año y hasta un 40% en los 3 a 5 siguientes y la reducción del volumen del bazo es incluso superior; 4) se reducen e incluso desaparecen las crisis dolorosas óseas y también el dolor crónico y el riesgo de osteonecrosis, los niños pueden alcanzar una masa ósea normal y en los adultos se incrementa la masa mineral ósea; 5) los niños recuperan un patrón de crecimiento normal y alcanzan la pubertad con normalidad; 6) mejora la enfermedad intersticial pulmonar si existe.

Terapéutica de reducción del sustrato. El miglustat tiene indicación en la enfermedad de Gaucher leve cuando no esté indicado el reemplazo enzimático, por lo que es muy improbable su indicación en pediatría. Se trata de un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, lo que disminuye el sustrato de la enzima glucocerebrosidasa, deficiente en la enfermedad de Gaucher.

Tratamiento de sostén. Las crisis de dolor óseo pueden exigir incluso la hospitalización para administrar narcóticos por vía EV o transdérmica y suelen requerir bifosfonatos para aumentar la densidad ósea. La esplenectomía está indicada en los raros casos de trombocitopenia intensa (cifra sostenidamente menor de 40.000/mm³) que no responde adecuadamente al reemplazo enzimático.

La enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3 no tiene una terapia tan estandarizada como la no neuropática. La mejor opción terapéutica actual es realizar reemplazo enzimático a altas dosis, aunque la enzima no traspasa la barrera hematoencefálica y no se reduce la mortalidad ni la evolución del deterioro neurológico. Es posible que puedan beneficiarse de la terapia de reducción de sustrato, aún por demostrar.

Enfermedad de Farber (MIM 228000)

También conocida como *lipogranulomatosis*, es una rara enfermedad de herencia AR. **Bioquímica.** Se trata de un defecto en la degradación de la ceramida y su consiguiente acúmulo, como consecuencia del déficit de ceramidasa ácida, cuyo gen se encuentra en el locus 8p22-p21.3.

Sintomatología. Empieza muy precozmente en la forma clásica, entre la segunda semana y el cuarto mes, con dolor en las manos y llanto ronco sobre todo con la movilización. Paulatinamente se establece una artropatía dolorosa que conduce a anquilosis y que recuerda a la artritis reu-

matóide. Los nódulos subcutáneos se acumulan en la cara dorsal de las articulaciones, en los puntos de presión e incluso en estructuras internas como los cartílagos de la laringe. Junto a los nódulos y la afectación articular, la afonía es otro síntoma descrito en el 100% de los casos, debido a infiltración laríngea. Respecto a la afectación del SNC, un 26% no tienen retraso mental y, cuando se presenta, varía entre afectación leve y pacientes con grave y progresivo deterioro. Los infiltrados pulmonares son muy frecuentes y casi siempre la causa de muerte, lo que ocurre alrededor de los 18 meses. Otras formas clínicas varían en su evolución más lenta y menos grave (formas intermedia y leve) aunque también mortales, por la presencia de hepatoesplenomegalia al nacimiento o las primeras semanas (forma neonatal visceral), o por un grave y progresivo deterioro psicomotor, ataxia y progresiva tetraparesia (forma neurológica progresiva). En estas dos últimas formas la afectación laríngea y los nódulos subcutáneos pueden ser relativamente leves.

Diagnóstico. La tríada de afectación articular, subcutánea y laríngea lo hace muy sugerente. Se confirma con el déficit de actividad ceramidaasa ácida en leucocitos o fibroblastos. En heterocigotos también está reducida la actividad aunque no de forma tan profunda como en los enfermos. **Diagnóstico prenatal.** Es posible mediante el cultivo de células del líquido amniótico.

Tratamiento. Se ha ensayado el trasplante de MO o de *stem cells* hematopoyéticas en unos pocos casos y se ha descrito la mejoría e incluso desaparición de síntomas como los nódulos subcutáneos, afonía y rigidez articular pero no modifica la afectación del SNC.

Leucodistrofia metacromática (MIM #205100)

Se trata de una enfermedad del metabolismo de la mielina, de herencia AR, caracterizada por el acúmulo de sulfátidos (SO_4 -Gal-Cer) como consecuencia del déficit de arilsulfatasa A, cuyo gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.31-qter. Se produce desmielinización y depósitos metacromáticos granulosos en las células de Schwann, razón por la que ha recibido este nombre. Presenta tres formas clínicas: infantil tardía, juvenil y del adulto. En la actualidad, se conocen diferentes mutaciones en el gen de la arilsulfatasa A y, en general, existe correlación entre el tipo de mutación y la forma clínica. Se han descrito al menos dos casos neonatales, aunque no lo suficientemente documentados como para establecer una nueva forma clínica. Además, en los últimos años, se han descrito otras tres formas relacionadas con la leucodistrofia metacromática (LDM), si bien el defecto enzimático es diferente: la deficiencia múltiple de sulfatasas, enfermedad en la que hay un déficit de al menos siete sulfatasas; el déficit de saposina B, proteína imprescindible para la actuación de la arilsulfatasa-A y el déficit de actividad de arilsulfatasa-A sin LDM, situación llamada pseudodeficiencia de arilsulfatasa-A. Esta heterogeneidad clínica está siendo aclarada paulatinamente. Por un lado, el gen del déficit múltiple de sulfatasas es no alélico con el resto de las formas de LDM y su locus se identificó en el cromosoma 3p26 (véase a continuación). Por otro lado, el déficit de saposina B tampoco es alélico y su locus se ha identificado en el cromosoma 10 pero, puesto que su deficiencia impide la actividad de arilsulfatasa-A, la enfermedad es clínicamente indistinguible del déficit verdadero. Las formas infantil tardía, juvenil, del adulto y la pseudodeficiencia de arilsulfatasa A, responden a mutaciones en un mismo gen, el de la enzima arilsulfatasa-A.

Forma infantil tardía. Es la más frecuente (Fig. 12.12.6). Comienza de forma insidiosa entre el primero y segundo años. Pueden separarse cuatro estadios; en el primero existe ataxia, hipotonía e hipo o arreflexia con detención de las adquisiciones psicomotoras. En segundo lugar, comienza a presentar espasticidad en piernas mientras persiste la hipotonía de miembros superiores, con dolor en los cuatro miembros. Aparece atrofia óptica y nistagmo, disartria y afasia. El retraso mental y la ataxia son evidentes. El tercer estadio se caracteriza por tetraplejía, apareciendo decorticación o descerebración e incluso parálisis bulbar o pseudobulbar. En el último estadio el niño está ajeno a lo que le rodea, carente de movimientos voluntarios, ciego e incapaz de alimentarse si no es por sonda nasogástrica o mediante gastrostomía. Puede presentarse ictericia obstructiva como consecuencia de poliposis de la vesícula biliar. En esta situación puede pasar unos meses e incluso años antes de sobrevenir la muerte.



Figura 12.12.6. Leucodistrofia metacromática, forma infantil.

Forma juvenil. Comienza entre los 4 y los 12 años, con alteración del comportamiento, retraso escolar, marcha torpe e incontinencia. Aparece disartria y signos extrapiramidales. Al cabo de un año el niño es incapaz de andar y rápidamente llega a representar la clínica del estadio tres de la forma infantil. Rara vez sobrevive hasta los 20 años.

Forma del adulto. Se inicia más tarde y tiene evolución más lenta. Comienza por cambios en la personalidad y cuadros psiquiátricos, seguidos de trastornos motores. Evoluciona mucho más lentamente que las formas anteriores.

Déficit de saposina B. Remeda la forma clínica infantil de la LDM, pero la determinación de la actividad arilsulfatasa-A es normal.

Pseudodeficiencia de arilsulfatasa-A. Se presenta como disminución de actividad de esta enzima, frecuentemente en límites cercanos a los que presentan los enfermos. No hay clínica ni depósitos metacromáticos ni la eliminación urinaria de sulfátidos elevada. Es frecuente entre los parientes de enfermos de LDM y se describe hasta en el 1% de la población sana. Se presenta, generalmente, asintomática y, en ocasiones, con cuadros psiquiátricos y afectación neurológica por alteración de sustancia blanca de diferente presentación clínica. Se han descrito algunos polimorfismos del gen (el más frecuente, N350S).

Diagnóstico. Se basa en la clínica, la presencia de hiperproteínorrea, disminución de la velocidad de conducción nerviosa, aumento de la intensificación de sustancia blanca en T2 en la RM y eliminación urinaria elevada de sulfátidos. La asociación de ictericia obstructiva y leucodistrofia es muy sugerente de esta enfermedad. La biopsia nerviosa demuestra el depósito metacromático en las células de Schwann (Fig. 12.12.7); los gránulos metacromáticos también se encuentran en riñones y vesícula biliar. El diagnóstico de certeza se obtiene con la determinación de la actividad de la arilsulfatasa-A. Es posible el diagnóstico prenatal y de heterocigotos. En cuanto a la relación genotipo/fenotipo, la mayoría de las casi 100 mutaciones del gen de arilsulfatasa A descritas

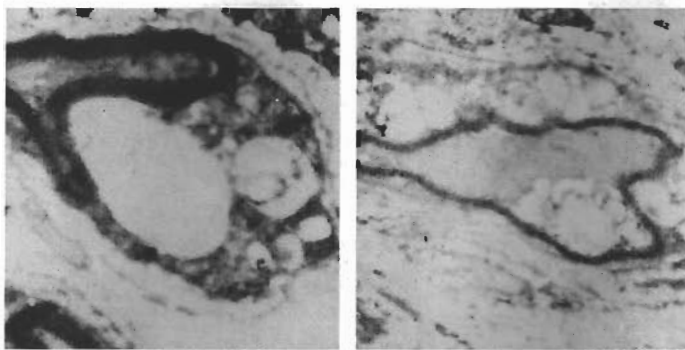


Figura 12.12.7. Leucodistrofia metacromática. Biopsia del nervio sural. En las dos fibras mielínicas hay depósitos característicos en las células de Schwann.

se presentan en muy escasos pacientes, en la mayor parte de los casos en una misma familia. Hay, sin embargo, 3 mutaciones algo más frecuentes, la primera es una mutación que afecta al *splicing* y se localiza en el límite del intrón 2 y exón 2. En esta mutación no hay ARNm detectable. La segunda es P426L. Los homocigotos para la mutación del *splicing* padecen la forma infantil tardía; los homocigotos P426L/P426L presentan la forma juvenil o la del adulto. La tercera de las mutaciones, I179S, se ha descrito asociada a formas en las que los cuadros psiquiátricos dominan al comienzo de la enfermedad. La pseudodeficiencia de arilsulfatasa-A se produce por la presencia de polimorfismos que reducen la actividad enzimática sin manifestaciones clínicas.

Tratamiento. El trasplante de MO o de células hematopoyéticas se ha indicado frecuentemente en la LDM. Actualmente, tras la experiencia acumulada, puede concluirse que el trasplante de células hematopoyéticas puede indicarse únicamente en pacientes presintomáticos o mientras los síntomas neuropsiquiátricos no invaliden al paciente, ya que este tratamiento no es eficaz si ya se ha manifestado la afectación del SNC. En la forma infantil debe indicarse en el primer año de vida en los niños con diagnóstico prenatal o muy precoz.

Déficit múltiple de sulfatasas (MIM 272200)

Fue descrita inicialmente como déficit simultáneo de arilsulfatasas A, B y C; sin embargo, en los últimos años se ha conocido más íntimamente la biología molecular de esta lipodosis. **Bioquímica y genética.** Las sulfatasas separan ésteres de sulfato de una amplia variedad de sustratos como son los lípidos sulfatados (sulfátidos), los glucosaminoglucanos o los sulfato-esteroides y precisan para su acción catalítica que, tras su traducción en el retículo endoplásmico, se produzca la formación de C α -formilglucina (FGly) a partir de cisteína en los dominios catalíticos de la enzima. El gen de la enzima que genera el FGly—llamado gen SUMF1—se ha identificado en el cromosoma 3p26, y las mutaciones en este gen provocan la ausencia de generación de FGly y, consecuentemente, es responsable del déficit múltiple de sulfatasas pues, aunque se produzca su traducción genética, no tienen actividad catalítica. Se han identificado trece sulfatasas humanas y la deficiencia aislada de las mismas producen enfermedades, en su mayoría, lisosomales como mucopolisacaridosis (Maroteaux-Lamy, Hunter, Sanfilippo A y Morquio) o la leucodistrofia metacromática pero, también, la ictiosis ligada a X que es consecuencia del déficit de esteroide-sulfatasa y la condrodistrofia puntada consecuencia del déficit de arilsulfatasa E. **Clínica.** El fenotipo del déficit múltiple de sulfatasas combina las características clínicas del déficit de cada una de las sulfatasas deficientes y, por tanto, combina la clínica de esas enfermedades, especialmente de leucodistrofia metacromática y mucopolisacaridosis; el “gargolismo” suele ser leve, el deterioro neurológico suele ser rápido y hay eliminación urinaria elevada de sulfátidos y mucopolisacáridos, así como hiperproteinorrea. No se dispone de tratamiento.

Enfermedad de Krabbe (MIM #245200) (leucodistrofia de células globoides)

Es una enfermedad de herencia AR, descrita por Krabbe en 1916. Es debida al déficit de galactosilceramidasa (galactocerebrósido beta-galactosidasa), cuyo locus está en 14q31. Se han descrito más de 60 muta-

ciones, algunas de las cuales claramente se relacionan con la forma grave de comienzo precoz. El sustrato fundamental de la galactosilceramidasa es la galactosilceramida que, casi exclusivamente, se encuentra en la vaina de mielina. Otros sustratos son psicósina (galactosilesfingosina), monogalactosildiglicérido y el precursor del seminolípido. La actividad galactosilceramidasa necesita saposina A. El déficit enzimático produce el acúmulo de galactosilceramida en el cerebro aunque, con el tiempo, hay una paradójica pérdida del contenido de galactosilceramida porque la desmielinización generalizada de esta enfermedad se acompaña, precozmente en la evolución de la misma, de la pérdida de los oligodendrocitos—células productoras de mielina—por lo que ésta no se sintetiza y se pierde así la casi exclusiva fuente de galactoceramida. La acumulación de psicósina, metabolito muy citotóxico, se considera la responsable de esa rápida desaparición de células sintetizadoras de mielina. Sin embargo, la galactosilceramida no degradada queda libre e infiltra macrófagos, a menudo multinucleados que contienen material PAS (+) conocidos como cuerpos globoides tan característicos de esta enfermedad.

Sintomatología. Comienza en el primer semestre y evoluciona en tres estadios: 1) hiperestesia e irritabilidad, episodios de fiebre, detención del desarrollo psicomotor y dificultades para la alimentación y vómitos, por lo que no es raro que sean diagnosticados de intolerancia a la leche. Existe hiperproteinorrea y puede haber convulsiones. 2) En pocos meses se desarrolla un marcado retraso psicomotor con hipertonía adquiriendo una postura con piernas extendidas entrecruzadas, retroflexión de la cabeza y flexión de los miembros superiores, hay hiperreflexia. 3) Aparecen convulsiones, sordera y ceguera con descerebración y, finalmente, la muerte en 2 ó 3 años.

Se han descrito formas más tardías. La forma infantil tardía es superponible a la descrita pero con un curso clínico más lento. La forma juvenil comienza algo más tarde (3-8 años) con una progresión también más lenta y la forma del adulto puede comenzar entre los 8 años y la edad adulta. Tiene una mayor variabilidad clínica; los pacientes pueden presentar polineuropatía periférica, disfunción cerebelosa, espasticidad y deterioro de las funciones intelectuales. Puede evolucionar rápidamente pero también se han descrito formas evolutivas muy lentamente progresivas. Recientemente se ha descrito una mutación en la saposina A (V11del) causante de un fenotipo superponible a la forma clásica de la enfermedad de Krabbe con actividad galactosilceramidasa normal.

Diagnóstico. Se basa en la clínica, el hallazgo de las células y cuerpos globoides en la sustancia blanca del SNC pero no en el nervio periférico y el hallazgo de la disminución de la actividad de la galactosilceramidasa. Es posible el diagnóstico prenatal mediante cultivo de células de líquido amniótico o biopsia corial de vellosidades.

Tratamiento. El trasplante de MO en formas de comienzo tardío se ha demostrado muy eficaz consiguiendo incluso la regresión de manifestaciones del SNC. En la forma clásica, con diagnóstico prenatal, la enfermedad de Krabbe sólo puede mejorarse si el trasplante de células hematopoyéticas se realiza en el período neonatal. Incluso en los pacientes sin diagnóstico prenatal y que, por tanto, ya presentan clínica neurológica, la evolución de los pacientes trasplantados es mejor que la de los no trasplantados.

Enfermedad de Niemann-Pick (MIM 257200, 607616, 257220)

Aunque se clasifican cuatro formas clínicas de esta enfermedad llamadas A, B, C y D, en realidad se trata de dos errores innatos diferentes del metabolismo que, sin embargo comparten muchos rasgos fenotípicos como la acumulación de esfingomielina, la presencia de células espumosas conocidas como células de Niemann-Pick, que se encuentran en SRE, médula ósea, pulmón y ganglios linfáticos (Fig. 12.12.8), así como la hepatoesplenomegalia y la casi constante afectación neurológica, salvo en la forma B en la que no hay afectación de SNC. Todas las formas clínicas se heredan de forma AR.

Bioquímica y genética. Desde el punto de vista de la biología molecular la enfermedad de Niemann-Pick A y B se deben a la reducción de la actividad esfingomielinasa a menos de un 10% de lo normal, cuyo locus está en 11p15.1-p15.4 y se han identificado 12 mutaciones diferentes. Niemann-Pick tipo C no se debe al déficit de esfingomielinasa sino a mutaciones, en más del 95% de los pacientes, en el gen de la llamada proteína C1 de Niemann-Pick (NPC1) localizado en el cromosoma 18q11 o

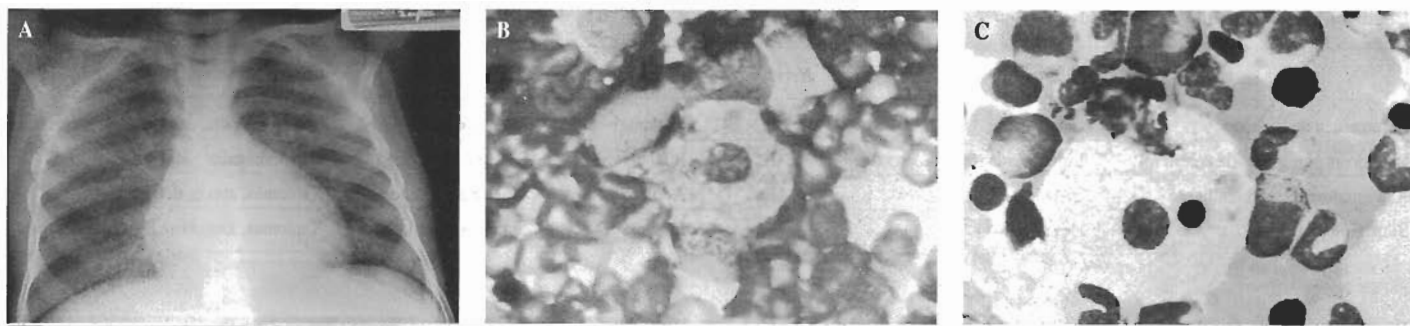


Figura 12.12.8. Enfermedad de Niemann-Pick. A) Imagen de infiltrado retículo-nodular diseminada en ambos hemitórax. B) y C) Aspecto típico de las células de Niemann-Pick en médula ósea.

en el otro 5% en un segundo gen llamado NPC2 localizado en el cromosoma 14q24.3. El hecho de que los pacientes con mutaciones de una u otra proteína tengan un patrón bioquímico idéntico hace suponer que ambas proteínas funcionan de forma coordinada, probablemente en dos pasos sucesivos de una misma ruta metabólica. La exacta función de ambas proteínas es desconocida, aunque están involucradas en el transporte de colesterol, glicolípidos y otros sustratos entre endosomas y lisosomas. Las mutaciones de estos genes producen el acúmulo de ésteres de colesterol pero también otros lípidos como glucosilceramida, lactosilceramida y esfingomielina. Es posible que el acúmulo de colesterol interfiera con la actividad de otras enzimas implicadas en la degradación de esfingolípidos; de hecho, recientemente se ha descrito que el acúmulo de colesterol en fibroblastos Niemann-Pick tipo C afecta a la actividad de glucocerebrosidasa disminuyendo tanto su cantidad como su actividad y que la reducción del exceso de colesterol aumenta la actividad glucocerebrosidasa a la normalidad, lo que explicaría el acúmulo de glucosilceramida.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo A. Es la forma más frecuente y se caracteriza por un comienzo precoz, a veces intraútero, con hepatoesplenomegalia, infiltración pulmonar reticular o micronodular y progresiva afectación del SNC que, si bien al principio no es muy evidente, está presente al año de edad. La enfermedad va progresando hacia desnutrición, retraso psicomotor e incluso involución de adquisiciones psicomotoras previamente adquiridas. No suele haber convulsiones. El 50% de los pacientes muestran mancha rojo-cereza en retina. La muerte sobreviene hacia el 2^a-3^a año de edad en estado de caquexia, opistótonos y ceguera. Esta forma es más frecuente entre judíos ashkenazi.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Se describe como forma visceral sin afectación del SNC. La clínica comienza en la lactancia o edad preescolar con esplenomegalia e hiperesplenismo seguida de hepatomegalia y evolución hacia cirrosis. Existe también infiltración pulmonar que evoluciona hacia insuficiencia respiratoria habiendo, hacia los 15 a 20 años, un compromiso pulmonar evidente. La afectación respiratoria evoluciona más rápidamente si se realiza esplenectomía.

Enfermedad de Niemann-Pick tipos C y D. Más del 80% de los pacientes se diagnostican en los primeros 15 años de vida y más del 50%, antes de los 5 años. Los enfermos con presentación neonatal suelen tener enfermedad hepática con ictericia colostática y, en su forma más grave, un fracaso hepático y la muerte antes de los 6 meses. En la presentación infantil la hepatoesplenomegalia suele ser la única manifestación aunque un 25% pueden tener una afectación del SNC rápidamente progresiva y la mayoría morirán antes de los 5 años. La presentación en la infancia y adolescencia es la más frecuente (aproximadamente el 60%). Las manifestaciones iniciales pueden ser hepáticas, neurológicas o psiquiátricas. Puede existir afectación sistémica –hepática, esplénica y pulmonar– que sigue un curso independiente de la neurológica que suele comenzar como un proceso de progresiva demencia a partir de los 2-3 años. Es muy característica la oftalmoplejía vertical, como signo muy precoz. Se presenta ataxia, disartria y disfagia también precozmente y de forma progresiva distonía y, frecuentemente, epilepsia. Por último, algunos raros casos tienen presentación adulta como una forma semejante a

la clásica pero de evolución más lenta. Excepcionalmente se ha descrito una forma no neuropática del adulto.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo D. Es una forma clínica superponible a la anterior que se describe más frecuentemente en Nueva Escocia y se caracteriza por la mutación G992W en el gen de NPC1.

Diagnóstico. Son características, aunque no exclusivas, de la enfermedad las células de depósito llamadas células de Niemann-Pick. Se han descrito células similares en pacientes con la enfermedad de Wolman y la enfermedad de depósito de ésteres de colesterol, déficit de lipoproteína lipasa y en algunos pacientes de gangliosidosis GM1. Su citoplasma está cargado de gotículas de tamaño uniforme que les da aspecto espumoso. Con tinciones como Wright o Giemsa el citoplasma, aunque no siempre, puede teñirse de azul; se les conoce, si se tiñen así, como *histiocitos azul marino* y, de los enfermos que lo tienen, se dice que padecen el “síndrome del histiocito azul marino”. El diagnóstico definitivo, en las formas A y B, se realiza con la demostración de la escasa actividad de esfingomielinasa. La identificación de la mutación es útil porque hay algunas mutaciones asociadas con el tipo A (L302P, R496L, fsP330) y una asociada con el tipo B (R608del) con manifestaciones más leves. Las formas C y D suelen diagnosticarse mediante los datos clínicos, la presencia de células espumosas y, en la actualidad, por la identificación de las mutaciones en el gen NPC1.

Tratamiento. En el caso de la enfermedad de Niemann-Pick A se ha intentado el trasplante hepático y el de células hematopoyéticas sin éxito pues no se detiene la evolución de la afectación neurológica. En un paciente con el tipo B mostró la disminución de la hepatoesplenomegalia, del contenido de esfingomielina en el hígado, del número de células de Niemann-Pick en médula ósea y mejoría radiológica del infiltrado pulmonar. Estudios realizados en modelos animales sugieren que es una posibilidad terapéutica real en la enfermedad de Niemann-Pick tipo B que es, supuestamente, un buen candidato para la terapéutica por reemplazo enzimático con esfingomielinasa recombinante aún no está disponible.

En la enfermedad de Niemann-Pick C se ha ensayado el trasplante hepático y de células hematopoyéticas pero no detienen la progresión de la afectación neurológica. El intento de reducir el flujo intracelular de colesterol mediante dieta y combinación de diferentes fármacos hipolipemiantes (lovastatina, niacina y colestiramina) produce una marcada disminución del almacenamiento hepático de ésteres de colesterol pero sin pruebas de beneficio a largo plazo. Recientemente el tratamiento con Miglustat (inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa) reduce el acúmulo de lípidos, mejora la incorporación de endosomas y normaliza el tráfico de lípidos en linfocitos B.

LIPOIDOSIS POR LÍPIDOS SIMPLES

Constituyen un grupo heterogéneo de afecciones. En el Cuadro 12.12.4 se resumen sus principales características.

Enfermedad de Wolman y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (MIM 278000)

Se trata de dos fenotipos producidos por el déficit de la lipasa ácida lisosomal que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol y triglicéridos.

Cuadro 12.12.4. Lipidosis por lípidos simples

	<i>Enzima</i>	<i>Herencia</i>	<i>Comienzo</i>	<i>Evolución</i>	<i>Clínica</i>
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	AR	Lactante	Muerte < 1 año	Visceromegalia, calcificación suprarrenal
Lipidosis por ésteres de colesterol	Lipasa ácida (déficit parcial)	AR	Infancia	Supervivencia larga	Hepatomegalia
Xantomatosis cerebrotendinosa	27-hidroxilasa	AR	Adolescencia	Muerte 30-35 años	Xantomas, ataxia, demencia
Sitosterolemia	Desconocida	AR	Infancia	Supervivencia larga	Xantomas, xantelasma, arterioesclerosis

Se transmiten de forma AR y el gen responsable se encuentra en el cromosoma 10q23.2-q23.3. Se ha demostrado que la mutación genética determina la actividad residual de la lipasa ácida lisosomal y, como consecuencia, el fenotipo de la enfermedad; enfermedad de Wolman cuando es virtualmente cero o la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol, si la actividad está disminuida pero no es nula. En la enfermedad de Wolman, el comienzo de la enfermedad es precoz y más grave. *Clínica.* Se manifiesta con vómitos y diarrea, hepatoesplenomegalia, distensión abdominal, anemia y malnutrición (Fig. 12.12.9). Evoluciona hacia la insuficiencia hepática produciéndose la muerte en el primer año de vida. Se presentan vacuolas citoplasmáticas e intranucleares en linfocitos y células espumosas incluso a los 40 días de vida en hígado, bazo, suprarrenales, ganglios linfáticos, médula ósea, intestino delgado, pulmón y timo, y cambios menores en piel, retina y SNC. Es muy característica de esta enfermedad, y sugiere el diagnóstico, la calcificación bilateral de las glándulas suprarrenales (Fig. 12.12.10). No hay síntomas específicos de alteración del SNC pero el desarrollo psicomotor no es normal.

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol. Es más benigna, con supervivencia hasta la edad adulta. El principal y, a menudo único, síntoma es la hepatomegalia, que puede ser evidente ya al nacimiento o poco después. La hepatomegalia es consecuencia de esteatosis y posterior evolución hacia fibrosis. Es frecuente la presencia de esplenomegalia e incluso varices esofágicas. Se presenta una hiperlipoproteíнемia con aumento de LDL o de LDL y VLDL, lo que no ocurre en la enfermedad de Wolman.

Anatomía patológica. El hígado, en ambas enfermedades, muestra depósito lipídico en hepatocitos y células de Kupffer, con fibrosis septal variable, que en algunos pacientes evoluciona hacia cirrosis micronodular y acúmulos periportales de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos; todo ello como consecuencia del depósito de ésteres de colesterol y triglicéridos.

Diagnóstico. Se fundamenta en los hallazgos clínicos y la demostración del déficit enzimático. Los heterocigotos también pueden ser diagnosticados pues la actividad de su lipasa ácida está reducida aproximadamente al 50%. **Tratamiento.** Se ha descrito que el trasplante de células hematopoyéticas, al menos en dos casos de enfermedad de Wolman, mantiene a los pacientes asintomáticos. En la lipidosis por ésteres de colesterol la lovastatina (20 mg/24 horas) disminuye las alteraciones de las lipoproteínas, e incluso parece tener un efecto beneficioso sobre la hepatomegalia.

Xantomatosis cerebrotendinosa (MIM 213700)

Es un raro error innato del metabolismo de herencia AR descrita en 1937, aunque fue en 1968 cuando se describió que la enfermedad era consecuencia de la acumulación de colestanol y en 1980 se descubrió que el error metabólico consiste en la ausencia de la actividad de la enzima mitocondrial 27-hidroxilasa, que interviene en la síntesis de los ácidos biliares y cuyo gen se localiza en 2q33-qter. *Clínica.* Se manifiesta por la presencia de xantomas tendinosos, especialmente en el tendón de Aquiles, cataratas, arterioesclerosis precoz y deterioro neurológico progresivo con retraso mental, ataxia de comienzo en la pubertad, paresia y espasticidad. Existe una ligera elevación del colesterol plasmático. La enfermedad evoluciona hasta producir la muerte, bien por cardiopatía isquémica, bien por deterioro neurológico progresivo con parálisis pseudobulbar entre la 4ª y 6ª décadas de la vida. El comienzo y progresión de la enfermedad es muy variable, algunos pacientes presentan el retraso mental desde la infancia aunque otros no lo presentan hasta los 60 años. Los xantomas suelen

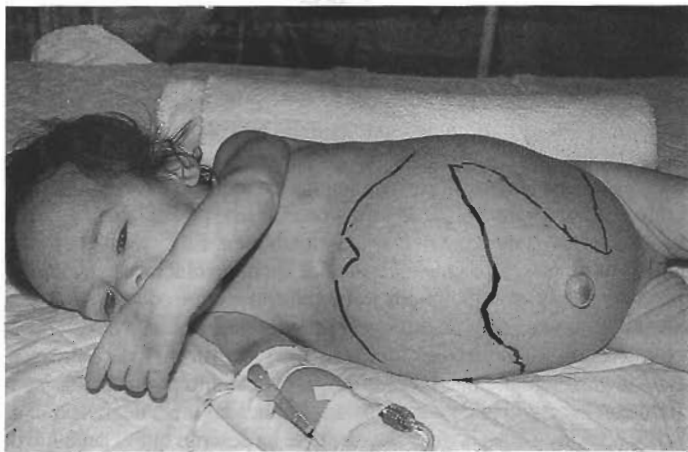


Figura 12.12.9. Gran hepatoesplenomegalia en la enfermedad de Wolman.



Figura 12.12.10. TC abdominal de un enfermo afecto de enfermedad de Wolman en la que se aprecia la hepatoesplenomegalia y calcificaciones suprarrenales bilaterales.

iniciarse en la 3ª y 4ª décadas pero pueden aparecer incluso a los 15 años. *Diagnóstico.* Consiste en la determinación en suero de colestanol. *Tratamiento.* Se utiliza el uso combinado de ácido quenodesoxicólico con pravastatina o simvastatina lo que disminuye los niveles de colestanol y controla los niveles aterogénicos de las lipoproteínas.

Fitosterolemia o sitosterolemia (MIM 210250)

Es también heredada de forma AR como consecuencia de mutaciones en cualquiera de dos genes ABCG5 y ABCG8, ambos localizados en el cromosoma 2p21. Ambos genes codifican sendas ATP-binding-cassettes proteínas cuya función en el intestino es limitar la absorción y aumentar la excreción de esteroides; así pues, mutaciones en estos genes predisponen a la acumulación de esteroides por absorción intestinal, no sólo de colesterol, sino también de esteroides procedentes de pescado o plantas, el principal de los cuales es el sitosterol lo que da nombre a la enfermedad. *Clínica.* Se manifiesta por la aparición de xantomas tendinosos y subcutáneos de comienzo en los primeros años de la vida, xantelasma, arco corneal y aterosclerosis precoz. En algunos pacientes se

Cuadro 12.12.5. Variantes genéticas de las ceroidlipofuscinoses

Gen	Locus	Proteína deficitaria	Fenotipo	Número de mutaciones descritas
CLN1	1p32	Palmitoil tioesterasa	Infantil precoz	42
CLN2	11p15	Tripeptidil peptidasa 1	Infantil tardía/juvenil	53
CLN3	16p12	Proteína CLN3	Juvenil	38
CLN4	Es un gen hipotético	Es un gen hipotético	Adulto	Es un gen hipotético
CLN5	13q22	Proteína CLN5	Infantil tardía (variante finlandesa)	5
CLN6	15q21-23	Proteína CLN6	Infantil tardía (variante CLN6)	18
CLN8	8p23	Proteína CLN8 (mutación 70 C > G)	Infantil tardía (variante epilepsia progresiva con retraso mental o epilepsia del norte)	1
		Proteína CLN8	Infantil tardía (variante turca)	4

presenta también anemia hemolítica. Hasta en el 50% de los casos existe hipercolesterolemia, generalmente moderada. Se caracteriza por el acúmulo de esteroides propios de las plantas (de ahí su nombre), fundamentalmente sitosterol y campesterol. *Tratamiento.* Es dietético mediante eliminación de las grasas nocivas y baja en colesterol, junto con la administración de colestiramina. Se ha publicado la eficacia de ezetimibe en la reducción de los niveles de sitosteroides.

TESAURISMOS MIXTAS

Podrían incluirse en este grupo de enfermedades lisosomales, algunas en las que el depósito lisosomal está constituido por lípidos, pero también por oligosacáridos (como en la enfermedad de Schindler) o por glicoproteínas (como en la fucosidosis).

Enfermedad de Schindler (MIM #609241, 609242)

Es una enfermedad descrita en 1986 con el descubrimiento del déficit de la enzima N-acetil-galactosaminidasa. Se transmite con carácter AR y se han identificado diferentes mutaciones del gen localizado en el cromosoma 22q11 que explican la heterogeneidad clínica de las dos formas clínicas descritas. *Sintomatología.* El tipo I es un cuadro de aparición hacia los 12 meses en un niño hasta entonces normal y en el que paulatinamente se desarrolla retraso psicomotor, ceguera cortical y convulsiones, sin signos de afectación visceral ni cutánea. La facies es normal. Comienza con caídas súbitas y reacciones de sobresalto. La tipo II, que se conoce también como *enfermedad de Kanzaki*, ha sido descrita en adultos con angioqueratoma difuso de maculopápulas rojo-púrpura distribuidas por toda la piel e incluso en mucosas. Hay ligero retraso mental y facies tosca de nariz bulbosa, puente nasal deprimido y labios gruesos. También se ha propuesto un tipo III intermedio con manifestaciones neurológicas menos graves. *Diagnóstico.* Se establece por la presencia de oligosacariduria y glicopeptiduria y la demostración de la ausencia de actividad N-acetil-galactosaminidasa. No existe tratamiento.

Fucosidosis (MIM 230000)

Se trata de una enfermedad de transmisión AR por déficit de la enzima alfa-fucosidasa lo que impide la hidrólisis de radicales fucosa con acumulación de fucosil-glucolípidos, glucopéptidos y oligosacáridos. Se han descrito varias mutaciones del gen de la fucosidosis que se localiza en el cromosoma 1p34. *Clínica.* Se manifiesta por retraso mental casi constante (95%), convulsiones (38%), retraso del crecimiento (78%), hepatoesplenomegalia, facies tosca que recuerda las mucopolisacaridoses (79%), angioqueratoma *corporis diffusum* muy semejante a la de la enfermedad de Fabry (52%) y una rara displasia espondilometatofisepifisal con dióstitosis múltiple (58%). Suelen separarse dos formas clínicas: tipo I de comienzo precoz (6-12 meses) y evolución fatal rápida (la muerte se produce en la primera década) y una forma (tipo II) de evolución más lenta con supervivencia hasta la edad adulta, aunque también se defiende que tal heterogeneidad clínica no existe y que ambas forman parte de un espectro clínico continuo. *Tratamiento.* Hay algún caso tratado con trasplante de células hematopoyéticas en el período neonatal, que evitó el desarrollo de la enfermedad.

Ceroidlipofuscinoses neuronal o enfermedad de Batten

Agrupadas durante años entre las lipoidosis, se sabe que el *depósito neuronal es de proteínas* y no de lípidos; de hecho, en la CLN1 las principales proteínas acumuladas son las saposinas A y D y en el resto se acumula la subunidad C de la ATP-sintetasa mitocondrial. *Bioquímica y genética.* Constituyen un grupo de afecciones que se caracterizan por existir en el interior de las neuronas y a veces en células viscerales el acúmulo de una sustancia lipoidea, PAS y Sudán positiva, resistente a la disolución con disolventes acuosos y de lípidos, y autofluorescente, que se conoce como lipofusina. Este grupo de enfermedades corresponde a mutaciones (unas 150 diferentes se han descrito) en 6 genes distintos (CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8) aunque se supone que existe un CLN4 causante de una variante del adulto (Cuadro 12.12.5). *Clínica.* Se manifiestan por retinitis pigmentaria y pérdida de visión progresiva, epilepsia mioclónica rebelde al tratamiento, así como involución psicomotriz con deterioro mental y otros síntomas neurológicos diversos (piramidales, extrapiramidales o cerebelosos). Comparten características anatomopatológicas; así las formas que corresponden a mutaciones en CLN1 el depósito autofluorescente adquiere el aspecto de depósitos osmófilos granulares al microscopio electrónico, en las mutaciones CLN2 este depósito es en forma de cuerpos curvilíneos y en el resto (CLN3, CLN4, CLN5, CLN6, CLN8) se describen de aspecto curvilíneo, con o sin aspecto en huellas digitales o de aspecto rectilíneo. El cuadro y el orden de aparición de los síntomas son variables. En función del comienzo y evolución se aceptan hoy cuatro formas clínicas, bien delimitadas por su edad de comienzo, sus síntomas iniciales, características neurofisiológicas y anatomopatológicas; si bien la forma infantil tardía tiene a su vez otras 3 variantes (la turca, la finlandesa y la CLN6) y, además, la epilepsia progresiva con retraso mental es también una variante de ceroidlipofuscinoses no encuadrable en las anteriores. Todas ellas se transmiten de forma AR, aunque algunas formas del adulto también se transmiten de forma AD.

Tipo I. Enfermedad de Santavuori-Hagberg-Haltia (MIM 256730) (infantil precoz). La regresión psicomotriz se inicia hacia los 6-18 meses, con ceguera y crisis epilépticas de tipo mioclónico aunque, a partir de los 5 meses, puede empezar a disminuir el perímetro cefálico hasta la microcefalia. La ataxia es muy manifiesta. Tras una evolución rápida en 2-3 años, conduce a una descerebración total y muerte por proceso intercurrente alrededor de los 10 años de vida. RM detecta ya desde los 7-10 meses, como primer signo, imágenes hipodensas en tálamos, en T2 y, al cabo de unos 2 a 3 años, atrofia cerebral y aumento de la intensidad en la sustancia blanca.

Tipo II. Enfermedad de Jansky-Bielschowsky (MIM 204500) (infantil tardía). Relativamente frecuente, sin preferencias étnicas ni geográficas. Suele iniciarse con las crisis epilépticas, hacia los 2-4 años, convulsiones generalizadas o mioclónicas, asociadas a veces a crisis hipotónicas. Hay regresión mental rápida y síndrome neurológico variable (piramidal, pseudobulbar, cerebeloso, extrapiramidal). El examen oftalmológico puede mostrar la retinopatía pigmentaria y degenerativa macular que, por lo general, es tardía pero quedan ciegos hacia los 5 a 6 años y fallecen sobre los 11 años. Se ha descrito un EEG característico y espe-

cífico de esta enfermedad (*fenómeno de Pampiglione*): la aparición de puntas bifásicas occipitales con estímulos luminosos repetitivos, a baja frecuencia (1-2 c/seg).

Tipo III. Enfermedad de Batten-Spielmeyer-Vogt-Sjögren (MIM 304200) (juvenil). Comienza entre los 4-10 años, por lo general con progresiva pérdida de agudeza visual y modificación del carácter. La evolución es lentamente progresiva y en la segunda década se acompaña de grave deterioro psicomotor y manifestaciones convulsivas que son tardías pero casi constantes. Muchos pacientes tienen parkinsonismo hacia la adolescencia. Su evolución es muy lenta, falleciendo en la 3ª-4ª década.

Tipo IV. Enfermedades de Kufs y de Parry (MIM 204300 y 162350) (adulto). Puede comenzar a los 10-12 años, pero la edad media de comienzo es de 30 años. Hay, a su vez, dos fenotipos de la enfermedad de Kufs; el tipo A, caracterizado por epilepsia mioclónica con desarrollo tardío de demencia y ataxia, y el tipo B, caracterizado por demencia con síntomas cerebelosos y/o extrapiramidales. Ambos tipos comienzan hacia los 30 años y no hay degeneración retiniana ni ceguera. Se ha descrito también una forma de herencia AD llamada enfermedad de Parry, por ser éste el apellido de la familia en que se describió, caracterizada por síntomas cerebelosos con convulsiones y demencia progresiva.

Tipo CLN5. Variante finlandesa (MIM 256731). Es una forma infantil tardía que comienza hacia los 4-6 años con torpeza motora e hipotonía seguida de problemas de aprendizaje y progresivo retraso mental, pero el cuadro epiléptico no aparece antes de los 7 a 8 años.

Tipo CLN6 (MIM 601780). Descrito esencialmente en pacientes indios y pakistaníes pero también en Portugal y entre gitanos. Clínicamente es superponible al tipo II, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un comienzo más tardío con progresión lenta, pero caracterizado por convulsiones, ataxia y mioclonías.

Tipo CLN8. Epilepsia progresiva con retraso mental o epilepsia del norte (MIM 600143). Comienza hacia los 5-10 años con epilepsia tonicoclónica generalizada, aunque algunos pacientes pueden tener epilepsia parcial en los primeros años de evolución. El retraso mental se manifiesta entre los 2 y 5 años de comenzar la epilepsia y progresa lentamente. Se ha descrito también una llamada variante turca de esta CLN8 de comienzo en el rango de edad de la infantil tardía con convulsiones y disminución de la movilidad como síntomas iniciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alentado N, Escrig R, Dalmau J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 373-6.

- Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendation for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 67-75.
- Barker PB, Horska A. Neuroimaging in Leukodystrophies. *J Child Neurol* 2004; 19: 559-70.
- Beck M, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Inv* 2004; 34: 838-44.
- Borrajo E, Sánchez-Solís M. Patología del metabolismo de los lípidos. Lipoidosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 670-89 (con más citas bibliográficas de años precedentes).
- Cosma MP, Pepe S, Annunziata I et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell* 2003; 113: 445-56.
- Desnick RJ, Brady RO. Fabry Disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144: S20-S26.
- Díaz-Font A, Cormand B, Santamaría R et al. A mutation within the saposin D domain in a Gaucher disease patient with normal glucocerebrosidase activity. *Hum Genet* 2005; 117: 275-7.
- Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formylglycine generating enzyme. *Cell* 2003; 113: 435-44.
- Elleder M, Jerabkova M, Befekadu A et al. Prosaposin deficiency - a rarely diagnosed, rapidly progressing, neonatal neurovisceral lipid storage disease. Report of a further patient. *Neuropediatrics* 2005; 36: 171-80.
- Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo J et al. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85: 792-9.
- Haltia M. The Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 1-13.
- Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immun* 2004; 26: 119-32.
- Mignani R, Cagnoli L. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: Recent advances and clinical applications. *J Nephrol* 2004; 17: 354-63.
- Peters C, Steward CG on behalf of the NMDP, IBMTR, and the Working Party on Inborn Errors of the EBMT. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 229-39.
- Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D et al and the Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Plant Sterols in Patients With Sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109: 966-71.
- Sanjurjo-Crespo P, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou-Vázquez A. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 243-7.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
- Spiegel R, Bach G, Sury V et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: first report of saposin A deficiency in humans. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 160-6.
- Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003; 64: 269-281.
- Vormoor J, Ehler K, Groll A et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in Farber disease. *J Pediatr* 2004; 144: 132-4.

12.13 Hiperlipemias. Hipolipemias

M. Moya

Las hiperlipemias constituyen un problema muy frecuente con amplia repercusión posterior y necesidad preventiva precoz. El enfoque clínico actual contempla unas bases bioquímicas que han ido evolucionando desde la valoración inicial de las lipoproteínas que motivaron clasifica-

ciones ampliamente difundidas hasta el más reciente concepto de patología cardiovascular inducida por niveles elevados de lípidos plasmáticos sea cual fuere su causa: exógeno o no (receptores), elevación de lipoproteínas similares a las del LDL colesterol (LDL-C), posible aumento plasmático y sostenido de homocisteína, o el tamaño físico de las partículas LDL.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Los lípidos plasmáticos cumplen una importante función, no sólo como soporte energético, sino también cualitativa y específica, como la de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPs). Son hidrofóbicos y, para ser vehiculizados por el torrente sanguíneo requieren una unión a las proteínas y estos complejos posibilitadores reciben el nombre de lipoproteínas. Estas partículas son esféricas y su núcleo mayori-

Cuadro 12.13.1. Clasificación y propiedades de las principales apolipoproteínas plasmáticas humanas

Apolipoproteína	Función
Apo A-I	Cofactor de LCAT
Apo A-II	Inhibe lipasa hepática e hidrólisis de VLDL
Apo A-IV	Activa LCAT
Apo B-100	Secreción de triglicéridos del hígado; unión al receptor LDL
Apo B-48	Secreción de triglicéridos del intestino
Apo C-I	Inhibe apo E
Apo C-II	Cofactor de LPL
Apo C-III 0-2	Inhibe la activación apo C-II cofactor de LPL
Apo D	Transporte reverso de colesterol
Apo E	Facilita la captación de quilomicrones residuales (IDL)

LCAT: lecitín colesterol aciltransferasa; LPL: lipoproteína lipasa; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

tario está compuesto por triglicéridos o tiacilglicéridos (TG) y colesterol esterificado mientras que en la superficie de esta esfera existen unas proteínas conocidas con el nombre de apoproteínas o apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre, y todos ellos son los que permiten su transporte en el medio acuoso del plasma como consecuencia de sus extremos o grupos polares. A diferencia de los otros componentes de superficie, las apoproteínas son diversas y en el momento actual se conocen 10 tipos distintos y tienen otras funciones añadidas a las del propio transporte y que quedan recogidas en el Cuadro 12.13.1. De todas ellas se conoce su secuencia de aminoácidos y la localización del gen que rige su síntesis. Algunas tienen una importancia capital como es la esterificación del colesterol libre (apo A I) o constituyen dominios específicos (apo B 100)

que son reconocidos por el receptor para las LDL (LDLr) permitiendo así su internalización celular.

Transporte de los lípidos alimentarios. El escalón inicial es (Fig. 12.13.1, panel superior) la hidrólisis gástrica, y especialmente intestinal, mediante las lipasas, que permitirán la absorción de los ácidos grasos, glicerol y colesterol, por parte del enterocito donde a su vez se reesterifican, coalescen formando pequeñas gotas que serán adicionadas de colesterol libre, fosfolípidos y de apo A I, apo A IV y apo B 48, conformando así los quilomicrones que son excretados y, a través del conducto torácico, llegan a la circulación sanguínea, donde adquieren apolipoproteínas adicionales (Cuadro 12.13.2). Los tiacilglicéridos, que suponen el 90% del contenido de los quilomicrones al entrar en contacto con la lipoproteína lipasa del endotelio capilar del tejido graso o del músculo, son hidrolizados, con el concurso de la apo C II, siendo respectivamente almacenados en forma de TG, en el adipocito o β -oxidados en el músculo. Se conocen como quilomicrones residuales o IDL también a estas mismas partículas una vez que han cedido su carga de TG, siendo por lo tanto más pequeñas y menos densas y que además han transferido la apo C y apo A I a las HDL y han incrementado su contenido en apo E. El colesterol de su carga lipídica es fundamentalmente alimentario y, gracias a la apo E de estos quilomicrones residuales, son reconocidos por la membrana del hepatocito y, de esta forma, la ingesta de colesterol regula la síntesis del colesterol hepático, como se verá. Ambos tipos de quilomicrones están relacionados con la ingesta y por lo tanto, tras 12 h de ayuno, desaparecen de la sangre.

Transporte de lípidos endógenos. Tras el mencionado período de ayuno los tiacilglicéridos que existen en el plasma son transportados por las VLDL (Fig. 12.13.1, panel intermedio). Estas lipoproteínas de muy baja densidad son secretadas en el hígado y contienen, no sólo colesterol, sino también triacilglicéridos, fosfolípidos y apolipoproteínas (Cua-

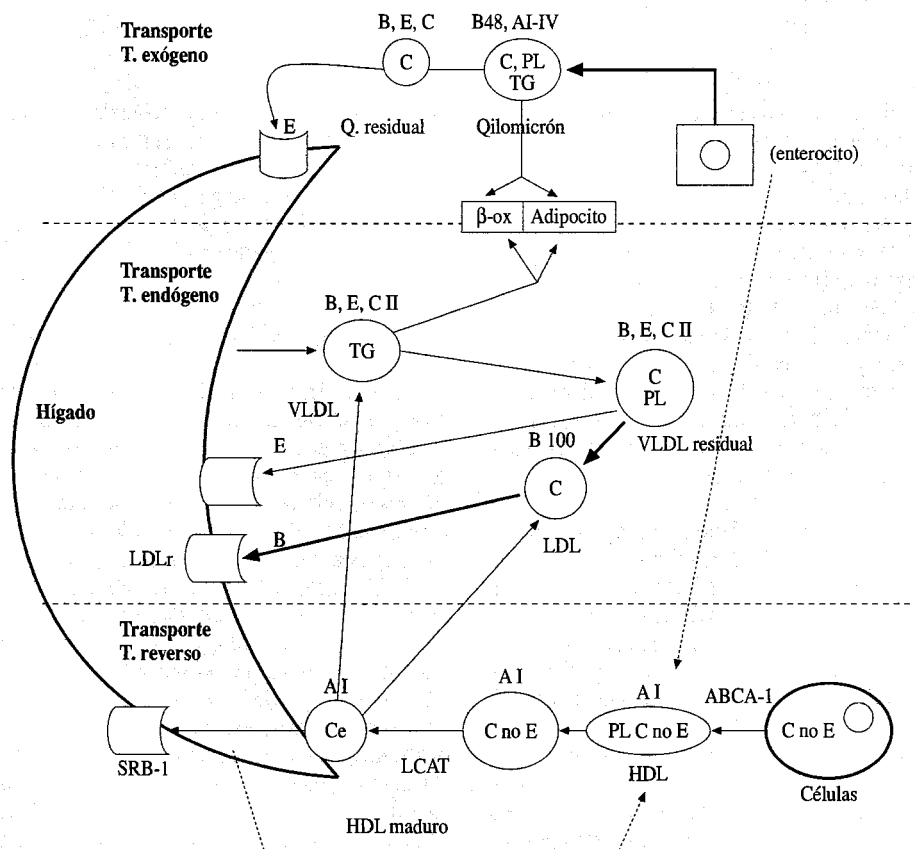


Figura 12.13.1. Metabolismo de las lipoproteínas. Los círculos representan las diversas lipoproteínas; en su parte superior las letras mayúsculas representan las principales apoproteínas; en su interior los lípidos predominantes. C: colesterol; C no E: no esterificado; C E: esterificado; TG: tiacilglicéridos; PL: fosfolípidos. Las flechas punteadas indican el origen y destino de la HDL. □: indica el receptor específico. Véase el texto para más detalles.

Cuadro 12.13.2. Características de las lipoproteínas principales

	Quilomicrones	L. de muy baja densidad (VLDL)	L. de baja densidad (LDL)	L. de alta densidad (HDL)
Densidad g/mL	< 0,94	0,94-1,006	1,019-1,063	1,063-1,210
Tamaño nm	50-200	30-70	20-25	8-10
Composición (%)				
Colesterol (est y no est)	3	22	50	20
Triacilglicerol (TG)	90	55	5	5
Fosfolípidos	6	15	25	25
Proteínas	1	8	20	50
Apoproteínas	Apo B 48; Apo A I, II, IV; Apo C I, II, III; Apo E	Apo B 100; Apo C I, II, III; Apo E	Apo B 100	Apo A I, II; Apo C I, II, III; Apo E
Origen	Intestino	Hígado, intestino	Catabolito de la VLDL	Hígado, intestino
Función	Transporte TG dieta	Transporte TG hepáticos	Aporte de C a células	Transporte reverso de C
Vida media	< 12 h		3-4 días	

Cuadro 12.13.3. Concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol en la infancia y en la adolescencia: medias y percentiles

Edad	Triglicéridos totales (mg/dL)			Colesterol total (mg/dL)			LDL colesterol (mg/dL)			HDL colesterol (mg/dL)			
	5ª	Media	95ª	5ª	Media	95ª	5ª	Media	95ª	5ª	10ª	Media	95ª
1-4 años													
Niños	29	56	99	114	155	203	-	-	-	-	-	-	-
Niñas	34	64	112	112	156	200	-	-	-	-	-	-	-
5-9 años													
Niños	28	52	85	125	155	189	63	93	129	38	42	56	74
Niñas	32	64	126	131	164	197	68	100	140	36	38	53	73
10-14 años													
Chicos	33	63	111	124	160	202	64	97	132	37	40	55	74
Chicas	39	72	120	125	160	205	68	97	136	37	40	52	70
15-19 años													
Chicos	38	78	143	118	153	191	62	94	130	30	34	46	63
Chicas	36	73	126	118	159	207	59	96	137	35	38	52	74

dro 12.13.2). Por un procedimiento análogo al de los quilomicrones liberan ácidos grasos a los tejidos adiposo y muscular; este proceso reduce su tamaño y pasan a denominarse VLDL residuales (o de densidad intermedia, IDL). Estas partículas residuales tienen un doble destino: una mínima fracción de ellas y, gracias a su apo E, se introducen en el hepatocito, pero el más importante es el de su conversión a LDL mediante la lipasa hepática que hidroliza los TG y fosfolípidos restantes, quedando conformados casi exclusivamente por colesterol (ésteres) y apo B 100. Como se verá al hablar de la hipercolesterolemia familiar, en el hígado y en otras células existe un receptor específico (LDLr) que reconoce la apo B 100 y que permite la internalización del colesterol permitiendo, en el caso del hígado, la regulación del LDL-C plasmático y, en el caso de otras células, su utilización como componente de sus membranas o utilizándolo en la síntesis de hormonas esteroideas.

Transporte reverso del colesterol. Con este término se conoce al proceso por el cual el colesterol procedente de los tejidos y transportado por las HDL regresa al hígado (Fig. 13.12.1, panel inferior), donde sería eliminado por la bilis o utilizado para la síntesis de ácidos biliares. Las HDL se producen de forma inmadura tanto en el intestino delgado como en el hígado, conteniendo fosfolípidos y, en el primer caso, apo A I y apo A IV, mientras que en el segundo, apo A I y apo A II. Debido a la apo A I, esta partícula puede aceptar colesterol no esterificado gracias a la existencia, en la membrana de las diversas células, de la proteína *cassette* A I fijadora del ATP (ABCA 1) que facilita la externalización celular de colesterol no esterificado y también de fosfolípidos hacia las partículas HDL poseedoras de apo A I, que ahora actúa como cofactor de la enzima lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT), que transforma el colesterol libre en esterificado y convirtiéndose así en HDL maduras. De esta forma, este colesterol celular puede ser captado por el hígado debido a la presencia de un receptor específico (SRB-1) para la HDL, pudiendo ser excretado ulteriormente a través de la vía biliar. La parte no transferida por

este mecanismo mediante la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) es transferida hasta las lipoproteínas que contienen apo B: VLDL, VLDL residuales y LDL y, por tanto, pudiendo ser capturadas por el hígado gracias al LDLr, cerrándose así el circuito reverso del colesterol. En patología tiene especial importancia la actividad del LDLr a la hora de mantener los niveles plasmáticos.

NIVELES PLASMÁTICOS DE LÍPIDOS

Existen diferentes tablas con valores medios e intervalos de normalidad y, en el mundo occidentalizado, las diferencias no son sustanciales, por ello se muestra para la edad pediátrica (Cuadro 12.13.3) un conjunto que presenta percentiles por su utilidad clínica. En España, las cifras plasmáticas de colesterol total y con datos procedentes de unos 15.000 niños y niñas de 5 provincias distintas, las medias se sitúan alrededor de 170 mg/dL y con una desviación estándar en torno a los 30 para cada grupo. El NCEP (*National Cholesterol Education Programme*) y, particularmente, su *Pediatric Panel Report*, establece una serie de recomendaciones a la hora de controlar los niveles plasmáticos de lípidos y que son muy pertinentes: en primer lugar, tener en cuenta el ayuno de 12 h como mínimo; en segundo lugar, hay una edad (2 años) por debajo de la cual no deben realizarse estas mediciones, ya que no se puede ni se deben plantear opciones terapéuticas; en tercer lugar, a quiénes se debe medir el colesterol, que serían hijos de padres con cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, o con hábitos menos saludables (obesidad, inactividad), o diabetes e hipertensión. Este último apartado sobre quiénes son tributarios ha ido cambiando con la generalización del bloque analítico bioquímico básico, que incluye el colesterol total, pero cada vez más también el llamado perfil bioquímico: colesterol total, HDL colesterol (HDL-C) TG y LDL calculado (LDLc = C total - HDL C - TG/5; expresados en mg/dL). En principio, valores de colesterol entre 170-200 mg/dL

Cuadro 12.13.4. Principales entidades con alteración de los lípidos plasmáticos

A) Hiperlipemias

Primarias

- Hipercolesterolemias (H): H familiar, déficit de apo B 100, sitosterolemia, hipercolesterolemia poligénica
- H + hipertrigliceridemia elevada (TG 100-1.000 mg/dL): hiperlipemia combinada familiar, disbeta-lipoproteinemia familiar, hiper TG familiar, déficit de lipasa hepática
- H + hipertrigliceridemia muy elevada (TG > 1.000 mg/dL): hiperquilomicronemia familiar, hiperlipoproteinemia (V)

Secundarias (H + hipertrigliceridemia)

- Exógenas: obesidad, alimentarias, ingesta alcohol, ingesta de medicamentos (contraceptivos, isotretinoíno, esteroides, tiazidas, antirretrovirales)
- Enfermedades: glucogenosis, lipidosis titulares, colestasis, hepatitis, lupus eritematoso, anorexia nerviosa

B) Hipolipemias:

- Hipocolesterolemia: hipo HDL colesterolemias, déficit de Apo A, enf. de Tangier, déficit de LCAT, hipoalfalipoproteinemia primaria y secundaria
- Hipolipemias combinadas: abetalipoproteinemia; hipobetalipoproteinemia familiar; enfermedad por retención de los quilomicrones
- Defectos de síntesis: síndrome de Smith-Lemli-Opitz, aciduria mevalónica, síndrome de Conradi-Hünemann, hemidislipasia congénita (síndrome CHILD), desmosterolosis

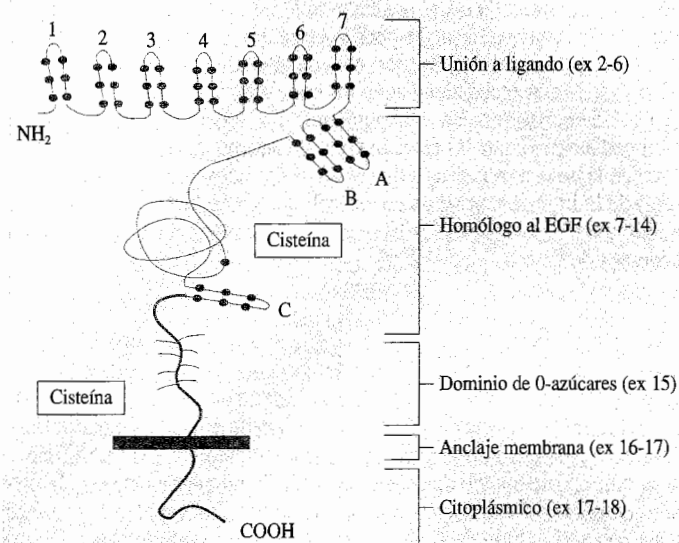


Figura 12.13.2. Patogenia de la hipercolesterolemia familiar (véase texto).

implicarían una repetición a los 5 años; y, si son superiores a 200 mg/dL, se plantea el perfil lipídico y valorar los niveles de LDL colesterol. Concentraciones repetidas, altas y en ayunas y añadidas de TG > 120 mg/dL, pueden sugerir alguna forma genética de hiperlipemia.

PRINCIPALES CUADROS CLÍNICOS CON ALTERACIONES DE LA LIPEMIA

En el Cuadro 12.13.4 vienen enumerados una amplia lista de ellos y de los que se describirán sólo los que presentan una elevada frecuencia, gravedad y posibilidades terapéuticas o preventivas.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Es, probablemente, la enfermedad monogénica AD más frecuente. Se produce como consecuencia de mutaciones del LDLr que impedirán internalizar el colesterol en la célula con elevación subsiguiente de las cifras plasmáticas y en la consecuencia a medio/largo plazo capaces de provocar una enfermedad cardiovascular.

Patogenia. El receptor LDL (LDLr) (Fig. 12.13.2) es una proteína de 860 aa que está codificada por un gen situado en los brazos cortos del cromosoma 19 (p 13.1.3), tiene 45 Kb y 18 exones. El dominio de unión (codificados por los exones 2-6) a las apo B-100 (514 kDa) y E (34 kDa) requiere una secuencia prefijada de aminoácidos. Si ésta falla, la unión a las LDL o IDL (β VLDL) decae al 0-50%. El dominio de unión con homología al EGF (exones 7-14) sirve para posicionarlo y poder ligar las LDL. Para el dominio de 0-azúcares (exón 15), no se conoce su función. El dominio que atraviesa la membrana (exones 16 y 17) implica una secuencia de 22 aa que son hidrofóbicos y anclan la proteína a la membrana. Parte de los exones 17 y 18 codifican el dominio citoplásmico que es el que mejor se conserva en casi todas las especies animales. Además, debe tenerse en cuenta la existencia de un LDL promotor y de LDL R polimorfismos.

Dominio de unión. Se une a la apo B-100, que es la única glicoproteína de los LDL. Apo E, de ella se encuentran varias copias en las VLDL, quilomicrones residuales y en una subclase de HDL. Es especialmente abundante en quilomicrones residuales y en VLDL y cuando fracasa la unión se acumulan en plasma. El LDLr tiene una afinidad 20 veces superior para la apo E que para las apo B 100. Quizá se deba considerar que los polimorfismos (apo E2 $\downarrow$) o Lp (a) podrían mostrar una menor afinidad por el receptor. Esta última es una apo (a) unida por un puente disulfuro a la apo B-100, resultando esta unión aterogénica, al no ser reconocida.

Mutaciones del LDLr. Causan fundamentalmente la *hipercolesterolemia familiar* (HF). Existen más de 190 ya en la pionera colección de Dallas y más de 1.000 descritas actualmente, algunas con especial frecuencia en grupos étnicos: franco-canadienses, afrikaners, libaneses-cristianos... Todas las mutaciones se pueden clasificar en 5 clases según el momento del ciclo del receptor modificado. Sin embargo, ésta es una representación teórica ya que muchos enfermos tienen varios defectos concomitantes. La mutación más frecuente es la que afecta al dominio de unión, sobre todo la localizada en el exón 4, tanto cuando es por microdelección (< 25 pares de bases) o grandes deleciones. Un sistema simplificado de identificar estas mutaciones está basado en el método de PCR-SS CP (Jensen).

Principales lesiones ateroscleróticas

Hoy se reconoce la *importancia de la inflamación* en el desarrollo de la enfermedad coronaria y en otras manifestaciones de aterosclerosis. La lesión inicial es la conocida como estrías o rayas grasas, es decir, una acumulación de células cargadas de lípidos debajo del endotelio arterial; la mayoría de células en estas líneas son macrófagos y T-linfocitos. Las estrías grasas aparecen en la población pediátrica, no dan sintomatología y pueden desaparecer o progresar hasta el ateroma. De ahí la implicación del tratamiento en la edad pediátrica. Una vez constituido el ateroma, en él se encuentran células espumosas y gotas extracelulares de lípidos que constituyen el núcleo, el cual está rodeado de una capa de células musculares lisas y de una matriz rica en colágeno, que puede romperse. Células T, macrófagos y mastocitos infiltran la lesión y son especialmente abundantes en las márgenes, que es donde el ateroma crece. Estas células inmunes muestran actividad y producen citocinas proinflamatorias (interferón γ , TNF).

En pacientes con hipercolesterolemia, el exceso de LDL-C infiltra la íntima particularmente en lugares de estrés hemodinámico (acodaduras o tensiones oscilantes). Allí sufre modificaciones enzimáticas y también oxidativas y ello conduce a la liberación de fosfolípidos que activan las células endoteliales, que expresan moléculas de adherencia (hoy bien conocidas) para los leucocitos y plaquetas con lo cual se inicia el proceso inflamatorio en la arteria. Las partículas de LDL-C modificadas son captadas por los receptores-vertedero de los macrófagos, que evolucionarán a células espumosas. El infarto de miocardio se produce cuando el proceso ateromatoso impide el flujo por la arteria coronaria pero no es como se pensaba, por un crecimiento progresivo de la placa, sino por la rotura de la placa, que libera material protrombótico del núcleo con lo que se forma un trombo en ese lugar, ocluyendo el flujo. La génesis del espasmo coronario escapa de este enfoque. Los clásicos estudios de Bogalusa mostraron cómo las lesiones ateromatosas de la aorta y de las coronarias habían empezado ya en la niñez temprana, pero con los estudios actua-

les con tomografía de rayos de electrones, así como con técnicas específicas de ultrasonografía, se ha podido descubrir el aumento de espesor de la íntima de la carótida y la presencia de arterosclerosis a partir de los 4 años y, de forma especial, en aquellos con factores de riesgo (hipo HDL-C, obesidad, hipertensión y tabaquismo). De ahí el interés de la prevención pediátrica ya que las fases previas al ateroma pueden ser reversibles. Merece la pena agregar aquí que el efecto protector (el llamado *imprinting*) de la ingesta precoz de colesterol, que conducirá a una biosíntesis menor ulterior, se agota a los 18 meses de vida según recientes datos procedentes de Canadá y EE.UU.

HIPERLIPEMIAS

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Es la más frecuente y afecta a una de cada 500 personas. Su diagnóstico es bioquímico aunque se constatan antecedentes familiares de hipercolesterolemia y/o de enfermedad cardiovascular en etapas jóvenes. Clínicamente, rara vez aparecen xantomas y, si lo hacen, pueden detectarse sobre el tendón de Aquiles por medio de irregularidades o incluso abultamientos, asintomáticos. A veces también se detecta en los tendones de los extensores de los dedos, pudiendo palparse en el dorso de la mano. Las cifras plasmáticas de colesterol total suelen estar entre 300-400 mg/dL y el del LDL-C, siempre muy por encima de 130 mg/dL y con cifras de TG normales. Dado que el riesgo de estos chicos es la cardiopatía isquémica, el tratamiento debe instaurarse como se dirá después.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La homocigosis es un concepto relativo a la vista del frecuente número de mutaciones que sufre el gen codificador del LDLr. Cuando una persona posee los dos alelos mutantes el resultado es una ausencia o una actividad prácticamente nula del receptor y, por consiguiente, del metabolismo del colesterol; esta circunstancia es mucho más rara que la anterior, estimándose que hay un homocigoto/10⁶ personas. Ello supone una actividad del receptor inferior al 2% de la normalidad e implica elevación muy alta del colesterol plasmático, cuando el receptor es defectuoso o tiene una actividad inferior al 25%, entonces las elevaciones son menos evidentes y con una gran dispersión debido a los diversos tipos de mutaciones.

Clínica. El primer hallazgo consiste en unas cifras de colesterol total superiores a 500 mg/dL y que pueden llegar hasta 1.200 mg/dL, con motivo de algún análisis rutinario, esto suele anteceder a la clásica aparición de xantomas por depósito cutáneo o tendinoso del LDL-C. Los xantomas cutáneos están formados por placas sobreelevadas de color amarillento que se localizan en la zona de extensión de las extremidades: manos, muñecas, codos, talones, rodillas y glúteos. El xantelasma (xantoma en párpados) es raro y, además, muy poco específico de esta enfermedad. Los xantomas tendinosos tienen una localización más amplia pero con las características descritas antes. El *arcus corneae* o corneal es una pigmentación amarillenta y es muy evidente en el ecuador corneal nasal; puede aparecer en pacientes homocigotos alrededor de los diez años. Estas manifestaciones visibles nunca son obligatorias y en una cierta proporción de pacientes con elevadas cifras de colesterol no aparecen, aunque la aterosclerosis exista ya antes de la adolescencia. Sin embargo la sintomatología es muy rara y a menudo irreconocida; el infarto de miocardio, que suele darse sobre los 30 años, puede adelantarse a la edad pediátrica (muerte súbita) aunque no es frecuente.

Diagnóstico. Se confirma por las cifras de colesterol total entre 500-1.200 mg/dL y con una elevación paralela del LDL-C, cuatro a seis veces el valor normal y con triglicéridos normales. Si éste fuese el caso índice, debe analizarse a los padres biológicos y buscar antecedentes de cardiopatía isquémica, así como descartar las hiperlipemias secundarias (Cuadro 12.13.4). Con respecto al diagnóstico, cabe añadir dos puntos; es posible, pero con rara disponibilidad clínica, el análisis de la actividad de LDLr en fibroblastos cutáneos o en células mononucleadas periféricas y, en segundo lugar, el análisis de las mutaciones del gen, pero ambas tienen un interés relativo en el manejo del paciente. Además, la

creciente identificación de nuevas mutaciones, no sólo del receptor, sino también de las apos, hacen que pierdan actualidad los *microarrays* (*DNA chips*) disponibles toda vez que no muestran una coincidencia con la gravedad evolutiva del proceso y detectan polimorfismos sin relevancia clínica.

Pronóstico. La historia natural de pacientes con ausencia de receptores muestran que rara vez rebasan la segunda década de vida, mientras que aquellos que conservan una actividad más alta, sí suelen hacerlo siempre que se instaure un tratamiento precoz.

Terapéutica. Desde el momento en que se han diagnosticado estas condiciones (hetero u homocigosis) debe establecerse el tratamiento con estatinas, resinas secuestradoras de ácidos biliares y dieta. En el caso de homocigosis y cuando el niño tenga más de cinco años, se puede establecer la aféresis de LDL-C que es eficaz, no sólo con respecto a niveles plasmáticos, sino también para hacer regresar los xantomas. Evidentemente, tiene las complicaciones propias de una abordaje vascular permanente. El trasplante hepático, o transferencia al hepatocito del gen codificador del LDLr, son procedimientos posibles pero no generalizados. Más detalle se verá en el enfoque terapéutico de las hiperlipemias.

Dentro de este primer bloque de hipercolesterolemia *sin elevación de TG* se deben mencionar tres cuadros:

Déficit familiar de apo B 100. Entidad AD, frecuente y consistente, en la aparición de mutaciones en la proteína de las partículas LDL que impiden su reconocimiento por el LDLr. Consecuentemente, el cuadro clínico y el tratamiento es idéntico a la HF y su eventual diagnóstico descansan en el análisis del ADN, análogo al que se realiza para los defectos del receptor.

Hipercolesterolemia poligénica. Es una entidad frecuente no bien definida patogénicamente ya que se invocan dos factores, uno individual, con una absorción facilitada de colesterol dietético, entre otras causas, como mayor síntesis y otro medio ambiental en relación con la ingesta incrementada de grasa. Clínicamente aparece como una forma más leve de la HF heterocigota, especialmente con cifras de LDL-c más bajas ($\leq$ 130 mg/dL) y que son merecedores de estudio familiar porque con frecuencia existen sujetos afectados de formas monogénicas.

Sitosterolemia. Descansa en unas mutaciones de las proteínas *cas-sette* de unión al ATP que normalmente frenarían la absorción de sitosteroles, campesterol y colestanol (metabolito del colesterol) y que en este caso lo harán de forma incrementada, junto con el colesterol dietético, lo que llevará a la elevación del mismo y a las consecuencias clínicas previstas. Tras los estudios de la prestigiosa escuela de Helsinki sobre la dinámica de los esteroides plasmáticos no colesteroles, los sitosteroides serían más un marcador de la absorción intestinal de colesterol que una entidad propia (véase cap. 12.12).

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia elevadas

Los triglicéridos están entre 100 y 1.000 mg/dL:

Hipertrigliceridemia familiar (HTGF). Es AD y con frecuencia de 1/500 personas. Puede comenzar a los pocos años de edad pero lo normal es que se exprese clínicamente en la edad adulta. El mecanismo patogénico no se conoce bien, pero la experiencia animal y la similitud, de ella y de otros cuadros afines, con el síndrome X hace pensar que radique en un defecto de los receptores nucleares. Éstos interaccionan directamente con ligandos lipofílicos regulando así la expresión de los genes a diferencia de los extracelulares, que reconocen sólo péptidos. La enfermedad aparece cuando este mecanismo está alterado. En este sentido, la gran familia de receptores nucleares para el retinoide X (RXR) y, concretamente, por medio de los receptores PPARs (α , γ , δ), actúan como sensores de los ácidos grasos, especialmente el PPAR γ , transmiten información a sus genes diana para el incremento de la oxidación de las LDL lipoproteínas, para el receptor vertedero CD36, para el de la actividad de la vía de salida del colesterol celular, para los receptores LXR que reco-

nocen o son sensores de los esteroides y para el FXR que regula la excreción y reabsorción de ácidos biliares. Este complejo mecanismo puede jugar un papel importante en la génesis de este grupo de dislipemias.

Diagnóstico. Suele hacerse con motivo de un análisis rutinario en el que aparecen cifras de TG entre 100-1.000 mg/dL con una moderada elevación del colesterol. El estudio familiar refuerza el diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe excluir el raro déficit de lipasa hepática (TG ↑↑ y HDL ↓) por medio de la valoración enzimática en suero y, especialmente, de la disbeta-lipoproteinemia familiar (TG ↑↑, HDL-C ↓) y de la hiperlipemia combinada familiar (fenotipo apo E/apo E), ya que son frecuentes y graves y, aunque se expresan tardíamente en el adulto, su reconocimiento precoz conllevará una aplicación del tratamiento de la hiperlipemia.

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia muy elevadas

Los TG son superiores a 1.000 mg/dL.

Constituyen un grupo de enfermedades graves fundamentalmente de base genética, pero acentuadas por determinadas circunstancias o enfermedades intercurrentes, que presentan riesgo inmediato de pancreatitis y de cardiopatía isquémica a largo plazo y que, al igual que las enfermedades precedentes, requiere tratamiento en un centro especializado.

Hiperquilomicronemia por déficit de lipoproteinlipasa o de apo CII. Es una enfermedad poco frecuente y de carácter AR y con sus genes ya secuenciados. La lipoproteinlipasa (LPL) de los endotelios capilares requiere de la apo CII para la hidrólisis de los triacilglicérols, si falla funcionalmente alguna de las dos, se produce el remanso plasmático de TG y también de colesterol, ya que está presente en los quilomicrones.

Clínica. El síntoma inicial es el dolor abdominal recurrente a menudo calificado de funcional hasta que se repara en el suero lechoso o se determinan los TG plasmáticos. Es mucho más raro que comience con los dolores abdominales intensos propios de la existencia de pancreatitis que de forma recurrente se da en los casos no tratados o con pobre respuesta terapéutica. Suele existir una hepatomegalia y, en menor grado, esplenomegalia por el secuestro de quilomicrones por parte del sistema retículo-histiocitario. En la piel de la espalda y de las nalgas aparecen xantomas gutulares, consistentes en lesiones papulosas de color amarillento. Este mismo depósito se produce en el fondo del ojo dando lugar a la lipemia retinalis con aspecto pálido de las venas retinales y sinónimo de hipertrigliceridemia seria.

Laboratorio. Se constata un aspecto lechoso del plasma con cifras de TG de 1.000 a 8.000 mg/dL y elevación del colesterol total. La electroforesis de lipoproteínas indica un aumento de quilomicrones; además, puede cuantificarse la actividad LPL y medir la cantidad o capacidad de unión de la apo CII, lo que vendría a confirmar el diagnóstico.

Tratamiento. Consiste en suprimir totalmente la ingesta de grasa, lo cual no es sencillo en la práctica. La sustitución por triglicéridos de cadena media es más teórica (no formación de quilomicrones) que real. En los casos de pancreatitis grave puede ensayarse la perfusión con plasma fresco que aportará apo CII.

Hiperlipemias secundarias

En la práctica la más frecuente (Cuadro 12.13.4) es la hipertrigliceridemia secundaria a la obesidad grave y que obliga a comprobar la presencia de esteatosis hepática. La no recuperación del peso, la supresión del fármaco o del tóxico y el tratamiento de la enfermedad desencadenante suele controlar estas elevaciones de triglicéridos y de colesterol que nunca son tan elevados como en el caso de las primarias.

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPEMIA

Se fundamenta en tres puntos: dietético, medicamentoso y cambio de estilo de vida. Existen diversos programas de acción inspirados y adaptados a partir de los del adulto (NCEP, American Heart Association, AAP

Committee on Nutrition). Desde el punto de vista clínico, cuando el LDL-C está entre 110-129 mg/dL y, si el HDL-C es inferior a 35 mg/dL, se debe repetir el perfil lipídico y, si sigue en esos niveles, instaurar el llamado nivel o paso I. Debe tenerse en cuenta que las *Nuevas Estrategias para Nuevos Objetivos* tienden a rebajar los niveles hasta 80 mg/dL de LDL-C para la prevención de cardiopatía isquémica en el adulto. Si el LDL-C es superior a 130 mg/dL se instaura el paso I y, eventualmente, el II si no existe respuesta.

Tratamiento dietético

Nunca debe empezarse antes de los dos años y se debe haber explicado a los padres que el objetivo razonable es reducir en 10-15% las cifras de colesterol y prevenir la sensación de pseudofracaso. Otros aspectos que no deben descuidarse ni dejar de atender son las percepciones y mitos familiares sobre determinados alimentos o nutrientes. Hay dietas vegetarianas (bajo contenido en colesterol) que pueden ser de cierta ayuda en el adulto pero no en el niño/adolescente en crecimiento. Otro tanto se podría decir de la administración de DHA, EPA y estanoles de origen vegetal a las dosis farmacológicas recomendadas para adultos. La administración de fibra soluble, además de su palatabilidad poco atractiva para el niño, tiene el riesgo de reducir el aporte energético y de micronutrientes. Probablemente la administración de grasa monoinsaturada (aceite de oliva) y antioxidantes naturales (frutas), junto con la reducción de grasa trans (por la elevación del LDL-C), son los puntos más aplicables a la edad pediátrica.

En el nivel o paso I, la cuota energética de las grasas debe suponer un 30% de la total requerida y distribuida por igual entre saturados, mono y poliinsaturados. El aporte máximo de colesterol no debe exceder 300 mg/día; recuérdese, por ejemplo, que un huevo contiene 60 mg o 100 g de ternera 60 mg de colesterol. Si con esta medida no se controla entonces se debe pasar al nivel II, que restringe el aporte energético de la grasa al 7% y el de colesterol a 70 mg/día. Ambas dietas, y especialmente la última, requieren una elaboración muy cuidadosa para mantener la seguridad, por ello es aconsejable su control por una unidad especializada en nutrición pediátrica. El *Dietary Intervention Study in Children* (DISC) es el estudio cooperativo randomizado más amplio y prolongado (7 años) a día de hoy y ha demostrado dos cosas: una, la seguridad y eficacia a largo plazo de unas dietas muy similares a las del paso II del NCEP y la necesidad de reforzar su cumplimentación a lo largo del tiempo y, especialmente, en la adolescencia. Su disco con las comidas bajo los epígrafes de "arre" y "soo" puede ser de cierta ayuda para el chico y para la familia.

Tratamiento farmacológico

Existen diversas pautas terapéuticas fundadas actualmente en sólidas experiencias y, en esencia, bastante similares. A continuación se presentan los puntos básicos de la *Guía de Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica en la Niñez* (edad pediátrica) de la American Heart Association. Cuando el LDL-C es superior a 160 mg/dL debe comenzarse el tratamiento medicamentoso y de forma inmediata si el chico tiene diabetes, si el HDL-C es inferior a 35 mg/dL, si las tensiones sistólica y diastólica están por encima del perfil 95 correspondiente a su talla, si existe sobrepeso (IMC > 120), si existe tabaquismo y si existen muertes por cardiopatía isquémica precoces en los antecedentes familiares.

Resinas quelantes de ácidos biliares (Resinocollestiramina®, bolsas de 4 g). Han sido consideradas como el fármaco inicial y seguramente lo siga siendo a sabiendas de la pobre adherencia al tratamiento que suscita. Estas resinas no absorbibles quelan los ácidos biliares, siendo eliminados por las heces, en lugar de reabsorberse, ello supone una mayor utilización del colesterol hepático como precursor de estos ácidos, seguido de una regulación al alza de la LDLr hepáticos, internalización y disminución subsiguiente del LDL-C, consiguiendo reducciones entre el 10-30%. La dosis a utilizar es de 2 g dos veces al día e ir tanteando su ascenso hasta 12 g/día. Además de la mala palatabilidad (aunque se suspendan en líquidos edulcorados) tienen efectos secundarios (náuseas y estreñimiento) y una contraindicación cual es la de TG > 300 mg/dL, ya que las resinas incrementan estos niveles. El uso del exetimibe, inhibidor selectivo

de la absorción de colesterol, ha sido usado con éxito y seguridad en el adulto y puede ser una buena alternativa a este fármaco.

Estatinas. Son inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, (HMG CoA reductasa). Esta enzima permite en los primeros pasos de la prolongada vía sintética del colesterol, el paso a HMG-CoA a mevalonato. Estas familias de fármacos limitan la biosíntesis de colesterol y ello es seguido de una regulación al alza de los HDLr hepáticos, lo que en definitiva supondría una reducción entre el 20-35% de las cifras plasmáticas de LDL-C. Tradicionalmente, en la edad pediátrica se ha utilizado lovastatina (10-40 mg/día) pero, tras la importante experiencia en adultos, el uso de atorvastatina o pravastatina en adolescentes va considerándose cada vez más en razón de su eficacia y menores efectos secundarios (cefaleas, alteración del sueño y trastornos digestivos). La miopatía grave por rhabdomiólisis, por su asociación con gemfibrocilo, será imposible tras la reciente y negativa experiencia, pero no se debe olvidar que la eritromicina, antimicóticos y algunos inmunodepresores, también la pueden producir por lo que el control de aminotransferasas es una práctica recomendable en estos pacientes.

Estilo de vida

La modificación hacia un estilo más activo y más sano es necesario, no sólo por los aspectos preventivos a largo plazo, sino por las lesiones pre o ateroscleróticas presentes y por el control que ejercen sobre los factores de riesgo, especialmente la obesidad y la hipertensión. El cambio se debe basar en tres puntos:

Dietético. Según se ha visto con un control inexcusable en cada visita del índice de masa corporal.

Actividad física. En cada visita debe valorarse la actividad física diaria. El objetivo serán 60 minutos/día de ejercicio físico moderado (o vigoroso). Involucrar a los padres en la realización del ejercicio pero, sobre todo, para reducir las horas sedentarias (TV, ordenador, teléfono) que no las de estudio o trabajo escolar, cambiándolos por actividad física más ligera y atractiva (caminar, aeróbic). En este capítulo debe incluirse la medición de la tensión arterial.

Tabaco. Lo ideal es conseguir que no se inicie en el consumo del mismo, para ello es importante que los padres moderen o abandonen el hábito de fumar. La información acerca del riesgo del tabaco debe ofrecerse al chico a partir de los 10 años. Si ha comenzado a fumar debe abandonarlo completamente. Estos puntos forman parte de una guía individual (distinta de las poblacionales) y que ayudan al manejo del chico o el adolescente con riesgo de enfermedad aterosclerótica (véase cap. 25.6).

HIPOLIPEMIAS

En primer lugar deben ser consideradas las *hipocolesterolemias circunscritas al HDL* y, si bien se estima que niveles elevados de esta fracción resultan protectores de la cardiopatía isquémica, sus niveles bajos no implicarían el mismo riesgo para la misma.

Dentro de este grupo se incluye el *déficit familiar de apo AI* que cursa con ausencia de HDL colesterol en plasma y que puede incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica en el adulto. El *déficit de lecitín colesterol aciltransferasa* (LCAT) es una afección muy poco frecuente y que consiste en una falta de esterificación del colesterol que sale de las células hacia las HDL. Cursa con un colesterol HDL inferior a 10 mg/dL y su diagnóstico suele hacerse en edad adulta por las opacidades corneales o insuficiencia renal.

En la *enfermedad de Tangier* (déficit AD de las proteínas *cassette* ligadoras de ATP) existe un déficit de extrusión de colesterol, especialmente manifiesto en el sistema reticulohistiocitario. El diagnóstico en la edad pediátrica suele ser gracias a las grandes amígdalas anaranjadas y cifras de HDL colesterol inferiores a 5 mg/dL en el caso de los homocigotos.

Cifras disminuidas de HDL colesterol (10-30 mg/dL) aparecen en la *reducción aislada de HDL* (o *hipoalipoproteinemia familiar*) con normalidad del perfil lipídico restante y sin consecuencias isquémicas y en las *hipo HDL colesterolemias secundarias* a obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, tiazidas y dietas muy pobres en grasas.

En segundo lugar se consideran las *hipolipemias combinadas* que, a su vez, comprenden dos grupos: el de los bloqueos en el transporte intestinal de lípidos y el de las alteraciones metabólicas en la síntesis del colesterol; ambos grupos tienen importantes repercusiones neurológicas.

Abetalipoproteinemia

Es una enfermedad AR por alteración del gen que codifica la proteína microsómica transportadora de triacilglicerol y ulterior formación de quilomicrones. El cuadro clínico, especialmente el neurológico, aparece mucho más allá de la adolescencia; puede ir precedido de un cuadro de diarreas crónicas y carencia de las vitaminas liposolubles especialmente de la vitamina E sobre éste se desarrolla una pérdida de las sensaciones vibrátiles y propioceptivas, la instauración de una ataxia progresiva, espasticidad, ceguera nocturna, retinitis pigmentaria y, finalmente, ceguera completan el cuadro. Desde el punto de vista analítico, además de la acantocitosis, aparecen unas concentraciones muy disminuidas de colesterol total, ausencia de apo B y la electroforesis da valores mínimos o ausentes de quilomicrones, VLDL, LDL, esta última transporta la vitamina E hasta las células poseedoras de LDLr. De ahí la importancia terapéutica de esta vitamina.

Hipobetalipoproteinemia familiar

Debe diferenciarse de la anterior. Esta es AD, por una alteración en la síntesis de apo B, y con un cuadro clínico similar a la abetalipoproteinemia en el caso de homocigosis.

Enfermedad por retención de quilomicrones

Se conoce también como *enfermedad de Andersen*. Presenta similitud con las anteriores. En este caso los quilomicrones permanecen en el enterocito por incapacidad de secretar apo B, lo que ocasiona un cuadro clínico neurológico y de malabsorción.

En el grupo de las alteraciones metabólicas se incluyen una serie de enfermedades poco comunes o situaciones metabólicas especiales que impiden la síntesis celular de colesterol, por lo que las cifras plasmáticas suelen estar sólo reducidas, pero no tan bajas como en los casos anteriores. Sin embargo, esta carencia celular provoca una importante sintomatología de tipo neurológico, óseo, cutáneo o de otras localizaciones. Dentro de ellas se pueden citar:

Síndrome de Smith-Lemli Opitz

Es el más representativo y más frecuente de lo que se pensaba ya que la homocigosis supone 1/20.000 RN vivos y la estimación de heterocigotos es del 1-2%. Está causado por la deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol- δ -7 reductasa, que convierte el 7-dehidrocolesterol en colesterol, lo que implica una menor disponibilidad de tejidos muy sensibles como el nervioso.

Clínica. Son niños con microcefalia, ptosis palpebral, epicanthus, cataratas anteversión de ventanas nasales, sindactilias y talla corta. Coexistentes malformaciones del sistema nervioso central, cardiopatías congénitas, agenesia/hipoplasia renal, malformación de la vía urinaria, etc., pero lo más característico es el importante retraso en el desarrollo neurológico y el mental. Para más datos véase el Cuadro 12.13.5.

Laboratorio. Las cifras de colesterol plasmático están muy disminuidas.

Tratamiento. Se fundamenta en el aporte exógeno de colesterol a razón de 50 mg/kg/dL, lo que produce una mejoría del síndrome neurológico especialmente de los trastornos de la conducta y recuperación del crecimiento. Las estatinas son útiles para disminuir los niveles de 7-dehidrocolesterol tóxico, lo que mejora la evolución.

Síndrome CHILD

Acronismo de *congenital-hemidysplasia-ichthyosiform dermatitis-limb-defects*, tiene una herencia dominante ligada al X, presentando una dermatitis eritematosa y exfoliativa parecida a la ictiosis o la psoriasis. Se presenta sólo en niñas, donde se puede apreciar, además, hipomelia,

Cardíacos

- Canal atrioventricular. Ductus persistente
- Defecto septal auricular o ventricular

Craneofaciales

- Microcefalia. Microrretrognatia. Blefarofimosis
- Pabellones auriculares de implantación baja y rotados
- Fisura palatina. Engrosamiento óseo de encías

Crecimiento y desarrollo

- Retraso mental. Trastornos de conducta
- Hipocrecimiento pre y postnatal

Digestivos

- Dificultad en la alimentación. Estenosis pilórica
- Trastornos de la motilidad. Megacolon
- Hepatopatía

Endocrinos

- Insuficiencia suprarrenal

Esqueléticos

- Equinovaro. Polidactilia. Sindactilia

Genitales

- Ambigüedad genital
- Hipospadias. Criptorquidia

Metabólicos

- Hipocolesterolemia
- < enzima 7-dehidrocolesterol-delta-7-reductasa

Nerviosos

- Agenesia del cuerpo calloso. Ventriculomegalia
- Hipoplasia del cerebelo y del lóbulo frontal
- Holoprosencefalia

Respiratorios

- Hipoplasia pulmonar

Urinarios

- Aplasia o hipoplasia renal
- Hidronefrosis. Quistes corticales

coincidiendo con el lado de piel afecta, calcificaciones anómalas en vías respiratorias y epífisis, agregando a veces malformación cardíaca o renal.

Desmosterolosis

Coincide en algunos datos con el síndrome CHILD, ya que presenta extremidades cortas rizomélicas y posible cardiopatía además de ambigüedad genital, macrocefalia y engrosamiento gingival. El defecto metabólico es una deficiencia de 3-beta-hidroxiesterol-delta 24-reductasa.

Condrodisplasia rizomélica

En la condrodisplasia tipo Conradi-Hürnermann existe una alteración del gen de la isomerasa 3-beta-hidroxiesteroide-delta 7 y 8, manifestándose por alopecia, ictiosis, cataratas y retraso de crecimiento, por acortamiento asimétrico de extremidades. El colesterol sérico presenta cifras bajas o normales (véase cap. 24.3).

Aciduria mevalónica

A lo descrito en el capítulo 12.9 interesa aquí recordar que el ácido mevalónico es un intermediario en la síntesis del colesterol, que en los pacientes de este raro proceso aparece bajo o normal en suero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y en la adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Borrajo E, Sánchez Solís M. Patología del metabolismo de los lípidos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 670 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Clayton PT. Disorders of cholesterol biosynthesis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 185-9.
- Cortés E, Moya M, Juste M et al. LDL Cholesterol Receptor Gene Mutations. SEI-NAP.ORG 2003 (1) # 010.
- Haas D, Kelley RL, Hoffmann GF. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 113-22.
- Hanson GK. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2005; 352: 1685-95.
- Jira PE, Wevers RA, De Jong J et al. Simvastatin: a new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2002; 41: 1339-46.
- Kavey RW. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *J Pediatr* 2003; 42: 368-72.
- Tojo R, Leis R, Queiro T et al. Niveles de colesterol en niños y adolescentes: Factores de riesgo de hipercolesterolemia, tracking y agregación familiar. *Acta Pediatr Esp* 1993; 51: 28-44.

12.14 Trastornos de la beta oxidación

L. Peña-Quintana, P. Sanjurjo-Crespo

Los errores innatos del metabolismo de la β -oxidación de los ácidos grasos (EOAG) constituyen un relativo nuevo grupo de enfermedades, en el que se incluyen diferentes tipos y subtipos, tras su primera descripción en 1972. Existen casos descritos de EOAG que cursan con hipoglucemia sin adecuada cetogénesis, en los que aún no se ha podido detectar su base bioquímica, conociéndose como “no específicos” o “indeterminados”. Es de esperar que en los próximos años muchos de estos defectos y otros sean reconocidos, aumentando el número de entidades en este grupo. Estos trastornos son de base genética, heredándose con carácter AR. Su verdadera incidencia probablemente está subestimada, ya que muchos casos pasan desapercibidos, por lo que se debe poseer una alta sospecha diagnóstica ante determinadas situaciones clínicas (Cuadro 12.14.1). Una característica común a todos estos trastornos (salvo los

de cadena corta y, en ocasiones, los de cadena media) es la *hipoglucemia hipocetósica* en ayuno. El pronóstico es muy variable, dependiendo del déficit enzimático y de la edad del paciente, oscilando desde casos severos a otro más leves, habiendo mejorado ostensiblemente en la actualidad, gracias a las medidas terapéuticas apropiadas.

FUNDAMENTO BIOQUÍMICO

Los ácidos grasos (AG) representan una importante fuente de energía, sobre todo en ayuno (son el *fuel* primario para el 80% de las necesidades energéticas corporales en niños, después de 12-24 horas de ayuno) y en otras situaciones conocidas médicamente con el término de estrés metabólico, como son el ejercicio prolongado, las infecciones, la fiebre y la exposición al frío, entre otras. En estas circunstancias, el organismo comienza a obtener la energía a partir de la glucosa, que a su vez proviene del glucógeno, que es su forma de almacenamiento. Si la situación se mantiene, se consumen los depósitos de glucógeno y, para seguir obteniendo energía, se movilizan los AG depositados en el tejido adiposo, para su utilización en un proceso metabólico conocido como β -oxidación. La β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) de 20 carbonos de longitud o menos ocurre en la mitocondria mientras que, para los mayores de esta longitud, ocurre preferentemente en los peroxisomas. Más de 25 enzimas y transportadores están implicados en esta vía. El producto

Cuadro 12.14.1. Sospecha clínica de los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

- Hipoglucemia hipocetósica
- Hipoglucemia con cetonuria (cadena corta, cadena media en ocasiones)
- Miopatía esquelética. Hipotonía
- Dolor muscular
- Debilidad muscular. Rabdomiólisis
- Mioglobulinuria
- Neuropatía periférica
- Hepatopatía transitoria o fulminante
- Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica. Arritmias cardíacas
- Muerte súbita
- Síndrome de Reye-like
- Síndrome de vómitos cíclicos
- Hígado graso agudo del embarazo
- Síndrome HELLP del embarazo
- Somnolencia o letargia. Coma
- Poca ganancia ponderal. Anorexia
- Retinopatía pigmentaria

final de la OAG es el acetil-CoA, que puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos o, a través del ciclo de Krebs, formar CO_2 y H_2O .

La OAG requiere varias etapas:

1. Captación y activación de los AG por las células.
2. Ciclo de la carnitina para pasar los AG a la matriz mitocondrial.
3. Espiral de la beta-oxidación.
4. Vía de la transferencia de electrones.
5. Enzimas para la oxidación de los AG insaturados.
6. Síntesis de cuerpos cetónicos.

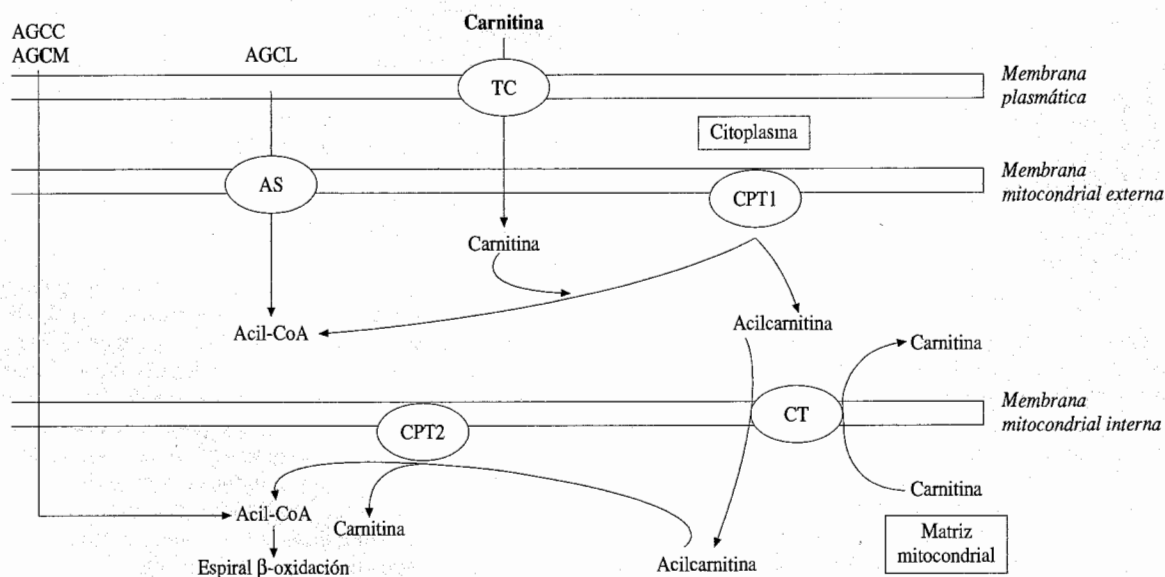
Para poder pasar a la matriz mitocondrial los AG de cadena larga (C14 a C20) tras la captación celular necesitan, en primer lugar, ser activados por la acil-CoA sintetasa (AS), que se encuentra en la fase interna de la membrana mitocondrial externa, en sus acil-CoA ésteres. Para ser transportados hasta la matriz mitocondrial precisan del ciclo de la carnitina (Fig. 12.14.1), que incluye 4 pasos: a) entrada a la célula de la carnitina a través de la proteína transportadora de la carnitina; b) acción de la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I) de la membrana mitocondrial externa, que convierte los acil-CoA sustratos de cadena larga en su respectivas acilcarnitinas; c) posteriormente las acilcarnitinas son trans-

portadas a través de la acilcarnitina translocasa de la membrana mitocondrial interna; d) a continuación la carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II) de la membrana mitocondrial interna reesterifica las acilcarnitinas de cadena larga en sus correspondientes acil-CoA.

Los AG de cadenas media y corta (C4 a C12) pasan directamente a la matriz mitocondrial, no precisando el sistema de transporte de la carnitina. Ya en el interior de la mitocondria, los AG entran en la espiral de la β -oxidación (Fig. 12.14.2). Por cada vuelta de ciclo de β -oxidación se forma una molécula de acetil-CoA y un acil-CoA de dos átomos de carbono menos que el acil-CoA inicial que, a su vez, puede ir entrando las veces que fuera necesario en nuevos ciclos de β -oxidación hasta convertirse en su totalidad en acetil-CoA. La β -oxidación consta de 4 etapas catalizadas por: 1) acil-CoA deshidrogenasa, donde la coenzima es la FAD; 2) enoil-CoA hidratasa; 3) 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa, donde la coenzima es la NAD; 4) 3-ketoacil-CoA tiolasa.

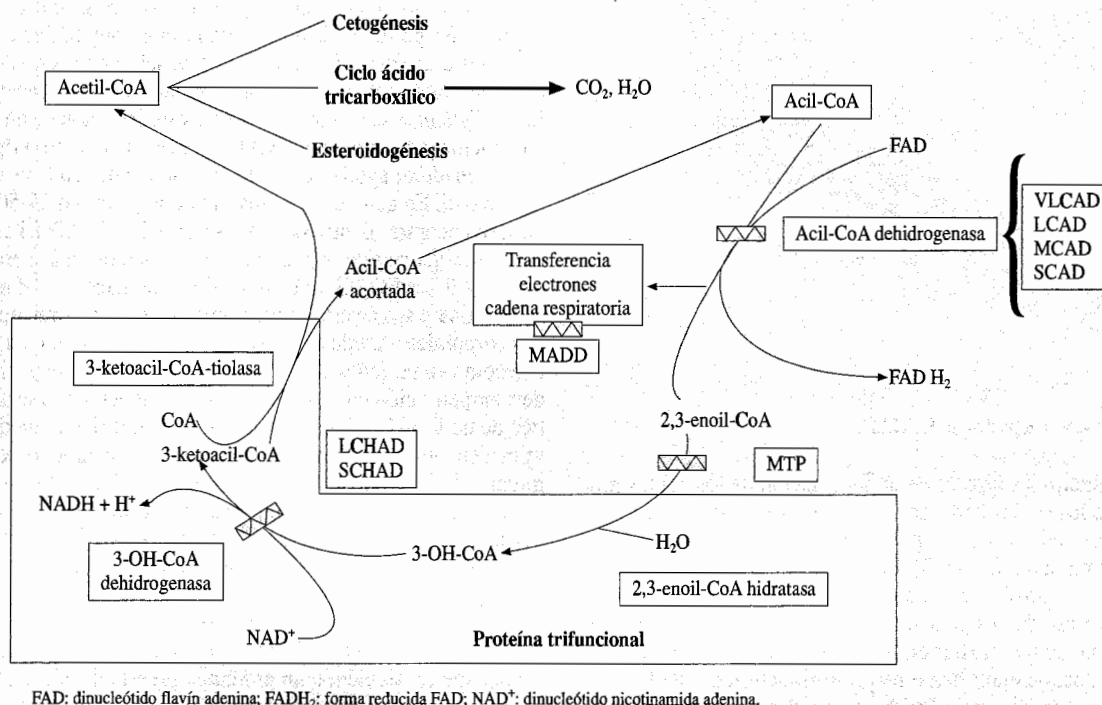
Existen 4 deshidrogenasas FAD específicas de diferente longitud de cadena de acil-CoA: deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) específica de acil-CoA de 14 a 24 átomos de carbono. Deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) específica de acil-CoA de 10 a 18 átomos de carbono. Deshidrogenasa de cadena media (MCAD) específica de acil-CoA de 4 a 12 átomos de carbono. Deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) específica de acil-CoA de 4 a 6 átomos de carbono.

La enoil-CoA hidratasa, la 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa y la 3-ketoacil-CoA tiolasa se encuentran englobadas en la conocida como proteína trifuncional (MTP), que está localizada en la membrana mitocondrial interna y está compuesta de 4 subunidades α con actividad LCHAD y enoil-CoA hidratasa y 4 subunidades β con actividad 3-ketoacil-CoA tiolasa, suponiendo los 3 últimos pasos de un ciclo de β -oxidación. Durante el primer paso de la β -oxidación hay un continuo flujo de electrones desde los ácidos grasos a la cadena respiratoria mitocondrial. Este flujo viene mediado por la flavoproteína transferidora de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa transferidora de electrones (ETF H2). En los peroxisomas la β -oxidación es similar a la mitocondrial, iniciándose también a partir de los acil-CoA, pero carecen de acilcarnitina transferasa por lo que llegan los ácidos grasos en forma libre. Cuando existe un bloqueo en la OAG se produce una ω -oxidación (oxidación del carbono más alejado del carboxílico) de los ácidos grasos en los microsomas, a través de la citocromo P450, con producción de ácidos dicarboxílicos. Estos ácidos dicarboxílicos pueden ser oxidados por la β -oxidación, dando lugar a ácidos grasos dicarboxílicos de cadena más corta. Los ácidos dicarboxílicos también se pueden producir y detectarse durante el ayuno, en la cetoacidosis diabética, uso de val-



AGCC: ácidos grasos de cadena corta; AGCM: ácidos grasos de cadena media; AGCL: ácidos grasos de cadena larga; TC: transportador de carnitina; AS: acil-CoA sintetasa; CPT1: carnitín palmitoil transferasa I; CPT2: carnitín palmitoil transferasa II; CT: carnitín/acilcarnitina translocasa.

Figura 12.14.1. Ciclo de la carnitina.



FAD: dinucleótido flavín adenina; FADH₂: forma reducida FAD; NAD⁺: dinucleótido nicotinamida adenina.

Figura 12.14.2. Espiral de la β -oxidación y déficit enzimáticos (LCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena larga; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa; MCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena media; MTP: déficit proteína trifuncional; SCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; SCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; VLCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena muy larga).

proato, toma de MCT y puede representar una inmadurez enzimática transitoria en el neonato.

FISIOPATOLOGÍA

La beta-oxidación de los AG es de especial importancia en los primeros días de vida, cuando se produce el período de transición fetal donde se utiliza, como fuente principal de energía, la glucosa, al neonato en el cual las grasas representan su mayor fuente energética. El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía. Los AG son el combustible preferido del corazón (60-70% de la energía) después del nacimiento y son también una fuente importante de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio prolongado. En el hígado, la oxidación de los AG provee energía para la gluconeogénesis (formación de glucosa no a partir del glucógeno) y ureagénesis (formación de urea); de otra parte, los cuerpos cetónicos formados son conducidos a otros tejidos como combustible auxiliar. Así, el cerebro en períodos de ayuno prolongado usa como principal fuente de energía los cuerpos cetónicos formados a partir de la OAG en el hígado. Por este motivo, característicamente los desórdenes de OAG en períodos de descompensación metabólica presentan miopatía cardíaca o esquelética, así como afectación hepática.

En estos trastornos, debido al déficit de cualquiera de estas enzimas, no se produce acetyl-CoA, no se activa la gluconeogénesis, la ureagénesis, ni la formación de cuerpos cetónicos, con el consiguiente déficit energético, lo que puede provocar hipoglucemia sin formación de cuerpos cetónicos (hipocetósica), acidemia láctica e hiperamonemia. Asimismo, debido a la ω -oxidación alternativa de los AG, aparte de la producción de ácidos dicarboxílicos se produce un acúmulo intracelular de AG y de derivados de AG. Por este motivo, se puede observar depósito de grasa en hepatocitos, músculo y corazón. Por otra parte, se producen unos compuestos conocidos como acilcarnitinas que, en el caso de las de cadena larga, pueden tener efecto tóxico y producir arritmias cardíacas. La afectación neurológica puede venir mediada, de una parte, por los efectos de la hipoglucemia y, por otra, de los efectos tóxicos del acúmulo de AG o sus metabolitos. Por último, se puede añadir un déficit de AG esenciales (series omega 3 y 6).

CLÍNICA GENERAL

La clínica dependerá del déficit enzimático, variando el grado de severidad entre los pacientes, aun con el mismo genotipo. Se suelen manifestar ante situaciones de *ayuno o estrés metabólico* (ejercicio prolongado, infecciones, fiebre, exposición al frío), desde los primeros meses de vida (forma precoz), hasta pacientes con varios años de edad (forma tardía), aunque la mayoría de los pacientes inician la sintomatología entre los 8 y 18 meses de edad. Su inicio generalmente ocurre tras un cuadro infeccioso que se acompaña de una disminución de la ingesta oral. Algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el niño no ha sufrido episodios de ayuno o estrés metabólico. Unos pacientes pueden presentar crisis repetidas, mientras que en otros, tras la primera pueden quedar asintomáticos. No obstante, en períodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos.

En general, se sospechan estos trastornos ante *sintomatologías cardíaca, hepática, muscular o neurológica, aislada o combinada, unido a hipoglucemia hipocetósica* (aunque en los errores de cadena corta y en ocasiones en los de cadena media, puede existir cetonuria, por lo que el hallazgo de cetonuria, no debe descartar los EOAG) (Cuadro 12.14.1): *sintomatología muscular*: se han descrito miopatía esquelética con hipotonía, dolor muscular generalizado, debilidad muscular con aumento de CPK y rabdomiólisis con mioglobinuria (es la causa más frecuente de mioglobinuria hereditaria). En ocasiones puede existir fallo renal secundario a la mioglobinuria. *Sintomatología cardíaca*: cardiomiopatía dilatada o hipertrofica incluso con derrame pericárdico o arritmias cardíacas. *Sintomatología hepática*: hepatopatía transitoria o fulminante, síndrome de Reye-like, hepatomegalia (por esteatosis hepática) (Fig. 12.14.3), colestasis y encefalopatía hepática. *Sintomatología neurológica*: polineuropatía periférica, somnolencia, letargia, coma, convulsiones por hipoglucemia. Algunos pacientes pueden quedar con secuelas neurológicas si sufren crisis metabólicas como retraso motor, hipotonía, ausencia o disminución de reflejos tendinosos, espasticidad, retraso mental, epilepsia, neuropatía periférica, retraso en el lenguaje, déficit de atención, trastornos de conducta, afasia, parálisis cerebral o debilidad muscular. Las posibles secuelas serán menores en los pacientes diagnosticados más precozmente y a los que se ha instaurado un tratamiento correcto y más rápido. Aproximadamente un 5% de los casos de *muerte súbita* en la

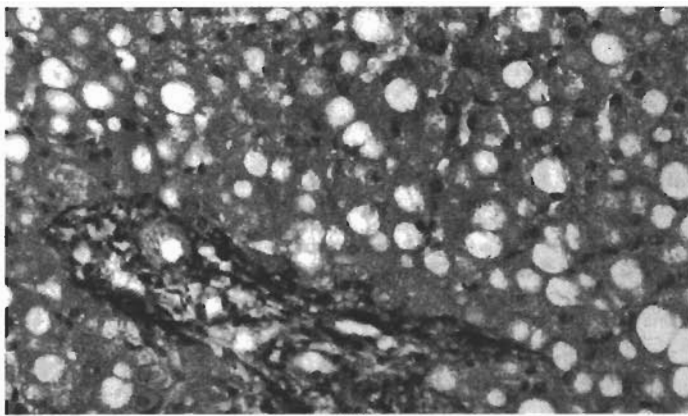


Figura 12.14.3. Esteatosis hepática en LCHAD.

infancia son secundarios a errores de la β -oxidación de los ácidos grasos, la mayoría de los cuales han sido diagnosticados *post mortem*.

Otros síntomas acompañantes: poca ganancia ponderal, anorexia o retinopatía pigmentaria (en LCHAD). Incluso pueden presentarse semejando el cuadro de *vómitos cíclicos*, por lo que los niños afectados de este síndrome deben ser estudiados para descartar estas entidades. En el período neonatal se puede manifestar en forma de letargia, hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica o respiratoria, aumento de lactato, taquipnea, hipotonía persistente, vómitos, coma, deshidratación, disfunción hepática o muerte súbita.

En madres heterocigotas embarazadas con fetos afectados de deficiencia de LCHAD (principalmente la mutación G 1528C) se han descrito hasta en el 79% de los casos un espectro de situaciones clínicas que van desde preeclampsia, *hígado graso agudo* y *síndrome HELLP* (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas), pudiendo tener una patogénesis común. El feto tiene muchas más probabilidades de prematuridad, asfixia, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. El cuadro no se produce si el feto es heterocigoto.

Formas clínicas

Los EOAG más frecuentes son el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), el déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y el déficit de carnitín palmitoiltransferasa II (CPT II) tipo adulto, que es la causa principal de mioglobinuria familiar. En el Cuadro 12.14.2 se especifican de forma esquemática los distintos errores, su localización cromosómica y su sintomatología.

DIAGNÓSTICO

Se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica para su detección, como se adelantó en el Cuadro 12.14.1. Si la sospecha diagnóstica ocurre durante un episodio de descompensación metabólica, la *hipoglucemia hipocetósica* es el signo guía que se debe buscar. Dependiendo del EOAG suelen estar elevadas las transaminasas, el amonio y la CPK, con presencia de acidosis metabólica.

El diagnóstico se basa en las siguientes determinaciones: análisis en orina de ácidos orgánicos y acilglicinas. Análisis en sangre de carnitina (total y libre) y acilcarnitinas. Análisis en sangre de ácidos grasos libres y 3-hidroxi-ácidos. Test de provocación. Estudios *in vitro* de la β -oxidación en linfocitos o fibroblastos o determinación de acilcarnitinas en cultivos de fibroblastos. Estudio enzimático en fibroblastos, linfocitos o tejidos. Estudio genético.

En los períodos intercrisis la mayoría de los marcadores de los EOAG no se detectan. Por este motivo, si se sospecha esta patología, en los casos de descompensación metabólica se realizarán lo más pronto posible (se pueden guardar muestras en congelador para enviar posteriormente a uno de referencia) las siguientes determinaciones:

1. *En plasma:* electrolitos, gases, piruvato, lactato, glucosa, amonio, transaminasas, CPK, carnitina total y libre, acilcarnitinas, ácidos grasos libres, 3-OH ácidos grasos.

2. *En orina* (guardar en congelador): cetonas, ácidos orgánicos, acilglicinas. En períodos de descompensación metabólica es característica la *aciduria dicarboxílica hipocetósica*, salvo en los trastornos del ciclo de la carnitina y el defecto de transporte de ácidos grasos de cadena larga. Las *acilglicinas* se forman por la transesterificación de un éster acil-CoA con glicina y determinados EOAG presentan un patrón típico. Los niveles de *carnitina* ayudan en el diagnóstico, tanto en fase aguda como en estabilidad. En general están disminuidos (entre un 25-50%), aunque se pueden encontrar dentro de rangos normales. En CPT I están elevados.

Las *acilcarnitinas* son específicas en determinados errores, ya que la mayoría de los EOAG están asociados a alteraciones del metabolismo de la carnitina y sus ésteres (acilcarnitinas) se encuentran elevados en fluidos corporales y tejidos, tanto en períodos de descompensación metabólica como en períodos estables. Por este motivo, si el paciente no está en descompensación cuando nos consulta y tenemos la sospecha diagnóstica de un EOAG, el diagnóstico se ha simplificado mediante su determinación, aunque pueden estar normales. Actualmente se pueden determinar simultáneamente los *ácidos grasos libres* y los *3-hidroxi ácidos grasos* en plasma (valores normales $< 1 \mu\text{mol/L}$) que están elevados en períodos agudos (en mayor proporción), estables y en tratamiento dietético, lo que supone un relevante marcador tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

En el caso de que no se pueda llegar a un diagnóstico con lo anterior, cabe recurrir a *pruebas de provocación*. Deben ser realizadas por personal experto, siguiendo un protocolo preestablecido y con una monitorización muy cuidadosa para evitar los riesgos metabólicos. Sólo se deben practicar con el paciente en buen estado de salud y nutricional. En la actualidad, prácticamente no se realizan debido a la determinación de metabolitos específicos, a los estudios enzimáticos y en cultivos, así como a los genéticos. Las pruebas usadas son: *de ayuno* (valoración de los cuerpos cetónicos a partir de la lipólisis endógena); *sobrecarga de LCT* (aceite de girasol) (da información total de la oxidación hepática de los ácidos grasos de cadena larga desde la captación celular hasta la formación de cuerpos cetónicos), *test de sobrecarga de MCT* (en MCAD se acumulan ácidos grasos de cadena media y no se produce cetogénesis), *sobrecarga de ácido fenilpropiónico* (en niños normales el fenilpropiónico es completamente oxidado, mientras que los pacientes con MCAD excretan de un 5 a un 70% de la dosis ingerida en forma de fenilpropionilglicina) y el de *sobrecarga de carnitina* (los defectos que cursan con formación de acilcarnitinas pueden ser identificados con la medición de estos ésteres de carnitina).

Otras determinaciones de gran ayuda para el diagnóstico son los *estudios in vitro de la β -oxidación en linfocitos o fibroblastos* y la determinación de *acilcarnitinas en cultivos de fibroblastos de piel o células sanguíneas periféricas*, ya que la concentración de acilcarnitinas puede encontrarse a niveles bajos en períodos de estabilización metabólica.

El diagnóstico se confirmará por la *determinación enzimática en fibroblastos, linfocitos o tejidos* y, si es posible, se completará con el estudio genético. La Figura 12.14.4 muestra un *algoritmo de la actitud diagnóstica* ante estas enfermedades.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas actuales son *dietéticas y farmacológicas*. Una vez diagnosticado el paciente, es fundamental proveerle de suficiente glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo, siendo primordial en el período neonatal y en las descompensaciones metabólicas. En un futuro cabe la posibilidad de una terapia génica. Dentro de este apartado será también importante considerar las medidas domiciliarias para prevenir y disminuir el número de descompensaciones, así como el tratamiento de urgencia hospitalario.

Tratamiento dietético

La base del tratamiento dietético consistirá en *prevenir los períodos de ayuno* y en *restringir el aporte graso* con un incremento de los *carbohidratos*.

Para prevenir los *períodos de ayuno*, se deben usar HC de absorción lenta para mantener niveles en sangre de normoglucemia: para ello se

Cuadro 12.14.2. Manifestaciones clínicas y localización cromosómica

Trastorno	Año descripción	Mckusick OMIM	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros	Cromosoma
FATP1	1998	600691	+	-	-	-	+++		19p13.1
LACS	1990	152425							4q34-q35
CT	1975	603377 212140	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Fibroel. endoc.	5q33.1
CPT1A hepática	1981	600528 255120	+	-	-	+	+++	Muerte súbita Tubulop. renal	11q22-q23
CPT1B muscular	1996	601987				+++			22qter
CACT	1992	212138	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Arritmia	3p21.31
CPT2 severa	1988	255110	+	-	+++	+	+	Quistes renales	1p32
CPT2 adulto	1973	600650	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria	1p32
SCAD	1984	201470	+	+	+	+++	+	Muerte súbita	12q22-qter
MCAD	1982	201450	+++	+	-	-	+	Muerte súbita	1p31
VLCAD	1993	201475	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Mioglobinuria	17p11.2-p11.13105
SCHAD muscular	1991	601609	+	+	+	+	-		4q22q26
SCHAD hepática	1996	601609	+	+	-	+	+	Muerte súbita	4q22q26
SCHAD fibrobl.	2001	601609							4q22-q26
LCHAD	1988	600890	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Retinopatía Polineur. perif.	2p23
MTP	1992	143450	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Mioglobinuria Polineur. perif.	2p23
MAD ETFQO	1985	231675	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malform. cong.	4q32qter
MAD α -ETF	1985	231680	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malform. cong.	15q23q25
MAD β -ETF	1990	130410	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malform. cong.	19q13.3
MAD RIBOF	1982		+	-	-	+	-		
DECRI	1990	222745	-	-	-	+++	-		8q21.3
MCKAT	1997	602199	+	+	+	+++	+	Muerte súbita Mioglobinuria	
HMGCS2	1997	142940 600234	+++	-	-	-	+		5p14-p13 1p13-p12
HMGCL	1976	246450	+++	-	+	+	+		1pter-p33
OXCT	1972	245050	-	+	(+)	(+)	-	Muerte súbita Coma/letargia Taquipnea	5p13

FATP1: déficit transporte ácidos grasos cadena larga; LACS: déficit de acil-CoA sintetasa de ácidos grasos de cadena larga; CT: déficit transporte carnitina; CPT1: déficit carnitín palmitoil transferasa I; CACT: déficit carnitina/acilcarnitina translocasa; CPT2: déficit carnitín palmitoil transferasa II; SCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; MCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena media; VLCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena muy larga; SCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; LCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena larga; MTP: déficit proteína trifuncional; MAD ETFQO: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa tipo IIC; MAD α -ETF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa tipo IIA; MAD β -ETF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa tipo IIB; MAD RIBOF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa con respuesta a riboflavina; DECRI: déficit 2,4 dienoil-reductasa; MCKAT: déficit 3-ketoacil-coenzima A tiolasa cadena media; HMGCS2: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintetasa; HMGCL: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liasa; OXCT: déficit de succinil-CoA 3-oxoacil-CoA transferasa.

aconsejan comidas frecuentes durante el día, que aseguren un aporte constante de glucosa. El tiempo óptimo entre comidas no está bien establecido y puede variar de forma individual, dependiendo de la edad, del peso, del crecimiento y del déficit enzimático. Para niños menores de 1 año de edad, las comidas deben ser cada 3-4 horas. Para niños mayores de esta edad, las comidas pueden ser cada 4-5 horas y nunca superior a 8 horas de ayuno. Es necesario realizar una comida a medianoche. Se puede usar almidón de maíz crudo (maicena) a partir de los 8 meses de edad. Se comienza con 1,0-1,5 g/kg y puede ser incrementada gradualmente hasta 1,75-2 g/kg a los 2 años de edad. En caso de no usarse

la maicena, se puede recurrir a la ingestión de otros hidratos de carbono. En casos graves, sobre todo con afectación cardíaca o dificultad para la alimentación, se debe plantear la nutrición enteral a débito continuo nocturno a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. No se omitirá nunca el desayuno.

El tratamiento dietético se completa con una restricción del aporte graso y un incremento de los carbohidratos. No existe consenso en el porcentaje de la restricción grasa y si es necesaria en todas las variantes. En general, debe ser del 30% o menos de la energía total y, de una forma esquemática, se basará en:

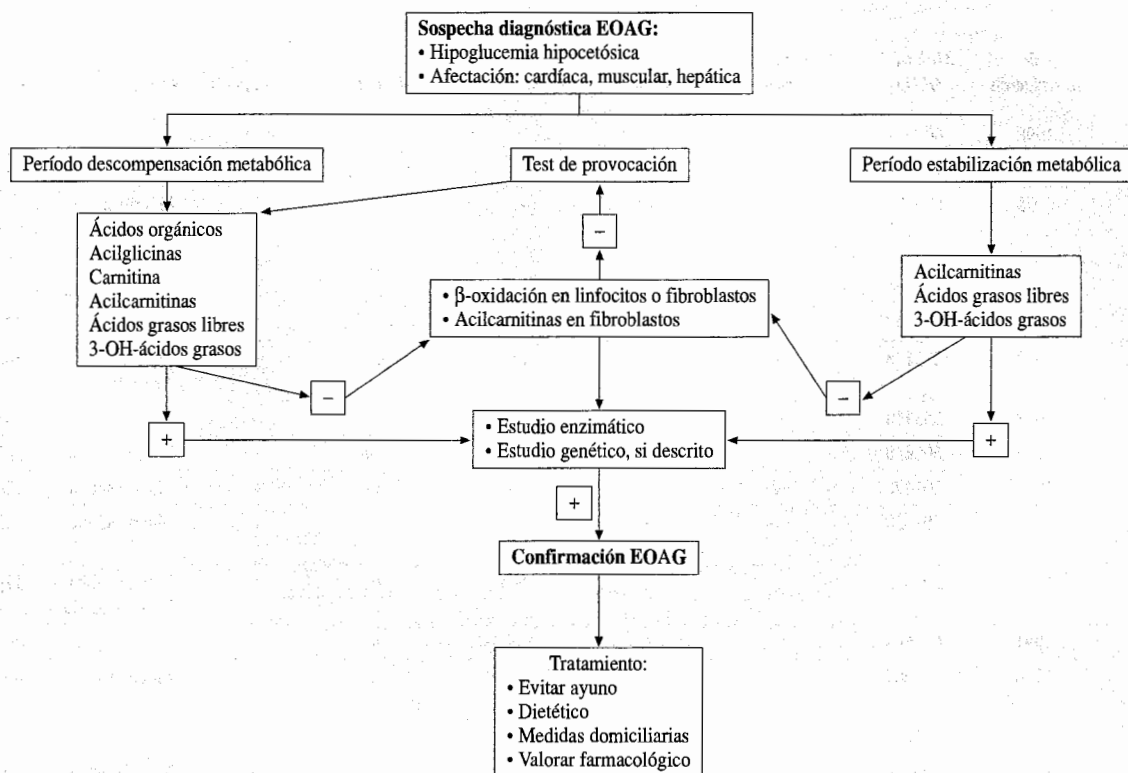


Figura 12.14.4. Algoritmo diagnóstico.

Déficit de cadena larga. Restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT): hasta el 10% de la energía total. Restricciones inferiores a esta cifra comportan un alto riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales. Cifras superiores aumentan sus metabolitos, potencialmente tóxicos.

Suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT): al 10-20% de la energía total, ya que suprime la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, previniendo la acumulación de metabolitos tóxicos. De otra parte, no requieren del sistema de la carnitina para entrar en la mitocondria. La cantidad mínima a administrar es del 10% de las calorías, ya que cantidades inferiores no logran disminuir significativamente los metabolitos anómalos. Esta suplementación se puede realizar: de forma pura: en el primer año de vida, 2-3 g/kg/día; en los mayores de 1 año, 1-1,25 g/kg/día. Mediante preparados comerciales completos, debiéndose suplementar con aceites vegetales como el de soja. Modulares, que son preparados prácticamente exentos de grasa, a los que hay que añadir las grasas (MCT y LCT).

Aporte de los ácidos grasos esenciales: linoleico (C18:2n-6) y linolénico (C18:3n-3) deben ser, respectivamente, 3-4% y 0, 5-1% del total calórico, con una relación 5/1-10/1, para evitar el riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales. Se sugiere el aceite de soja debido a su elevada cantidad de ácido linoleico y suficiente de α -linolénico (para no incrementar demasiado el aporte de otros ácidos grasos de cadena larga no esenciales) y una proporción de linoleico/linolénico adecuada.

Total MCT + LCT: debe corresponder al 20-30% de la energía total.

Control: mediante análisis periódicos de sangre, de los niveles en plasma de ácidos grasos esenciales y de vitaminas liposolubles.

Déficit de cadena media y corta. Con respecto a los de cadenas media y corta existe también controversia en cuanto al grado de restricción cuantitativa y, si es necesario, en las variantes más moderadas, como MCAD. El MCT está contraindicado en los trastornos de cadena media, pudiéndose usar dietas modulares sin MCT, teniendo mucho cuidado de no ingerir ácidos grasos de cadena media en la dieta habitual.

Tratamiento farmacológico

De forma individual y dependiendo del déficit enzimático, el tratamiento dietético se acompañará de tratamiento farmacológico:

- **Carnitina.** Indispensable en el trastorno primario de captación de carnitina a dosis elevadas (200-400 mg/kg/peso). Puede ser contraproducente en los trastornos de paso de membrana (formas dependientes de CPT y translocasa). En los pacientes con MCAD se puede usar durante la fase aguda de la enfermedad o en las descompensaciones. Su uso sistemático en el resto de las entidades es controvertido, aconsejándose su administración según sus niveles plasmáticos, así como los de acilcarnitinas. Si se demuestran niveles bajos de carnitina se debe iniciar la terapéutica con dosis bajas de 20-50 mg/kg/día.
- **Riboflavina.** En pacientes con MAD a dosis de 50-200 mg/día.
- **Preoperatorio.** Si el paciente requiere período de ayuno por cualquier intervención quirúrgica, incluidas extracciones dentales, se recomienda la administración intravenosa de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención, sugiriéndose además acompañarse de la administración intravenosa de L-carnitina (30 mg/kg/día).
- **Carbamilglutamato.** En caso de hiperamonemia a dosis de 250 mg/kg/día.
- **Polivitamínico.** Se debe suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) por el riesgo de déficit, tras el tratamiento dietético.
- **Creatina.** Se ha sugerido a dosis de 4 g/día en pacientes con LCHAD y frecuentes descompensaciones metabólicas con sintomatología muscular y que no responden a los cambios dietéticos, obteniéndose buenos resultados.
- **Otras medidas.** Evitar el ácido píválico, valproico, salicilatos y acetaminofeno por consumir carnitina y la adrenalina por su efecto lipolítico. En pacientes con trastornos graves o con descompensaciones frecuentes valorar la colocación de una vía central (port-a-cath), para poseer una vía fácil de acceso en caso de emergencia.

Medidas domiciliarias

Ante enfermedades intercurrentes o situaciones que pudieran ocasionar ayuno, como vómitos, fiebre o rechazo de la alimentación, se usan soluciones glucosadas orales o polímeros de glucosa, aumentando en cantidad y frecuencia la ingesta de HC como frutas, mermeladas, pastas, arroz, pan, maicena o gofio.

Tratamiento hospitalario

En caso de intolerancia a sólidos y líquidos debe acudir al hospital para administrarle infusión de glucosa intravenosa (8-10 mg/kg/min), ya que retrasos en el tratamiento de urgencia pueden provocar muerte súbita o daño cerebral permanente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gillingham MB, Connor WE, Matern D et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003; 79: 114-23.
- Jones PM, Butt Y, Bennett MJ. Accumulation of 3-hydroxy-fatty acids in the culture medium of long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) and mitochondrial trifunctional protein-deficient skin fibroblasts: implications for medium chain triglyceride dietary treatment of LCHAD deficiency. *Pediatr Res* 2003; 53: 783-7.
- Jones PM, Butt YM, Bennett MJ. Effects of odd-numbered medium-chain fatty acids on the accumulation of long-chain 3-hydroxy-fatty acids in long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficient skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 96-9.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 524-34.
- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas. Madrid: Ergon, 2001. p. 275-94.
- Pons R, Cavadini P, Baratta S et al. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 98-105.
- Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 477-502.
- Roe ChR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Scriver C, Beaudet AL, Sly W. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8a ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 2297-326.
- Roe ChR, Sweetman L, Roe DS et al. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J Clin Invest* 2002; 110: 259-69.
- Roe ChR, Wiltse HE, Sweetman L et al. Death caused by perioperative fasting and sedation in a child with unrecognized very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2000; 136: 397-9.
- Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. EIM de las grasas. En: Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon, 2004. p. 55-62.
- Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 37-58.
- Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1800-3.
- Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases. 3ª ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 141-50.
- Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 601-9.

12.15 Mucopolipidosis

L. García-Marcos, E.M. Strehle, E. Borrajo

Las mucopolipidosis son enfermedades metabólicas debidas a alteraciones del almacenamiento lisosomal. Se caracterizan por la acumulación masiva de sustancias no degradadas debido al déficit enzimático de los lisosomas de las células de los tejidos afectados. Casi todas ellas pueden diagnosticarse por la demostración de una actividad enzimática disminuida en los leucocitos sanguíneos o en cultivos de fibroblastos, por el análisis de la mutación característica o por la excreción urinaria de grandes cantidades de los metabolitos acumulados. Todas ellas pueden diagnosticarse prenatalmente, bien determinando la actividad enzimática en células de las vellosidades coriónicas, o en los amniocitos, bien midiendo la concentración de productos acumulados en el líquido amniótico. Las mucopolipidosis se pueden distinguir de las mucopolisacaridosis porque no hay un exceso de excreción urinaria de mucopolisacáridos. Existen cuatro enfermedades dentro del grupo de las mucopolipidosis: sialidosis (mucopolipidosis I), enfermedad de las células I (mucopolipidosis II), polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolipidosis III) y mucopolipidosis IV. No existe tratamiento curativo, siendo la ortopedia la única intervención posible en algunos casos. La herencia es AR (Cuadro 12.15.1).

MUCOLIPIDOSIS I (SIALIDOSIS)

Es debida al déficit de sialidasa (alfa-neuraminidasa). Esta enzima extrae las moléculas de ácido siálico terminal de los oligosacáridos y glicoproteínas. La ausencia de esta enzima provoca que estos compuestos se acumulen en diversos tejidos corporales, excretándose en grandes cantidades en la orina, donde pueden identificarse por medio de la cromatografía en capa fina. El gen humano de la sialidasa (NEU1) se localiza dentro del locus del complejo mayor de histocompatibilidad (6p21.3). Hasta el momento ya se han descrito más de 34 mutaciones del gen de la sialidasa. La heterogeneidad de estas mutaciones se refleja en la varie-

dad de los fenotipos clínicos. Su incidencia se cifra en alrededor de 1:4.222.000.

Se subdivide en dos variantes clínicas fundamentales que tienen diferentes edades de comienzo y gravedad. La *sialidosis tipo I*, o *tipo no dismórfico*, es una forma relativamente leve y de comienzo tardío. Habitualmente se presenta en la segunda década de la vida con alteraciones de la visión, mioclonías generalizadas, ataxia y epilepsia. Una de las características más típicas de esta forma es la aparición de una mancha roja cereza en el ojo. La *sialidosis tipo II*, o *tipo dismórfico*, es la forma de comienzo precoz y se asocia al fenotipo Hurler, con disostosis múltiple, estatura corta, retraso psicomotor y hepatoesplenomegalia. Esta forma de sialidosis puede subdividirse en tres subgrupos de mayor a menor gravedad: congénita, infantil y juvenil. La forma congénita cursa con manifestaciones prenatales y se asocia a ascitis e *hydrops* fetal. La forma juvenil, la más benigna de las tres, aparece en la infancia tardía y tiene un fenotipo relativamente leve. En algunos textos el término mucopolipidosis I se usa como sinónimo de sialidosis tipo II.

MUCOLIPIDOSIS II (ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS I)

La enfermedad de células I está causada por el déficit de UDP-N-acetilglucosamino-1-fosfotransferasa, que fosforila los residuos de manosa de las enzimas glicosiladas. La fosfomanosa constituye una señal para la activación de las enzimas lisosomiales: en su ausencia los lisosomas se ven faltos de ellas ya que se excretan a los compartimentos extracelulares. Esto provoca la acumulación de glicoproteínas y glicolípidos en cuerpos de inclusión intracelulares. Este déficit enzimático puede causar tanto el fenotipo de la enfermedad de células I como la polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolipidosis III). Existen distintas mutaciones en el gen que codifica la fosfotransferasa, que se encuentra en 4q21-23, lo que podría justificar la heterogeneidad fenotípica. Sin embargo, la base molecular para esta heterogeneidad fenotípica es desconocida. La incidencia del déficit de fosfotransferasa es de 1:325.000; esto hace referencia a la suma de la mucopolipidosis II y de la III.

Clínica. Se caracteriza por displasias esqueléticas múltiples, retraso psicomotor y organomegalia. Las alteraciones pueden estar presentes ya en el nacimiento o en los primeros meses de la vida, e incluyen retraso en el desarrollo, talla corta, rasgos faciales toscos con encías hiperplá-

Cuadro 12.15.1. Principales características de las mucopolisidosis

<i>Sinonimia</i>	<i>Afectación molecular</i>	<i>Gen mutante</i>	<i>Características</i>
I Sialidosis	Sialidasa (alfa-neuraminidasa)	NEU1 (6p21.3)	– Tipo precoz: dismórfico tipo Hurler – Tipo tardío: mancha rojo cereza
II Enfermedad células I	N-acetilglucosamino-1-fosfotransferasa (subunidades alfa y beta)	GNPTA 4q21-23	– Tipo precoz: desmineralización difusa – Tipo tardío: disostosis múltiple
III Polidistrofia pseudo-Hurler	N-acetilglucosamino-1-fosfotransferasa (subunidades alfa y beta)	GNPTA 4q21-23	– Limitación de la movilidad articular – Grupos de complementación celular A y B a nivel enzimático (sin traducción fenotípica)
	N-acetilglucosamino-1-fosfotransferasa (subunidad gamma)	GNPTAG (16p)	– Limitación a la movilidad articular – Grupo de complementación celular C a nivel enzimático (sin traducción fenotípica)
IV Sialolipidosis	Mucopolipina 1	MCOLN1 (19p13.2-13.3)	– Detención del desarrollo psicomotor a los 12-15 meses – Aclorhidria

sicas y disostosis múltiple. Otros signos clínicos posibles son: luxación congénita de caderas, hernia inguinal, limitación del movimiento de los hombros, hipotonía generalizada y piel gruesa. La hepatoesplenomegalia se presenta en algunos casos. En los pacientes mayores los rasgos predominantes son la deformidad esquelética, la progresiva falta de medro y el retraso en el desarrollo. El grado de retraso mental varía considerablemente. Las alteraciones óseas, que son un rasgo constante en la enfermedad de las células I, determinan dos fenotipos extremos, que son el del RN y el del niño mayorcito. El fenotipo precoz se caracteriza por una desmineralización ósea difusa y trabeculación irregular sin que exista diferencia entre las zonas cortical y medular. Existen áreas de destrucción ósea en las metáfisis. Las alteraciones óseas en esta enfermedad recuerdan a las del raquitismo e hiperparatiroidismo. El fenotipo tardío se presenta con disostosis múltiple.

Diagnóstico. Se confirma por la elevación sérica de diversas enzimas lisosomiales, la excreción urinaria normal de mucopolisacáridos y la deficiente actividad, en los cultivos de fibroblastos, de algunas enzimas tales como la beta-galactosidasa, arilsulfatasa A, hexosaminidasa y alfa-L-iduronidasa.

MUCOLIPIDOSIS III (POLIDISTROFIA PSEUDO-HURLER)

La polidistrofia pseudo-Hurler está causada, como ya se ha dicho, por el déficit de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, deficiencia compartida con la enfermedad de células I. La gran diferencia entre ambas enfermedades parece deberse a que la actividad de la enzima es ostensiblemente mayor en la polidistrofia pseudo-Hurler, lo que explicaría la clínica más benigna. La polidistrofia pseudo-Hurler es también genéticamente heterogénea. Se puede dividir en tres grupos de complementación celular distintos: A, B y C. El grupo A, que es el clásico y el más frecuente, se caracteriza por una disminución de la fosfotransferasa cuando ésta se mide por medio de sustratos artificiales y naturales. El grupo C tiene una actividad deficiente con los sustratos naturales pero una actividad normal cuando se mide con sustratos artificiales. En el grupo B, el más raro, las propiedades de la fosfotransferasa son similares a las del grupo A.

Clínica. Presenta deformidades esqueléticas y limitación a la movilidad de las articulaciones que aparecen lentamente a partir de los tres años, y que terminan siendo incapacitantes. La mayoría de los pacientes acaban sufriendo un síndrome del túnel carpiano. Casi la mitad tiene algún tipo de alteración del aprendizaje y retraso mental. Las niñas suelen padecer una enfermedad más leve que los niños. Se han descrito casos de supervivencia en la edad adulta. Los hallazgos radiológicos típicos incluyen deformidad de las caderas e hipoplasia de las vértebras lumbares. Pueden encontrarse alteraciones oftalmológicas, como opacidad de la córnea o la retinopatía. La tosquedad de los rasgos suele ser ligera o inexistente.

MUCOLIPIDOSIS IV (SIALOLIPIDOSIS)

El primer enfermo se refirió en 1974. La mayoría de los casos se han descrito en judíos ashkenazi (80%). El defecto parece estar en el proceso de endocitosis de los componentes de las membranas celulares por parte de los lisosomas. Aunque también se desconoce la base molecular de este trastorno, se ha conseguido determinar por análisis de ligamiento que el gen responsable (MCOLN1) se encuentra en 19p13.2-13.3. Este gen codifica una proteína que se conoce como mucopolipina 1, cuya función podría ser la de un canal para cationes como Na⁺, K⁺ y Ca²⁺, dependiente del pH. Casi todos los pacientes diagnosticados de mucopolipidosis IV tienen mutaciones de este gen.

Sintomatología. La mayoría de los pacientes se diagnostican a los 2 ó 3 años, cuando muestran un profundo déficit psicomotor y anomalías oftálmicas que incluyen opacidad corneal, degeneración retiniana y estrabismo. El nivel de desarrollo motor y mental de la mayoría de los enfermos no supera el de los 12-15 meses. A pesar de estas manifestaciones tan precoces, los niños afectados no muestran un posterior deterioro de su cuadro clínico, al menos durante las dos o tres primeras décadas de la vida. La esperanza de vida y el pronóstico más allá de la tercera década es desconocido. Los estudios de resonancia magnética indican la existencia de hipoplasia del cuerpo calloso y de otras anomalías neurodegenerativas. El acúmulo lisosomal en las células parietales del estómago provoca aclorhidria, que cursa con una elevación de la secreción de gastrina. Por esta misma causa, la anemia ferropénica es casi constante en todos los pacientes. Existe una considerable heterogeneidad clínica y hay algunos pacientes con manifestaciones relativamente leves y de comienzo tardío.

Diagnóstico. Al margen del estudio genético y al no existir un déficit enzimático reconocido, el diagnóstico ha de hacerse por microscopía electrónica de los fibroblastos cutáneos que muestran estructuras compatibles con fosfatidilcolina y gangliósidos lisosomiales, que son los productos que se acumulan preferentemente en esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aynaci FM, Çakir E, Aynaci O. A case of I-cell disease (mucopolipidosis II) presenting with craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 707-11.
- Bach, G. Mucopolipidosis Type IV. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 197-203.
- Raychowdhury MK, González-Perret S, Montalbetti N et al. Molecular pathophysiology of mucopolipidosis type IV: pH dysregulation of the mucopolipin-1 cation channel. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 617-27.
- Saul RA, Proud V, Taylor HA et al. Prenatal mucopolipidosis type II (I-cell disease) can present as Pacman dysplasia. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 328-32.
- Seyranterpe V, Poupetova H, Froissart R et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat* 2003; 22: 343-52.

- Slaugenhaupt SA. The molecular basis of mucopolipidosis type IV. *Curr Mol Med* 2002; 2: 445-50.
- Street RA et al. A splicing mutation in the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase gene results in an adult onset form of mucopolipidosis III associated with sensory neuropathy and cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 2005;132: 369-75.
- Strehle EM. Sialic Storage Disease and Related Disorders. *Gen Test* 2003; 7: 113-21.
- Tomatsu S et al. Keratan sulphate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 187-202.
- Tytki-Szymanska A, Czartoryska B, Groener JEM et al. Clinical variability in Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler Polydystrophy). *Am J Med Genet* 2002; 108: 214-8.
- Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004; 144: S3-S14.
- www.lysosomallearning.com
- www.mppsociety.org
- www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM
- www.ninds.nih.gov/disorders/mucopolipidoses

12.16 Enfermedades peroxisomales

M. Sánchez-Solís, E. Borrajo

Los peroxisomas son orgánulos celulares llamados así porque contienen oxidasas capaces de producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y la enzima que lo descompone, la catalasa. Son organelas presentes en todas las células del organismo excepto los hematíes y se conocen hoy alrededor de 50 enzimas peroxisomales. Durante los últimos años se han ido describiendo las funciones de los peroxisomas que pueden resumirse en:

1) *β-oxidación de ácidos grasos*. En los peroxisomas se inicia el proceso de β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) –de más de 22 átomos de carbono– que, una vez suficientemente acortado, continuará en la mitocondria. Además de estos AGCML, la vía de β -oxidación es usada también por los ácidos di y tri-hidroxicolestánico, precursores de los ácidos biliares cólico y desoxicólico, que también en el peroxisoma se conjugarán con taurina o glicina y, posteriormente, serán eliminados con la bilis. Es, además, usada por el ácido pristánico, bien procedente de la dieta, bien del metabolismo del ácido fitánico. Otra función derivada de la β -oxidación peroxisomal es su participación en la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados como el ácido docosahexanoico (22:6 ω 3) a partir del ácido linolénico (18:3 ω 3).

2) *Síntesis de éter-fosfolípidos*. Estos compuestos comienzan su síntesis metabólica en los peroxisomas. Son lípidos en los que el radical en posición 1 del glicerol no tiene un ácido graso sino un alcohol. Estos alcoholes son colina, serina o etanolamina y forman con el glicerol enlaces del tipo 1-alqueni-éter, dando lugar a los llamados plasmalógenos. Los plasmalógenos son especialmente abundantes en las membranas del retículo sarcoplásmico y en la vaina de mielina. El factor activador de las plaquetas (PAF) es el más conocido de estos éterfosfolípidos.

3) *α-oxidación de ácidos grasos*. Los ácidos grasos con ramificación 3-metil no pueden ser β -oxidados directamente y precisan una α -oxidación previa. El más importante de estos ácidos grasos es el ácido fitánico.

4) *Síntesis de colesterol e isoprenoides*. El comienzo de la síntesis de isoprenoides a partir de acetil-CoA se realiza en el peroxisoma.

5) *Desintoxicación de glioxilato*. En el peroxisoma, la enzima alanin-glioxilato aminotransferasa transforma este compuesto a glicina. Su deficiencia es causa de la hiperoxaluria tipo I, enfermedad en la que el glioxilato no transformado en glicina se convierte en oxalato por la lactato deshidrogenasa e inmediatamente forma oxalato cálcico de efecto tóxico.

6) *Oxidación de ácido L-pipecólico*. La lisina puede ser transformada en ácido pipecólico, especialmente en el cerebro, a través de una ruta metabólica una de cuyas enzimas –pipecolato-oxidasa– es peroxisomal.

Biogénesis de los peroxisomas. Las proteínas constituyentes, tanto de la matriz como de la membrana de los peroxisomas (peroxinas), son codificadas por genes llamados PEX, de las que, en el ser humano, hay

descritas 26 diferentes. Las proteínas destinadas al peroxisoma se transcriben en ribosomas libres en el citosol y disponen de señales diana que les fijan a los peroxisomas y que se conocen como PTS (*peroxisomal targeting signals*). Se conocen dos tipos de esas PTS: PTS1 (que es un tri péptido C-terminal cuya secuencia más frecuente es Ser-Lys-Leu, aunque hay otros tripéptidos) y que utilizan la mayoría de las peroxinas, y PTS2 (secuencia de 9 a.a. cercana al N-terminal Arg o Lys-Leu o Val o Ile-cualquier a.a. repetido 5 veces-Gln o His-Leu). Las peroxinas se incorporan a peroxisomas preexistentes que crecen hasta un tamaño crítico en que se produce la fusión en dos peroxisomas. Este complejo proceso puede sistematizarse en 4 pasos: 1) reconocimiento de las señales PTS1 y PTS2 por sus receptores; 2) acoplamiento de la peroxina a la membrana del peroxisoma; 3) separación del receptor y transporte al interior del peroxisoma y 4) reciclado de los receptores (Fig. 12.16.1). No obstante, hay datos que permiten suponer que también existe una síntesis *de novo* de peroxisomas de membranas probablemente procedentes del retículo endoplásmico.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO RELACIONADOS CON LOS PEROXISOMAS

Incluyen actualmente 17 enfermedades que se clasifican en dos grupos:

Grupo I. Trastornos de la biogénesis del peroxisoma en el que se incluyen el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal (diferente de la adrenoleucodistrofia ligada a X), la enfermedad de Refsum infantil (diferente de la enfermedad de Refsum clásica) y condrodistrofia punctata rizomélica tipo I.

Grupo II. Trastornos con una única enzima peroxisomal deficiente. Comprenden:

1. ECM de la β -oxidación peroxisomal de ácidos grasos: la adrenoleucodistrofia ligada a X, el déficit de AGCML-CoA oxidasa o pseudo-adrenoleucodistrofia neonatal, el déficit de proteína bifuncional, el déficit de 3-ceto-acil-CoA tiolasa o pseudo-Zellweger y déficit de 2-metil-acil-CoA-racemasa.

2. ECM de la α -oxidación peroxisomal como la enfermedad de Refsum.

3. ECM de la síntesis de éterfosfolípidos como la condrodistrofia punctata rizomélica tipo II, condrodistrofia punctata rizomélica tipo III, hiperoxaluria tipo I, aciduria glutárica tipo 3, deficiencia de mevalonato-cinasa (si bien una reciente publicación demuestra la localización citosólica de esta enzima), acatalasemia y síndrome MULIBREY (*muscle, liver, brain, eye*).

De todas ellas merece la pena destacar el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia ligada a X y la enfermedad de Refsum, que son las más frecuentes.

TRASTORNOS DE LA BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA

Desde el punto de vista genético, estas enfermedades se caracterizan por diferentes mutaciones de múltiples loci de los genes PEX que afectan a las peroxinas con la secuencia PTS1 por lo que dichas peroxinas no serán incorporadas y no se formarán los peroxisomas; los genes más frecuentes implicados son PEX1, PEX6 y PEX12. Mutaciones en estos genes, de las

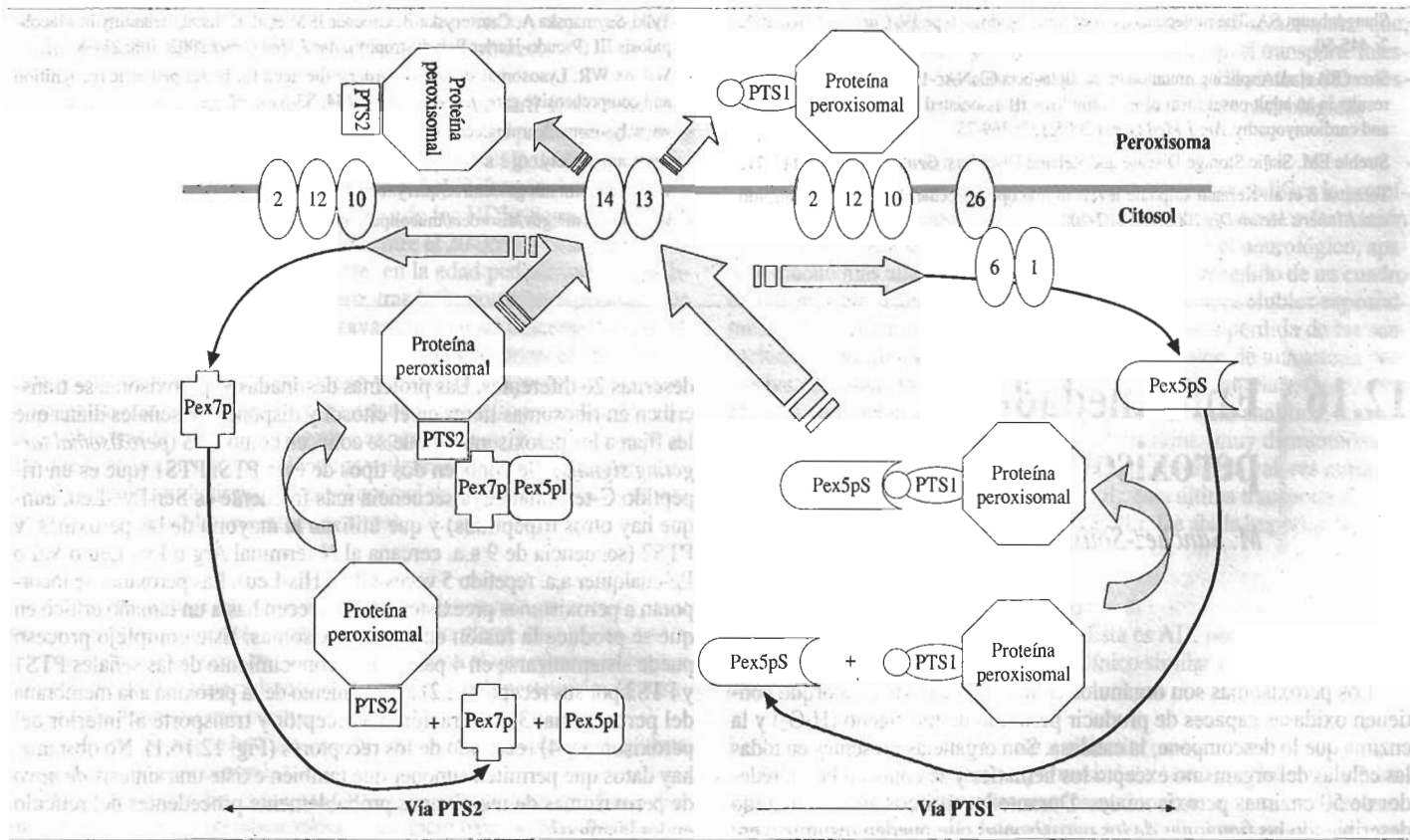


Figura 12.16.1. Biogénesis del peroxisoma.

Cuadro 12.16.1. Características fenotípicas del llamado espectro Zellweger

	Síndrome de Zellweger	Adrenoleucodistrofia neonatal	Enfermedad de Refsum infantil
Facies característica	++	+/-	+
Hepatopatía	+	+	+
Retinopatía	+	+	+
Hipoacusia profunda	+	+	+
Alt. migración neuronal	++	+	-
Convulsiones neonatales	+	+	-
Quistes renales	+	-	-
Condrodistrofia punteada	-	-	-
Supervivencia	< 1 año	Infancia	Hasta 2ª década

que hay más de 100, se han descrito tanto en el síndrome de Zellweger, como en la adrenoleucodistrofia neonatal y en la enfermedad de Refsum infantil. Las tres se heredan con carácter autonómico recesivo. En ellas no hay peroxisomas o hay estructuras incompletas de la membrana de los peroxisomas que se han denominado "peroxisomas fantasmas". Por estas coincidencias genéticas y semejanzas fenotípicas, hoy se considera que estas tres enfermedades son un continuo clínico y se han incluido en el llamado espectro Zellweger, de manera que la forma más grave sería el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil formas más leves (Cuadro 12.16.1).

Síndrome de Zellweger

También conocido como *síndrome cerebro-hepato-renal*, es el más característico y, además, el más grave. **Clínica.** Se manifiesta ya en el RN (Fig. 12.16.2) con: 1) facies característica: fontanela y suturas abiertas amplias, hipertelorismo, micrognatia, puente nasal deprimido, frente amplia, occipucio plano, hipoplasia de crestas supraorbitarias, epicantus, deformidades auriculares); 2) síndrome neurológico: hay un profundo

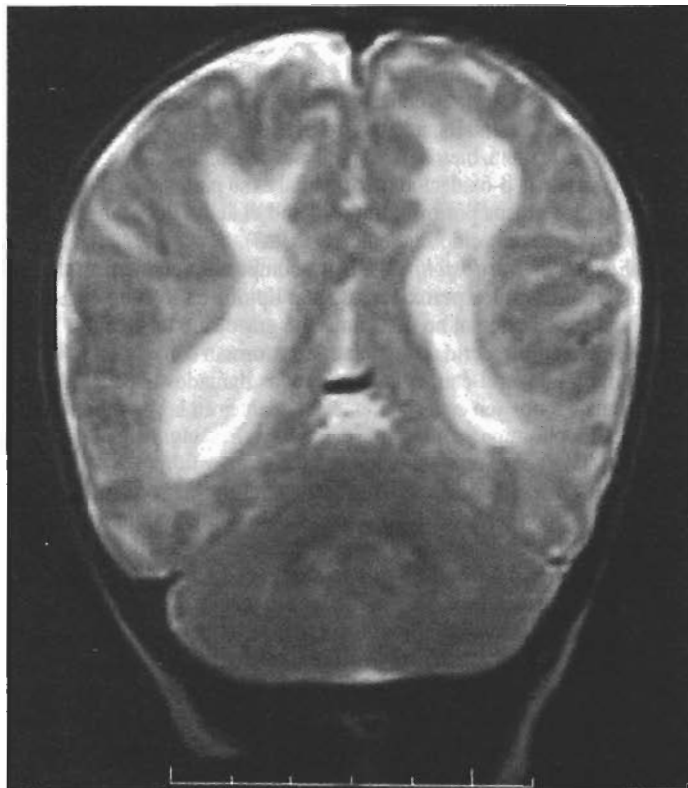


Figura 12.16.2. Enfermedad de Zellweger. RM. Imagen coronal en T2 que muestra hiperintensidad en la sustancia blanca.

trastorno de la migración neuronal y presentan hipotonía con hipo/arreflexia y convulsiones ya en el período neonatal y se desarrollan con un grave retraso psicomotor; 3) hepatomegalia con fibrosis/cirrosis hepática en el 78% de los pacientes; 4) quistes renales entre el 75-80% de los casos,

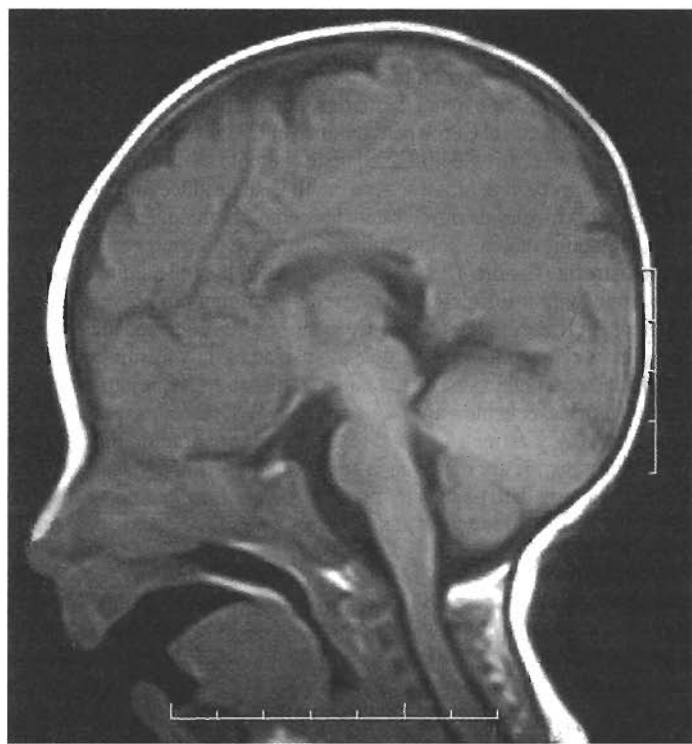


Figura 12.16.3. Enfermedad de Zellweger. RM. Imagen sagital en T1 que muestra paquigiria y anomalías en los surcos.

y 5) Otras alteraciones. Alteraciones como opacidades corneales, cataratas congénitas, manchas de Brushfield, degeneración pigmentaria retiniana o glaucoma; entre las manifestaciones óseas destacan las calcificaciones patelares y del acetábulo. Existe desmielinización y, de manera muy característica, profundas alteraciones en la migración neuronal, de la que resulta paquimicrogria, heterotopias y displasia de la oliva inferior (Fig. 12.16.3).

Bioquímica. Se caracteriza por la alteración de las funciones del peroxisoma; así pues, la alteración de la β -oxidación produce el aumento plasmático de los ácidos grasos de cadena muy larga y de los ácidos di y trihidroxicoletanoico; la alteración de la α -oxidación del ácido fitánico, el acúmulo de los ácidos fitánico y pristánico (si bien estos no son sintetizados en el organismo, por lo que podrían resultar normales hasta que sean incluidos en la dieta) y la alteración de la síntesis de éter-fosfolípidos produce disminución de plasmalógenos en eritrocitos. También puede demostrarse la disminución de ácido docosahexanoico en hematíes (Cuadro 12.16.2).

Diagnóstico. Además de lo indicado, la RM muestra hipomielinización/desmielinización, microgria (especialmente en regiones pericursura de Silvio), paquigria (especialmente en regiones perirrolándicas y occipitales) y quistes germinolíticos en los surcos caudolaterales, si bien se ha postulado que la hipo/desmielinización se desarrollan paulatinamente por lo que podrían estar ausentes en el RN, especialmente en las formas leves.

Tratamiento. La administración precoz de docosahexanoico muestra la normalización plasmática de los niveles de este ácido graso, aumento de plasmalógenos en los eritrocitos, disminución de los AGCML con mejoría en la mayor parte de los pacientes de la visión, función hepática, tono muscular y contacto social. Además, la mielinización (en RM) se normalizó o mejoró en 6/13 pacientes.

Condrodistrofia punctata rizomélica (CDPR)

Es un grupo genéticamente heterogéneo de displasias óseas caracterizado por talla corta que afecta especialmente a la parte proximal de las extremidades, con calcificación focal de las metáfisis óseas y periarticulares, contracturas congénitas, facies característica (micrognatia, orejas displásicas, raíz nasal ancha), cataratas y grave retraso mental. En la actualidad se distinguen 3 tipos de CDPR. La CDPR tipo I es consecuencia de mutaciones en el gen PEX7 cuyo locus se encuentra en el cromosoma 6 (6q21-q22.2) y codifica la síntesis de la peroxina Pex7p que actúa como receptor de las proteínas peroxisomales que utiliza la señal PTS2; así pues, su pérdida bloquea la vía que incorpora las peroxisomas proteínas que usan dicha señal, lo que determina que las mismas queden inestables o inactivas en el citoplasma, produciéndose un déficit enzimático tan amplio que se manifiesta como un déficit de la biogénesis del peroxisoma. Existe déficit de acil-dihidroxiacetonafofato sintetasa, fitanoil-CoA hidroxilasa y dihidroxiacetonafofato aciltransferasa y la 3-cetoacil-CoA tiolasa queda inactiva en el citoplasma. Las CDPR tipos II y III son consecuencia de déficit aislados de enzimas peroxisomales.

Clínica. La CDPR tipo I manifiesta el cuadro clínico completo de enanismo rizomélico, facies característica y retraso mental.

Diagnóstico. Desde el punto de vista radiológico, se confirma el acortamiento simétrico de ambos fémures y ambos húmeros, punteado periarticular y metafisario –siempre presente en menores de 18 meses pero que desaparece en mayores–, alteración e incluso ausencia de un claro núcleo de la cabeza femoral, hendiduras vertebrales en la mayoría de los pacientes mayores de 3 años y tórax en tonel con grave escoliosis hacia los 10 años de edad.

Diagnóstico diferencial. Debe establecerse con las formas tipos II y III de CDPR y otras enfermedades que cursan con condrodistrofia punctata como el síndrome warfarínico o la enfermedad de Conradi-Hunermann. El déficit enzimático determina una profunda alteración de la síntesis de éterfosfolípidos con disminución de los plasmalógenos en eritrocitos, así como de la α -oxidación del ácido fitánico, que está elevado; sin embargo la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga es normal (Cuadro 12.16.2).

TRASTORNOS CON UNA ÚNICA ENZIMA PEROXISOMAL DEFICIENTE

Trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga

Adrenoleucodistrofia ligada a X. Es el cuadro más característico de este grupo. Se trata de una enfermedad que se debe a la incapacidad para la unión de los ácidos grasos de cadena muy larga –AGCML– (más

Cuadro 12.16.2. Características analíticas de las principales enfermedades peroxisomales

	Enfermedad de Zellweger	ADLN/ERI	CDPR	ADL L-X	Enfermedad de Refsum
Plasma					
AGCML	Aumentados	Aumentados	Normal	Aumentados	Normal
Ácidos di/tricoletanoico	Aumentados	Aumentados	Normal	Normal	Normal
Ácido fitánico*	Normal-aumentado	Normal-aumentado	Normal-aumentado	Normal	Aumentado
Ácido pristánico*	Normal-aumentado	Normal-aumentado	Normal	Normal	Disminuido
Eritrocitos					
Plasmalógenos	Disminuidos	Normal	Disminuidos	Normal	Normal
Fibroblastos					
Peroxisomas	Ausentes	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes

*El ácido fitánico y su derivado, el ácido pristánico, aumentarán a partir de su introducción en la dieta.

ADLN: adrenoleucodistrofia neonatal. CDPR: condrodistrofia punctata rizomélica tipo I. ADL L-X: adrenoleucodistrofia ligada a X.

de 22 átomos de carbono) a acetyl-CoA, paso previo imprescindible para la β -oxidación posterior, como consecuencia del déficit de la proteína de la adrenoleucodistrofia (ADLP), que es una proteína transportadora ATP-binding cassette (ABC) de la membrana del peroxisoma, cuyo gen se localiza en el cromosoma X (Xq28), llamado ABCD1, lo que impide la correcta actuación de la sintetasa de AGCML-CoA (también llamada lignoceroil-CoA ligasa) que en sí misma no es deficiente. Se han descrito numerosas mutaciones pero la más frecuente es la delección del dinucleótido AG en la posición 1081-1082. Se conoce también otra proteína-ABC de la membrana peroxisomal de acción complementaria a la ADLP –la ALDPR–, cuyo gen se ha localizado recientemente en el cromosoma 12q11 (ABCD2) que tiene una homología del 66% con ABCD1, y cuya sobreexpresión, al menos experimentalmente, aumenta la β -oxidación de los AGCML y disminuye su acúmulo, lo que abre expectativas terapéuticas interesantes.

Patogenia. El acúmulo de AGCML en la sustancia blanca cerebral produce un proceso de desmielinización progresivo y en la corteza adrenal condiciona la insuficiencia glandular porque el colesterol se esterifica con estos AGCML, especialmente el 26:0, y no puede metabolizarse hacia la producción hormonal. Hay, desde el punto de vista neurológico, dos categorías patogénicas diferentes: adrenomieloneuropatía y forma cerebral. La adrenomieloneuropatía es consecuencia de una axonopatía no inflamatoria que afecta esencialmente a las vías largas espinales y se manifiesta en adultos jóvenes como una paraparesia lentamente progresiva. La forma cerebral, más frecuente en la infancia, sin embargo es un proceso de mieloneuropatía inflamatoria de comienzo habitualmente occipital; en él pueden estar implicados mecanismos autoinmunes, lo que se fundamenta en una serie de datos muy sugerentes como el hecho de que los gangliósidos o proteolípidos con ácidos grasos de cadena muy larga pueden actuar como diana de esos fenómenos autoinmunes, hipótesis apoyada por el hallazgo de que los gangliósidos con ácidos grasos C24:0 o C26:0, presentes en el cerebro de los pacientes con X-ALD, ligan Ac anti-gangliósidos 8 veces más ávidamente que los gangliósidos, cuyos ácidos grasos no superan los 20 átomos de carbono. Cada vez hay más datos que permiten suponer que ambos fenotipos son diferentes.

Clínica. Es una enfermedad heterogénea en la que las formas clínicas descritas no guardan una completa correlación fenotipo/genotipo. La presentación clínica puede variar en una misma familia, de manera que un hermano puede tener una forma cerebral infantil y otro, la adrenomieloneuropatía. Ni la mutación genética ni el nivel de la anomalía bioquímica predice la presentación fenotípica. La más frecuente de estas formas clínicas es la *cerebral infantil*, que se caracteriza porque el niño de unos 4-8 años, hasta ese momento normal, comienza con trastornos de la conducta (hiperactividad, irritabilidad) y dificultades para el aprendizaje. Progresivamente se produce un deterioro neurológico grave con progresión hacia la parálisis espástica, ceguera, pérdida de la audición de la capacidad del habla y la deglución. Las convulsiones aparecen precozmente y terminan alrededor de 2 años después en un estado vegetativo.

La *adrenomieloneuropatía* es la otra forma frecuente (en España se ha descrito que es incluso algo más frecuente que la cerebral infantil). Se manifiesta más tarde, al final de la adolescencia o en el adulto joven, y la progresión es también más lenta. Se presenta como una paraparesia progresiva como consecuencia de la afectación de las vías largas de médula espinal. Hay alguna afectación cerebral con déficit de memoria, especialmente visual, y sutiles trastornos neuropsiquiátricos. La mayoría de los enfermos, cualquiera que sea su variante clínica, padecen además insuficiencia suprarrenal y, en un porcentaje nada despreciable, hipogonadismo. Un 20-30% de las mujeres hemicigotas manifiestan esta forma clínica aunque más leve, sin insuficiencia suprarrenal y de comienzo más tardío.

Formas clínicas menos frecuentes. Son la cerebral del adolescente y la cerebral del adulto. Entre los enfermos de Addison, algunos padecen una forma de adrenoleucodistrofia ligada a X en la que no hay síntomas neurológicos, son muy sutiles o se manifiesta tardíamente, en el adulto, como una adrenomieloneuropatía. Por ello es recomendable investigar esta posibilidad en los enfermos de Addison antes de considerarlos idiopáticos. Se han descrito, incluso, casos asintomáticos en los que se demuestra la alteración bioquímica sin manifestaciones; el concepto

de adrenoleucodistrofia ligada a X asintomática se reserva para estos casos con más de 10 años de edad.

Diagnóstico. Se basa en la demostración de niveles anormalmente altos de AGCML en plasma, hematíes y en cultivo de fibroblastos. Se mide esencialmente el C26:0 pero también el C22:0 y el C24:0 y sus relaciones C26:0/C22:0 y C24:0/C22:0. Este acúmulo se da también en otras enfermedades peroxisomales, pero en ellas se produce también alteraciones de los niveles de otras sustancias como plasmalógenos, ácido fitánico, metabolitos de los ácidos biliares, etc., que no ocurre en la adrenoleucodistrofia (Cuadro 12.16.2). Por otro lado, la clínica, que es propia de varones y la insuficiencia suprarrenal terminan por aclarar el diagnóstico. En RM el hallazgo más frecuente en las enfermedades peroxisomales es el aumento simétrico de intensidad en T₂ y disminución de la intensidad en T₁ en la sustancia blanca de distribución parieto-occipital, que es la más frecuente –aproximadamente el 85% de los casos–, frontal en un 10% y asimétrica en el resto. La administración de contraste (gadolinio) demuestra realce de la zona con inflamación y desmielinización activa; este dato tiene valor pronóstico y, en este sentido, se dispone del *score* de Loes que se usa actualmente con la finalidad de predecir la progresión de la enfermedad.

Tratamiento. Es obligado el tratamiento sustitutivo en caso de insuficiencia adrenal. Puede ser necesario tratamiento con sedantes para intentar conseguir un ritmo sueño/vigilia adecuado y baclofeno para tratar espasmos musculares dolorosos. Para intentar normalizar los valores plasmáticos de AGCML se realiza tratamiento dietético con restricción de los AGCML y con la administración de aceites monoinsaturados, el más conocido de los cuales es el llamado “aceite de Lorenzo”, que se compone de gliceril trioleato y gliceril trierucato (C22:1 n-9) en una proporción 4/1. Un reciente estudio multicéntrico que incluyó a 104 pacientes menores de 6 años, asintomáticos y con RM normal, demuestra que este tratamiento puede tener un efecto preventivo porque reduce el riesgo de desarrollar alteraciones en la propia RM. No obstante, el aceite de Lorenzo, en los pacientes sintomáticos, es decepcionante. Se recomienda también la administración de lovastatina ya que se ha demostrado la reducción de los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma y en fibroblastos y, además, aumenta la capacidad de los fibroblastos X-ALD de metabolizar estos ácidos grasos. Se ha postulado que la acción de la lovastatina se produce a través de la estimulación ALDPR, que codifica el gen ABCD2, que podría sustituir, al menos en parte, la deficiencia de la ALDP. El trasplante de médula ósea se indica en los casos en que se ha iniciado la afectación neurológica pero es aún leve. Debe ser considerado muy cuidadosamente porque no está exento de riesgos, pero no puede indicarse en pacientes en los que la enfermedad ya está avanzada.

Otros ECM de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga

Los déficit de AGCML-CoA oxidasa o pseudo-adrenoleucodistrofia neonatal, el déficit de proteína bifuncional y el déficit de 3-ceto-acil-CoA tiolasa o pseudo-Zellweger se manifiestan como formas clínicas semejantes al espectro Zellweger en las que las anomalías bioquímicas se limitan a la β -oxidación de los AGCML, por lo que el diagnóstico se establece por los hallazgos analíticos y porque no hay ausencia de peroxisomas en las células de estos enfermos. El déficit de 2-metil-acil-CoA-racemasa se manifiesta como polineuropatía sensitivo-motora en el adulto.

Trastornos de la α -oxidación de los ácidos grasos

Enfermedad de Refsum (lipoidosis por ácido fitánico). Descrita por este autor en 1945 como hereditaria atáxica polineurítica, se trata de una enfermedad AR producida por el acúmulo plasmático y tisular de ácido fitánico, un ácido graso y, su precursor, el fitol, componentes de la molécula de clorofila. En los últimos 10 años se ha descrito la vía peroxisomal de α -oxidación para los ácidos grasos con ramificación 3-metil, como el ácido fitánico. En esta ruta metabólica, el déficit de fitanoil-CoA-2-hidrolasa es causante de la enfermedad de Refsum cuyo gen se localiza en el cromosoma 10p13. Los heterocigotos también tienen un déficit de oxidación aunque no acumulan ácido fitánico y, en consecuencia, son asintomáticos.

Sintomatología. Todos los pacientes manifiestan retinitis pigmentosa, polineuropatía periférica motora y sensitiva, ataxia cerebelosa, anosmia y sordera. No hay malformaciones congénitas ni retraso psicomotor como ocurre en la enfermedad de Refsum infantil. El comienzo de la enfermedad es más tardía que los trastornos de biogénesis del peroxisoma, habitualmente antes de los 20 años, aunque puede iniciarse en la infancia y hasta la 5ª década, generalmente con una pérdida progresiva de visión por retinitis pigmentaria. La anosmia es, también, un síntoma precoz. Tras unos 10 a 15 años, se establece el cuadro completo con sordera y polineuropatía (a veces llamada polineuropatía hereditaria sensitivo-motora tipo IV). Puede haber ictiosis y arritmias cardíacas.

Diagnóstico. Se establece por el hallazgo patognomónico de niveles plasmáticos de ácido fitánico por encima de 200 $\mu\text{mol/L}$ (Cuadro 12.16.2).

Tratamiento. El objetivo es la disminución de los niveles plasmáticos del ácido fitánico, lo que puede conseguirse mediante la eliminación del mismo en la dieta, plasmaféresis o aféresis de lípidos. Las verduras verdes están, en principio, proscritas aunque el fitol de la clorofila casi no se absorbe, pero se piensa que estas verduras, cocinadas, podrían liberar fitol y aumentar así su absorción. Sin embargo, las principales fuentes de ácido fitánico son las grasas de vaca (y las de todos los rumiantes), por lo que deben prohibirse. El tratamiento consigue la regresión de la ictiosis, la polineuropatía y la ataxia pero hay una cierta progresión de la retinitis pigmentaria, anosmia y sordera.

Trastornos de la síntesis de plasmalógenos. En este grupo destacan las condrodistrofias punctatas rizomélicas tipo II y III clínicamente indistinguibles de la ya descrita condrodistrofia punctata rizomélica tipo I, pero en las que sí existen peroxisomas, el nivel de plasmalógenos en

eritrocitos es muy bajo y se deben a déficit enzimáticos aislados de la síntesis de estos lípidos (véase cap. 24.3 de displasias esqueléticas).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alison M, Motley AM, Pedro Brites P et al. Mutational Spectrum in the PEX7 Gene and Functional Analysis of Mutant Alleles in 78 Patients with Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 612-24.
- Barrer PB, Horska A. Neuroimaging in Leukodystrophies. *J Child Neurol* 2004; 19: 559-70.
- Martínez M, Vázquez E, García-Silva MT et al. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 1): 376S-85S.
- Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 263-9.
- Moser HW, Raymond GV, Koehler W et al. Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-triuracate ("Lorenzo's oil") therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol* 2003; 544: 369-87.
- Scriver CR, Sly WS, Childs B et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2000.
- Wanders RJA, Watherman HR. Peroxisomal disorders I: Biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 2004; 67: 107-33.
- Wanders RJA. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: A review. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 355-75.
- Weller S, Gould SJ, Valle D. Peroxisome biogenesis disorders. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4: 165-211.
- Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ et al. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid α -oxidation. *J Neurochem* 2002; 80: 727-35.

12.17 Patología del metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis

A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo,
V. Bosch-Jiménez

Los hidratos de carbono (HC) son la principal fuente de energía para el organismo. Habitualmente el suministro de glucosa se mantiene mediante la ingesta y los depósitos de glucógeno bajo estrecha regulación hormonal. La fuente energética a niveles celular y molecular es el adenosín trifosfato (ATP). Si ese aporte de glucosa no se puede mantener para sintetizar ATP, como ocurre durante un período prolongado de ayuno, existirán adaptaciones metabólicas de tipo catabólico por lo que se movilizarán las grasas y las proteínas para que sirvan de sustrato para la síntesis de ATP. Raras veces la glucosa pura es fuente de HC de la dieta habitual por lo que se requieren múltiples vías metabólicas para convertir otros HC, como la fructosa, lactosa, galactosa, sacarosa y almidón en glucosa. Estos procesos de conversión están determinados genéticamente. Si alguno de ellos no tiene lugar correctamente, a menudo existirá una acumulación de productos intermedios que, en algún caso, puede ser tóxico para el organismo.

Los genes responsables de las enfermedades hereditarias del metabolismo de los HC han sido clonados y se conocen las mutaciones más frecuentes que las producen.

Esta patología se puede agrupar en: trastornos de la *hidrólisis* y la *absorción intestinal* de los HC; defectos del *metabolismo intermediario* de los *monosacáridos* y sus derivados, con y sin acidosis láctica; tras-

tornos del *metabolismo del glucógeno* y, finalmente, alteraciones en el metabolismo de los *mucopolisacáridos* y las *glicoproteínas* pudiendo existir en esta última patología trastornos de la degradación o de su estructura. Las mucopolisacaridos, las glicoproteinos y las glucogenosis, traducen una patología *lisosomal*, ligada al catabolismo de moléculas complejas cuyo depósito—*tesaurismosis*—establece puntos de unión con otros capítulos (lipoidosis, mucopolisidosis). Se incluye en este apartado la diabetes mellitus y las hipoglucemias en general, no siempre congénitas y no siempre traducción de una enzimopatía.

Revisadas en otras partes de la obra los fundamentos de absorción y metabolismo de los hidratos de carbono, así como otros cuadros patológicos (hipoglucemias, diabetes, galactosemia), interesa en este capítulo un estudio monográfico de las glucogenosis.

GLUCOGENOSIS

Se trata de errores congénitos del metabolismo del glucógeno caracterizados por la existencia de depósitos, cuantitativa o cualitativamente, anormales de este polisacárido en el organismo. El glucógeno es un polímero de unidades de glucosa dispuestas arboriformemente. Existen cadenas lineales en unión glucosídica α 1-4 en número de tres a cinco y ramificaciones en unión glucosídica α 1-6. Las ramas terminales o externas las constituyen 8-12 unidades de glucosa en posición lineal. Esta particular estructura busca, por una parte, almacenar cantidades importantes de glucosa sin apenas carga osmótica y, por otra, mantener directamente expuesta a la acción de las enzimas degradantes los residuos de glucosa. El glucógeno está presente en todas las células, pero se deposita, fundamentalmente, en el hígado y músculo. En el primero, aparte cumplir funciones de reserva de glucosa para el organismo, tiene lugar el fino trabajo donde se sintetiza y se degrada y, por tanto, donde se ejerce el principal control de su metabolismo mientras que en el músculo es la fuente de energía para la propia contracción muscular. Los defectos genéticos del glucógeno originan una gran heterogeneidad, producto de la alteración de distintos genes localizados en diferentes cromosomas y también igualmente da lugar a una clínica proteiforme por ser numerosos los

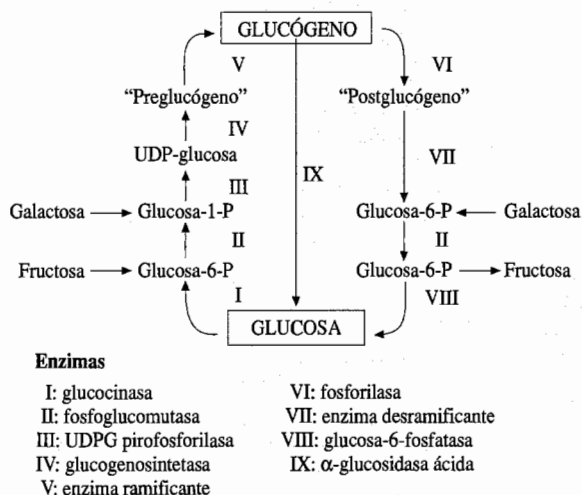


Figura 12.17.1. Esquema de la glucogenosíntesis y de la glucogenólisis con las principales enzimas que intervienen.

órganos y sistemas afectados. Esta heterogeneidad es explicable por las isoenzimas específicas de tejidos.

Todo el metabolismo del glucógeno está rigurosamente controlado en sus distintas etapas. Una primera, la *glucogenosíntesis*, en donde el glucógeno —en el hígado— se sintetiza y se degrada continuamente (Fig. 12.17.1). La glucogenosíntesis, por tanto, requiere la presencia de glucosa-1-fosfato (UDPG) y enzimas sintetizadoras (glucocinasa, pirofosforilasa glucógeno-sintetasa (GS) y enzima ramificante). La glucogenosintetasa actúa sobre una proteína primaria (llamada ahora glicogenina), aponiendo moléculas de la misma que contienen oligosacáridos en uniones α1-4-alfa glucosídicas formando cadenas de amilasa de longitud variable pero, por término medio, de 4 moléculas de glucosa grandes (maltotetraosa o didácticamente llamado proglicógeno). La enzima ramificante (amilo-1, 4-1, 6-transglucosidasa) + la glucogenosintetasa y + el UDPG (fuente de todos los residuos de glucosa) ramifica al proglicógeno a través de uniones α1-6 y formando el macroglucógeno. Aproximadamente el 90% de los enlaces glucosídicos son del tipo α1-4 y el 10%, del tipo α1-6 (Fig. 12.17.2).

La GS existe en dos formas: una “A” activa y otra “B” menos activa; siendo ambas formas intercambiables. Diversas *proteínas* pueden activar esta enzima, la más importante dependiente del AMP-cíclico. El nivel de glucosa-6-P regula esta activación, mediante retrocontrol positivo, activándose la glucogenosintetasa cuando la glucosa-6-P es deficiente, y viceversa.

La *glucogenólisis* sigue dos vías (Fig. 12.17.1). Una es la del sistema *fosforilasa* (fosforilasa hepática y la fosforilcinasa). Ambas, como la glucogenosintetasa, existe en dos formas, activa e inactiva, pero sobre la primera actúa la fosforilcinasa y, sobre esta, el AMP-c. Esta fosforilasa es un verdadero receptor para la glucosa de forma que cuando existe mucha glucosa se inactiva, lo que permite que actúe la *glucogenosintetasa*. En situación inversa, de hipoglucemia, la fosforilasa se activará y actuará sobre las uniones 1,4, mientras que, para las uniones 1,6, se requiere una enzima adicional, la *amilo 1,6 glucosidasa* o *desramificante* (Fig. 12.17.2). Tras la acción de la fosforilasa, queda el glucógeno reducido a la “dextrina límite”, con 4 residuos glicosídicos, uno de ellos en posición 1-6, que se libera como glucosa, tras la acción de la enzima desramificante. Finalmente, la *glucosa-6-fosfatasa* es una enzima microsomal que actúa sobre la G-6-P liberando glucosa endocelularmente en el hígado, riñones y mucosa intestinal. Salvo las pequeñas cantidades liberadas por la enzima desramificante, la única fuente importante de glucosa endógena será la originada por esta enzima, verdadera llave de todo el sistema productor de glucosa. El gen de la glucosa-6-P está localizado en el cromosoma 17 y la proteína (enzima) codificada por dicho gen se localiza específicamente en la cara luminal del retículo endoplásmico. El transporte de la G-6-P y otros compuestos afines al interior de los microsomas es ejercida por una serie de proteínas transportadoras (T1, T2 y T3) que transportan respectivamente a la G6P, Pi, PPI y CP (Fig. 12.17.3).

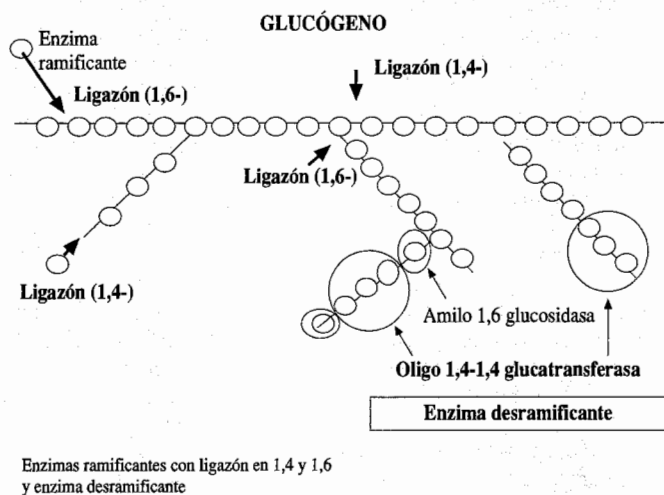


Figura 12.17.2. Enzimas ramificantes y desramificantes en distintas posiciones.

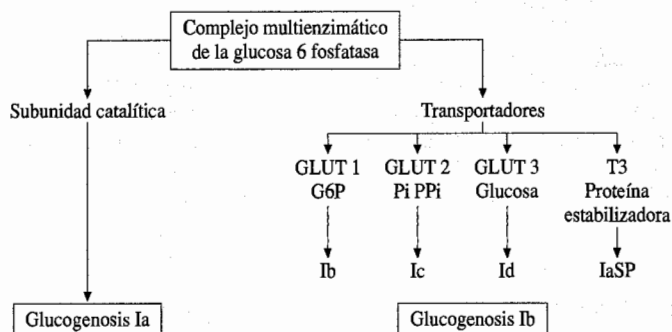


Figura 12.17.3. Complejo multienzimático de la glucosa-6-fosfatasa.

Evidentemente, un fallo de cualquiera de estas enzimas va a conducir a un trastorno en la liberación de glucosa, es decir, a *hipoglucemia*, la cual es el síntoma más frecuente y, sobre todo, llamativo porque motiva al médico a iniciar la pesquisa diagnóstica, y que rige, por otra parte, la mayor o menor trascendencia clínica de la enfermedad, siendo por su parte la *hepatomegalia*, el signo más definitorio. Estos síntomas clínicos conducen a un diagnóstico de presunción o sindrómico.

Clasificación. Nuevos tipos y subdivisiones se siguen añadiendo (Cuadro 12.17.1). De una forma más simple y, según sus características clínicas, se agrupan en hepáticas, musculares, cardíacas, mixtas y trastornos del glucógeno con depósito hepatorenal normal. Sólo por la clínica no es posible identificar los diferentes tipos de glucogenosis que pueden ser diagnosticadas con certeza tras estudio enzimático y molecular. Las pruebas funcionales tienen un valor orientativo. Todas, menos un subtipo de la IX, se heredan de forma AR.

Terapéutica general. Para combatir la hipoglucemia se aconseja suplemento constante de glucosa exógena a un ritmo que mantenga la glucemia por encima de los mecanismos contrarreguladores (glucagón sobre todo). Comidas frecuentes, ricas en HC durante el día con alimentación continua nocturna mediante sonda o gastrostomía, y utilización de almidón crudo oral con 20-25% de grasas y 10-15% de proteínas (véase cap. 11.7 de Terapéutica dietética). Situaciones particulares se discutirán en los apartados correspondientes. El *trasplante hepático* es una vía abierta, lo mismo que el renal. En alguna de ellas ha comenzado a utilizarse, en riguroso ensayo clínico, el tratamiento sustitutivo enzimático.

Glucogenosis hepáticas

En el Cuadro 12.17.2 están recopilados una serie de signos y síntomas que, con mayor o menor intensidad, configuran un *síndrome clínico*

Cuadro 12.17.1. Clasificación y características de las glucogenosis

Tipo	Sinonimia	Frecuencia	Genética	Déficit enzimático	Órganos afectados	Depósito de glucógeno	Clínica	Pronóstico	Bioquímica	Tratamiento
Ia	Von Gierke	37%	Cromosoma 17	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado Riñón Intestino Hematíes Leucocitos	Normal	Hepatomegalia Nefromegalia Facies de muñeca Hiporecimiento	Bueno o mediano	Hipoglucemia Acidosis Cetonuria Hiperlipemia Hipofosfatemia Lactato Piruvato Ácido úrico aumentados en sangre	Dieta frecuente con almidón crudo Trasplante hepático
Ib			11q23	Déficit de T1: glucosa-6-P translocasa	Los mismos	Normal	Igual más infecciones de repetición y nefropatía progresiva	Bueno o mediano	Lo mismo más neutropenia	Igual más tratamiento para la neutropenia (G-CSF)
Ic			11q23-24.2	Déficit de T2	Igual que el anterior	Igual que el anterior	Igual que el anterior	Igual que el anterior	Igual que el anterior	
Id				Déficit de GLUT7 (hipotético)						
II	Pompe Glucogenosis generalizada II a: infantil (Pompe clásico) IIb: comienzo juvenil (Gunter) IIc: comienzo adulto	10%	17q23	Glucosidasa o ácido maltasa	Corazón Músculo Lengua SNC Hematíes Leucocitos	Normal	Hipotonía Cardiomegalia Macroglosia Hepatomegalia	IIa: malo IIb: insuficiencia respiratoria con el tiempo	No hipoglucemia Lactato normal Enzimas musculares y transaminasas anormales	Sustitución enzimática por terapia génica
III	Enf. de Forbes Enf. de Cori Dextrinosis límite IIIa: variedad hepática-muscular IIIb: variedad hepática	26%	1p21	Amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante)	IIIa: hígado, hematíes, leucocitos. IIIb: hígado	Anormal (ausencia de ramas exteriores muy cortas en ayunas)	Hepatomegalia Signos de hipoglucemia y de posible fallo hepático Trastornos musculares en la IIIb	Mediano	Hipoglucemia Acidosis y cetosis poco evidentes Hiperlipemia e hiperlactacidemia	Dieta similar a I mucho más suave
IV	Enf. de Andersen Amilopectinosis	1%		Amilo (1-4,1-6) transglucosidasa (enzima ramificante)	Generalizada: hígado, SRE Hematíes Forma juvenil: músculo	Anormal (ramas interiores y exteriores anormalmente largas)	Hepatomegalia, esplenomegalia, insuf. hepática, cirrosis En la forma juvenil: hipoglucemia, miopatía	Malo (muerte antes de los 3 años en la 1ª infancia)	Los de la afectación hepática	Trasplante hepático
V	Enf. de McArdle	1%	11q13-qter	Fosforilasa muscular	Músculo Hematíes Leucocitos	Normal	Debilidad muscular Calambres post-ejercicio	Bueno	Glucemia y lactacidemia normales	Fructosa y galactosa Evitar ejercicio extenuante
VI	Enf. de Hers	25%	14	Fosforilasa hepática	Hígado Riñón Hematíes Leucocitos	Normal	Hepatomegalia Nefromegalia Hiporecimiento	Bueno	Hipoglucemia suave Acidosis y cetosis leve Hiperlipemia Lactato normal o elevado	Almidón crudo por las noches
VII	Enf. de Tarui	< 1%	1cen-q32	Fosfofructocinasa muscular	Músculos Hematíes	Normal	Similar al tipo V Anemia hemolítica	Bueno	No elevación del lactato con el ejercicio	
VIII	Enf. de Satoyoshi-Kowa	< 1%		Sin demostrar	Hígado Cerebro	Hepatomegalia Deterioro neurológico progresivo		Malo	Test del glucagón normal	
IX	Hug Fernandes	< 1%	Xp22	Fosforilasa b cinasa AMP-C dependiente	Hematíes Leucocitos Músculo	Normal	Ligada al sexo: hepatomegalia Autosómica: lo mismo más hipotonía y calambres	Bueno	Test del glucagón + test de galactosa Aumento del lactato Pigmenturia con el ejercicio	
0	Lewis Aglucogenosis	< 1%		Glucogenosintasa	Hígado	Apenas existe	Hipoglucemia Cetosis	Mediano	Hipoglucemia Cetosis	Dieta rica en proteínas y almidón por la noche
Anti-gua XI	S. de Bickel-Fanconi	1%	3q26.1-q26.3	GLUT2	Hígado Riñón Páncreas	Normal	Hiporecimiento Hepatomegalia Tubulopatía con raquitismo hipofosfatémico	Mediano	Hipoglucemia (ayuno) Hiperlipemia/hipergalactosemia (postprandial) Glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria Hepatomegalia	Vitamina D, insulina, almidón crudo por la noche
	¿Arad?			Subunidad γ2 de la proteína quinasa activada por AMP (PRKAG2)	Músculo	Normal	Cardiomiopatía hipertrofica	Malo	Voltaje derecho ECG Alteraciones ECG	Trasplante cardíaco
	Enf. de Danon			LAMP2	Músculo	Normal	Cardiomiopatía hipertrofica	Malo	Aumento transaminasas y CPK Voltaje derecho ECG	Trasplante cardíaco

Cuadro 12.17.2. Síndrome clínico de las glucogenosis hipoglucémicas o hepatomegálicas

	0	Ia/Ib	III	VI/IX	IV
Hipoglucemia	++++	+++	+	+	+/-
Hepatomegalia	+/-	++++	++	++	+++
Nefromegalia	-	++	-	-	-
Obesidad facial y troncular	++	++++	++	+	-
Retraso ponderoestatural	++	++++	++	+	+/-
Trastornos musculares	-	-	+++	+/-	+/-

común que facilita su sospecha y delimitación posterior. La *hipoglucemia* es el hecho característico y que define muchas veces *per se* la enfermedad. Son hipoglucemias de *ayuno*, casi siempre a las pocas horas de la ingesta (a las 3 h) y favorecida por factores diversos (esfuerzos o infecciones), siendo las más hipoglucemiantes el tipo 0 y I. La *hepatomegalia* es el segundo signo característico; se debe a acúmulo de glucógeno, por lo que en la glucogenosis tipo 0 en que no se forma glucógeno la hepatomegalia no se presenta. Las *obesidades facial y troncular* configuran con la hepatomegalia y el *retraso estatural*, un fenotipo especial. Esta obesidad se realiza a expensas de un hipercorticismismo latente que es más pronunciado en las glucogenosis más hipoglucemiantes (tipos 0 y I). El abdomen globuloso es en parte condicionado, también, por la hepatomegalia (Fig. 12.17.4). El retraso estatural es debido a una inhibición de las *somatomedinas* por el aumento de ácidos grasos libres, glucagón y cortisol, mecanismos todos contrarreplicantes de la hipoglucemia. Lógicamente, serán las glucogenosis más hipoglucemiantes (de nuevo la I y la 0) las que cursan con mayor retraso estatural. Los *trastornos musculares* aparecen sobre todo en el tipo III y serán desarrollados en el apartado clínico de esta glucogenosis (glucogenosis mixta, hepática y muscular) pero comienzan a aparecer en algunas formas tardías de algunas otras. Existen asimismo signos y síntomas *aislados o asociados* que, junto a los generales, ayudan al encuadramiento clínico de cada glucogenosis y que serán descritos en cada tipo de ellas.

Una vez realizado el diagnóstico *sindrómico* y, antes de realizar las determinaciones enzimáticas, única vía válida para establecer el *diagnóstico de certeza*, el clínico está obligado a realizar una serie de pruebas analíticas y test de estimulación que tienen un gran valor orientador. Los principales son las determinaciones realizadas con la hipoglucemia espontánea, las determinaciones de glucosa y lactato, y el *test del glucagón*, realizado tanto en ayuno como postprandial, y que explora tanto la vertiente neoglucogénica como la glucogenolítica. El resultado de estas pruebas, en las distintas glucogenosis, está reflejado en el Cuadro 12.17.3. Hay que hacer la salvedad de que, debido a la distinta actividad de las enzimas deficitarias, pueden existir respuestas variables de estos test funcionales.

Glucogenosis tipo 0. Conocida con el epónimo de glucogenosis tipo Lewis, es debida al *déficit de la isoforma hepática de la glucógeno-sintetasa*, estando bloqueada (Fig. 12.17.5) la formación de glucógeno, por lo que en sentido estricto no es una glucogenosis, ya que el hígado tiene normalmente una escasa cantidad de él no superando el 2% del peso seco del órgano. Al no existir glucógeno, la glucemia sólo es mantenida por



Figura 12.17.4. Facies de muñeca y abdomen globuloso en las glucogenosis por la afectación renal y sobre todo condicionado por la gran hepatomegalia.

la ingesta, no funcionando la glucogenólisis y siendo la neoglucogénesis un camino muy lento para sostener en cifras normales la glucemia. Cursa con gran hipoglucemia y cetosis a las pocas horas de la ingesta (1-3 horas) acidosis metabólica, hiperlipemia y láctico aumentado al derivarse la glucemia a la glucólisis. No existe o es muy escasa la hepatomegalia, y sí es frecuente el hiporecambio. No es rara la existencia de convulsiones y retraso mental, con frecuentes crisis hipoglucémicas. El diagnóstico diferencial ha de hacerse con la hipoglucemia cetósica. Existen formas oligosintomáticas o con síntomas muy atenuados por lo que el diagnóstico suele retrasarse o no efectuarse. El marcado aumento del lactato, en las distintas sobrecargas, es la prueba de sospecha.

Se trata con dieta rica en proteínas durante el día e hidratos de carbono de lenta absorción, almidón oral crudo por la noche, ya que la dieta excesiva de carbohidratos favorece la lactacidemia.

Glucogenosis tipo Ia. La más conocida y frecuente de las glucogenosis. Su epónimo es *enfermedad de von Gierke* y es consecuencia del *déficit de la subunidad catalítica de la glucosa-6-fosfatasa*, última enzima encargada de liberar glucosa desde el glucógeno y coarta el interminable reciclaje de la glucosa. Existe una unidad catalítica que es la glucosa 6

Cuadro 12.17.3. Determinaciones bioquímicas, pruebas de sobrecarga y test de glucagón en las glucogenosis

Tipo	Con hipoglucemia			SOG		Test del glucagón			
	Triglicéridos	Ácido úrico	Lactato	Glucosa	Lactato	2 h PP		4-8 PP	
						Glucosa	Lactato	Glucosa	Lactato
0	N	N	N	↑↑	↓↓	↑	0-↓	0-↑	0
I	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↓↓	0	↑↑	0	↑↑↑
III	↑	N	N	↑	↑	↑	0	0	0
VI-IX	0-↑	N	N	↑	↑	↑	0	0-↑	0

PP: postprandial; 0: no aumento; N: normal; 0-↑: aumento variable; ↑: ligero aumento; ↑↑: moderado aumento; ↑↑↑: gran aumento; ↓: leve disminución; ↓↓: moderada disminución.

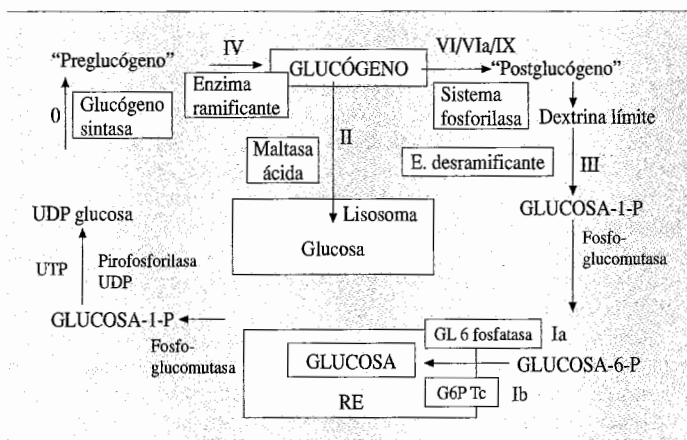


Figura 12.17.5. Glucogenosis. Lugar del bloqueo enzimático.

fosfatasa, una proteína estabilizadora (sp) y distintos transportadores (translocasas) (Fig. 12.17.3) Sus signos y síntomas dependen del acúmulo de glucógeno en órganos (hepatomegalia, nefromegalia, diarrea), de la hipoglucemia (retraso mental, convulsiones) y de las consecuencias del acúmulo de glucosa-6-fosfato en el organismo. Al no poder convertirse en glucosa, se deriva por un lado hacia el ciclo de las pentosas, donde originará grandes cantidades de ácido úrico, y por otro hacia la vía de Embden-Meyerhof con generación de lactato y, por tanto, acidosis láctica. Esta hiperlactacidemia colabora asimismo en la producción de ácido úrico, al bloquear la excreción renal del mismo (Fig. 12.7.6). Por lo tanto, las consecuencias bioquímicas del déficit, presentes incluso a edades muy tempranas, son prácticamente irrepetibles en otras glucogenosis: *hipoglucemia* intensa a las pocas horas de ayuno, con muy escasa presencia de cuerpos cetónicos (empleados como energía por el organismo), *hipoinsulinismo crónico*, *acidosis metabólica* intensa, *hiperlipemia* (por la gran glucólisis) e *hiperuricemia*, que conducen a un aspecto físico típico, nanismo, con desproporción cabeza-miembros y longitud de tronco, facies redondeada, de "muñeca", piel delgada con vénulas prominentes, a veces con xantomas (por la hiperlipemia), y abdomen prominente (por las hepato y nefromegalia). Es frecuente, sobre todo en edad escolar, la presencia, junto a xantomas, de gota (por hiperuricemia) y, asimismo, se constata la mayor frecuencia de hepatomas, principal causa de mortalidad de estos enfermos, aparte de la hipoglucemia.

La asociación de hipoglucemia, acidosis, hiperlactacidemia, hiperlipemia e hiperuricemia, sin cetosis, no se da prácticamente en ninguna otra glucogenosis. La presencia de láctico aumentado y test del glucagón negativo son datos típicos pero sólo la determinación de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en hígado es el diagnóstico más seguro con el estudio mutacional como alternativa de la biopsia hepática.

La dieta mejora las crisis hipoglucémicas y, por tanto, el daño cerebral, sobre todo en período de lactante ya que, a partir de esa edad, el paciente tiene mayor tolerancia a la hipoglucemia; posteriormente la supervivencia de estos enfermos, con las nuevas técnicas alimentarias, ha permitido observar la presencia de otras complicaciones como la artritis gotosa, la osteoporosis, fracturas, retraso puberal, fallo renal crónico con proteinuria y lesiones focales segmentarias (mecanismo aún no aclarado y no sólo causado por la deposición de glucógeno) y, sobre todo, adenomas hepáticos o carcinomas hepatocelulares casi siempre unido al no cumplimiento del tratamiento.

Glucogenosis tipo Ib. Descrito por Lange y Arón, es debido al defecto del T1 y se hereda de forma autosómica recesiva por déficit de la actividad de la *glucosa-6-fosfatasa-translocasa* (G6PT), enzima que permite la penetración de la glucosa-6-fosfato dentro de los microsomas (gen localizado en el cromosoma 11q23). Esta glucogenosis tiene todas las manifestaciones clínicas y analíticas de la anterior pero con la adición de *infecciones recidivantes* y *lesiones intestinales* (que mimetiza, indistinguible desde un punto de vista clínico, la enfermedad de Crohn, y un cuadro de *afectación renal* con hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal grave. Junto a las anomalías metabólicas, existe un dato analítico que la tipifica, como es la existencia de una *neutropenia*, que puede llevar incluso

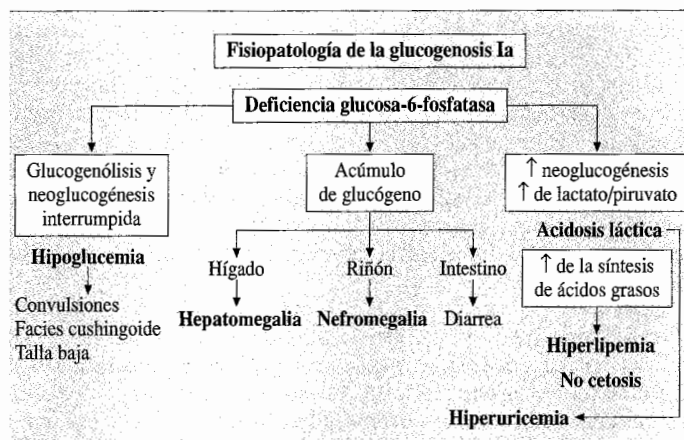


Figura 12.17.6. Fisiopatología de la glucogenosis Ia. Explicación en el texto.

a la agranulocitosis (por disfunción de los neutrófilos con alteración de la glucólisis y, por tanto, de energía para la movilidad y quimiotactismo de los leucocitos). Se han descrito casos de anemia hipocroma hiporregenerativa y trastornos de la agregación plaquetaria. El *tratamiento* es en todo superponible a la del tipo Ia, más el de la neutropenia, que responde al tratamiento continuo con factores estimulantes de colonias (G-CSF).

Glucogenosis Ic e Id. Los defectos genéticos de las translocasas (han sido descritos múltiples defectos de los mismos) dan origen a los subtipos. El Ic, por déficit de T2, acumularía fosfatos al fallar el transportador microsomal que inhibiría competitivamente a la enzima y el déficit del transportador de la glucosa (GLUT7) originaría la glucogenosis tipo Id. Un déficit de la proteína estabilizadora originaría otro: la IaSP (Fig. 12.17.3).

Glucogenosis tipo IV. Es conocida por el epónimo de *enfermedad de Andersen* y también de amilopectinosis, por ser el glucógeno acumulado en el hígado, muy similar a la amilopectina. El fallo, excepcionalmente diagnosticado en período temprano, radica en la enzima ramificante *amilo-1,4-1,6-transglucosidasa*, encargada de transferir un fragmento terminal para formar enlaces 1,6. El resultado es un *glucógeno anormal*, con menores puntos de ramificación y exceso de cadenas rectas, anomalía que a la postre lesiona el hígado y condiciona el *cuadro clínico* de insuficiencia hepática y cirrosis. El fallo de crecimiento seguido de hepatomegalia y retraso mental son los síntomas iniciales para desembocar en un verdadero cuadro de daño hepático con ascitis, esplenomegalia, hipertensión portal, hemorragias, ictericia, etc. La mayoría de los pacientes no superan 4-5 años (si no son sometidos a trasplante hepático) y se han diagnosticado distintas formas que expresan la gran variabilidad clínica: 1) formas neonatales con hipotonía muscular y atrofia (similar a S. Werdnig-Hoffman), que lleva a muerte precoz; 2) forma con cardiomiopatía o miopatía; c) formas, en el adolescente y en el adulto, con disfunción neurológica y miopatía y d) forma hepática no progresiva, todos, posiblemente, por expresión alélica heterogénea del gen GBE1 que codifica la enzima. **Diagnóstico:** la certeza se obtiene por la determinación enzimática en leucocitos y fibroblastos con nula actividad de la misma precedida por la sospecha de las características histológicas (amilopectinosis). Se han demostrado ya mutaciones en ADN genómico del gen GBE1.

Tratamiento: el único eficaz es el trasplante hepático que impediría la muerte por fallo hepático aunque no mejoraría la acumulación de polisacáridos anormales en músculo.

Glucogenosis tipos VI y IX. Son conocidas con los epónimos de *enfermedad de Hers* y *de Hug-Fernandes*, respectivamente, y representan un heterogéneo grupo de enfermedades como consecuencia del fallo del sistema fosforilasa hepática. Se agrupan las dos porque las alteraciones se refieren a la actividad del sistema. El fallo de la *fosforilasa hepática*, exclusivamente, origina el tipo VI y el defecto de uno de los cuatro subunidades, complejo codificado por genes distintos, la *fosforilcinasa*, que es la encargada de catalizar el paso de fosforilasa inactiva a activa dando lugar al tipo IX. Se han descrito, de esta última, tres formas ligadas al X (IX-XLG1, IX-XLG2 y IX-XLG3) y otras con trans-

misión recesiva (IX-AR1, IX-AR2 y IX-AR3). Ambas entidades cursan clínicamente de forma muy leve y fácilmente pueden confundirse con la hipoglucemia cetótica, hecho cardinal de estas dos entidades ya que la neoglucogénesis y la lipólisis son intactas. En el *tipo VIa*, la clínica es muy leve, en todos sus aspectos: hipoglucemia sobre todo nocturna, no existencia de acidosis, hiperuricemia o lactato y sí suave hiperlipemia—expresión del trabajo neoglucogenético— y niveles aumentados, también leve, de transaminasas. El desarrollo mental es normal y no existe afectación muscular; sólo hay hepatomegalia y talla corta como hechos más fijos. Mejora con la edad.

Del *tipo IX*, la más frecuente, es la del tipo IX-XLG1, única glucogenosis ligada al sexo y cuya afectación radica en la subunidad α hepática con igual levedad clínica, indistinguible clínicamente, de la anterior. Las otras formas ligadas al X y AR son menos frecuentes y pueden afectar músculo, con calambres, debilidad muscular y atrofia, de comienzo en etapas tardías (IX-XLG3), o al corazón (miocardiopatía) incluso ya en período neonatal con fallo temprano cardíaco (IX-AR3).

La prueba del glucagón, en ayunas, aumenta glucemia y lactato pero es plana la respuesta postprandial. El *diagnóstico* se hace midiendo la actividad enzimática, con nivel eritrocitario bajo y aumento del glucógeno intraeritrocitario. El definitivo es una actividad enzimática anormal en biopsia de tejidos activados. El *tratamiento* no requiere medidas específicas y sólo se evitarán ayunos por la noche (almidón crudo oral).

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

Destacan las formas clínicas de Pompe, MacArdle y Tarui, habiéndose descrito recientemente una nueva glucogenosis.

Formas sistémicas

Glucogenosis tipo II. Se la conoce como *enfermedad de Pompe*. Se debe al déficit de *α 1,4 glucosidasa* (AAG) o *maltasa ácida*, motivo por el cual también se denomina como deficiencia de la maltasa ácida. Es una enzima intralisosomal, gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17q23, que libera glucosa de los fragmentos de glucógeno. El glucógeno distiende los lisosomas y lesiona tejidos y células, y se acumula en el corazón, esqueleto y musculatura lisa, la afectada de forma más grave. Es una típica enfermedad lisosomal y constituye una entidad heterogénea con numerosas interrogantes; la principal de ellas si un defecto único —el déficit de maltasa ácida— puede originar cuadros clínicos tan variados y estudiarse en distintos apartados: enfermedad neuromuscular, miopatía metabólica o glucogenosis (la única lisosomal).

Se reconocen tres formas según la actividad residual de la enzima: a) con < del 1% de actividad la *infantil precoz o de Pompe*: su frecuencia se estima en un 10% de las glucogenosis y de curso, invariablemente letal. Es la *forma sistémica* de la enfermedad y comienza muy pronto, en los primeros meses de vida (1,6 meses como media) con afectación muscular (hipotonía y debilidad muscular). Existe irritabilidad, retraso mental, problemas en la alimentación y finaliza en una parálisis flácida, aunque los reflejos tardan en desaparecer; existen *síntomas circulatorios* por afectación cardíaca que conducen a una grave insuficiencia, con cardiomegalia importante y la consiguiente cardiomiopatía hipertrófica (CMH) como característica clínica más acusada; el aumento de otros órganos le confiere un fenotipo especial: lengua (macroglosia en un 62%) e hígado (hepatomegalia). La muerte ocurre casi siempre antes del año, (solo un 8% ha sobrevivido pasado el año de vida), con un grave fallo cardiorrespiratorio. Es típica la hiposialorrea. b) Con el 1-10% de actividad residual *infantil tardía* (Gunther): de inicio a partir del segundo año de la vida y puede aparecer en cualquier momento de la segunda década, siendo más heterogénea clínicamente. Puede ser un dilema diagnóstico, sobre todo si aparece en edades más tardías en la adolescencia. Todos los pacientes presentan debilidad muscular progresiva pero tienen menor participación sistémica, con escasa o nula cardiopatía, moderada hepatomegalia (29%) e infrecuente macroglosia. Aunque es mejor el pronóstico que en la forma anterior, presenta la citada participación progresiva de la *disfunción muscular esquelética*, con afectación predominante de la musculatura proximal, facial, flexora del cuello y torácica, la cual condiciona, con el tiempo, problemas respiratorios y una grave insuficien-

cia respiratoria que requiere ventilación asistida por lo que conlleva un aumento claro de la morbilidad y mortalidad. c) La actividad entre 2-40% de actividad conforma la *forma adulta* con presentación tardía, entre la 2ª y 6ª décadas de la vida. Cada vez más frecuentemente, se incluye como presentación tardía de la forma anterior. Muchos de los diagnosticados tan tardíamente tienen una historia infantil o adolescente con grados distintos de fatigabilidad o disnea ocasional, con el ejercicio. Los síntomas en adulto son exclusivamente musculares, con leve y progresiva debilidad de la musculatura en extremidades inferiores y con afectación truncal, e insuficiencia respiratoria (1/3 de los mismos), lo que explica su difícil delimitación con la forma anterior.

Diagnóstico: se le reconoce por la constelación de signos y síntomas; muy rápidos en su instauración en la forma infantil y más sutiles y atenuados en la forma tardía. Los niveles de transaminasas y creatinina están elevados; esta última, pese a no ser específica para el Pompe, antecede incluso a la sintomatología; el empleo de ECG (acortamiento del PR, complejos QRS hipervoltados e inversión de T), EMG (miopático) y las radiografías de tórax y ecografía son medios útiles para el encuadramiento de la forma. El diagnóstico de certeza se basa en la determinación enzimática de AAG en músculo o fibroblastos de piel (el más utilizado). Existen procedimientos diagnósticos (medición de oligosacáridos de glucosa, concentración de precursores y formas maduras de la proteína AGG en orina, plasma y gotas de sangre), que no necesitan biopsia de tejidos, pero que no están al alcance de todos los laboratorios. No es útil la medición en leucocitos. Una vez diagnosticado hay que realizar consejo genético e investigación de los progenitores, para estudio de las mutaciones. Puede efectuarse el diagnóstico prenatal. **Tratamiento:** se necesita un equipo multidisciplinario, como en todas las enfermedades lisosomales ya que, aparte de los problemas cardíacos, hacen falta, para mejorar la calidad de vida y minimizar las complicaciones, la terapia respiratoria —física, ocupacional—, dietista, etc. El *tratamiento con reemplazo enzimático* es alentador. Se han utilizado dos *terapias génicas*: una, la rhAGG extraída de células ováricas de hámster china (CHO) y otra, de leche de conejos transgénicos, siendo bien tolerados, sobre todo los primeros, con mejoría del estado cardíaco y de su función y algo menos de la función muscular.

Formas musculares exclusivas

Glucogenosis tipo V. Conocida como *enfermedad de McArdle*, el déficit reside en la *fosforilasa muscular* de músculos, hematíes y leucocitos. La *clínica* es el paradigma de las glucogenosis musculares y se debe a que el músculo es incapaz, por un lado, de aprovechar para su contracción el glucógeno al fallar la glucogenólisis muscular y, por otro, de eliminar el lactato producido durante el ejercicio. La fuente de energía que utiliza el músculo es la fructosa, sustrato que normalmente no consume. Se inicia por debilidad muscular esporádica, y fatiga fácil tras ejercicio; posteriormente aparecen calambres musculares, mioglobinuria al esfuerzo, mioedemas y debilidad muscular progresivas. Si la sintomatología aparece en edades muy tempranas, el cuadro es el de una hipotonía intensa que lleva a la muerte por insuficiencia respiratoria. A diferencia de lo que ocurre en las glucogenosis hepáticas, no hay hepatomegalia ni hipoglucemia. El *diagnóstico* de sospecha se realiza por diversas pruebas: clínicas (espasmo prolongado tras mantener un manguito de presión durante unos minutos), o analíticas (elevación de enzimas tras una serie de flexiones o no liberación de lactato tras ejercicio) y el de certeza por determinación enzimática de la fosforilasa.

El *tratamiento* consiste en la administración de glucosa o fructosa y, sobre todo, evitar ejercicios extenuantes.

Glucogenosis tipo VII. En la *enfermedad de Tarui* el déficit reside en la *fosfofructocinasa* muscular que cataliza el paso de fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato. Radica en músculo y eritrocitos cursando con sintomatología parecida a la enfermedad de McArdle, pero de más precoz aparición y en un 50% se acompaña de una *anemia hemolítica*, al estar afectados los hematíes.

Formas exclusivas con miocardiopatía hipertrófica

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una enfermedad AR producida por una alteración del gen de la proteína sarcomérica con CMH,

de presentación familiar o esporádica. Existen enfermedades multisistémicas con deficiencia neuromuscular, alteraciones hepáticas y renales, y alteraciones del sistema nervioso en donde la CHM es sólo un dato más de las mismas; pero, cada vez con más frecuencia, aparecen CMH con predominio ventricular izquierdo y alteraciones electrocardíacas primarias, que raramente entran en el diagnóstico diferencial de las anteriores. Se ha separado de ese apartado de CMH la *enfermedad cardíaca de Danon*, presente en jóvenes de sexo masculino que, además de la CHM con predominio de voltaje izquierdo y masiva hipertrofia, presenta elevadas cifras, asintomáticas, de transaminasas (alanintransferasa, sobre todo) y creatín fosfocinasa y en donde se detectan mutaciones del gen LAMP2 que codifica la enzima (proteína-2 membranosa asociada al lisosoma) y cuyo déficit origina una insidiosa acumulación de glucógeno, responsable de la CMH, sin alteraciones sistémicas y sólo con la miocardiopatía.

El segundo cuadro, sólo como CMH primaria y alteraciones del ECG, sin presentar alteraciones sistémicas, es el debido a las *alteraciones del gen PRKAG2*, que codifica la enzima proteincinasa activada por ATP (AMPK), formada por tres subunidades α , β y γ , pieza vital en la regulación del balance energético del músculo. La enzima decide, según las necesidades, desviarla hacia la glucosa para consumirla urgentemente o bien ingresarla en la mitocondria en la oxidación de los ácidos grasos. La mutación en la fracción catalítica y hace que se reduzca la afinidad de la proteína para conseguir AMP y ATP intensificando la actividad basal e incrementando la fosforilación de la subunidad α . Se produce acumulación de glucógeno en el músculo y es responsable de la CMH, habiéndose incluso diagnosticado mutaciones en período fetal y con curso rápidamente fatal.

Glucogenosis mixta, hepática y muscular

El prototipo, aunque se podía añadir alguna de las formas de alteración de la *fosforilcinasa*, es una de las glucogenosis clásicas: la enfermedad de Forbes.

Glucogenosis tipo III. Es una rara enfermedad autosómica recesiva, conocida con el epónimo de *enfermedad de Forbes*, y también enfermedad de Cori o "dextrinosis límite". El déficit radica en la enzima desramificante *amilo 1-6-glucosidasa*, que está compuesta por dos subunidades: la oligo 1,4-1,4 glucanotransferasa y la amilo-1,6 glucosidasa encargada de desramificar la molécula del glucógeno durante el catabolismo. El gen AGL (amiloglucosidasa) se localiza en el 1p21 y contiene 35 exones en una proteína monomérica.

La patogenia estriba en que existe una degradación parcial del glucógeno. Éste se comporta como un compuesto anormal (dextrina límite) en el hígado y músculo y conlleva, por un lado, su acúmulo en el hígado -*hepatomegalia*- con el consiguiente riesgo de desarrollar con el tiempo una fibrosis o una cirrosis mientras que, en el músculo, coadyuva a la degradación de las proteínas. Al no estar afectada la neoglucogénesis y utilizarse otras vías metabólicas subsidiarias de proporcionar glucosa (como la de la galactosa), la *hipoglucemia*, que sigue teniendo las características de ser al ayuno y con escasa cetosis, nunca es intensa, tendiendo con la edad a mitigarse mucho.

Clínica y genéticamente son muy variables y se parecen al tipo I de las glucogenosis, según la deficiencia de la enzima sea en uno u otro tejido o que estén ausentes una u otra de las subunidades. Se clasifican en:

a) *Tipo IIIa, variedades hepática y muscular*, que son las más frecuentes de todas, con ausencia de la enzima en hígado y músculo; b) *tipo IIIb, variedad hepática*, con ausencia de la enzima en el hígado y concentración normal en el músculo.

El tipo IIIa es el más frecuente, 85% de los mismos, y es similar al tipo I (afectación hepática, hepatomegalia e hipoglucemia al ayuno), pero con la salvedad de ir reiniciando los síntomas hepáticos con la edad e ir tomando carácter importante los musculares, que es lo que condiciona el pronóstico. La sintomatología muscular es variable y la aparición puede ser tardía, incluso a partir de la tercera década de vida. Puede adoptar una *forma miopática*, con sintomatología, enzimas musculares y trazados electromiográficos miopáticos. También puede presentar sintomatología y signos de *afectación neuropática*. La mayoría tienen *afectación muscular cardíaca*, inicialmente muy tenue pero con cardiomiopatía hiper-

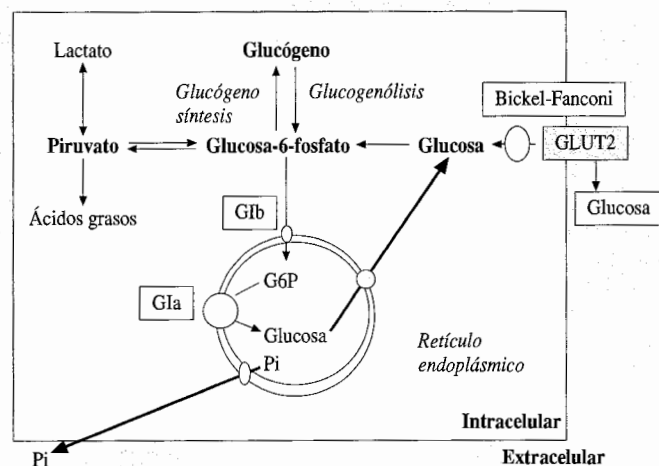


Figura 12.17.7. Las distintas glucogenosis tipo I (tipos Ia y Ib) y el déficit de transportador (GLUT2) que origina el síndrome de Bickel-Fanconi (glucogenosis tipo XI). Explicación en el texto.

trófica más evidente en la pubertad, con el aumento de la demanda cardíaca propio de la adolescencia. El pronóstico mental y la estatura final son normales. Las anomalías bioquímicas incluyen una elevación, a veces muy intensa, de las transaminasas y enzimas musculares, e hiperlipemia. No presentan hiperlactacidemia ni hiperuricemia debido a que la neoglucogénesis está intacta y puede llegar hasta la glucosa-6-fosfato. Son muy raras la presencia de fibrosis pulmonar y hepatoadenoma y casi nunca ha aparecido el hepatocarcinoma.

El tipo IIIb es en todo idéntico fenotípicamente al tipo I, difiriendo en que la hipoglucemia es escasa y no existe diarrea, ni nefromegalia, ni hiperuricemia o hiperlactacidemia. Puede diagnosticarse en el período neonatal, con hipoglucemias recurrentes o bien diagnosticarse, tardíamente, al palparse, de forma accidental, una hepatomegalia. Y, sobre todo, en la mejoría que experimentan los pacientes a medida que van creciendo. **Diagnóstico:** el test del glucagón en ayunas es negativo, pero aumenta la glucemia si se efectúa una comida rica en HC. El estudio en fibroblastos o linfocitos puede servir de cribado pero no de diagnóstico seguro. El definitivo se hace biopsiando hígado y músculo (demostración de dextrina límite) y determinación enzimática de la actividad de la amiloglucosidasa para reconocer el subtipo (a o b). El *tratamiento* es muy similar al del tipo I con buena respuesta a la ingesta, antes de acostarse, de almidón crudo.

Glucogenosis con acúmulo de glucógeno sin déficit enzimático

Glucogenosis hepática por alteraciones de los transportadores de glucosa. Síndrome de Bickel-Fanconi (SBF). Descrita como glucogenosis XI (Fig. 12.17.7) por déficit de *fosfoglucomutasa* (Hug 1987) y denominada glucogenosis con síndrome renal de Fanconi. Santer (1997) demuestra que es debida a una alteración del gen del transportador de la glucosa (GLUT2), que es el encargado, por lo que se expresa en ellos, de transportar la glucosa al hígado, intestino, células de los islotes pancreáticos y riñón. Mutaciones en el gen de este transportador originan: a) en ayunas, disminución de la toma de glucosa y galactosa por las células del hígado; b) disminución de la liberación de glucosa desde el hígado en el período postprandial; c) disminución de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal; d) con el consiguiente acúmulo de glucógeno en hígado y riñón.

Existe hipoglucemia en períodos de ayuno, con hiperglucemia e hipergalactosemia en períodos postprandiales, signos bioquímicos como datos iniciales muy sospechosos del SBF. Existe hepatomegalia y nefromegalia con nefropatía de Fanconi con defecto tubular proximal (raquitismo hipofosfatémico), retraso de talla por malabsorción, situaciones que ensombrecen el pronóstico. Analíticamente es clásica la hipoglucemia de ayuno y la hiperglucemia e hipergalactosemia postprandial más todos los datos de la tubulopatía. El *diagnóstico* de certeza es la demostración en leucocitos de ADN genómico. La herencia es AR con alto grado de consanguinidad.

El *tratamiento* es sintomático de la tubulopatía y del raquitismo, insulina intermitente, y frecuentes tomas, leche exenta de galactosa y tomas de almidón crudo durante la noche.

GLUCOGENOSIS INTERSTICIALES PULMONARES

Con este término acuñado por Canakis (2002), se describe una enfermedad crónica intersticial pulmonar con alteración respiratoria atípica durante el período neonatal y que tiene un buen pronóstico por su respuesta a corticoides. Se debe olvidar el término de glucogenosis puesto que no existe alteración metabólica ni alteración enzimática alguna y sólo aparece abundante glucógeno en citoplasma de las células intersticiales, demostrado por el PAS diastasa-sensitivo y que poco a poco va desapareciendo debido a un problema de maduración que posiblemente se ve favorecido por los esteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arad M, Maron BJ, Gorliam JM et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362-72.

- Benlloch Marín T, Manzanares López-Manzanares J, Díaz Fernández MC et al. Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 2): 30-44.
- Borrajó E, Gutiérrez Macías A. Patología del metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 690-9 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Canakis AM, Cutz E, Manson D et al. Pulmonary interstitial glycogenosis. A new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1557-65.
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D et al. Hepatocellular carcinoma in Glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 153-62.
- Janecke AR, Dertingen S, Ketelsen U et al. Neonatal type IV glycogen storage disease associated with "null" mutations in glycogen branching enzyme 1. *J Pediatr* 2004; 145: 705-9.
- Soler Palacín P, Tomasa Wörner N, Sánchez de Toledo Sancho J et al. Hepatomegalia, distensión abdominal e hipoglucemia en un lactante: expresión clínica de la glucogenosis tipo IX. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 438-41.
- Sunil Kishnani P, Rodney Howell R. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144: S35-S43.
- Weinstein DA, Wolfsdorf JL. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 95-102.

12.18 Galactosemia

A. Baldellou

La galactosa (G) es un monosacárido de seis átomos de carbono que forma parte importante de la dieta de la especie humana desde el nacimiento. En forma de lactosa se halla presente en la leche de los mamíferos; en forma de galactosa soluble, o ligada con enlaces tipo β en ciertas legumbres, verduras y frutas; en forma de galactósidos ligada con enlaces tipo α en polisacáridos de origen vegetal; y en forma de galactocerebrósidos y gangliósidos en algunas vísceras de animales.

METABOLISMO DE LA GALACTOSA

En circunstancias normales, la fuente más importante de G es la lactosa de la leche, la cual es hidrolizada en el intestino por una β -galactosidasa (lactasa) localizada en el "borde en cepillo" de la mucosa intestinal. Aunque algunos alimentos de uso habitual poseen G ligada mediante enlaces α o enlaces β y el organismo posee β -galactosidasas en el intestino, y α -galactosidasas en muchos tejidos, no está claro el grado de disponibilidad de estas galactosas, y su importancia en la dieta humana desde el punto de vista cuantitativo. Una vez liberada en el intestino la G es absorbida a través del enterocito, mediante un transportador activo Na-dependiente que es común para la glucosa. Trasladada por el torrente circulatorio es transformada en glucosa, principalmente por el hígado, aunque también el cerebro y los hematíes poseen las enzimas necesarias para su utilización. El 80% de la G ingerida se utiliza como fuente energética en la vía de la glucólisis, y el 20% para la síntesis de glicoproteínas y glicolípidos que resultan fundamentales para la acción de muchas proteínas y hormonas y para la estabilidad de las membranas celulares.

En *circunstancias normales* la conversión de G en glucosa tiene lugar a través de la "vía Leloir". La galactosa es fosforilada mediante la enzima galactocinasa (GALK) a galactosa-1-fosfato el cual; por la acción de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y utilizando la UDP-glucosa como sustrato, es transformado en glucosa-1-fosfato y UDPgalactosa que, a su vez, mediante la acción de la enzima UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE), se mantiene en equilibrio con la UDP-glucosa. De

este modo, por cada molécula de G que entra en esta vía metabólica, se produce una de Glu-1-P.

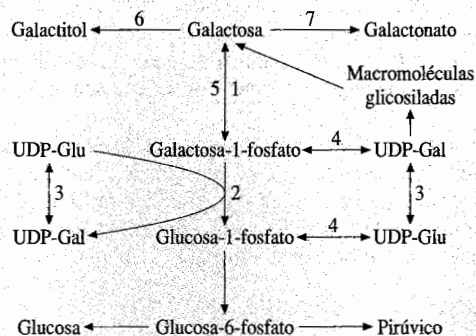
Existen, además, *tres vías accesorias* en el metabolismo de la G. La "vía de la pirofosforilasa" es capaz mediante unas pirofosforilasas (UDPGal pirofosforilasa y UDPGlc pirofosforilasa) de incorporar la galactosa de la galactosa-1-fosfato a la UDP-galactosa que, a su vez, es convertida en UDP-glucosa que produce glucosa-1-fosfato, con lo que este mecanismo sería capaz de oxidar cerca del 1% de la G en la deficiencia de GALT. Pero, además, esta vía permite sintetizar UDP-galactosa (a partir de la glucosa-1-fosfato que no proceda del metabolismo normal de la galactosa) que puede ser convertida en galactosa-1-fosfato y ésta, en galactosa, mediante la acción de una fosfatasa. De este modo se asegura una síntesis endógena de G, que puede ser utilizada en la síntesis de glucoconjugados, de alrededor de 10-20 mg/kg/día en los niños y de 4-5 mg/kg/día en los adultos. Las otras dos vías alternativas sólo adquieren importancia cuando se produce un acúmulo de galactosa a causa de un déficit enzimático en la vía clásica. Mediante una aldosa reductasa puede ser reducida a galactitol que en parte es excretado en el riñón y en parte se acumula en algunos tejidos donde juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad; o puede ser oxidada mediante la galactosa-deshidrogenasa a galactonato capaz de ser utilizado para la producción de energía a través de la vía de las pentosas (Fig. 12.18.1).

No parece existir regulación hormonal del metabolismo de la G, y sus niveles sanguíneos dependen fundamentalmente de la ingesta, de la saturación de las enzimas hepáticas y de la capacidad de excreción renal.

ETIOLOGÍA DE LA GALACTOSEMIA

En la especie humana se conocen *tres errores congénitos del metabolismo* (ECM) de la G, cada uno de ellos debido a la mutación de un gen de carácter AR. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico que condiciona, a su vez, unas manifestaciones clínicas determinadas (Cuadro 12.18.1).

Las mutaciones identificadas para el gen GALK y para el GALE son relativamente poco numerosas (entre 10 y 20 para cada uno) y por ello es difícil establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo. Por el contrario, para el gen GALT se han identificado más de 160 mutaciones y varias decenas de polimorfismos que también tienen importancia en la expresión del gen; todas ellas, con una distribución muy variable en función de la raza y el área geográfica. Unas pocas (fundamentalmente, Q188R, K285N) son las más frecuentes entre la población de origen euro-



peo y dan lugar habitualmente a fenotipos con expresión clínica "clásica". La S135L es la más frecuente entre la raza negra y da lugar a un fenotipo más leve que las anteriores con diferencias de actividad entre los diferentes tejidos. La mutación N314D, también muy frecuente en EE.UU. y en Europa, se asocia con el "benigno" fenotipo bioquímico Duarte, que cursa con una isoforma enzimática GALT identificable por isoelectroforesis y cuya actividad enzimática está aumentada en la forma tipo 1 (D1) o disminuida en la forma tipo 2 (D2) en relación con la actividad enzimática normal. Estas diferencias están condicionadas por la influencia de otros polimorfismos del gen GALT que acompañan a la mutación N314D y también se han identificado mutaciones "cis", acompañando a la N314D, con gran variabilidad del fenotipo bioquímico y enzimático. El numeroso grupo restante de mutaciones identificadas en los pacientes con galactosemia son poco frecuentes entre la población afecta y no guardan una buena correlación con la clínica. La galactosemia (como la mayoría de las enfermedades metabólicas hereditarias) se comporta, pues, como un rasgo complejo, que está más allá del control de un único locus génico.

PATOGENIA

Cuadro 12.18.1. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa

galactitol. El primero puede ser en parte oxidado y en parte eliminado por la orina. El galactitol no puede ser metabolizado, y en parte es eliminado por la orina, pero el resto tiene seguramente efectos tóxicos importantes para el organismo. En esta deficiencia enzimática se mantiene a través de la vía de la pirofosforilasa, una producción endógena significativa de G (que tiene gran trascendencia en los mecanismos patogénicos de la enfermedad) y de UDPGal necesaria para la síntesis de macromoléculas glicosiladas. Seguramente la concurrencia simultánea de niveles elevados de galactosa-1-fosfato y de galactitol, el déficit de UDPGal y la consiguiente alteración de la síntesis de compuestos galactosilados, junto a trastornos de la apoptosis celular, son los principales responsables del daño neurológico, hepático, renal, esquelético y gonadal, de los pacientes.

Una *grave y precoz afectación hepática* es característica de la enfermedad, y da lugar a colestasis, fibrosis y cirrosis progresivas, con la consiguiente presencia de ictericia, ascitis y discrasia sanguínea generalizada. Como consecuencia del fracaso hepático aparece hiperbilirrubinemia de predominio directo (pero que puede ser indirecta en sus inicios), hipalbuminemia, aumento de transaminasas y de γ -GT, aumento de los ácidos biliares en plasma, déficit de todos los factores del complejo protrombínico y, en algunas ocasiones, hipoglucemia. La *tubulopatía proximal* es la lesión renal característica de estos pacientes, y cursa con acidosis hiperclorémica, albuminuria, aminoaciduria y glucosuria. Su desarrollo es tan precoz que su presencia en un niño con otros síntomas sospechosos de galactosemia apoya fuertemente la presencia de la enfermedad. En el cristalino se desarrolla la típica *catarata nuclear* "en gota de aceite", que puede ser congénita en casos excepcionales, y cuya presencia debe ser investigada sistemáticamente mediante lámpara de hendidura. Es frecuente en el período neonatal la presencia de *sepsis por E. coli* debida, al parecer, a una inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos, de tal modo que su comprobación en el RN obliga a considerar la galactosemia en el diagnóstico diferencial de esta patología.

Laboratorio: en todas las formas clásicas es constante un aumento de galactosa en plasma, valores de galactosa-1-fosfato eritrocitarios elevados, presencia de galactosa en orina y altos niveles de galactitol en plasma y orina.

Evolución: si la enfermedad no es diagnosticada a tiempo y no se establece el adecuado tratamiento dietético, los pacientes pueden desarrollar un daño cerebral progresivo, y la supervivencia se ve seriamente comprometida por fallo hepatorenal o sepsis. Por el contrario el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado previenen o curan las manifestaciones clínicas agudas de la enfermedad, pero no garantiza que no aparezcan manifestaciones tardías en forma de trastornos del lenguaje, del desarrollo cognitivo, de la mineralización ósea y de la función gonadal en las mujeres.

Afectación tardía del SNC: se manifiesta en forma de un declive progresivo del CI, que puede llegar a ser de 80-85 a los 12 años de edad en un porcentaje elevado (pero difícil de precisar) de los pacientes; por un cuadro típico de dispraxia verbal en más del 50%; y por temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales en los casos más graves. Todo ello configura un síndrome degenerativo progresivo, con un sustrato anatómico en forma de alteraciones de la sustancia blanca y atrofia cerebelosa que se evidencian en la RN. Este síndrome puede ser debido en parte a lesiones de kernicterus por hiperbilirrubinemia, pero es más probable que en la mayoría de los casos dependa más bien del efecto tóxico continuado a lo largo de la vida de la G y del galactitol de producción endógena; del efecto de la galactosa externa ingerida habitualmente a partir de fuentes "ocultas"; o de causas no bien conocidas por el momento como pueden ser trastornos de la glicosilación de proteínas o fenómenos de apoptosis celular.

Disfunción ovárica: con hipogonadismo hipergonadotrópico, aunque con gran variabilidad en la expresión clínica, se halla presente con más o menos intensidad en casi todas las mujeres de 25-30 años, y puede ser detectada en los primeros meses de la vida mediante test de LH-RH. En su patogenia puede concurrir el efecto de la falta de expresión de la GALT en el diencefalo, el efecto tóxico directo de la G sobre la gónada o, lo que es más probable, el déficit de galactosilación de glicoproteínas responsable de la producción de una isoforma de FSH con gran afinidad para los receptores gonadales, pero sin capacidad para activar el cAMP, que tiene un efecto antagónico a nivel de receptores de FSH.

Retraso del crecimiento: está presente en casi la mitad de las niñas prepuberales; tiene un origen multifactorial por disfunción neuroendocrina, aportes dietéticos inadecuados, déficit en la síntesis de factores de crecimiento hepáticos y alteraciones hormonales gonadales, entre otros. Llama la atención que alcanza su máxima expresión alrededor de los 10 años, para mejorar en edades más avanzadas de la vida, con un pronóstico de crecimiento mejor de lo esperado.

Osteoporosis: probablemente también de etiología multifactorial. La desarrollan más de la mitad de los pacientes a lo largo de la vida. En su presentación parece decisivo un déficit de ingesta de calcio, ya que se ha comprobado que, por encima de los 3-4 años de edad, la mayoría de los niños sometidos a una dieta exenta de lactosa y no suplementada expre-

samente, no alcanzan la ingesta de calcio de referencia, entendida como los requerimientos medios estimados más dos desviaciones estándar. Pero es posible que un déficit de galactosilación de la matriz colágena del hueso, sea otro de los factores responsables de su aparición.

Variantes. Junto a las formas "clásicas" de la enfermedad coexisten otras denominadas "variantes" en las que, debido a la presencia de mutaciones génicas con mayor actividad enzimática residual, toda la sintomatología está notablemente atenuada o limitada a determinados órganos o sistemas, incluso bajo dieta normal.

Déficit de UDP galactosa 4-epimerasa

Abarca un variado espectro de síntomas clínicos. Existen formas asintomáticas con ingesta dietética normal, en las que la alteración enzimática parece estar limitada a leucocitos y eritrocitos, y sólo pueden ser identificadas a través del examen sistemático neonatal; formas con diversas combinaciones sintomáticas en las que la deficiencia enzimática se expresa con distinta gravedad en tejidos diferentes; y formas sistémicas con alteración enzimática generalizada, en las que los enfermos presentan un fenotipo con dismorfia craneofacial y una clínica muy parecida a la galactosemia clásica, parece que sin afectación ovárica, pero con una respuesta no tan efectiva al tratamiento dietético. El *patrón bioquímico* depende del déficit enzimático responsable, de tal modo que las formas más graves cursan con aumento de galactosa, de galactitol, de galactosa-1-fosfato y de UDPGalactosa, mientras que los individuos asintomáticos pueden cursar con un perfil bioquímico prácticamente normal.

DIAGNÓSTICO

Dadas las características de la enfermedad, el *screening* neonatal debería permitir la identificación de los pacientes sospechosos de estar afectados de una forma sintomática de galactosemia y, como consecuencia de ello, la confirmación del diagnóstico y la instauración del tratamiento antes de la aparición de las primeras manifestaciones clínicas. Los métodos utilizados generalmente son la lectura combinada de galactosa y galactosa-1-fosfato y la medición de la actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, pero estas técnicas presentan todavía problemas de sensibilidad y de especificidad y, en la práctica, sólo el 20% de todos los RN con test de *screening* positivo son portadores de mutaciones candidatas a producir una galactosemia. Sin embargo, la necesidad de un diagnóstico lo más precoz posible con el fin de evitar daños orgánicos neonatales y la comprobación de que cuando no se practica el *screening* neonatal, el diagnóstico de los casos índice es con frecuencia tardío, hace recomendable la introducción de la investigación de la galactosemia en los programas de examen sistemático del RN. La combinación de técnicas de doble espectrometría de masas para la lectura de hexosa-monofosfatos junto al estudio del ADN de los casos positivos debe disminuir notablemente el número de RN que deben ser objeto de una segunda evaluación. En ausencia de un programa universal y efectivo, la presencia de un ECM de la galactosa debe sospecharse en todo paciente que presenta manifestaciones clínicas o bioquímicas compatibles con la existencia de la enfermedad y ello exige la eliminación inmediata de la galactosa de la dieta y, simultáneamente, la puesta en marcha de la metodología necesaria para el diagnóstico de la enfermedad (Cuadro 12.18.2).

Como consecuencia del aumento de la G en sangre se produce una eliminación de galactosa por orina, que debe ser detectada mediante test de Clinitest® para *cuerpos reductores en orina*. Esta prueba es muy útil y tiene una gran sensibilidad, pero es preciso recordar que la galactosa puede desaparecer de la orina a las 8 ó 12 horas de haber sido eliminada de la dieta. Asimismo, debido a la tubulopatía característica de la galactosemia clásica, los pacientes pueden eliminar glucosa (que también es cuerpo reductor) por la orina, por lo que la presencia de glucosuria no descarta una galactosemia. Finalmente, en fracasos hepáticos graves de otra causa puede haber, también, una ligera eliminación de galactosa por la orina.

La presencia de *G en orina* obliga en todos los casos a la identificación de un fenotipo bioquímico compatible mediante la determinación de los niveles de *galactosa en plasma*, de *galactitol en sangre y orina*,

Clínica de sospecha

1. Síndrome tóxico general: vómitos, rechazo del alimento, falta de medro, depresión neurológica
2. Afectación del cristalino: cataratas
3. Fracaso hepático grave: ictericia, edemas, ascitis, diátesis hemorrágica, hepatomegalia
4. Tubulopatía proximal
5. Déficit inmunitario: sepsis por *E. coli*

Alteraciones bioquímicas generales

1. Disfunción hepática:
Hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, aumento GOT, GPT, GGT
Alteración complejo protrombina, aumento ácidos biliares plasmáticos
2. Tubulopatía proximal: acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria, aminoaciduria

Alteraciones bioquímicas específicas

1. Aumento de galactosa en plasma
2. Galactosuria
3. Aumento de galactosa-1-fosfato en plasma
4. Presencia de galactitol en plasma y orina

Diagnóstico de certeza

1. Disminución actividad enzimática en eritrocitos, fibroblastos o hepatocitos
2. Estudio mutación

y de *galactosa-1-P eritrocitaria*. La G y el galactitol están aumentados en el déficit de GALK. La galactosa, el galactitol y la galactosa-1-fosfato lo están en el de GALT. En el déficit GALE los hallazgos son muy variables y dependen de la forma clínica de la enfermedad.

La comprobación del *déficit enzimático* GALT puede practicarse en hematíes, leucocitos, fibroblastos, mucosa intestinal o tejido hepático. En la práctica lo habitual es utilizar eritrocitos pero, si se han practicado transfusiones sanguíneas previas, la determinación de la actividad enzimática en hematíes no es absolutamente fiable hasta que no hayan transcurrido de 3 a 4 meses. La actividad de galactocinasa (GALK) puede ser determinada en eritrocitos, fibroblastos o hígado, y la de UDP-galactosa 4-epimerasa, en hematíes. Para los tres déficit enzimáticos es posible una aproximación al diagnóstico de portadores, ya que los individuos heterocigotos tienen una actividad enzimática intermedia entre los sanos y los homocigotos. En cualquier caso, la demostración de una mutación patógena permite la identificación de los homocigotos o dobles heterocigotos, y la de los portadores heterocigotos. Debido a la existencia de múltiples mutaciones alélicas para cada forma de la enfermedad, este método diagnóstico sólo debe utilizarse directamente en los casos en los que la mutación familiar ha sido previamente identificada. En los otros casos el estudio de la mutación debe abordarse después de la demostración del déficit enzimático, con el fin de proceder a la correlación genotipo-fenotipo, y al consejo genético adecuado.

El *diagnóstico prenatal* de homocigotos es posible mediante demostración de la presencia masiva de galactitol en líquido amniótico y valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados, ya que en ambos casos se puede discriminar bien entre los homocigotos afectos y los individuos sanos homocigotos. Cuando existe el conocimiento previo del genotipo del caso índice lo más rápido es la búsqueda de las mutaciones responsables en el corion del embrión.

TRATAMIENTO

Depende del déficit enzimático responsable y de la forma clínica de la enfermedad. Cuando el diagnóstico se realiza en fase asintomática a través de estudio familiar o de examen sistemático del RN se puede valorar en cada caso la conducta a seguir antes de iniciar una manipulación dietética. Pero en un paciente con manifestaciones clínicas sospechosas de la enfermedad, la galactosa debe ser eliminada de la dieta incluso antes de confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

Deficiencia de GALT

El tratamiento es la eliminación de la galactosa de la dieta de por vida. Probablemente la ingesta diaria debería contener, como máximo, alre-

dedor de 50 mg/día en el lactante, 150 mg/día en el niño menor de 3-4 años, 200 mg en el niño en edad escolar, 250 mg en los adolescentes y unos 300 mg en los adultos. Una dieta muy estricta contiene aproximadamente unos 40 mg de galactosa pero, puesto que no se conoce exactamente la cantidad de galactosa que puede ingerirse sin que resulte tóxica, ni la tasa de síntesis endógena de cada paciente, ni el grado de biodisponibilidad de la galactosa procedente de los alimentos no lácteos, se mantiene abierto el dilema entre mantener en todos los casos una dieta rigurosa o permitir la utilización progresiva de alimentos no lácteos con galactosa soluble o ligada.

En el RN la *lactancia materna* está absolutamente contraindicada y debe utilizarse una fórmula exenta por completo de lactosa. Lo ideal es una cuyas proteínas procedan de la *soja*, ya que las fórmulas sin lactosa pero con hidrolizados de proteínas vacunas pueden seguir conteniendo cantidades variables de lactosa en la caseína y en la seroalbúmina. La caseína es una fuente importante de galactosa libre y una fórmula láctea cuyas proteínas procedan de un hidrolizado de caseína puede llegar a tener 60-75 mg por litro. La alimentación complementaria debe ser introducida a la misma edad que en los otros niños, utilizando en principio los productos de uso habitual en el ambiente familiar, excluyendo aquellos que son fuente significativa de G.

La leche y derivados son la principal fuente de G, y es casi seguro que la dieta de un niño con galactosemia clásica pueda considerarse correcta con la sola exclusión de estos alimentos de la dieta. Algunos países permiten el uso de ciertos quesos sometidos a un lento proceso de fermentación natural porque la cantidad de lactosa residual en ellos parece ser muy baja, pero no existe seguridad de que los quesos adquiridos en el comercio normal y sometidos a un proceso de fabricación industrial posean estas mismas características, por lo que es más razonable no utilizarlos por el riesgo tan elevado que supondría su ingesta.

Hay alimentos que contienen cantidades variables de G soluble, que pueden oscilar desde menos de 5 mg % en algunas frutas y verduras, hasta más de 100 mg % en lentejas, judías blancas, guisantes, higos secos y garbanzos. Otros, como las vísceras de animales y algunos polisacáridos de origen vegetal, contienen galactosa unida por enlaces α o β o en forma de galactocerebrósidos pero, aunque no existe acuerdo unánime acerca de la posibilidad del organismo para utilizar esta galactosa, no parece que la galactosa procedente de estos alimentos sea una fuente significativa en la dieta de los pacientes, comparada con la procedente de la propia producción endógena. Por este motivo, las recomendaciones acerca del uso de estos alimentos varían notablemente en función de los diferentes países y parece razonable, en relación con ellos, evitar solamente las vísceras de mamíferos y las legumbres con un alto contenido en lactosa. Carnes, pescados, huevos, grasas, aceites vegetales, cereales, miel, sacarina, mermeladas, margarinas sin leche, aguas minerales, bebidas carbónicas, te y café, no contienen G o lo hacen en cantidades insignificantes, por lo que si no son cocinadas con leche o derivados, o no son edulcorados con lactosa, pueden ser utilizados sin restricciones en la dieta diaria de los pacientes.

Debe considerarse el problema que plantea el uso de alimentos manufacturados y de medicamentos en la dieta de los pacientes con galactosemia. El contenido de *lactosa* como *excipiente* debe figurar en la etiqueta de los medicamentos y, en todo caso, es relativamente fácil obtener la información del laboratorio productor en caso de duda. También se conoce que algunos productos, como el lactobionato de calcio, son fuente de G en el intestino y no pueden usarse como suplemento de calcio en la dieta de los pacientes. Es prácticamente imposible, por el contrario, conocer la G presente en la mayoría de los *productos comestibles manufacturados de un modo artesanal*, y debe desconfiarse de cualquier receta no preparada en casa y con productos básicos bien conocidos. Los manufacturados de un modo industrial tampoco son fiables debido a que las normas legales que regulan el etiquetado permiten que puedan pasar desapercibidas cantidades indeterminadas de G, especialmente en forma de saborizantes o edulcorantes artificiales.

Grupos de alimentos. Con el fin de confeccionar la dieta diaria de los pacientes, resulta recomendable dividir los alimentos en tres grupos: los de libre utilización, porque prácticamente no poseen G en su composición; los que deben ser usados con prudencia y bajo controles analíticos seriados de galactosa-1-fosfato, porque contienen por término medio

Cuadro 12.18.3. Recomendaciones generales para el uso de alimentos en la dieta de la galactosemia

<i>Alimentos de libre utilización</i>	<i>Alimentos para usar bajo control</i>	<i>Alimentos prohibidos*</i>
Bebidas		
Café, vino, cerveza, té, bebidas carbónicas		Cualquier bebida con leche, lactosa, caseinato cálcico, caseinato sódico
Leche y derivados		
Fórmulas lácteas sin lactosa y cuyas proteínas procedan de la soja		Leche y derivados (flanes, cremas, yogures, quesos, etc.), bebidas con leche
Cereales		
Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz. Todas las pastas manufacturadas sin leche: fideos, macarrones, espaguetis, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla, etc.		Todos los manufacturados con leche
Repostería		
Cabello de ángel, gelatina, todos los manufacturados con productos sin leche		Todos los manufacturados con leche o derivados de la leche
Huevos		
Todos		Recetas con leche
Grasas		
Bacon/tocino, manteca de cerdo/sebo, margarina sin leche, aceites vegetales		Mantequilla, nata, margarina con leche, productos con caseinato, mantequilla de cacahuate con leche
Verduras		
Alcachofa, espárrago, calabacín, remolacha, coliflor, apio, cardo, col rizada, lechuga, champiñón, perejil, rábano, berenjena, zanahoria, cebolla, brócoli, repollo, pepino, nabo, patata, espinaca, judía verde	Calabaza, col de Bruselas, pimientos, puerro, tomate	Guisantes
Azúcares/edulcorantes		
Azúcar de caña, jarabe de maíz, miel, mermeladas de frutas permitidas, jarabe de arce, sacarina	Mermeladas de frutas a controlar, cacao	Jarabe y melaza de manzana, edulcorantes con lactosa, mermeladas de frutas prohibidas, caramelos <i>toffe</i>
Carnes/pescados/aves		
Buey, pollo, ternera, cordero, cerdo, jamón, pescado, marisco		Conservas y cocinados con leche (vigilar embutidos, jamón York, etc.), vísceras: sesos, riñones, hígado, páncreas, bazo
Legumbres/semillas		
Cacahuets, nueces, olivas	Pipas de girasol	Garbanzos, lentejas, alubias, avellanas
Frutas/zumos		
Todos los zumos sin lactosa o de frutas no prohibidas, albaricoque, aguacate, cereza, melón, mosto, limón, pavia, naranja, manzana, mango, plátano, pera, melocotón, fresa, pomelo, uva	Arándano, ciruela, kiwi, papaya, sandía	Todas las conservas con lactosa, caqui, dátiles secos, higos secos, ciruelas pasas, papaya, pasas

*Importante: no existe acuerdo unánime acerca de la utilización de las legumbres y de las frutas reseñadas como prohibidas en esta tabla. Probablemente la mayoría de los pacientes pueden tolerar cantidades moderadas de estos alimentos, pero es mejor no usarlos sistemáticamente en la confección de la dieta diaria. No hay ninguna duda en relación con la prohibición absoluta de utilizar leche o derivados.

menos de 20-30 mg de galactosa por cada 100 gramos de alimento; y los prohibidos, porque son muy ricos en galactosa (Cuadro 12.18.3).

Entre los primeros se incluyen todas las bebidas que, como el café, vino, cerveza, té, bebidas carbónicas, no contienen en su composición ni leche, ni caseinato sódico o cálcico. Las fórmulas de leche sin lactosa confeccionadas con proteínas derivadas de la soja. Los cereales de trigo, cebada, avena, centeno y arroz. Huevos. Carnes y pescados. Grasas no derivadas de la leche: tocino, margarinas vegetales, aceites vegetales. Azúcar. Edulcorantes artificiales. Miel. Repostería manufacturada sin leche. Frutas frescas excepto ciruela, sandía, kiwi y papaya. Verduras y legumbres excepto calabaza, col de Bruselas, tomate, pimiento, puerro, guisantes, garbanzos, lentejas, alubias, pipas de girasol y avellanas.

Pueden utilizarse habitualmente, pero con moderación y bajo control de los niveles de galactitol o de galactosa-1-fosfato, los productos con harina de soja, la calabaza, la col de Bruselas, el pimiento, el tomate, las pipas de girasol, la sandía, la ciruela y el kiwi.

Deben eliminarse radicalmente de la dieta la leche, todos los derivados de la leche y cualquier producto manufacturado en el que se haya utilizado la leche en su composición. Además se recomienda no ingerir otros alimentos que no son importantes en la dieta humana y que, como poseen una cantidad significativa de G, no vale la pena que sean utilizados a pesar de que es probable que la mayoría de los pacientes los toleren sin problemas. Por ello debe evitarse el uso de vísceras (hígado, sesos, riñones), guisantes, garbanzos, lentejas, alubias, dátiles, caqui, pasas, higos secos, ciruelas pasas.

No existe unanimidad de criterios acerca del tratamiento de los pacientes afectados de "variantes" asintomáticas, descubiertos por *screening* neo-

natal o familiar, y con una actividad GALT del 10-50%. Lo prudente es tratar a todos los RN por lo menos hasta los 6 meses de vida y, a partir de ese momento, comprobar de un modo progresivo, y bajo controles de los niveles de galactosa-1-fosfato, el efecto de la introducción de la G en la dieta.

Suplemento de calcio. Por encima de los 3 años de edad, una dieta exenta de leche para niños galactosémicos que no sea expresamente suplementada, no asegura la ingesta de los aportes adecuados de calcio; por ello, a partir de esa edad, es preciso efectuar encuestas dietéticas regulares, con el fin de utilizar un suplemento de Ca por vía oral en todos los casos en los que ello sea necesario (véanse caps. 11.2 y 12.22). La dosis diaria depende de la ingesta procedente de la dieta y, a ser posible, se usará carbonato cálcico (1 g proporciona 400 mg de calcio elemental) por su menor efecto quelante. Su absorción mejora si se reparte en varias dosis diarias y se administra coincidiendo con las comidas. Como efectos secundarios, puede dar lugar a flatulencia y estreñimiento, y puede interferir la absorción de otros alimentos tales como salicilatos, flúor o hierro. La administración simultánea de 400 UI de vitamina D favorece la absorción del calcio administrado. Mientras dure el tratamiento es preciso controlar el calcio en orina con el fin de detectar hipercalcemia por sobredosificación.

Control del tratamiento. Con el fin de comprobar la respuesta al tratamiento y la cumplimentación de la dieta por parte del paciente o su familia, es conveniente la monitorización de los niveles de galactosa-1-P eritrocitarios o de galactitol plasmático. Los eritrocitos captan con avidez la G no metabolizada en el hígado y seguramente el galactitol está

menos influenciado por la ingesta reciente de G por lo que resulta un marcador más fiable, pero cualquiera de los dos alcanza su máximo significado cuando se usa de un modo seriado a lo largo del tiempo para ver la evolución de cada paciente. Al iniciar la dieta Gal-1-P y galactitol descienden rápidamente hasta los 2-3 meses de vida. A partir de ese momento, lo hacen de un modo muy lento hasta los 8-10 años; pero sólo llegan a normalizarse por completo en "variantes" con mucha actividad residual. Valores superiores a 4 mg % de Gal-1-P, y a 25-30 $\mu\text{mol/L}$ de galactitol plasmático (mg/dL: 38 x $\mu\text{mol/L}$), indican un mal control dietético y exigen una revaloración terapéutica del paciente.

Tratamiento dietético de la mujer embarazada. En las madres galactosémicas con feto heterocigoto parece prudente mantener una dieta sin G durante el embarazo ya que, a pesar de que la galactosa-1-fosfato no atraviesa la placenta, la G y el galactitol sí lo hacen, y este último podría dañar, en teoría, el cristalino del feto. Tampoco se recomienda en estos casos la lactancia materna, ya que la síntesis de lactosa para la leche puede aumentar los niveles de galactosa-1-fosfato plasmáticos. En el caso de una madre heterocigota con posible feto homocigoto, una dieta exenta de G no evita el acúmulo de galactosa-1-fosfato y de galactitol en el feto y en el líquido amniótico provenientes de la síntesis endógena fetal pero seguramente limita la ingesta exógena de G. De todos modos, nunca se ha demostrado, en ninguno de los dos casos, las ventajas de una dieta sin G durante el embarazo.

Deficiencia de GALK

Es necesario *eliminar la leche de la dieta* con el fin de evitar la síntesis de galactitol responsable de la producción de cataratas y el pseudotumor cerebri; y, a pesar de que parecen tolerarse bastante bien otras fuentes menores de galactosa, como derivados de la leche y legumbres, es conveniente un control seriado del cristalino (tanto en los homocigotos como en los heterocigotos conocidos) con el fin de adaptar la conducta terapéutica a la evolución clínica de cada paciente.

Deficiencia de epimerasa

Debido a la gran variabilidad en la expresión clínica, cada paciente debe ser cuidadosamente controlado desde los puntos de vista clínico y bioquímico. Si es asintomático y con parámetros bioquímicos normales (formas "periféricas") no precisa tratamiento dietético, pero debe ser vigilado cuidadosamente. Si existen manifestaciones clínicas o aumento de Gal-1-P se tratará como deficiencia GALT.

PRONÓSTICO

Es tanto mejor cuanto más precozmente se realiza el diagnóstico y se inicia el adecuado tratamiento; sin embargo, las distintas formas de galactosemia presentan una problemática distinta de acuerdo con sus mecanismos fisiopatológicos. En los *defectos de galactocinasa* el tratamiento precoz con dieta exenta de G previene o resuelve las cataratas y los síntomas de "pseudotumor cerebri". En general el pronóstico de esta forma de galactosemia es bueno. Los *defectos de epimerasa* "periféricos" son asintomáticos porque seguramente la actividad enzimática visceral es capaz de asegurar la homeostasis de la G en los órganos internos; pero, sin embargo, en las formas "sintomáticas", el pronóstico debe ser individualizado en función de la mutación responsable, de los niveles de actividad enzimática y de los órganos en los que se expresa en cada caso. En el *déficit GALT* si el diagnóstico y el tratamiento se realizan antes de que se hayan producido daños orgánicos irreversibles el pronóstico es bueno para la supervivencia y la integridad funcional, ya que las alteraciones neurológicas no se desarrollan precozmente, y las lesiones hepáticas, renales y del cristalino, son en gran parte reversibles con la exclusión de la lactosa de la dieta. Sin embargo, en esta forma de galactosemia existe todavía un porcentaje elevado de pacientes en los cuales la dieta exenta de lactosa desde el momento del nacimiento (e incluso iniciada durante el embarazo) no es capaz de impedir la aparición tardía de alteraciones del SNC, disfunción ovárica, osteoporosis y de retraso del crecimiento.

Todo lo indicado acentúa la necesidad de establecer un pronóstico lo más exacto posible acerca de la *evolución a largo plazo* de estos pacien-

tes, mediante la utilización de los marcadores biológicos que mejor correlacionan con ella. Como en la mayoría de los ECM en los que es habitual una gran heterogeneidad génica, no existe en la galactosemia una correlación constante entre el genotipo y el fenotipo clínico o bioquímico de los afectos; y por ello es necesario considerar en cada caso la mutación responsable, la capacidad enzimática residual, el desarrollo de las vías metabólicas alternativas, la tasa de producción de G endógena y la patobioquímica de la enfermedad. Con todos estos datos, y sólo a efectos prácticos, pueden definirse *tres grandes grupos* que, en términos generales, engloban a la mayoría de los pacientes por déficit GALT: tipo I. Con una actividad GALT del 0%, unos niveles de galactosa-1-P que se mantienen entre 2-3 mg/dL hasta los 20 años de edad a pesar de la dieta, y con manifestaciones clínicas tardías prácticamente constantes. Las mutaciones prevalentes en este grupo son la Q188R en el 70% de los casos y la K285N en el 20% de los casos. Tipo II. Con actividad GALT entre 2 y 10%. Los niveles de galactosa-1-P se normalizan entre el año y los 10 años de vida, y no presentan clínica tardía. En este grupo existe una gran heterogeneidad en las mutaciones detectadas. Tipo III. Con actividad GALT entre el 25 y el 50%, incluye todas las formas denominadas "variantes". La tasa de galactosa-1-P sólo permanece elevada los primeros tres meses de vida, y normalmente los pacientes son asintomáticos, y se detectan por *screening* neonatal, o por estudios familiares. En este grupo el 10% de la variedad "Duarte" es portadora de la mutación N314D, y es raro encontrar mutaciones conocidas entre las otras variantes.

Control de la evolución

El mejor es el seguimiento clínico individualizado de cada paciente, pero la utilización de un protocolo sistematizado favorece la calidad del tratamiento de las formas sistémicas de la enfermedad. Desde esta perspectiva se recomienda la práctica de unos *controles mínimos* a realizar en cada paciente, con independencia de todas las determinaciones que se consideren necesarias en función de la evolución de cada caso: durante el primer año son convenientes cada 1-2 meses; entre el segundo y el cuarto años de vida cada 3-4 meses; desde entonces hasta la pubertad cada 6 meses y, posteriormente, una vez al año.

Historia clínica. Antropometría. Peso, talla, perímetro craneal e índice de masa corporal en todos los controles. Examen neurológico. En todos los controles. Valoración del CD/IQ. A los 3, 6, 12 meses y una vez al año hasta los 6 años. Después, una vez cada dos años. Examen oftalmológico con lámpara de hendidura: cada 6 meses hasta los 3 años y, posteriormente, una vez al año. Encuesta dietética y del tratamiento. En todos los controles.

Exámenes complementarios:

Bioquímicos generales: iones, proteínas totales, funciones hepática y renal, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y cociente calcio/creatinina en orina. Al diagnóstico, y posteriormente en función de las necesidades de cada paciente.

Bioquímicos específicos: galactosa-1-fosfato eritrocitario y/o galactitol. Al diagnóstico y, trimestralmente, durante el primer año de vida. Posteriormente, cada 6 meses hasta los 14 años y, anualmente, con posterioridad.

Densitometría ósea: a los 2, 4, 8, 12 y 16 años, con el fin de adaptarse en lo posible al ritmo normal de la deposición ósea.

Examen de la función gonadal en mujeres: test de LH-RH lo más precoz posible (si es posible, antes de los 6 meses de vida, y siempre antes de los 3 años). Repetir a los 10 años. Si es normal, repetir cada 2 años o siempre que exista sospecha de alteración gonadal (véase cap. 13.16).

Ecografía pélvica. Simultáneamente con el test LH-RH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldellou A. Enfermedades congénitas del metabolismo de la galactosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 173-82.
- Borrajó E, Gutiérrez Macías A. Patología del metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 690-9.
- Fernández Espuelas C, Manjón G, González López JM et al. Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. *An Pediatr* 2005; 63: 224-9.

- Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. En: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 1553-8.
- Hutchesson ACJ, Murdoch-Davis C, Green A et al. Biochemical monitoring of treatment for galactosemia: Biological variability in metabolite concentrations. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 139-48.
- Item Ch, Hagerty BP, Mühl A et al. Mutations at the galactose-1-P-uridiltransferase gene in infants with a positive galactosemia newborn screening test. *Pediatr Research* 2002; 51: 511-6.
- Schadowaldt P, Kamalanathan L, Hammen HW et al. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 31-44.
- Schield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch Dis Child* 2000; 83: 248-50.
- Walter JH, Collins JE, Leonard JV. The Galactosaemia Steering Group Recommendations for the management of galactosaemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 93-6.

12.19 Mucopolisacaridosis

M. Bueno-Sánchez, F.J. Ramos-Fuentes

La primera referencia documentada sobre las mucopolisacaridosis (MPS) se debe a Thompson, de Edimburgo, quien entre 1900 y 1913 describió en tres hermanos de la familia McLeod una enfermedad que posteriormente fue universalmente conocida como MPS tipo I o síndrome de Hurler. En 1917, Hunter publicó el caso de dos hermanos varones de 8 y 10 años de edad que habían sido ingresados dos años antes en el Hospital General de Winnipeg con hallazgos clínicos característicos de una enfermedad que posteriormente llevaría su nombre. En 1919 Hurler publicó varios casos de lactantes de ambos sexos que eran "jorobados, oligofrénicos y tenían opacidad corneal", hallazgos característicos de MPS tipo I. La MPS tipo IV se conoce como enfermedad de Morquio (Uruguay), aunque fue descrita por primera vez en Londres por Braidford. La identificación del origen metabólico de estas enfermedades, caracterizadas por la presencia de mucopolisacáridos en orina, se debe a los trabajos de Brante (1952) y de Dorfman y Lorincz (1957). Las descripciones de microscopia electrónica de van Hoof y Hers (1965), de Lovaina, introdujeron el concepto de enfermedades lisosomales.

Actualmente se reconocen siete tipos de MPS, dos de las cuales presentan distintos subtipos clínicos. En todas ellas (en la MPS IX sólo hay descrito un paciente), se ha identificado el gen que codifica la enzima deficitaria (Cuadro 12.19.1).

CONCEPTO

Las MPS son un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo debidos a una deficiencia de alguna de las enzimas necesarias para la degradación de los glicosaminoglicanos -GAGs- (históricamente denominados mucopolisacáridos). Son enfermedades de depósito por acúmulo anormal de GAGs dentro de los lisosomas celulares y en las que se eliminan grandes cantidades de los mismos por la orina. Las MPS son enfermedades crónicas y progresivas que presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto físicas como mentales. Todas son enfermedades hereditarias que se transmiten de forma AR, a excepción de la enfermedad de Hunter (MPS II), cuya herencia es de tipo recesivo ligado al sexo. La prevalencia estimada de las MPS en conjunto se estima en 1/22.500 individuos (Australia 1980-1996).

FISIOPATOLOGÍA DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son productos de la degradación (proteólisis) celular de los proteoglicanos (PGs), formas macromoleculares de los GAGs en la matriz extracelular. Los principales PGs degradados en los lisosomas celulares son el dermatán-sulfato, heparán-sulfato, queratán-sulfato y condroitín-sulfato, en cuyas vías catabólicas (de

los tres primeros) actúan las enzimas cuya deficiencia da lugar a los distintos tipos de MPS.

Degradación del dermatán-sulfato. El dermatán-sulfato (Fig. 12.19.1) está formado por N-acetilgalactosamina sulfatada con residuos de ácido urónico (L-idurónico) y glucurónico. La degradación de este PG se debe a la acción de cinco enzimas, tres glicosidasas y dos sulfatasas. La *alfa-L-iduronidasa*, deficiente en la MPS I, es una glicosidasa monomérica de 653 AAs con un peso molecular de 74 kDa que hidroliza los residuos terminales de ácido alfa-L-idurónico. Su gen, compuesto por 14 exones, está localizado en la región cromosómica 4p16.3. La *β-glucuronidasa*, deficiente en la MPS VII, es una glicosidasa de 651 AAs y 75 kDa cuya forma activa tiene 4 subunidades (tetrámero) y participa en la eliminación de los residuos de ácido glucurónico del dermatán-sulfato. El gen de la β-glucuronidasa se localiza en la región 7q21.11. La tercera glicosidasa es la β-hexosaminidasa, cuya deficiencia no da lugar a una MPS sino a una gangliosidosis (enfermedad de Sandhoff, cap. 12.12).

La primera sulfatasa de esta cadena es la *iduronato sulfatasa*, deficiente en la MPS II, que tiene 550 AAs y participa en la eliminación del grupo sulfato en la posición 2 del ácido idurónico (también presente en la vía del heparán-sulfato). El gen que codifica este enzima está localizado en Xq28, tiene 9 exones, 8 intrones y una longitud de aproximadamente 24 kb. La otra sulfatasa es la *arilsulfatasa B*, deficiente en la MPS VI, formada por 533 AAs y que participa en la hidrólisis de los grupos sulfato en la posición 4 de la N-acetilgalactosamina, que forma el dermatán-sulfato. Su gen está localizado en la región 5q11-13.

Degradación del heparán-sulfato. El heparán-sulfato (Fig. 12.19.2) está compuesto por los ácidos glucurónico y L-idurónico, algunos sulfatados, y por alfa-glucosamina, sulfatada o acetilada. En su degradación participan 3 glicosidasas, cuatro sulfatasas y una acetiltransferasa.

También participan dos glicosidasas en la degradación del dermatán-sulfato, la alfa-L-iduronidasa y la β-glucuronidasa (véase el apartado anterior). La tercera es la *alfa-N-acetilglucosaminidasa*, deficiente en la MPS IIIB, y que interviene en la eliminación de la N-acetilglucosamina del heparán-sulfato. Es una proteína de 743 AAs cuyo gen se localiza en la región 17q21 y tiene una longitud de 9 kb.

La *heparán N-sulfatasa*, deficiente en la MPS IIIA, elimina los grupos sulfato (sulfamato) de la glucosamina. Su gen se localiza en la región 17q25.3. La *N-acetilglucosamina 6-sulfatasa*, deficiente en la MPS IIID, elimina los grupos sulfato de la N-acetilglucosamina y su gen se localiza en la región cromosómica 12q14.

La enzima *acetil CoA-alfa glucosaminidasa N-acetiltransferasa*, deficiente en la MPS IIIC, es la única enzima lisosomal que no es una hidrolasa. Se encarga de la acetilación de los grupos amino de la glucosamina que han quedado libres tras la acción de la heparán N-sulfatasa.

Degradación del queratán-sulfato. El queratán-sulfato (Fig. 12.19.3) es el único GAG que no tiene ácido urónico. Está formado por galactosa y N-acetilglucosamina, en su mayor parte sulfatadas. Su degradación está también regulada por glicosidasas y sulfatasas. La incapacidad de degradar el queratán-sulfato da lugar a la MPS IV que, según el tipo de enzima afectada, dará lugar a un subtipo distinto de enfermedad. La *β-galactosidasa* elimina la galactosa del queratán-sulfato. Está formada por 677 AAs y, en su forma multimérica, tiene un peso molecular de unos 600

Cuadro 12.19.1. Datos genéticos más relevantes de las mucopolisacaridosis (MPS)

<i>Mucopolisacaridosis</i>	<i>Herencia</i>	<i>Número OMIM</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Gen</i>	<i>Proteína</i>
MPS IH	AR	252800	4p16.3	IDA	Alfa-1-iduronidasa
MPS IS	AR	252800	4p16.3	IDA	Alfa-1-iduronidasa
MPS II	RLX	309900	Xq27.3-28	IDS	Iduronato-2-sulfatasa
MPS III-A	AR	252900	17q25.3	HSS	Heparán sulfato sulfatasa
MPS III-B	AR	252920	17q21		N-Ac-alfa-D-glucosaminidasa
MPS III-C	AR	252930	14q		Ac-CoA-alfa-glucosaminidasa N-acetiltransferasa
MPS III-D	AR	252940	12q14	GNS	N-Ac-glucosamina-6 sulfatasa
MPS IV-A	AR	230500	16q24.3	GALNS	Galactosa-6-sulfatasa
MPS IV-B	AR	253010	3p21.33	GLBI	β -galactosidasa
MPS VI	AR	243200	5q11-13	ARSB	Ariisulfatasa B
MPS VII	AR	253200	7q21.11	GUSB	β -glucuronidasa

AR: autosómica recesiva; RLX: recesiva ligada al X. MPS IX: véase el capítulo 12.19.

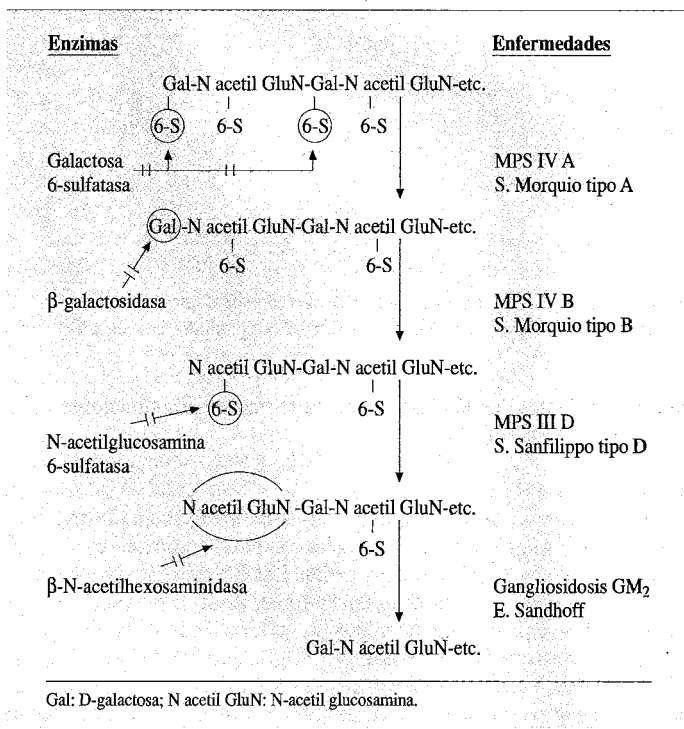


Figura 12.19.1. Degradación del dermatán-sulfato.

kDa. Su gen está localizado en la región cromosómica 3p21.33. El déficit parcial de β -galactosidasa da lugar a la MPS IVB, mientras que su ausencia total origina una gangliosidosis tipo GM1. La *N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa* (galactosa 6-sulfatasa) elimina los grupos sulfato de la galactosa del queratán-sulfato. Es una proteína de 522 AAs codificada por un gen localizado en la región 16q24.3 que tiene una longitud de unos 50 kb y contiene 14 exones. Su deficiencia da lugar a la MPS IVA.

Al contrario de lo que ocurre con otras enfermedades lisosomales, en las MPS no hay una clara relación entre el fenotipo clínico y el nivel de actividad enzimática en el paciente. Por lo tanto, la cuantificación de la actividad enzimática residual no sirve para predecir la evolución clínica del paciente con MPS. Hoy día, gracias a la biología molecular, se conocen las mutaciones génicas que dan lugar a los distintos subtipos de MPS, pudiéndose establecer correlaciones fenotipo-genotipo y realizar diagnóstico prenatal.

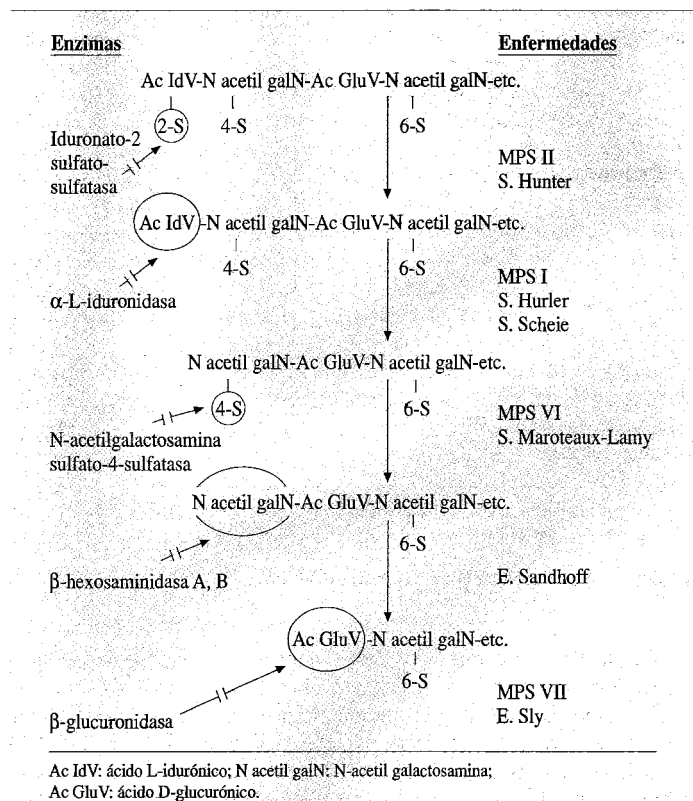


Figura 12.19.2. Degradación del heparán-sulfato.

CLÍNICA GENERAL

Las MPS comparten varios hallazgos comunes, que permiten una aproximación diagnóstica inicial, que posteriormente se concretará y confirmará con los estudios de laboratorio, incluidos los genéticos. Las MPS son enfermedades degenerativas crónicas y progresivas, que evolucionan sin exacerbaciones ni remisiones, siendo difícil detectarlas en el RN, salvo que haya una historia familiar positiva (p. ej., hermano afectado). Respecto a la herencia ya se mencionó anteriormente que todos los subtipos, excepto uno, se transmiten de forma AR, con un riesgo de recurrencia del 25%. La excepción es la MPS II o enfermedad de Hunter, que es recesiva ligada al X y afecta generalmente a varones, siendo las mujeres portadoras sanas (Fig. 12.19.4).

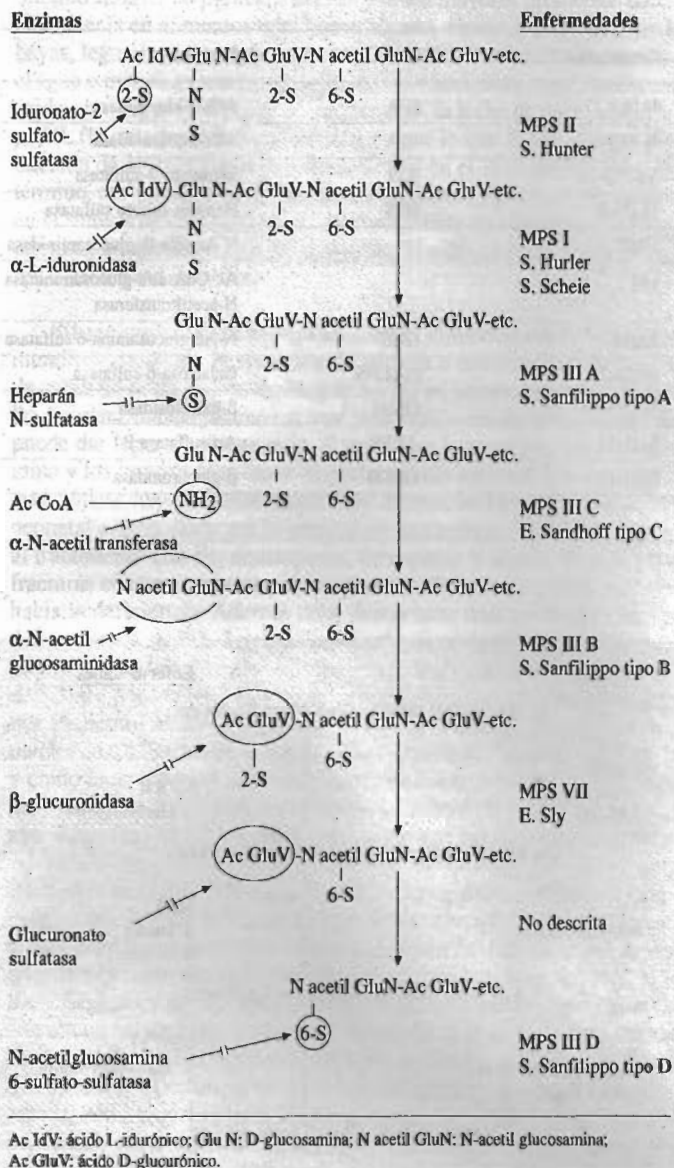


Figura 12.19.3. Degradación del queratán-sulfato.

Las MPS son enfermedades multisistémicas, con fenotipo facial característico (tosquedad de rasgos), visceromegalias y *disostosis multiplex* (patrón específico de alteraciones radiológicas debidas a una osificación defectuosa). Los sistemas afectados son el sistema nervioso central (deficiencia mental), sistema esquelético (baja talla, disostosis múltiple), cardiovascular (cardiomiopatía, hipertensión arterial), digestivo (hepatomegalia), ocular (opacidad corneal, pérdida de visión) y piel con infiltración dérmica de productos acumulados que en la cara da lugar a la tosquedad de los rasgos.

FORMAS CLÍNICAS Y SUBTIPOS

MPS I

Comprende los subtipos IH (Hurler), IS (Scheie) e IHS (Hurler-Scheie), todos debidos al déficit de la enzima alfa L-iduronidasa. La forma más grave es la MPS IH y la más leve la MPS IS, siendo la MPS IHS una forma intermedia. Además, hay pacientes con déficit de alfa L-iduronidasa que no encajan clínicamente en ninguno de los subtipos clásicos. Bioquímicamente las MPS I comparten una eliminación excesiva de heparán y dermatán-sulfato por la orina, un acúmulo de GAGs en fibroblastos cultivados, corregible añadiendo alfa L-iduronidasa. Actualmente, el diagnóstico molecular permite una mejor identificación y clasificación

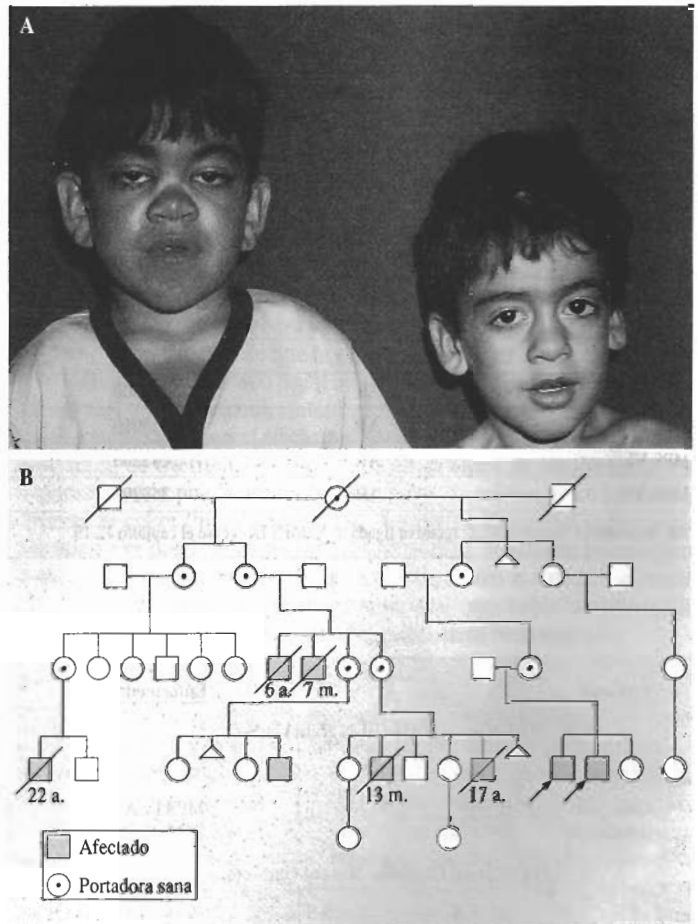


Figura 12.19.4. Enfermedad de Hunter. A) Fenotipo de dos hermanos afectados (señalados con flechas). B) Árbol genealógico de familia afectada.

de estos pacientes, habiéndose identificado más de 50 mutaciones diferentes en pacientes afectados.

MPS IH: enfermedad de Hurler

Mucho tiempo tomada como **prototipo de MPS**, es una forma muy grave y de progresión rápida, que acaba con el fallecimiento precoz del paciente alrededor de los 10 años de vida. Los RN afectados suelen presentar un fenotipo normal (a veces pueden tener hernias, umbilical o inguinal) lo cual hace prácticamente imposible su identificación clínica, salvo en los casos de diagnóstico prenatal por historia familiar positiva. El diagnóstico suele realizarse entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se detectan las primeras manifestaciones clínicas entre las que destacan la hepatoesplenomegalia, que produce un abdomen muy prominente, las deformidades en extremidades con contracturas articulares y la tosquedad de los rasgos faciales (Fig. 12.19.5) con frente prominente y lengua grande, que en la literatura clásica se comparaba a las gárgolas de las catedrales góticas. Inicialmente, el crecimiento es normal o incluso acelerado, pero poco a poco se va enlenteciendo a partir del primer año de vida, no llegando a superar en general los 120 cm de talla final. El retraso psicomotor se hace evidente durante el segundo año de vida y es generalmente grave con un deterioro progresivo en las funciones motoras adquiridas y ausencia casi total de lenguaje. Los pacientes afectados suelen padecer episodios repetidos de infecciones respiratorias con producción de abundantes secreciones que producen insuficiencia respiratoria. Es frecuente la hipoacusia, probablemente mixta. La opacificación de las córneas suele iniciarse durante el primer año de vida.

Las *alteraciones esqueléticas*, globalmente conocidas como *disostosis multiplex*, incluyen engrosamiento de huesos craneales, cierre prematuro de suturas, silla turca agrandada en forma de jota (Fig. 12.19.6), clavículas cortas y engrosadas, deformidades en vértebras lumbares (Fig. 12.19.7), cifoescoliosis, anomalías en huesos largos de las extremidades con acortamiento por engrosamiento de las diáfisis, deformación de las

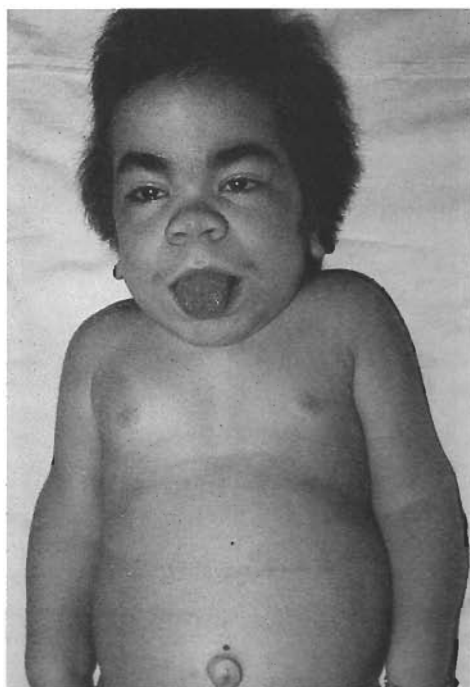


Figura 12.19.5. Fenotipo típico de enfermedad de Hurler: tosquedad de los rasgos faciales.



Figura 12.19.6. Radiografía lateral de cráneo de paciente con enfermedad de Hurler donde se ve la silla turca con forma de letra "j" (flecha).

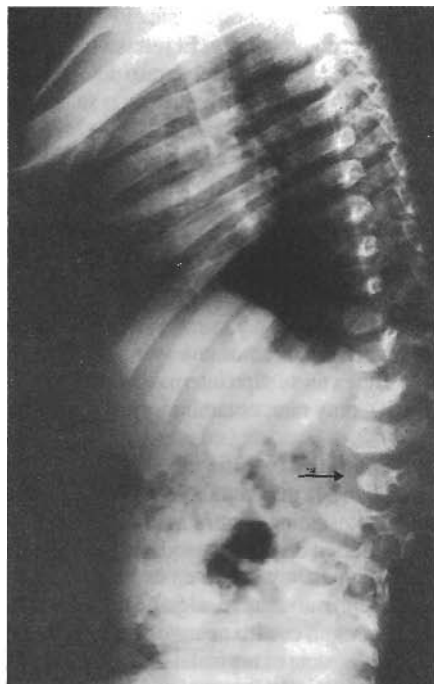


Figura 12.19.7. Radiografía lateral de la columna vertebral de un paciente con enfermedad de Hurler: irregularidad de los contornos de los cuerpos vertebrales (vértebra en forma de pez) (flecha).

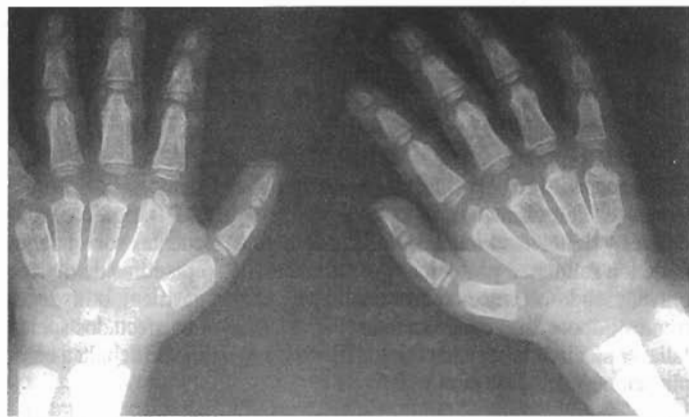


Figura 12.19.8. Radiografía de manos de paciente con enfermedad de Hurler. Se aprecia el ensanchamiento y la irregularidad del contorno (trapezoidal) de los huesos (disostosis multiplex).

metáfisis, hipoplasia de los centros de osificación, pelvis hipoplásica con cabezas femorales pequeñas y coxa valga; en las manos y pies los metacarpianos y metatarsianos están acortados y ensanchados, presentando una apariencia trapezoidal (Fig. 12.19. 8).

Otros hallazgos clínicos relevantes son las apneas obstructivas del sueño, que suelen requerir oxígeno domiciliario, afectación cardíaca, que suele comenzar con una hipertrofia septal ventricular asimétrica, seguida de engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica. Con los años puede aparecer insuficiencia coronaria y arritmias que en ocasiones han sido la causa de la muerte súbita de estos enfermos. En algunos casos puede haber hidrocefalia. En pacientes adultos los rasgos dismórficos son sutiles y el cuadro clínico incluye problemas ortopédicos entre los que des-

tacan el síndrome del túnel carpiano, la rigidez progresiva de articulaciones y la lumbalgia. En el estudio radiológico de la columna vertebral suele mostrar espondilolistesis con o sin compresión medular. Los pacientes con MPS IH suelen fallecer antes de cumplir los 10 años, habitualmente por complicaciones cardiorrespiratorias.

MPS IS: enfermedad de Scheie

Puede considerarse la forma leve de la MPS I. Se caracteriza por rigidez articular, valvulopatía aórtica y opacidad corneal. La cara es tosca, pero la talla y la inteligencia son normales. Los síntomas clínicos suelen aparecer pasados los 5 años de edad, aunque el diagnóstico suele retrasarse hasta la segunda década de la vida.

MPS IHS: enfermedad de Hurler-Scheie

Forma intermedia entre la MPS IH y la MPS IS, la sintomatología es superponible a las formas puras (rigidez articular, opacidad corneal, hipoacusia, valvulopatía cardíaca) y suele aparecer al principio de la primera década de vida. Desde el punto de vista clínico, es característica la presencia de micrognatia, que le da un aspecto peculiar a la cara del paciente, que no presenta la tosquedad de la MPSIH. La inteligencia es normal. La instauración de los síntomas suele ocurrir a partir de los 3 años de edad, siendo habitual la supervivencia hasta la edad adulta.

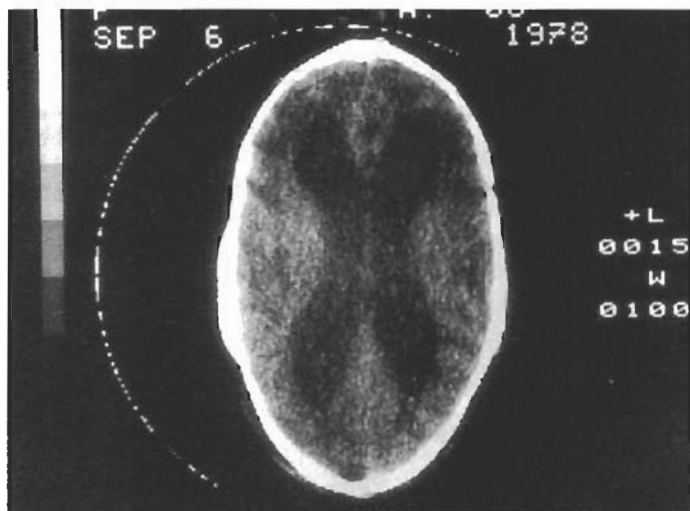


Figura 12.19.9. TC del cerebro de un paciente con enfermedad de Hunter con ventriculomegalia.

MPS II: enfermedad de Hunter

Es la única que se transmite de forma recesiva ligada al X, afectando generalmente a varones. Existen dos formas, una leve y otra grave, distinguibles desde el punto de vista clínico pero indistinguibles por la actividad de la enzima iduronato-sulfatasa, disminuida en similar proporción en ambas formas. Aunque en general el estudio molecular permite diferenciar ambas formas, la existencia de un pseudogén (IDS2) puede complicar la interpretación de los resultados.

MPS II grave. Se superpone a la MPS IH (Hurler), excepto por la ausencia de opacificación corneal y su evolución más benigna. Clínicamente los síntomas se ponen de manifiesto a partir de los 2-4 años de vida y consisten en baja talla, rasgos faciales toscos, deformidades esqueléticas (en general menos importantes que en la MPS IH), rigideces articulares y deficiencia mental. Hallazgos menos frecuentes son la degeneración retiniana, problemas gastrointestinales (episodios de diarrea grave, pseudo-obstrucción intestinal o perforación gástrica), otitis recurrentes (hipoacusia) e hidrocefalia (Fig. 12.19.9). Los afectados suelen fallecer mediada la segunda década de vida, generalmente debido a complicaciones cardiorrespiratorias.

MPS II leve. En esta forma no hay deficiencia mental y la supervivencia se prolonga hasta la edad adulta. Los signos y síntomas clínicos son similares a la forma grave pero aparecen más tardíamente y progresan más lentamente. Es frecuente la aparición de sordera, síndrome del túnel carpiano y rigideces articulares. En los ojos puede observarse papiledema (sin aumento de la presión intracraneal) y retinopatía. También es de destacar la casi inevitable aparición de síntomas derivados de la compresión medular en la región cervical, debido a hiperplasia de la duramadre y al engrosamiento del *ligamentum flavum*. La aparición de un infiltrado nodular subcutáneo en la zona subescapular, para algunos signo patognomónico de la enfermedad, es infrecuente.

Desde el punto de vista genético, la mayoría de los pacientes presentan mutaciones puntuales en el gen de la iduronato-sulfatasa, mientras que alrededor de un 20% tienen delecciones.

MPS III: enfermedad de Sanfilippo

Aunque se conocen cuatro subtipos enzimáticos (A, B, C y D), el cuadro clínico es bastante similar en todos, siendo especialmente difícil de diagnosticar la forma más leve. En el Cuadro 12.19.1 se recogen las cuatro enzimas deficitarias en cada subtipo de MPS III, todos ellos necesarios para la degradación del heparán-sulfato. La característica principal común de la MPS III es la grave afectación del SNC que contrasta con una leve afectación somática. La edad de presentación está entre los 2 y 6 años y los primeros síntomas son las alteraciones del comportamiento como hiperactividad, déficit de atención, episodios de agresividad o conducta destructiva y rabietas. Son frecuentes las alteraciones del



Figura 12.19.10. Paciente con enfermedad de Morquio en que se aprecia la cortedad del tronco en relación a las extremidades debido a la grave curvatura (cifosis-lordosis) de la columna vertebral.

sueño (insomnio) y las convulsiones. El retraso mental se va haciendo más evidente con la edad, destacando el retraso del lenguaje que, en algunos casos, puede faltar, pérdida del contacto con su entorno y demencia progresiva. Los hallazgos somáticos comunes a las MPS son menos marcados, la talla suele ser normal y las anomalías esqueléticas son poco evidentes. En los pacientes con la forma moderada-grave es frecuente la sordera.

A pesar de que los cuatro subtipos de la MPS III son difíciles de distinguir clínicamente, existen algunas diferencias que pueden servir para identificarlas. La más grave es la MPS IIIA, cuyo inicio es el más precoz, su progresión la más rápida, y la supervivencia, más corta. La MPS IIIB es la más heterogénea, con casos leves y graves incluso en una misma familia. La MPS IIIC es un subtipo intermedio entre el A y la forma leve del B. La MPS IIID, muy rara, es también muy heterogénea.

MPS IV: enfermedad de Morquio

Existen dos subtipos, la más común MPS IVA, debida al déficit de la enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa (galactosa 6-sulfatasa), y la MPS IVB, rara, por déficit de β -galactosidasa. Los hallazgos clínicos de ambas formas se superponen y consisten en baja talla por tronco corto, displasia espándilo-epifisaria grave, algo distinta del resto de las MPS y que puede dar lugar a un cuadro neurológico importante por compresión medular. La inteligencia es normal. Las anomalías esqueléticas predominan en el cuadro clínico y, aunque no son aparentes al nacimiento, se manifiestan a lo largo de los dos primeros años de vida (MPS IVA), con deformidad de la columna vertebral (cifosis), genu valgo y pies planos, dando lugar a una postura y deambulación característica que produce caídas frecuentes. La talla se ve cada vez más afectada y es raro que los pacientes sobrepasen 1 metro de altura en la edad adulta.

El estudio radiológico muestra osteoporosis, platispondilia con vértebras de forma oval, hipoplasia de odontoides, cifoescoliosis e hiperlordosis (Fig. 12.19.10), huesos largos con metáfisis ensanchadas y epífisis deformadas, cúbito valgo con desviación cubital de la muñeca, deformidades de metacarpiños y falanges y, lo más característico, un marcado genu valgo. Las articulaciones son laxas, aunque con el tiempo pueden aparecer rigideces, especialmente en caderas y rodillas. Una de las complicaciones más serias y frecuentes de la MPS IV es la subluxación atlanto-axoidea, por hipoplasia de la apófisis odontoides, que puede ser mortal. Más habitual es la aparición precoz de una mielopatía cervical, que se traduce por parálisis, restricción de los movimientos respiratorios y muerte

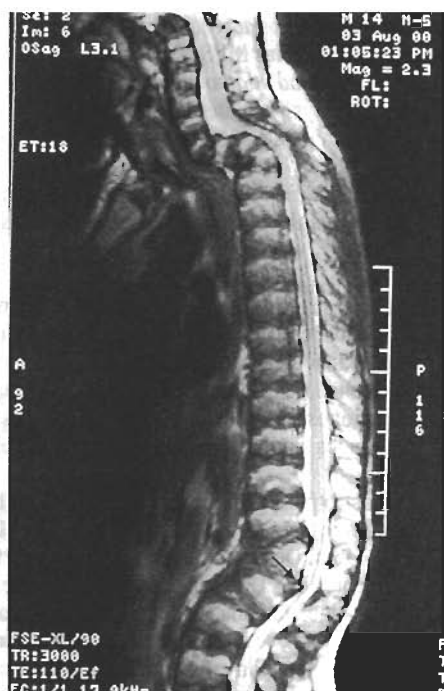


Figura 12.19.11. RM en un paciente con enfermedad de Morquio: una zona de compresión en la médula lumbar (flecha).

precoz en la tercera década de la vida. Las mielopatías más bajas pueden ocasionar graves limitaciones, que en sus formas extremas conducen a un síndrome de compresión o sección medular (Fig. 12.19.11).

Entre las manifestaciones no esqueléticas destacan los rasgos faciales toscos, prognatismo, opacidad corneal (leve), anomalías del esmalte dental con caries frecuentes, sordera, valvulopatía cardíaca y hepatomegalia.

La MPS IVB es una forma de inicio más tardío clínicamente superponible a la MPS IVA, habiéndose descrito en ambas formas pacientes con afectación grave, moderada y leve. Estos últimos tienen anomalías esqueléticas leves y una talla normal.

MPS VI: enfermedad de Maroteaux-Lamy

Es debida al déficit de la enzima arilsulfatasa B (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa) que participa en la degradación del dermatán-sulfato y cuyo gen se localiza en 5q13. La forma clásica (MPS VIA) es clínicamente similar a la enfermedad de Hurler (MPS IH) pero con inteligencia normal. También se ha descrito una forma leve (MPS VIB).

La clínica puede aparecer desde el nacimiento, con macrocefalia, deformidad torácica o hernias. El crecimiento es prácticamente normal hasta la edad de 6-8 años, a partir de la cual se establece una baja talla con tronco corto, no sobrepasando los 150 cm de talla final. La cara puede ser más o menos tosca y recuerda en ocasiones a la de la enfermedad de Hurler, siendo frecuente la opacidad corneal. La afectación visceral incluye disfunción valvular cardíaca o cardiomiopatía aguda, y hepatomegalia, que es constante a partir de los 6 años de vida y que, en la mitad de los casos, va acompañada de esplenomegalia. La piel es gruesa y hay hirsutismo. La rigidez articular aparece durante los primeros años de vida comenzando en rodillas, codos y caderas. En los casos típicos, a los diez años de vida los afectados tienen un tronco muy corto, un abdomen protuberante y una marcada lordosis lumbar.

Las anomalías esqueléticas son similares a las presentes en la MPS IH (Hurler). Son especialmente importantes las alteraciones en la pelvis (hipoplasia acetabular y alas ilíacas pequeñas y de bordes irregulares), seguidas del cráneo (silla turca grande), columna vertebral (cuerpos vertebrales ovoides), huesos largos (displasia epifisaria del fémur proximal o anomalías en diáfisis). Una de las complicaciones más importantes es la mielopatía cervical por compresión de la médula espinal cervical, debido a un engrosamiento de la duramadre. Los pacientes fallecen alrededor de los 20 años de edad debido al desarrollo de un cor pulmonale por estrechamiento difuso y progresivo de las vías aéreas.

MPS VII: enfermedad de Sly

Es una enfermedad muy rara de la que hay menos de 30 pacientes descritos en la literatura. Es debida a la deficiencia de la enzima β -glucuronidasa y su expresión clínica es muy variable, desde *hydrops foetalis* hasta un fenotipo similar a la enfermedad de Hurler en la edad adulta. Los pacientes con la forma más grave presentan baja talla, retraso psicomotor, hepatoesplenomegalia, hernias inguinales o umbilical y anomalías esqueléticas. La opacidad corneal es tardía y no suele ser evidente hasta el final de la primera década de vida. En la forma leve los síntomas aparecen pasados los 4 años de vida, tienen una inteligencia normal y no presentan opacidad corneal. Se ha descrito una forma neonatal que debuta con *hydrops foetalis*, *disostosis multiplex* y síntomas compatibles con enfermedad lisosomal. El diagnóstico se confirma con los estudios de laboratorio que revelan una excreción elevada de GAGs en orina y la presencia de inclusiones metacromáticas de aspecto bizarro en los granulocitos sanguíneos. El diagnóstico molecular es posible y se han detectado diversas mutaciones.

MPS IX

Es debida a la deficiencia de la enzima hialuronidasa I, una de las dos que degradan el ácido hialurónico. El defecto metabólico origina múltiples acúmulos articulares que pueden, ocasionalmente, ser dolorosos durante el ejercicio o en procesos febriles. Hallazgos clínicos adicionales son baja talla, evidente al final de la infancia, raíz nasal aplanada y fisura palatina. En el estudio radiológico no hay lesiones de disostosis múltiple, aunque se aprecia la acumulación de tejido blando en articulaciones, mostrando el laboratorio elevación del ácido hialurónico en sangre. En 1999 se identificó el gen HYAL1 localizado en 3p21.3.

DIAGNÓSTICO

Inicialmente el diagnóstico clínico de MPS se confirmaba con el análisis cuantitativo de los GAGs en la orina del paciente, que permitía incluir a cada paciente en uno de los grupos de la clasificación principal, aunque sin diferenciar los distintos subgrupos. Posteriormente se desarrollaron los análisis rápidos con gota de orina, que son baratos y muy útiles como análisis inicial, pero que están sujetos a la aparición de falsos negativos y falsos positivos, dependiendo de la experiencia de cada laboratorio. Existe también un análisis semicuantitativo que se basa en la presencia de metacromasia en los complejos glicosaminoglicano-cromógeno en solución.

Actualmente el estudio de los GAGs en orina ha sido sustituido por el estudio enzimático específico en cada forma de MPS, aunque aquél puede emplearse para el diagnóstico de nuevas formas de enfermedad y para monitorizar los resultados de tratamientos experimentales. El diagnóstico definitivo de cada forma de MPS se realiza con análisis enzimáticos. Se emplean diferentes tejidos como piel (fibroblastos), o sangre (leucocitos y suero o plasma). La cuantificación de la enzima específica en fibroblastos cultivados es útil en todas las formas de MPS conocidas y en los leucocitos sanguíneos en la mayoría.

Diagnóstico prenatal

Es posible en todas las formas de MPS. El método aplicado a las células del líquido amniótico es similar al utilizado con fibroblastos. El largo tiempo empleado en cultivar y analizar las células del líquido amniótico hacía necesario desarrollar técnicas diagnósticas más rápidas. Por ejemplo, la cuantificación de la actividad de la enzima iduronato-sulfatasa en líquido amniótico sin células se emplea en el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Hunter. El estudio de las vellosidades coriales también permite el diagnóstico prenatal porque es rico en enzimas que intervienen en la degradación de los GAGs.

En el caso de la enfermedad de Hunter, de herencia recesiva ligada al X, se presenta el problema de mosaicismo en mujeres heterocigotas, que tendrán células tanto con el gen IDS normal como mutado. En fetos femeninos, como resultado del proceso de inactivación sesgada o selección, la actividad de la enzima iduronato-sulfatasa puede ser en algunos casos tan baja como en fetos masculinos. Por lo tanto, para el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Hunter es necesaria la determinación

previa del sexo fetal. La cuantificación de la enzima iduronato-sulfatasa en el suero materno puede ser de utilidad diagnóstica, estando normalmente elevada. En caso de feto varón afectado los niveles de enzima no aumentan.

Detección de portadores

Se realiza habitualmente en los casos de herencia AR midiendo el nivel de actividad de la enzima en leucocitos sanguíneos o en suero. La fiabilidad del estudio será superior en laboratorios con mayor experiencia, así como cuando la actividad de la enzima es baja (portadores verdaderos). Cuando dicha actividad es normal el valor predictivo es menor debido al solapamiento entre los valores normales y los correspondientes al estado de heterocigosis. En la enfermedad de Hunter la detección de portadoras es fundamental en familias de riesgo.

TRATAMIENTO

Dado que la mayoría de los pacientes no son candidatos al trasplante de médula ósea y hasta la consolidación de la terapia enzimática sustitutiva, el manejo de los pacientes con MPS consiste principalmente en medidas paliativas y el tratamiento de las complicaciones:

El carácter progresivo de las enfermedades exige una evaluación continuada de su situación clínica incluyendo, principalmente, visión, audición, movilidad articular, función cardiopulmonar, neurológica y nivel intelectual. La *opacidad corneal* es muy frecuente y puede originar una importante discapacidad visual. El trasplante de córnea no siempre ha sido curativo ya que, en los casos menos favorables, existen problemas asociados como retinopatía, glaucoma o degeneración del nervio óptico. La *sordera* de las MPS suele ser mixta y, en general, puede atribuirse a la suma de otitis de repetición, deformidad de los osículos del oído medio y probables anomalías del oído interno. Los potenciales auditivos cerebrales son anormales, pero inespecíficos. Es posible conseguir mejoría auditiva con diábolos transtimpánicos, aunque en muchos casos es precisa la implantación de prótesis auditivas.

La *rigidez articular* es uno de los principales problemas médicos de los pacientes con MPS, excepto en la enfermedad de Morquio, en la que hay hiperlaxitud articular. El comienzo de la *rehabilitación* debe ser precoz para prevenir deformidades permanentes. Una complicación habitual es la aparición del *síndrome del túnel carpiano*, que se traduce por una pérdida de función del dedo pulgar y de la movilidad de la mano en general. El tratamiento es la descompresión quirúrgica del nervio mediano, que consigue la desaparición total o parcial de los síntomas.

La *obstrucción de la vía aérea* en las MPS es el resultado de la estrechez de la tráquea, el engrosamiento de las cuerdas vocales y el engrosamiento de la lengua. En los casos graves puede dar lugar a apneas del sueño. Como medida paliativa, muchos pacientes son sometidos a adenoidectomía o tonsilectomía, que no siempre son curativas. Otros procedimientos más agresivos, como traqueostomía o escisión de lesiones traqueales con láser, han sido beneficiosos en un número limitado de pacientes. En algún caso la oxigenoterapia nasal a presión positiva ha sido curativa.

Los *problemas cardiovasculares* derivan de la afectación del tejido cardíaco que se traduce en lesiones valvulares, miocardiopatía, hipertensión sistémica o pulmonar, o enfermedad coronaria. Es habitual que los pacientes desarrollen una insuficiencia cardíaca congestiva con riesgo de muerte súbita. La insuficiencia mitral (MPS IH y II) y la valvulopatía aórtica (MPS I H/S, MPS IS, MPS IV, MPS VI) son las más frecuentes y pueden requerir la sustitución quirúrgica de la válvula enferma. Es importante un seguimiento periódico de la función ventricular con ECG y ecocardiografía. La profilaxis para la endocarditis bacteriana es obligada en estos enfermos.

En relación a la afectación del SNC, la *ventriculomegalia* suele ser un hallazgo inesperado en pacientes con MPS. En general, estos pacientes presentan un retraso mental cuyo grado se relaciona directamente con la dilatación ventricular. Los pacientes que desarrollan una *hidrocefalia sintomática* precisan una derivación ventrículo-peritoneal, que suele ser paliativa más que curativa. Este procedimiento no estaría indicado en la enfermedad de Sanfilippo, en que la hidrocefalia es secundaria a la

atrofia cortical (*hidrocefalia ex vacuo*). Los procedimientos anestésicos representan un alto riesgo en las MPS, especialmente en las formas en las que existe una *inestabilidad atlanto-axoidea*, por ejemplo, en la enfermedad de Morquio. En estos pacientes hay que evitar la hiperextensión del cuello y la intubación puede ser complicada. La recuperación postoperatoria puede ser lenta y presentar complicaciones, especialmente obstrucción de la vía aérea. En todo caso, los pacientes con MPS deben ser anestesiados en centros de referencia y con anestesiistas experimentados.

Nuevas perspectivas terapéuticas. Los primeros intentos terapéuticos a principios de los años 1970 se basaron en la infusión de grandes cantidades de plasma o leucocitos en pacientes con MPS I y MPS II. Sin embargo, tras unos resultados inicialmente favorables (mejoría de la movilidad de las articulaciones), se comprobó que los efectos no duraban mucho tiempo. Resultados similares se obtuvieron con trasplante de tejidos como piel o amnios.

En 1981 se demostró por primera vez una mejoría en los síntomas físicos y datos bioquímicos en un lactante de 1 año con MPS I tras un *trasplante de médula ósea*. Desde entonces, alrededor de 200 pacientes con MPS (principalmente MPS I) se han beneficiado de este tratamiento. Los pacientes tratados adquieren una apariencia menos tosca, las córneas se aclaran, mejora la audición, se incrementa la movilidad articular y desaparecen las visceromegalias. Sin embargo, las anomalías esqueléticas persisten a pesar del tratamiento y no hay datos concluyentes de que éste mejore la función intelectual. En otros tipos de MPS (II a VII) los resultados del trasplante de médula ósea han sido menos prometedores. Por otro lado, la mortalidad del procedimiento es del 10-20% en los casos de compatibilidad HLA y de hasta el 50% en los casos de no compatibilidad. La edad recomendada para realizar el trasplante es antes de que haya afectación grave tanto somática como intelectual. Numerosos estudios en modelos animales han corroborado los beneficios de esta terapia en humanos.

Más recientemente se ha introducido el *trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas* procedentes del cordón umbilical como alternativa al trasplante de médula ósea y cuyas ventajas principales son la rápida disponibilidad y la reducción del riesgo de reacción injerto contra huésped. También se han realizado ensayos con *enzimas recombinantes*. En un estudio piloto de 10 pacientes con MPS I a los que se infundió semanalmente iduronidasa humana recombinante durante un año, se produjo una mejoría en la mayoría tanto de los síntomas físicos como de los parámetros bioquímicos. Actualmente se están llevando a cabo estudios confirmatorios (fase III) de esta forma de terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borrajo E, García-Marcos L. Mucopolisacaridosis, glicoproteínosis y mucopolisidosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 700-8 (con bibliografía de años anteriores).
- Bueno M, Ramos FJ. Mucopolisacaridosis. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades congénitas del metabolismo. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 421-9.
- Haskins M, Casal M, Ellinwood NM et al. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance. *Acta Paediatr* 2002; 91: 88-97.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004; 144: S27-S34.
- Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AR, Sly W, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 3421-52.
- Sanjurjo P, Aldámiz L, Baldellou A. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Paediatr Esp* 2005; 63: 243-7.
- Sardón O, García Pardos C, Mintegui J et al. Evolución de dos pacientes de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alfa-L-iduronidasa. *An Pediatr* 2005; 63: 62-7.
- Sauer M, Grewal S, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses and leukodystrophies. *Klin Padiatr* 2004; 216: 163-8.
- Spranger J. Mucopolysaccharidoses. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Corp BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2002. p. 2666-76.

12.20 Diabetes mellitus

A. Gutiérrez-Macías, F. Rodríguez-Hierro,
E. Borrajo

La diabetes mellitus (DM) no es una enfermedad única, sino un síndrome y sería más correcto hablar en plural, "las diabetes". En todas ellas existe un déficit, absoluto o relativo, de insulina y, como consecuencia, un trastorno del metabolismo, principalmente de los hidratos de carbono, que cursa con hiperglucemia y glucosuria, que ocasiona poliuria y polidipsia. A la larga acaban apareciendo complicaciones, como la macroangiopatía, la microangiopatía y la neuropatía diabética, que comprometen, en forma grave, la calidad y la expectativa de vida de los pacientes y cuya aparición tiene estrecha relación con el trastorno metabólico, de modo que un control estricto del mismo retrasa significativamente su aparición y desarrollo. Por su elevada frecuencia, por la gravedad de sus complicaciones agudas y crónicas, y por los problemas asistenciales que plantea su complejo tratamiento, la DM es una enfermedad de enorme interés, que reúne todas las condiciones para ser considerada uno de los primeros problemas de salud pública en el mundo occidental.

TIPOS DE DIABETES MELLITUS

Los diferentes tipos de DM varían en su etiología, clínica, criterios diagnósticos, pronóstico y tratamiento. En la actualidad un Comité Internacional de Expertos de la OMS, bajo los auspicios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), ha propuesto una clasificación basada en criterios etiológicos, que comprende 4 grupos principales: *DM tipo 1*, *DM tipo 2*, "otros tipos específicos de diabetes" y diabetes mellitus gestacional (Cuadro 12.20.1).

I. Diabetes tipo 1

Se debe a la destrucción de las células β , lo que conduce a un déficit progresivo de insulina; según su etiología se distinguen dos subtipos:

Diabetes tipo 1a. Era conocida previamente como *DM insulino-dependiente o DMID* (por requerir insulina para su tratamiento) y también como *DM infanto-juvenil* (por comenzar típicamente en el niño o en el adolescente), pero estos términos son inadecuados, pues cualquier tipo de diabetes puede requerir en algún momento insulina y, además, porque este tipo de diabetes puede aparecer a cualquier edad, incluida la vejez. Diversos datos señalan su *patogenia autoinmune*. En los países occidentales este tipo de DM afecta aproximadamente al 10% de los pacientes diabéticos y, más del 95% de las personas menores de 25 años que desarrollan diabetes, tienen este tipo.

Diabetes tipo 1b. Denominada "diabetes idiopática" por su *etiología desconocida*. Como el anterior, se debe a una reducción de la masa de células β , pero no hay evidencia de autoinmunidad ni está asociada al HLA. La enfermedad aparece preferentemente en personas de origen africano y asiático y las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la diabetes tipo 1a con cuadros de cetosis por insulinoopenia.

II. Diabetes tipo 2

Era conocida previamente como *diabetes mellitus no insulino-dependiente o DMNID* (por no requerir ineludiblemente insulina para su tratamiento) y también como *diabetes mellitus del adulto* (por comenzar habitualmente a partir de los 30 años), pero, al igual que en la anterior tipo 1a, los términos son inadecuados pues muchos pacientes requieren insulina para su mejor tratamiento y porque a veces este tipo de diabetes se inicia en la pubertad. Se debe a resistencia periférica a la insulina y a

Cuadro 12.20.1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β)

- a. Inmune
- b. Idiopática

II. Diabetes tipo 2

III. Otros tipos específicos de diabetes

- A. Anomalías genéticas de la función de la célula beta (Cuadro 12.20.2)
- B. Alteraciones genéticas en la acción de la insulina
 - Resistencia a la insulina tipo A
 - Leprechaunismo. Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Diabetes lipoatrófica
 - Otros tipos
- C. Enfermedades del páncreas exocrino:
 - Pancreatitis. Trauma/pancreatectomía
 - Neoplasia. Fibrosis quística
 - Hemocromatosis
 - Pancreatopatía fibrocalcúlosa
 - Otros tipos
- D. Endocrinopatías:
 - Acromegalia. Síndrome de Cushing
 - Glucagonoma. Feocromocitoma
 - Hipertiroidismo
 - Somatostatina. Aldosteronoma
 - Otros tipos
- E. Inducida por fármacos o agentes químicos:
 - Vacor (raticida)
 - Pentamidina. Ácido nicotínico
 - Glucocorticoides. Hormona tiroidea
 - Diazóxido. Agonistas β -adrenérgicos
 - Tiazidas. Dilantina
 - α -interferón
 - Otros
- F. Secundaria a infecciones:
 - Rubéola congénita. Citomegalovirus
 - Otras
- G. Formas poco frecuentes de diabetes inmunomediadas:
 - Síndrome de *stiff-man* (hombre rígido)
 - Anticuerpos antirreceptor de insulina
 - Otros tipos
- H. Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes:
 - Síndrome de Down. Síndrome de Alström
 - Síndrome de Roger. Síndrome de Wolcott-Rallison
 - Síndrome de Klinefelter. Síndrome de Turner
 - Síndrome de Wolfram
 - Ataxia de Friedreich. Corea de Huntington
 - Síndromes de Lawrence-Moon y Biedl-Bardet
 - Distrofia miotónica. Porfiria
 - Síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes gestacional

un déficit secretor relativo de insulina. Los pacientes, al menos inicialmente y a menudo a lo largo de toda la vida, no necesitan insulina para sobrevivir. Aunque su etiología es desconocida, no se evidencia la destrucción autoinmune de las células. En el mundo occidental es, con diferencia, el tipo más frecuente de DM (alrededor del 90%).

III. Otros tipos específicos de diabetes

Es un grupo muy heterogéneo, pero con gran interés pediátrico:

1. *DM con anomalías genéticas de la célula β* . Eran las llamadas diabetes MODY (Cuadro 12.20.2).
2. *DM con alteraciones genéticas en la acción de la insulina*. Algunas formas poco frecuentes de diabetes son el resultado de modificaciones genéticas que alteran la acción de la insulina, como son las mutaciones del gen del receptor y las alteraciones postreceptor y ocasionan los cuadros genéticos de resistencia intensa a la insulina.

Cuadro 12.20.2. Diabetes con anomalías genéticas de la función de las células beta (diabetes tipo MODY)

Tipo	Factor alterado	Localización del gen
MODY 1	Factor heptonuclear-4α (HNF-4α)	20q12-q13.2
MODY 2	Glucocinasa (GCK)	7p15-p14
MODY 3	Factor heptonuclear-1α (HNF-1a)	12q.24.2
MODY 4	Factor promotor de la insulina 1 (IPF1)	13q12.1
MODY 5	Factor heptonuclear-1β (HNF-1β)	17cen-q21.3
MODY 6	Neuro D 1	2q31-33

3. *DM por enfermedades del páncreas exocrino.* Todo proceso que afecte difusamente al páncreas puede causar una diabetes; entre ellos requieren especial mención la relacionada con la fibrosis quística y la diabetes secundaria a la fibrocalculosis pancreática propia de la malnutrición. También deben incluirse las situaciones de pancreatitis, traumatismos, procesos infecciosos y el carcinoma pancreático.
4. *DM secundarias a endocrinopatías.* La hormona de crecimiento, el cortisol, el glucagón y la adrenalina, antagonizan la acción de la insulina produciendo, en cantidades excesivas de éstas, diabetes. En general la hiperglucemia se resuelve al desaparecer el exceso de hormona, debiendo considerarse como causa más frecuente en estos casos las alteraciones preexistentes en la secreción de insulina.
5. *DM inducida por fármacos o agentes químicos.* Son muchos los que pueden alterar la secreción de insulina. Aunque no causan diabetes *per se*, pueden precipitarla en individuos con insulinoresistencia.
6. *DM secundaria a infecciones.* Ciertos virus se han asociado ocasionalmente con la destrucción directa de las células β: virus de la rubéola, *Coxsackie*, CMV, adenovirus y parotiditis, entre los más representativos.
7. *Formas poco frecuentes de diabetes de base inmune.* En esta categoría, existen dos condiciones bien conocidas: el síndrome del hombre rígido (síndrome *stiff-man*), que cursa con anticuerpos GAD positivos, en el que 1/3 de los pacientes desarrollan diabetes y la diabetes secundaria a anticuerpos antirreceptor de la insulina, que a menudo se acompaña de acantosis nigricans.
8. *Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes.* En muchos síndromes genéticos existe una incidencia aumentada de DM; es el caso de los síndromes de Down, Klinefelter y Turner, entre los más comunes.

IV. Diabetes gestacional

Conceptualmente incluye cualquier grado de intolerancia a la glucosa con comienzo o diagnóstico inicial durante el embarazo. Es la diabetes, que aparece *de novo* durante el embarazo en una mujer no previamente diabética. Fisiopatológicamente se debe, sobre todo, al aumento de la resistencia periférica a la insulina determinada por la elevación en sangre de sustancias de conocida acción antiinsulina, como el lactógeno placentario y los estrógenos. El metabolismo hidrocabonado es normal durante la primera mitad del embarazo, y sólo en la segunda mitad existe una deficiencia relativa de insulina, que desaparece a las pocas semanas del parto. La incidencia es aproximadamente el 2% de todas las mujeres embarazadas.

Clínicamente el trastorno recuerda la DM tipo 2: es benigno, suele ceder con dieta y la cetosis es excepcional. El gran interés de este tipo de diabetes radica en que es causa de una grave patología neonatal y en que con frecuencia la mujer que la ha padecido acaba desarrollando al cabo de años una diabetes tipo 2. El diagnóstico se hace mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa, que tiene peculiaridades propias.

La diabetes gestacional debe ser tratada enérgicamente, pues es la única forma eficaz de prevenir la patología neonatal, es decir, el hijo de madre diabética o embriofetopatía diabética (véase cap. 3.4). Una situación muy distinta es la de la mujer diabética que queda embarazada, en este caso se debe hablar de “diabetes complicada por el embarazo” o de paciente con “diabetes pregestacional”. Entre las investigaciones recientes se puede citar el hallazgo de péptido amilina elevado en los neonatos

Cuadro 12.20.3. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de diabetes mellitus y de alteraciones de la homeostasis glucídica (glucemia medida en plasma de sangre venosa)

Normalidad

- Glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y glucemia a las 2 horas de efectuar SOG (1) < a 140 mg/dL (7,75 mmol/L)

Alteración de la glucemia en ayunas (AGA)

- Glucemia en ayunas entre 110 y 126 mg/dL (6,1-7,0 mmol/L)

Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)

- Glucemia en ayunas menor de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y, además, glucemia a las 2 horas de efectuar SOG⁽¹⁾ entre 140-200 mg/dL (7,75-11,1 mmol/L)

Diabetes mellitus

- Hallazgo en dos días distintos de alteración en cualquiera de los siguientes test (cualquier combinación es aceptada):
 - Existencia de síntomas clásicos de diabetes mellitus⁽²⁾ más glucemia al azar⁽³⁾ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
 - Glucemia en ayunas > 126 mg/dL (> 7,0 mmol/L)
 - Glucemia a las 2 horas de realización de un test de SOG > 200 mg/dL (> 11,1 mmol/L)

⁽¹⁾SOG: sobrecarga oral de glucosa; ⁽²⁾por “síntomas clásicos de diabetes” se entiende polidipsia, poliuria y pérdida de peso; ⁽³⁾por “azar” se entiende sangre extraída en cualquier momento sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida.

hijos de madre diabética. Este péptido, secretado por el páncreas junto con la insulina ante el ingreso de alimentos, actúa como un inhibidor potente de la absorción de HC.

Alteración de la glucemia en ayunas (AGA) y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)

Los términos AGA (IFG, en la terminología sajona) y ATG (IGT, en la terminología sajona) se refieren a estadios metabólicos intermedios entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes (véase Criterios diagnósticos más adelante). En ausencia de embarazo, tanto AGA como la ATG no son entidades clínicas *per se*, sino factores de riesgo de futura diabetes y enfermedad cardiovascular. La ATG es la de más variada sinonimia: “diabetes asintomática”, “diabetes química”, “diabetes subclínica”, “diabetes *border-line*” y “diabetes latente”. Tan diversas denominaciones expresan el concepto de que esta situación puede ser observada como estadio *intermedio*, entre el estado normal y la aparición de una diabetes clínica, en cualquiera de los tipos de diabetes definidos. No está justificado hablar de “diabetes” porque no ocasiona síntomas, no está demostrado que aparezcan complicaciones tardías de la diabetes, y sólo un pequeño porcentaje de los niños y adolescentes que la presentan desarrollará posteriormente diabetes. Los *criterios diagnósticos de ATG* se relacionan en el Cuadro 12.20.3. En la práctica pediátrica pocas veces está justificado hacer este test, por lo que en el niño el diagnóstico de ATG es excepcional.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Métodos diagnósticos

Glucemia en ayunas. Determinación diagnóstica de gran difusión. Se realiza, generalmente, en plasma venoso y debe ser cuantificada con métodos analíticos de glucosa verdadera. Habitualmente, se hace por la mañana tras un período de ayunas superior a las 8 horas. Los valores normales máximos de glucemia en niños son 110 mg/dL (6,1 mmol/L) en plasma de sangre venosa o 97 mg/dL (5,3 mmol/L) si se trata de sangre capilar o venosa.

Prueba de sobrecarga oral a la glucosa (SOG). El *National Data Diabetes Group* señala esta prueba como la preferida para el diagnóstico de la diabetes; sin embargo, tiene poca reproducibilidad, carece de base fisiológica y es un indicador poco sensible de las complicaciones tardías de la hiperglucemia si se compara con otras determinaciones. Su valor en el diagnóstico de la diabetes tipo 1 es escaso, ya que ésta suele ser sintomática y, en tal caso, su realización, no sólo no está indicada, sino formalmente contraindicada. En el Cuadro 12.20.4 se señalan sus indicaciones pediátricas, las condiciones previas a la prueba, la forma de realizarla y la interpretación de los resultados.

Cuadro 12.20.4. Prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG)

Indicaciones en niños

- Niños asintomáticos con glucemias en ayunas elevadas o en los límites altos de la normalidad, de forma repetida
- Pacientes con riesgo potencial de desarrollar una tolerancia anormal a la glucosa
 - Población con riesgo de desarrollar diabetes tipo 1:
 - Personas ICA+
 - Gemelo monocigoto de un paciente con diabetes tipo 1
 - Hermanos de un niño con diabetes tipo 1 y, particularmente, si poseen idéntico haplotipo de histocompatibilidad (HLA)
 - Hijos de un paciente con diabetes tipo 1
 - Riesgo de diabetes tipo MODY:
 - Familiares de primer grado de un paciente con diabetes tipo MODY (padres, hijos y hermanos)
 - Riesgo de desarrollar intolerancia a hidratos de carbono:
 - Pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) > 2 DE
 - Niños con enfermedad o síndrome genético asociado a diabetes o intolerancia hidrocarbonada
- Niños con alteraciones previas de tolerancia a la glucosa: han presentado en alguna ocasión cifras de hiperglucemia, coincidiendo con procesos infecciosos, quirúrgicos, traumatismos, quemaduras y tratamientos hiperglucemiantes (corticoides)

Condiciones previas a la prueba

- Ausencia de procesos infecciosos en los días anteriores (al menos 10 días), así como de intervenciones quirúrgicas
- Ausencia de ingestión de medicamentos que puedan alterarla, al menos durante los tres días anteriores. Algunos de los más habituales en pediatría son: glucocorticoides, diuréticos y antihipertensivos (tiazidas, furosemida, clonidina), psicofármacos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, difenilhidantoína, indometacina e isoniazida
- Realización de una dieta rica en hidratos de carbono (más del 50% de la dieta) en los 3 días anteriores

Forma de realizar la prueba

- Por la mañana, en ayunas de más de 8 horas
- Se administra glucosa por vía oral a dosis de 1,75 g/kg del peso ideal para la talla, no excediendo de 75 gramos
- Se determinan los valores de glucemia basal y a los 120 minutos

Interpretación de resultados

- Normal: cuando la glucemia a las 2 horas es inferior a 140 mg/dL (7,75 mmol/L)
- Intolerancia a la glucosa: cuando la glucemia a las 2 está entre 140-200 mg/dL (7,75-11,1 mmol/L)
- Diabetes: cuando la glucemia a las 2 horas es ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)

En el diagnóstico de la *diabetes gestacional* esta prueba tiene peculiaridades específicas: a) se debe practicar a las 20 y a las 32 semanas de gestación y está especialmente indicada en embarazadas con riesgo; b) se administran 100 g de glucosa en lugar de 75; c) la glucemia se mide antes de la sobrecarga, a la hora, a las dos horas y a la tercera hora; d) para que la embarazada pueda ser diagnosticada de diabetes gestacional, dos de los cuatro puntos de la prueba deben ser anormales: el valor máximo del primer punto es 105 mg/dL; del segundo, 190 mg/dL; del tercero, 165 mg/dL y del cuarto, 145 mg/dL (*test de Sullivan*).

Hemoglobina glicada y fructosamina. El incremento de los niveles de glucemia determina, por un mecanismo no enzimático, una glicación excesiva de las proteínas y, entre ellas, de la hemoglobina. La denominada hemoglobina glicada es la hemoglobina A1c (Hb A1c): una fracción de las hemoglobinas A1 (grupo de hemoglobinas con una elución cromatográfica más rápida) que resulta de la reacción del radical NH, terminal de la cadena β con la molécula de glucosa. La hemoglobina glicada, llamada también hemoglobina glicosilada, glucohemoglobina y hemoglobina A1, se forma lentamente con cada pico de hiperglucemia y, prácticamente, sólo desaparece cuando se destruye el hematíe que la transporta. Por ello, y como la vida media del hematíe es de aproximadamente 120 días, sus niveles plasmáticos se correlacionan adecuadamente con los valores medios de la glucemia en los últimos 2-3 meses. Los niveles normales de Hb A1c dependen de cada laboratorio. La Hb A1c se utiliza habitualmente para valorar el grado de control metabólico logrado en pacientes diabéticos ya diagnosticados y en tratamiento, pues sus niveles se correlacionan de forma significativa con la aparición de complicaciones. Su medida no se recomienda para el diagnóstico de

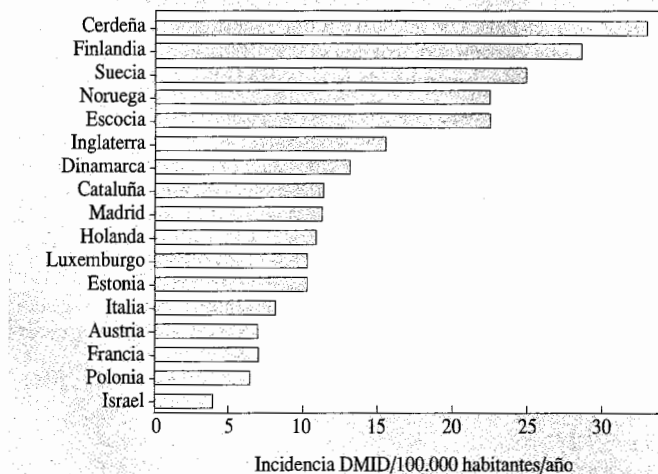


Figura 12.20.1. Incidencia de la diabetes tipo 1 en Europa. Las barras representan la incidencia por 100.000 habitantes y año para los grupos de edad de 0 a 14 años.

diabetes. Las personas que tienen Hb A1c normal o no padecen DM o su enfermedad está muy bien controlada. Las personas cuya Hb A1c es un punto superior al valor máximo del laboratorio de referencia padecen DM con una especificidad del 98% y las personas cuyo nivel de Hb A1c está sólo ligeramente elevado, menos de un punto por encima del valor máximo señalado por el laboratorio, pueden encontrarse en prediabetes. La gran ventaja de la medida de la Hb A1c es que no requiere que el paciente esté en ayunas. Un método más barato, cómodo y rápido para valorar la glicación de las proteínas, consiste en la determinación de los niveles plasmáticos de *fructosamina*, que se correlacionan con los niveles plasmáticos de Hb A1c y con los valores medios de glucosa durante el último mes (2-3 semanas, aproximadamente).

Criterios diagnósticos

Actualmente se han simplificado como se mostró en el Cuadro 12.20.3. El nivel de glucemia en ayunas, que se ha establecido para el diagnóstico de DM, en los niños, cuando se hace el diagnóstico, prácticamente siempre está muy elevado, pero está justificado en la diabetes tipo 2, pues se ha demostrado que modestas elevaciones de la glucemia basal pueden implicar riesgo de complicaciones tardías.

DIABETES TIPO 1

Epidemiología

DM tanto en el niño como en el adulto es la endocrinopatía más frecuente. En la infancia y en la juventud es una de las primeras causas de enfermedad crónica. Su incidencia anual, número de casos nuevos aparecidos durante un año en una población determinada, en España es de alrededor de 11/100.000 habitantes en el grupo de 0-14 años. Mundialmente se observa una amplia heterogeneidad geográfica y racial. La incidencia en Finlandia es de 35/100.000 habitantes mientras que en Japón es de 0,8/100.000. Se ha señalado una incidencia relativamente elevada en los países lejanos al ecuador (países escandinavos), intermedia en los países situados entre el ecuador y los polos (países centroeuropeos) y baja en los países próximos al ecuador (Cuba, Perú), pero este gradiente de incidencia norte-sur no es estricto y llama la atención la elevada incidencia en la isla de Cerdeña, semejante a la de los países escandinavos. En la Figura 12.20.1 se representa la incidencia de la enfermedad en diversos países de Europa. Esta incidencia está aumentando en numerosos países (Gran Bretaña, Suecia, Noruega, Estados Unidos, Francia, España) y cada año que pasa se afectan pacientes más jóvenes. En cuanto a diferencias raciales los caucásicos tienen en general mayor predisposición que las etnias africanas, orientales o judía.

Su *prevalencia*, es decir, el número de pacientes existentes en una población determinada, muestra la misma heterogeneidad que la inci-

dencia y es muy superior en los países escandinavos que en los próximos al ecuador y en los países de nuestro entorno muestra cifras intermedias. En Navarra se ha encontrado próxima al 0,8/1.000 en el grupo de 0-14 años. Dado el carácter incurable de la enfermedad por ahora, la prevalencia aumenta cuanto mayor es la edad del grupo de población considerada; así, en EE.UU. se calcula que a los 5 años de edad 1 de cada 2.500 niños es diabético y a los 18 años lo es 1 de cada 300. En cuanto a la *edad de inicio*, las tres cuartas partes de los pacientes se diagnostican antes de los 18 años. Es muy raro que la enfermedad comience durante el primer año de vida, pero es alarmante el aumento de la frecuencia en los primeros 5 años de la vida. No existe una preferencia clara por un *sexo* determinado. No se ha encontrado tampoco una clara relación con el estatus socioeconómico. Se ha señalado que comienza preferentemente en los meses fríos del año, pero no siempre se confirma.

PATOGENIA

Aunque la etiología es desconocida, se acepta que la historia natural de la DM es la siguiente: en una persona genéticamente predispuesta actúa un factor desencadenante desconocido que motiva una respuesta autoinmune que destruye selectiva y progresivamente a las células β pancreáticas. Como consecuencia disminuye, de forma también progresiva, la capacidad de producir insulina y llega un momento en que aparece hiperglucemia en ayunas y, posteriormente, por lo general cuando se llega a sólo un 10% de masa de células β , los síntomas clínicos y analíticos de la diabetes. A la larga aparecen complicaciones tardías que tienen relación con la persistencia del trastorno metabólico. Se admiten (Eisenbarth) 6 *estadios* en el desarrollo de la enfermedad:

Estadio I: predisposición genética

Existe una clara asociación familiar. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el 10-15% de los niños diabéticos tienen un familiar de primer grado afecto de diabetes y existe concordancia en aproximadamente el 30-35% de las parejas de gemelos homocigotos. Cuando uno de los progenitores es diabético el riesgo de que los hijos padezcan diabetes antes de los 30 años es elevado; cuando el progenitor enfermo es el padre, el riesgo es mayor (alrededor del 7%) que cuando lo es la madre (alrededor del 3%). El riesgo entre hermanos es próximo al 7% y el riesgo es máximo cuando ambos padres son diabéticos, cifra cercana al 30%.

En la diabetes mellitus tipo 1a existe una predisposición individual de herencia poligénica. Estudios amplios del genoma que utilizan cientos de marcadores polimórficos repartidos por todo el genoma humano y aplicados a muchas familias con miembros afectados de diabetes han señalado la presencia de al menos 20 regiones cromosómicas que pueden contribuir a la predisposición genética a la diabetes. El *locus* de susceptibilidad nº 1 (DMID1), localizado en la región 21.3 del brazo corto del cromosoma 6, es el de mayor importancia. Allí se encuentran los genes que regulan la síntesis de las moléculas del sistema HLA y, concretamente, los alelos HLA de clase II (DR, DQ y DP); estos genes son muy polimorfos, existiendo multitud de alelos que codifican diferentes subtipos de antígenos DR, DQ y DP, algunos de los cuales confieren susceptibilidad mientras otros confieren resistencia.

Los antígenos DR3 y DR4, de clase II del sistema HLA, están presentes en aproximadamente el 95% de las personas caucásicas diabéticas, porcentaje superior al de la población general (40-50%). El DR3 es predominante en el norte de Europa y el DR4 en el sur de Europa. El mayor riesgo que supone poseer estos antígenos se conserva en el ámbito familiar; así, el riesgo de los hermanos de un niño diabético de padecer también la enfermedad depende de si comparten o no los mismos antígenos del sistema HLA que el enfermo y de si éstos son DR3 o DR4 u otros distintos. Las asociaciones de estos haplotipos con la enfermedad no son absolutas y existen subtipos de los haplotipos DR4 que se asocian a diabetes Dw4, Dw14, Dw10 y otros subtipos que no se asocian (Dw13, Dw15). Más recientemente se ha demostrado que hay una asociación mucho más notoria aún con determinados alelos DQ, especialmente con algunos alelos DQB1, hasta el punto de que se ha pensado que la asociación entre los alelos DR y diabetes se debe a la existencia de un desequilibrio de ligamiento con determinados alelos DQ que serían los que

realmente conferirían predisposición o protección. En Finlandia se ha estudiado el riesgo relativo y absoluto asociados con diversos genotipos DQB1, y se ha encontrado que el mayor riesgo se presenta en las personas que tienen el genotipo DQB1*02/0302, pues el riesgo relativo se multiplica por 11 y el riesgo absoluto de padecer la enfermedad es del 10%, esto quiere decir que en esta población se dispone de un marcador genético muy sensible y que las personas que lo poseen tienen un riesgo de padecer la enfermedad superior al de los hermanos de pacientes diabéticos y que este marcador puede utilizarse para estudios de cribaje en el diagnóstico preclínico de la enfermedad.

El *mecanismo de actuación de los genes* del sistema HLA en la diabetes parece estar relacionado con la síntesis de las proteínas que presentan los autoantígenos al sistema inmune. El análisis de la secuencia de ADN de distintas variantes polimórficas del gen DQB 1 ha demostrado que la secuencia de aminoácidos en las cadenas α y β de la molécula DQ está altamente relacionada con la predisposición a la diabetes. La ausencia del ácido aspártico en la posición 57 de la cadena β y su sustitución por otro aminoácido, como serina, alanina o valina, confiere un riesgo elevado. A nivel mundial se ha descrito una correlación lineal entre la frecuencia del gen DB 57 no aspártico y la incidencia anual de diabetes. De hecho, los alelos DQB que confieren mayor susceptibilidad a la diabetes (DQB1*0302 ligado a DR4 y DQB1*0201 ligado a DR3) presentan aminoácido "no aspártico" en la posición 57, mientras que el alelo protector DQB*0602 ligado a DR2 presenta ácido aspártico en esta posición. Se ha comprobado también que el residuo existente en la posición 52 de la cadena α desempeña una función crítica en la susceptibilidad/protección, de modo que la presencia de arginina predispondría a diabetes mientras que la de otros aminoácidos, como serina o alanina, tendría un papel protector. En la Comunidad de Madrid 2/3 de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1a puede explicarse por la presencia de estos dos alelos. Si se considera que las moléculas DQ son fundamentales para presentar los autoantígenos a los linfocitos T auxiliares, se comprende que la presencia o ausencia de un aminoácido en posiciones críticas de las cadenas α o β de estas moléculas que altere la estructura terciaria de la cavidad u horquilla de Bjorkman resulte determinante en la capacidad de estas moléculas para presentar adecuadamente los antígenos al sistema inmune. Además de estos genes intervienen otros muchos, como los que regulan la producción de mediadores inflamatorios y de sustancias protectoras de los radicales libres de oxígeno, los genes TAP 1 y TAP 2 o los genes que codifican las moléculas de clase III del sistema HLA (Bf, C2, C4A, C4B). Se ha valorado que los genes HLA de clase II confieren un 60-70% de la susceptibilidad total a la diabetes y que el 30-40% de predisposición restante está conferido por otros genes, aunque existe una significativa heterogeneidad genética entre distintos grupos étnicos. Se ha propuesto que la susceptibilidad a la diabetes está bajo el control cuantitativo de una combinación desfavorable de alelos comunes de genes normales y que, según sea esta constitución genética, existe un "gradiente de riesgo" para la enfermedad.

Estadio II: factor desencadenante

Su descubrimiento sería de enorme interés porque, probablemente, permitiría la prevención primaria de la enfermedad. Diversos datos epidemiológicos señalan que probablemente existe: 1) aunque aproximadamente el 50% de los caucásicos son DR3 o DR4 positivos, solamente un 0,3% desarrollan diabetes; 2) en gemelos univitelinos la concordancia entre ambos es muy inferior al 100%, en general no llega al 50%; 3) cuando personas de un grupo étnico bien definido (judíos, japoneses) emigran de su país natal a otro distinto en el que la incidencia de la DM tipo 1 es mayor que en el suyo, al cabo de unos años se "contagian" del riesgo que existe en el país al que han llegado y en ellas aumenta la incidencia de DM. Así, la incidencia en la población francesa del Canadá es mucho más elevada que la que existe en la población francesa que sigue viviendo en Francia; 4) a veces surgen auténticas "epidemias" de la enfermedad. En algunos países, como Polonia, Suecia, Noruega o Finlandia se ha detectado un aumento brusco del número de nuevos casos que, dado el corto espacio de tiempo en que se ha producido, no se puede atribuir a cambios en la predisposición genética, y 5) se ha apreciado un aumento rápido de la incidencia en diversos países de Europa, que tampoco puede ser atribuido en su totalidad a factores genéticos.

Como *factores desencadenantes* se han considerado:

Alimentación. Diversos alimentos como la soja, el trigo, el azúcar y la leche de vaca se han relacionado con la diabetes. En la actualidad la atención se dirige de forma preferente hacia la leche de vaca. Se ha sugerido que la introducción precoz de la lactancia artificial constituye un factor de riesgo y algunos datos epidemiológicos, experimentales e inmunológicos, parecen apoyar esta sugerente hipótesis, pero existen datos controvertidos y aún no se ha podido establecer una relación causal leche de vaca-diabetes mellitus.

Infecciones. En algunos casos concretos y aislados ha sido posible establecer una relación causal entre infecciones y diabetes, pero no en la gran mayoría. Paradójicamente, una reducción de las infecciones en la primera época de la vida podría favorecer la posterior aparición del proceso autoinmune que lleva a la diabetes. Son hechos aplicables a todos los procesos alérgicos o autoinmunes. Esta teoría "higiénica" se basa en datos experimentales (los modelos animales diabéticos criados en un medio libre de gérmenes presentan, con mayor frecuencia, diabetes), y en datos epidemiológicos, pues algunos estudios han señalado que los niños con diabetes tuvieron menos infecciones durante el primer año de vida e, igualmente, se ha señalado una menor frecuencia en niños que viven en zonas de alta densidad de población y en hogares con muchas personas en las que las infecciones repetidas son más probables.

Tóxicos. Es posible que la etiología de la diabetes esté relacionada con sustancias tóxicas. La acción diabetógena experimental de la estreptozotocina, del alloxan y del raticida "Vacor" es conocida. Diversos medicamentos pueden ocasionar enfermedades autoinmunes distintas a la diabetes tipo 1a: la metildopa anemia hemolítica, la amiodarona tiroiditis y la hidralazina lupus. Las nitrosaminas son tóxicas para la célula β , lo que puede prevenirse mediante la administración de nicotinamida. Existe una relación significativa entre la ingesta de nitrosamina o de alimentos ricos en nitritos (transformados parcialmente en el estómago en nitrosamina) y la incidencia de diabetes mellitus, lo mismo que con el contenido en nitratos del agua de beber.

Otros factores. Circunstancias con mayores requerimientos de insulina se han relacionado con la aparición o el desencadenamiento de la diabetes: baja temperatura ambiental (en general, la prevalencia de la enfermedad es mayor en los países fríos y debuta preferentemente en los meses fríos del año); desarrollo puberal (máxima frecuencia de la aparición de la enfermedad, las necesidades de insulina están aumentadas por el crecimiento rápido y por la existencia de insulinoresistencia) y determinados tipos de estrés, donde está aumentado el nivel de hormonas de acción contrainsulínica. Se ha encontrado una incidencia elevada de diabetes en niños que presentaron un cuadro de incompatibilidad de grupo sanguíneo o que fueron grandes para la edad gestacional, lo que iría en contra de la hipótesis de Barker sobre la génesis del síndrome X o metabólico.

Estadio III: respuesta autoinmune frente a las células β

Gran número de observaciones señalan que la diabetes mellitus tipo 1a es una enfermedad de mecanismo autoinmune y que está producida fundamentalmente por células T autorreactivas que destruyen las células de los islotes. Se pueden equiparar a lo conocido en otras enfermedades autoinmunes, según se expuso en el capítulo 4.12:

Pérdida de la tolerancia inmunológica. En la diabetes mellitus tipo 1a se pierde la tolerancia inmunológica normal a determinados antígenos de la célula β ; se produce la activación de células T autorreactivas a estos antígenos, células que existen normalmente, pero que están inhibidas, y la supresión de células T reguladoras, células que también existen normalmente, y que frenan la acción de las células T autorreactivas; la consecuencia es un proceso inflamatorio autoinmune en el páncreas con infiltración de macrófagos y células T ("insulitis") que, bien directamente o bien través de citocinas, conducen a la destrucción de las células β .

Autoantígeno primario. Lo más probable es que, tras el factor desencadenante, uno o varios componentes de la célula se modifiquen y se conviertan en autoantígenos. La presencia de autoanticuerpos circulan-

Cuadro 12.20.5. Autoanticuerpos y antígenos relacionados con la diabetes tipo 1a

Autoanticuerpos	Antígenos
Antiinsulina (IAA)	Insulina/proinsulina
Antiislote (ICA)	Gangliósido GAD Prot. 69 kD Etc.
Anti-65 kD (GADA)	GAD (descarboxilasa ácido glutámico)
Anti-IA2 α (IA2 α A)	IA-2 α /ICA 512.
Anti-IA2 β (IA2 β A)	IA2 β /phogrin
Antiglima 38	Glucoproteína de la membrana
Antiproteína 40 kD, 50 kD	ζ ?
AntiCPH	Carboxipeptidasa H
Anti-69 kD	ICA69
Antiproteína 52 kD*	ζ ?
Antiperiferina*	Periferina
Anti-HSP*	HSP65
Antialbúmina bovina	Péptidos ABBOS
Antiórganos específicos	Médula suprarrenal Ganglios simpáticos Nervio vago Tejido pancreático Tiroides. Hipófisis

*Ratón NOD.

tes que reconocen estos autoantígenos ha permitido su identificación, y se conoce una larga lista de autoantígenos (Cuadro 12.20.5).

Moléculas exógenas. Es posible que antígenos propios adquieran el carácter de autoantígenos cuando el sistema inmune reacciona contra un antígeno exógeno que tiene similitud estructural con ellos. Este "mimetismo molecular" se ha señalado entre el antígeno retroviral p79 y la insulina, el antígeno P2-C de los virus *Coxsackie* y el GAD y la proteína ABBOS de la leche de vaca y el péptido 69 kD de la superficie de la célula β pancreática (véase cap. 4.12).

Presentación de autoantígenos y reconocimiento por el sistema inmune. Al parecer, el antígeno liberado por las células β llega a las células presentadoras de antígenos (CPA), que pueden ser macrófagos, células de Langerhans o una célula β , las cuales lo procesan y lo presentan a continuación al linfocito T cooperador (Th). La inmunogenicidad del antígeno de la célula β depende del fragmento peptídico derivado del procesamiento de las CPA, de las moléculas de clase II del sistema HLA que lo presentan al linfocito Th, de la existencia previa de células T autorreactivas que se unen al complejo "antígeno procesado-moléculas de clase II", y de diversas moléculas estimulantes como B7-2 y de las citocinas presentes.

Respuesta inmune. Tras el reconocimiento de la molécula antigénica por el receptor T de los linfocitos se activa una reacción en cascada en la que se desarrolla una expansión de clones linfocitarios específicos del antígeno (respuesta celular), y una proliferación de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas específicas (respuesta humoral):

a) **Respuesta inmune celular.** La respuesta celular específica, especialmente los linfocitos T autorreactivos, tiene gran importancia patogénica en la destrucción de las células β . Tanto en el suero como en las infiltraciones del páncreas de pacientes diabéticos recién diagnosticados, se encuentran linfocitos T sensibilizados contra antígenos pancreáticos; células esplénicas pueden transferir la enfermedad a modelos animales experimentales (ratón NOD y rata BB); la timectomía neonatal y el tratamiento con anticuerpos antilinfocitos T previenen la aparición de la enfermedad en el ratón NOD; los linfocitos T de pacientes diabéticos inhiben de forma específica la secreción de insulina de células β de rata; la ciclosporina

retrasa en pacientes diabéticos recién diagnosticados el desarrollo de la enfermedad. Otros datos también implican a los linfocitos B autorreactivos en la patogenia.

b) *Respuesta inmune humoral.* Antes del comienzo clínico de la enfermedad y al inicio de la misma se detectan en el suero de los diabéticos diversos autoanticuerpos: los que tienen mayor interés clínico son los antiislotes (ICA), los antiinsulina (IAA), los anti-65 kD (GADA) y los antitirosina fosfatasas (IA-2 α e IA-2 β). Aunque su papel patogénico directo en la destrucción de las células β es, probablemente, escaso, y su aparición se debe a la destrucción de las células β ; su detección es muy útil como "marcadores de riesgo".

Anticuerpos anticélulas de los islotes (ICA). En la actualidad se cuantifican en unidades JDF (*Juvenile Diabetes Foundation*). Son inmunoglobulinas de la clase IgG y su estructura sugiere que son debidos a la activación policlonal de las células β . Preceden a la enfermedad durante años, están presentes en el inicio clínico de la diabetes y se encuentran en un pequeño porcentaje (alrededor del 0,5-1%) de la población "normal" y en un porcentaje mayor (puede llegar al 10%) de familiares de primer grado de pacientes diabéticos. Después de aparecer la enfermedad, el título tiende a disminuir. Reaccionan, no sólo con células β , sino también con todas las otras células del islote. Aparecen en un 80,5-89,9% de los casos al inicio del diagnóstico.

Anticuerpos antiinsulina (IAA). Al igual que ocurre con los ICA, están presentes en un alto porcentaje de pacientes diabéticos antes de que comience la enfermedad y en el comienzo de la misma, y también se encuentran en familiares de enfermos diabéticos, en pacientes de diversas inmunopatías y en un pequeño porcentaje de la población "normal".

Anticuerpos antiproteína 65 kD o anti-GAD65, ácido glutámico descarboxilasa-65 (GADA). En el suero de los pacientes diabéticos se han encontrado anticuerpos que reaccionan contra una proteína de 65 kD presente en las células de los islotes, y que corresponde a la enzima descarboxilasa del ácido glutámico o GAD: son los anticuerpos anti-65 kD o anti-GAD o GADA, presentes en un 68,2-79% de los casos.

Anticuerpos antitirosina fosfatasas o anti-IA-2 α y anti-IA-2 β (IA-2 α y IA-2 β). Dirigidos contra proteínas transmembrana del tipo tirosina-fosfatasa se asocian a la diabetes tipo 1a, que se inicia antes de los 20 años (25-76%).

El interés de los anticuerpos es que su determinación se utiliza para asegurar el riesgo de diabetes mellitus tipo 1a en personas predispuestas, aumentando el valor predictivo si son varios los anticuerpos elevados. En prácticamente el 100% de los pacientes son positivos algunos de los 4 tipos de anticuerpos (ICA, GADA, IAA, IA-2 α) y en el 95% la determinación de IA-2 α , y GADA es, para la mayoría, la más útil para confirmar el mecanismo autoinmune.

Destrucción de las células β . Existe un mecanismo destructivo de tipo inmune antígeno-específico en el que intervienen los linfocitos T citotóxicos (CD8+); existe, además, un mecanismo destructivo inflamatorio inespecífico producido por las citocinas liberadas por las células Th1, como IL-1, NTF- β , NTF- α , interferón- γ , que tienen un efecto citotóxico directo sobre las células y que, además, estimulan otras células citotóxicas (como las CD8+ o los macrófagos). Además de las citocinas, participan en la destrucción celular los radicales libres de oxígeno: aniones hidroxílicos (OH), superóxido (O₂), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y óxido nítrico (NO) que proceden, no sólo de los macrófagos que infiltran los islotes, sino también de las propias células β al ser estimuladas por las citocinas.

Estadio IV: reducción de la masa de células β

Las alteraciones que se producen en el páncreas humano durante los meses y años que preceden al comienzo clínico de la enfermedad no son bien conocidas. Cuando se diagnostica la DM la destrucción de las células β es tal que sólo queda un 10% de la masa de células β normal. En la mayoría de los pacientes, al cabo de unos cuantos años del diagnóstico han desaparecido prácticamente todas las células β . El ritmo de destrucción celular varía notablemente entre los pacientes. La reducción de la masa de células β funcionante disminuye, lógicamente, de forma paralela la capacidad de producir insulina y, como consecuencia, acaba alterándose el metabolismo hidrocarbonado. Esta fase es aún asintomá-

tica. Durante algún tiempo se habló de "diabetes química" para referirse a esta fase. La glucemia en ayunas moderadamente elevada ya es un signo, lo mismo que la alteración de la prueba de SOG. También pueden aparecer cortos períodos de hiperglucemia transitoria provocados por situaciones que aumenten las necesidades de insulina como una intervención quirúrgica, una infección aguda, un embarazo o una situación de estrés.

Estadio V: diabetes clínica con secreción residual de insulina

La progresiva reducción de la insulina determina hiperglucemia, inicialmente postprandial, pero pronto se hace permanente. Cuando el nivel de glucemia supera el dintel de reabsorción del túbulo renal aparece glucosuria y, como consecuencia, poliuria y polidipsia. Con frecuencia existe un factor desencadenante de esta situación, infección aguda, traumatismo o estrés psíquico. Cuando la enfermedad se inicia, el nivel de hemoglobina glicada está muy elevado, 14% o más, o sea, hace tiempo que existía hiperglucemia. Cuando el paciente es diagnosticado, si se encuentra en acidosis grave, como es lo habitual, la secreción de insulina es muy escasa pero, una vez tratado y conseguida la normoglucemia y eliminada la acidosis, se puede comprobar que el páncreas conserva aún capacidad de producir insulina, pero no sobrepasa habitualmente el 20% de lo normal. En un paciente diabético ya diagnosticado y que está recibiendo insulina, el parámetro más útil para valorar su reserva pancreática es determinar el nivel de *péptido C* en plasma o en orina, bien en condiciones basales, bien tras diversos estímulos (glucosa, comida, glucagón). El *péptido C* es liberado por la célula β en cantidades equimoleculares con la insulina, el hígado no lo capta, su determinación por RIA no presenta los problemas de la insulina y su presencia en la insulina exógena es mínima. Se elimina inalterado por la orina en un porcentaje aproximado al 5% de la cantidad secretada por el páncreas.

Estadio VI: diabetes clínica sin secreción de insulina

Al cabo de unos dos-tres años, en la mayoría de niños diabéticos las células β del páncreas desaparecen y, lógicamente, también la capacidad de producir insulina. En esta fase, el *péptido C* es prácticamente indetectable en plasma y en orina.

FISIOPATOLOGÍA

La carencia de insulina conduce a un estado catabólico en el cual el organismo no puede utilizar los sustratos energéticos, sean exógenos o endógenos, y quema sus reservas hidrocarbonadas, grasas y proteicas. Catabolismo inútil, porque el organismo no puede utilizar los productos del mismo, que acaban perdiéndose por la orina. El término "diabetes" (Areteo de Capadocia) significa precisamente "discurrir a través de" o "atravesar" y expresa que la poliuria y la pérdida de peso de los pacientes como una "fusión de la carne del cuerpo que se elimina por la orina". La carencia de insulina es el punto de partida. Se producen alteraciones metabólicas que tienen luego sus consecuencias clínicas.

Metabolismo hidrocarbonado. Se reduce la captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos y aumenta la producción de glucosa por el hígado (glucogenólisis). A consecuencia de ello se produce intensa hiperglucemia y, cuando se supera la capacidad de reabsorción tubular máxima, aparece glucosuria que, a través de un mecanismo osmótico, ocasiona la pérdida de agua y electrolitos (sodio, potasio, cloro, magnesio y calcio, principalmente). Estas alteraciones empobrecen al organismo de glucosa y se da la paradoja de ir asociadas con intensa hiperglucemia y falta de glucosa celular. La glucosuria supone la pérdida de una cantidad importante de energía, pues un niño diabético puede eliminar diariamente por la orina 200 o más gramos de glucosa, es decir, casi 1.000 calorías, que es la mitad de las necesidades energéticas diarias de un niño sano de unos 10 años. Las *consecuencias clínicas* son conocidas: la hiperglucemia *per se* sólo produce cansancio, pero la intensa glucosuria produce poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Metabolismo de los lípidos. Aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis. La carencia de insulina y el aumento de glucagón activan el AMP cíclico de la membrana del adipocito, el cual, a su vez, activa las lipa-

sas intracelulares, las cuales hidrolizan los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres (AGL), sustancias que atraviesan la membrana celular del adipocito y pasan a la sangre, llegando posteriormente al hígado donde son utilizadas para la neogluconeogénesis (el glicerol) y la cetogénesis (los AGL). Los AGL que llegan al hígado en cantidades aumentadas, pasan al citoplasma del hepatocito por gradiente de concentración y la baja relación insulina/glucagón aumenta la actividad del AMP cíclico que activa la reacción carnitina:acil transferasa, facilitando su transporte al interior de las mitocondrias, donde sufrirán una β oxidación que conduce a la síntesis de los *cuerpos cetónicos* (acetoacético y β hidroxibutírico); la β oxidación está activada, pues el glucagón disminuye la concentración de malonil coenzima A, que inhibe esta reacción; al aumento de producción de cuerpos cetónicos se suma una utilización periférica reducida por que se acumulan en sangre (cetosis). Además, se reduce la lipogénesis: en el tejido graso faltan los mecanismos enzimáticos para la activación del glicerol, por lo que éste no puede ser utilizado en la síntesis de triglicéridos o de lípidos neutros. Se produce *hiperlipemia*, elevándose especialmente las VLDL y los quilomicrones, ya que se reduce el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas debido a que las lipoproteína-lipasas son poco activas. El aumento de la lipólisis y la reducción de la lipogénesis reducen progresivamente los tejidos grasos del paciente, que adelgaza. La hiperlipemia puede conducir a *lipemia retinalis*, aparición de xantomas cutáneos eruptivos y a la larga vasculopatía diabética. La cetosis es causa de la acidosis metabólica.

Metabolismo de las proteínas. Aumenta la proteólisis y disminuye la síntesis proteica. Disminuye la captación de aminoácidos por las células y, como consecuencia, se elevan los niveles plasmáticos de algunos aminoácidos, especialmente los de cadena ramificada. Se degradan las proteínas con liberación al plasma de aminoácidos glucogénicos, como la glicina y la leucina, que son atrapados por el hígado para la síntesis de "nueva" glucosa. Todas estas alteraciones producen un balance nitrogenado negativo con aumento en plasma y en orina del nitrógeno ureico. Las *consecuencias clínicas* son disminución de la masa muscular, astenia y pérdida de peso.

Equilibrio ácido-básico. Diversos factores concurren en la existencia de una acidosis; el factor inicialmente más importante es el aumento de ácidos cetónicos por el hígado y la disminución de su consumo por los tejidos periféricos. Otros factores son la producción aumentada de ácido láctico por hipoperfusión tisular, la mayor liberación de AGL por el incremento de la lipólisis, y, sobre todo, el manejo deficiente del Cl⁻ y de los cetooácidos por el riñón. Las *consecuencias clínicas* son: trastornos respiratorios (respiración acidótica de Kussmaul), digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, aliento acetónico), nerviosos (depresión del SNC) y circulatorios (alteraciones de la contractilidad cardíaca, hipotensión).

Metabolismo hídrico. Se producen pérdidas de agua debidas, fundamentalmente, a la poliuria y, como en toda diuresis osmótica, la pérdida de agua es mayor que la de electrolitos, tiende a aparecer deshidratación hipertónica. La poliuria se compensa con la polidipsia. Cuando la diabetes se descompensa y aparece acidosis las pérdidas de agua se incrementan por la *perspiratio insensibilis* pulmonar y cutánea aumentadas por la respiración acidótica, por la frecuente hipertermia y por los vómitos. Las *consecuencias clínicas* de la deshidratación son conocidas: sequedad de piel y mucosas, sed, hipertensión ocular y, en casos extremos, hipotensión, taquicardia y, finalmente, choque.

SINTOMATOLOGÍA

Se pueden considerar tres fases:

Comienzo de la enfermedad

La enfermedad, durante meses o años silente, debuta clínicamente en tres formas:

a) *Forma típica.* En la edad pediátrica la historia clínica que precede al diagnóstico es breve, como término medio dura de dos o tres semanas

y casi nunca más de un mes; este tiempo tiende a ser más corto en los niños de menor edad y puede ser especialmente prolongado cuando la enfermedad comienza pasados los 25 años. El cuadro clínico es muy constante y los síntomas iniciales son la poliuria, la polidipsia y la pérdida de peso. En algunos pacientes la nicturia o la enuresis secundaria pueden llamar la atención. La polifagia, muy frecuente en la diabetes del adulto, suele faltar en el niño, pues la cetosis ocasiona anorexia. El dolor abdominal, la astenia, la disminución del rendimiento escolar y las alteraciones de comportamiento, síntomas también relacionados con la frecuente cetosis, pueden ser llamativos. En ocasiones existen trastornos transitorios de visión. En las adolescentes es frecuente el prurito vulvar por candidiasis. A veces una infección aguda y febril, con frecuencia banal, coincide con el inicio de la clínica. Al hacer el diagnóstico, la mayoría de los niños presentan intensa glucosuria y cetonuria, es decir, se encuentran en situación cetoacidótica.

b) *Forma cetoacidótica grave.* En el 10 al 30% de los pacientes (ahora menos), cuando se hace el diagnóstico se encuentran en coma cetoacidótico más o menos profundo. Se ha señalado que, en los pacientes con haplotipo HLA-DR4, esta forma es más frecuente. La anamnesis dirigida revela que, en las semanas previas, el niño presentaba ya los síntomas que se han descrito como forma típica, pero no se habían valorado adecuadamente.

c) *Hiperglucemia moderada asintomática.* A veces la enfermedad se identifica casualmente en un examen analítico rutinario o en el cribado de familiares de pacientes diabéticos. A diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo 2, el diagnóstico casual de la diabetes tipo 1a es excepcional.

Remisión clínica

Al hacerse el diagnóstico las necesidades diarias de insulina suelen ser elevadas pero, una vez iniciado el tratamiento y conseguida la desaparición de la cetosis y la reducción de la hiperglucemia, los requerimientos disminuyen. Este período, que sigue al comienzo y que se caracteriza por unas necesidades reducidas o incluso nulas de insulina, con niveles de glucemia prácticamente normales y con glucosuria negativa, se conoce como "período de la luna de miel" y se debe a una recuperación de la secreción de insulina del páncreas. La remisión se considera "completa" cuando, sin tratamiento con insulina, no existen síntomas y el metabolismo es normal. Se considera "parcial" si los requerimientos de insulina son bajos (< 0,3 UI/kg/día). La primera es poco frecuente, mientras que la segunda es casi habitual. Esta situación es siempre transitoria, dura de semanas a meses y, generalmente, su duración es inferior a 2 años. Invariablemente, la enfermedad reaparece. La aparición y duración de la remisión son más frecuentes y duraderas en los casos de inicio postpuberal, en varones, en las formas que debutan sin cetoacidosis, cuando los valores iniciales de hemoglobina glicada no están muy elevados y si se hace un tratamiento inicial intenso.

Recaída y diabetes total

Poco a poco, pero a veces bruscamente, aumentan las necesidades de insulina. En el niño con remisión total y al que a veces se retiró la insulina llega un momento en que las glucemias postprandiales suben excesivamente y es necesario reanudar el tratamiento insulínico. En el niño con remisión parcial y en tratamiento con dosis pequeñas de insulina, para mantener un buen control metabólico hay que aumentar la dosis de insulina. Tanto en unos como en otros, al cabo de 3-4 años la dosis necesaria de insulina es de 1,0-1,2 UI/kg/día. Se considera que están en la fase de "diabetes total". La sintomatología depende del grado de control metabólico: cuando es bueno y la glucemia se mantiene sin grandes oscilaciones entre 70 y 200 mg/dL, no existe prácticamente ningún síntoma.

INCIDENTES Y EVOLUCIÓN

En el curso de la enfermedad surgen diversos tipos de incidentes:

Alteraciones del desarrollo pondoestatural. La talla en el momento del diagnóstico es prácticamente normal. Cuando el tratamiento es claramente incorrecto aparece el *síndrome de Mauriac*, caracterizado por

talla baja, obesidad, hepatomegalia y aspecto cushingoide, que es hoy casi una curiosidad histórica. Si la calidad del tratamiento es "aceptable", el crecimiento parece normal pero, cuando en estos pacientes el tratamiento se optimiza con bomba de insulina o con tratamiento intensivo, la velocidad de crecimiento se acelera.

Alteraciones del desarrollo puberal. En el control metabólico deficiente la pubertad se retrasa y el estirón puberal es menor. Cuando aparece la menarquia, si el control es deficiente las menstruaciones se hacen irregulares y puede llegar a aparecer amenorrea secundaria. Al llegar la pubertad, el control metabólico suele empeorar. Los pacientes aumentan las dosis de insulina y, a pesar de ello, suelen presentar niveles de hemoglobina glicada mayores a los que presentaban cuando eran prepúberes. Diversos factores colaboran en este deficiente control metabólico: las necesidades de insulina aumentan debido al crecimiento y a la aparición de resistencia periférica, el tratamiento no se hace correctamente en adolescentes.

Infecciones. Diversos estudios han puesto de manifiesto que, en la diabetes tipo 1a, especialmente si el control metabólico es malo, existen trastornos de la inmunidad específica e inespecífica (véase cap. 4.6). Se han encontrado alteraciones de la función de los polimorfonucleares (reducción de la movilización y de la quimiotaxis, de la actividad fagocítica y de la capacidad de adherencia y actividad bactericida), de los monocitos, los cuales pueden estar disminuidos en número y tener una capacidad reducida de fagocitosis, y de los linfocitos en los que está reducida la transformación linfoblástica tras estimulación con fitohemaglutinina. Algunas infecciones aparecen casi exclusivamente en pacientes diabéticos, como la otitis externa maligna, la pielonefritis enfisematosa, la colecistitis enfisematosa y la meningitis por enterococos. Otras son más frecuentes en pacientes diabéticos, como las infecciones de vías urinarias, la candidiasis oral, vulvovaginal y urinaria, algunas infecciones graves de tejidos blandos y la tuberculosis. En general, en los niños diabéticos que siguen un tratamiento correcto no se aprecia un aumento significativo de las infecciones, lo que sí ocurre es que, cuando éstas aparecen el control metabólico, empeora y en ocasiones pueden ser los factores precipitantes de un coma diabético.

Trastornos articulares. El síndrome de la mano rígida es característico y específico de la diabetes mellitus. Corresponde a una limitación de la movilidad articular: cuando las manos se ponen en posición de oración existe imposibilidad de contactar entre sí de forma completa las palmas de las manos y la superficie ventral de los dedos. Rara vez aparece antes de los 10 años (3% de los niños diabéticos). Suele coincidir con la aparición de alteraciones microvasculares. Otras complicaciones osteoarticulares son: enfermedad de Dupuytren, síndrome del túnel carpiano, tenosinovitis de los flexores, distrofia hombro-mano y osteopenia.

Lesiones cutáneas. La *necrobiosis lipóidica* aparece con mayor frecuencia en chicas con control metabólico deficiente. Se caracteriza por unas placas de varios centímetros de diámetro de forma más o menos ovalada, de centro amarillento, a veces ulcerado, y de borde violáceo o eritematoso, preferentemente en la región pretibial. Presentan atrofia y degeneración del colágeno subcutáneo; la epidermis acaba siendo atrófica. Se ha señalado la utilidad de los corticoides locales y el hidrógeno hiperbárico.

Alteraciones psicológicas. La aparición de la enfermedad con sus connotaciones de incurabilidad, requerimientos dietéticos especiales, inyecciones múltiples de insulina, control repetido de glucemias y glucosurias, y pronóstico lejano incierto, afecta de forma inevitable al paciente y a su familia. En los padres son frecuentes los sentimientos de angustia o culpa y, en el niño, la rebeldía y el rechazo de la enfermedad, aunque no existe un cuadro psicológico propio de la diabetes. Durante la adolescencia, el rechazo a aceptar la enfermedad conduce a abandonar los controles.

Complicaciones a largo plazo. Aumentan a partir de los 20 años de duración de la DM. El control metabólico riguroso retrasa su aparición.

Se deben a alteraciones específicas de los vasos pequeños: *microangiopatía diabética*, que motiva retinopatía, nefropatía y miocardiopatía; a *lesiones aterosclerosas de los vasos mayores: macroangiopatía diabética* coronaria, cerebral o periférica; a lesiones nerviosas (neuropatía central, periférica y autónoma) y otras diversas (cataratas y las osteoarticulares, ya mencionadas). Algunas pueden objetivarse precozmente: la angiografía con fluoresceína de la retina ha detectado alteraciones iniciales hasta en el 50% de los pacientes, cuando llevan sólo cinco años de enfermedad. Pasada la edad de la pubertad, una limitación de la movilidad articular indica alto riesgo de microangiopatía que se puede estudiar por biopsia muscular.

Mortalidad. En todos los grupos de edad las *tasas de mortalidad* en los niños diabéticos son de 2 a 7 veces más elevadas que en los niños sanos y la esperanza de vida está acortada en un 25% de lo normal. El comienzo precoz de la enfermedad (antes de los 2 años) y el control insuficiente agravan el pronóstico vital. En los primeros años la mortalidad está relacionada especialmente con el coma acidótico o hipoglucémico; más adelante, con las complicaciones microangiopáticas, como la insuficiencia renal y, cuando la enfermedad es de larga duración, con la macroangiopatía, como infarto (cardíaco o cerebral) e hipertensión.

DIAGNÓSTICO

En las formas de comienzo típico con polidipsia, poliuria y pérdida de peso, basta pensar en diabetes y el laboratorio aclarará la sospecha: en caso positivo mostrará intensa hiperglucemia, en general superior a 250 mg/dL, glucosuria y cetonuria. En las formas de comienzo en coma cetoadicótico la clínica es muy sugestiva: obnubilación progresiva, feto acetónico, respiración acidótica y el laboratorio son totalmente característicos: intensa hiperglucemia, acidosis metabólica, junto a cetonuria y glucosuria. En los raros casos de comienzo asintomático se pueden plantear algunas dudas diagnósticas: si la glucemia en sangre extraída en ayunas es superior a 126 mg/dL (> 7,0 mmol/L) o en sangre extraída al azar es igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L), en más de una ocasión, se puede establecer el diagnóstico de diabetes. En los casos en los que la glucemia basal se encuentre entre 110 y 126 mg/dL (6,1-7,0 mmol/L) está indicado hacer una SOG (Cuadro 12.20.4).

Diagnóstico de la enfermedad en el período preclínico. Aún existe una masa de células β suficiente para las necesidades metabólicas y una intervención médica que detuviese la progresiva destrucción de estas células evitaría la aparición de la enfermedad. Los sujetos de la investigación son los parientes de primer grado de pacientes conocidos de diabetes tipo 1a. Este diagnóstico se basa, fundamentalmente, en *datos inmunológicos* (elevación de anticuerpos anticélulas de los islotes ICA, antiinsulina, anti-GAD) y *metabólicos* (liberación reducida de insulina en la primera fase de la prueba de sobrecarga intravenosa de la insulina). Existe una buena correlación entre estos marcadores y la aparición posterior de la diabetes. Se realizan estudios para conocer la utilidad de medidas preventivas.

Diagnóstico diferencial

En los casos de comienzo agudo o, mejor, de diagnóstico en fase de descompensación con acidosis, deshidratación y posible coma, será preciso descartar otros comas. En la práctica, la situación que se presta más a confusión es la intoxicación por salicilatos. Cuando es un niño pequeño o lactante, el diagnóstico diferencial se plantea con los *estados de deshidratación*, y por la fiebre e hiperventilación, con bronquiolitis o neumonía. En los niños mayorcitos cabe alguna confusión con los cuadros de *abdomen agudo* y con los procesos emetizantes. A veces es muy difícil hacer el diagnóstico diferencial con una apendicitis aguda (véase cap. 15.14). Naturalmente un paciente diabético puede padecer apendicitis pero, antes de llevar al paciente a la mesa de operaciones, es necesario corregir la cetoadicosis. En los casos de comienzo paulatino la diferenciación comprenderá los estados de *desnutrición*, *polidipsia* y *poliuria* (psicógenas, diencefalohipofisarias, renales). Cuando se han establecido *complicaciones*, los problemas diagnósticos van a ser teóricamente muy

Cuadro 12.20.6. Preparados de insulina humana

Tipo	Insulina		Análogos de insulina			
	Regular	NPH	Lispro	Aspart	Detemir	Glargina
Inicio de acción	30-45'	30'-1 h	10-15'	15-20'	1,5 h	1 h
Efecto máximo	1-3 h	3-6 h	30'-1,5 h	0,75-1,5 h	3-6 h	Poco pico
Duración	5-6 h	8-10 h	2-3 h	3-4 h	12 h	24 horas

variados pero, en la práctica, tanto el retraso del crecimiento, como la hepatomegalia, aterosclerosis, alteraciones oculares o nefropatías, se clarifican por los antecedentes de diabetes de larga evolución.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental es conseguir el mejor *control metabólico posible*, es decir, que los niveles de glucemia se encuentren las 24 horas del día entre 80 y 180 mg/dL. De esta forma, no existen síntomas, el crecimiento y el desarrollo es normal y parecen prevenirse las complicaciones tardías. Para lograrlo es necesario aplicar, de forma adecuada y conjunta, los siguientes medios terapéuticos: 1) insulino terapia; 2) régimen dietético; 3) ejercicio físico; 4) apoyo psicológico; y 5) educación diabetológica.

INSULINOTERAPIA

En estos últimos años han aparecido novedades, tanto en el tratamiento como en su aplicación y control, y hay perspectivas prometedoras en un futuro próximo (formas inhaladas).

Tipos de insulina. Actualmente existen 5 tipos de preparados con insulina humana (Cuadro 12.20.6). El conocimiento del modo de actuación de las distintas insulinas, de su perfil de acción, le hará comprender el diseño de tratamiento a la que se someterá su paciente.

Los dos tipos, regular y NPH iniciales, apenas ya se utilizan porque se tiende a remedar en lo posible un adecuado metabolismo, con un ajuste estrecho entre la secreción de insulina basal—*secreción basal*— y una secreción aguda en respuesta a los alimentos—*secreción prandial*—. Para ello se utilizan, para esta prandial, los análogos de insulina humana de absorción más rápida (Lispro y Aspart) con perfil de acción más corto. Los análogos de acción tipo NPH (Detemir) suplen al pobre sustitutivo que es la NPH, o bien el de acción prolongada (Glargina), para cubrir la secreción basal.

La insulina glargina carece del pico característico de la NPH y su efecto se prolonga durante 24 horas; la variabilidad inter e intrasujeto es mínima y la tasa de absorción es independiente del lugar de inyección. Es un análogo recombinante de la insulina humana, y se administra en dosis única diaria por vía subcutánea. Es de aspecto transparente, detalle que hay que advertir a los pacientes para evitar su confusión con las insulinas rápidas, y no permite ser mezclada con ninguna otra insulina.

Dada la variabilidad en la absorción en el pico de insulinemia y en la duración de la acción de un paciente a otro e incluso en el mismo paciente de un día a otro, es obligado *individualizar las pautas*.

Vía. La habitual es SC. En casos urgentes, especialmente en la cetoacidosis diabética, se utiliza EV. La intraperitoneal queda reservada para la administración de insulina por bomba inyectora. Las vías oral, rectal y nasal, no tienen aplicación clínica por ahora.

Dosis habitual. En el momento inicial, cuando el paciente tiene gran hiperglucemia y con cetosis, la dosis suele ser de alrededor de 1,0-1,5 UI/kg día. Pasados los primeros días en la "luna de miel", la dosis suele ser inferior a 0,5 UI/kg/día. Al cabo de unos 2-3 años, cuando la producción de insulina es nula, la dosis es de alrededor de 1,0 UI/kg/día. Durante la pubertad, la dosis aumenta a 1,25-1,0 UI/kg/día y, después de la pubertad, vuelve a disminuir y se sitúa entre 0,75 y 1,0 UI/kg/día.

Inyectores. Para la vía SC eran recomendables las *jeringas de plástico* desechables que iban graduadas a 40 U/mL. La introducción de las *jeringas precargadas* o las *plumas de inyección de insulina* fueron, en su momento, un importante adelanto en la forma de aplicación de la insulina que sustituía favorablemente a las clásicas jeringuillas. Los modelos han ido perfeccionándose progresivamente facilitando su manejo, ajustando la dosis, mejor conservación a temperatura ambiente y utilizando agujas prácticamente indoloras. Actualmente existen casi todas las posibilidades de mezclas, tanto con insulina rápida como con análogos. Se han retirado del mercado algunas que permitían dosificar en media unidad, pero en estos casos es más útil el uso de jeringuillas que, de todas formas, no deben abandonarse nunca por la necesidad de utilizarlas en un momento preciso. Debe cambiarse en cada inyección el lugar (zonas superoexternas de muslos y brazos y, en el abdomen, a nivel de hipocóndrios) a fin de evitar lipohipertrofias locales.

Pautas. Se pueden distinguir dos tipos:

Pauta convencional. Llamada también "habitual" o clásica, su objetivo fundamental es eliminar la sintomatología de la diabetes, prevenir las descompensaciones agudas y retrasar o evitar en lo posible las complicaciones tardías.

Pauta intensiva. "Moderna" u optimizada, pretende mantener la glucemia en límites muy estrechos y próximos a la normalidad y simular la secreción fisiológica de la insulina. Hay que facilitar al paciente un esquema para ajustar la dosis de insulina según la glucemia, la alimentación y la actividad. Requiere un control muy estrecho de la glucemia, un tratamiento muy riguroso, un equipo médico completo y la aceptación del enfermo. Se necesitan controles muy frecuentes de la glucemia y está muy significativamente aumentado el riesgo de hipoglucemia. A partir de la pubertad, esta pauta intensiva es de elección. En la pauta convencional los niños reciben dos o tres inyecciones al día, una antes de cada una de las principales comidas. Se utilizan insulinas de acción intermedia asociadas o no a insulina de acción rápida. Cuando se administran dos inyecciones, el 60-70% de la dosis se administra antes del desayuno y el 30-40% restante, antes de la cena. Si se utilizan mezclas de insulina, generalmente, tanto en la dosis de la mañana, como por la noche, se administran 2/3 de intermedia y 1/3 de rápida. Esta pauta es muy útil, sobre todo en los primeros años de la diabetes en que aún persiste cierta función pancreática que ayuda al buen control metabólico. La pauta intensiva requiere: más inyecciones de insulina al día; ajuste de las dosis de insulina en función de los resultados del autocontrol y demás condiciones citadas. Así, se podría reproducir, en lo posible, el perfil insulinémico de una persona no diabética, el cual tiene un pico después de cada una de las principales comidas del día. Existen diversas modalidades, pero en general se administra un 40-50% de la insulina total en forma de insulina de acción intermedia en dos inyecciones, una por la mañana y otra por la noche y la insulina restante, en tres dosis de insulina de acción rápida, una antes del desayuno, junto a la intermedia de la mañana, otra antes de la comida y la tercera antes de la cena, junto a la insulina de acción intermedia de la noche.

Autocontrol. Consiste en el ajuste de la dosis de insulina a la dieta, al ejercicio y a los resultados de las glucemias capilares medidas al paciente varias veces al día. La monitorización del estado glucémico realizado por los propios pacientes, o padres o cuidadores en caso de niños pequeños, se considera la piedra angular en el control del tratamiento de la diabetes. La determinación se realiza mediante tiras reactivas y la lectura se hace con la ayuda de aparatos medidores. Para obtener una gota de sangre se han perfeccionado los pinchazos hasta el extremo de ser casi indoloros y adaptados a la psicología del niño. Igualmente, los *reflektómetros* han simplificado su uso, consiguen determinaciones con cantidades mínimas de sangre, tienen memorias amplias, y disponen de sistemas de conexión a ordenador para análisis informático de los resultados. Se ha de confeccionar un *perfil glucémico*, tomando muestras de sangre: en ayunas, 2 horas después del desayuno, antes de la comida, 2 horas después de la comida, antes de la cena, a la hora de acostarse y a las 5 de la mañana. Dicho perfil debe hacerse a los pacientes sometidos a una

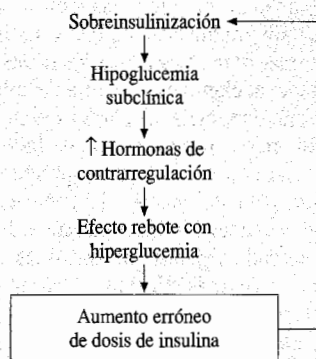


Figura 12.20.2. Mecanismo del fenómeno Somogyi.

pauta intensiva, a un perfil glucémico a la semana y los demás días deben hacer 3-4 determinaciones de glucemia. El paciente debe llevar un *cuaderno o diario* donde anota las glucemias, la dosis de insulina, las hipoglucemias y las circunstancias que podrían alterar su control. Se debe utilizar suplemento de insulina rápida o del análogo Lispro cuando existen hiperglucemias esporádicas. En estos casos hay que monitorizar la glucemia de 2 a 4 horas después, según el tipo de insulina utilizado. El ajuste de los cambios de dosis de insulina ha de hacerse individualmente; en todo caso los cambios serán hechos poco a poco, no modificando más del 20% de la dosis previa y han de pasar 3 ó 4 días antes de realizar un cambio posterior. Es necesario que exista una *educación diabetológica* elevada y que los pacientes y su familia estén dispuestos a llevarla a cabo. Es sorprendente lo bien que aceptan muchos pacientes esta pauta de tratamiento, que inicialmente parece tan agresiva. Vale la pena el esfuerzo, pues cuando se hace correctamente se logra un excelente control de la glucemia.

Terapia con bombas de infusión continua de insulina (BICI)

Desde hace varios años se vienen perfeccionando sistemas de infusión continua de insulina (bombas) que se han empezado a generalizar en los últimos tiempos. Existen diversos modelos con variedad de prestaciones, aplicándose mediante un catéter subcutáneo que debe colocarse por la mañana y renovarse cada dos-tres días. Incluso realizan la determinación previa de la glucemia. Los análogos de acción rápida son las insulinas apropiadas para las bombas, habiéndose confirmado su estabilidad. Va camino de ser un tratamiento alternativo de pacientes motivados, dificultades de control, lesiones del tipo de lipodistrofia muy intensas y a los que quieren mayor flexibilidad en su vida diaria.

Complicaciones del tratamiento con insulina

Sobredosificación de insulina. Se manifiesta ante todo como *crisis hipoglucémicas*, indicando un nivel insulínico en plasma excesivo para las necesidades del niño. Aparecen bruscamente, en minutos, y la clínica es muy variada: sudoración, hambre, mareos, temblor, sacudidas, convulsiones e incluso coma. Surgen ante una insulino terapia excesiva, ejercicio físico intenso o falta de ingreso energético. Deben tratarse urgentemente mediante la ingesta de 10-20 g de glucosa con un poco de agua o con unas galletas o terrones de azúcar, alimentos que siempre debe llevar consigo el diabético o sus familiares. En caso de que, por pérdida de conocimiento o vómitos, la ingesta no sea posible, se recurre a la administración intramuscular de glucagón (0,25-0,50 mg). Los estudios a largo plazo sugieren que las reacciones mínimas no son nocivas. El *fenómeno Somogyi* consiste en la aparición de hiperglucemias reactivas tras hipoglucemias producidas por una dosis excesiva de insulina (Fig. 12.20.2). La sobredosificación crónica y persistente de insulina conduce al aumento de peso.

Insulinoterapia insuficiente. La reducción de la dosis de insulina, a veces coincidiendo con infecciones o trastorno digestivo, conduce a hiperglucemia, glucosuria, cetonuria y, finalmente, a coma cetoacidótico. Algunos pacientes abandonan el tratamiento para llamar la atención o por rebeldía.

Cetoacidosis diabética. Es la complicación precoz más frecuente y grave. Se dice que un niño se encuentra en cetoacidosis cuando: 1) su glucemia es superior a 300 mg/dL; 2) los cuerpos cetónicos en suero son superiores a 3 mmol/L (o son positivos en orina al utilizar la reacción del nitroprusiato); y 3) existe acidosis con pH < 7,30 o bicarbonato < 15 mEq/L. Pueden ser *causas desencadenantes* la supresión o reducción de la dosis de insulina, el uso de insulinas deterioradas, el estrés, las infecciones y las transgresiones dietéticas; en la práctica se pueden sumar varios factores y no es raro encontrar el caso de un paciente que padece una infección aguda banal y que, al tener vómitos, piensa que no debe ponerse insulina. La cetoacidosis se produce por carencia absoluta o relativa de insulina y aumento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, GH, catecolaminas, endorfinas y vasopresina), que conducen a una catástrofe metabólica: hiperglucemia, hiperlipidemia, cetonemia con acidosis y deshidratación. La hiperglucemia origina hiperosmolaridad sanguínea con la consiguiente deshidratación intracelular. La glucosuria ocasiona diuresis osmótica con pérdida de agua y electrolitos. Aunque los análisis puedan mostrar hiperkalemia e hipernatremia, la realidad es que existe un déficit absoluto de agua, Na, K, fosfato, cloro, magnesio y calcio.

El *fenómeno del alba* consiste en la presencia de hiperglucemia en las primeras horas de la mañana (5 a 9 mañana). Para algunos se debe al ritmo nictameral de las hormonas del sistema de contrarregulación: cortisol, GH o glucagón, que se elevan en las primeras horas del día; para otros se debe a mayor metabolización periférica de la insulina y a una mayor producción hepática de glucosa. No se debe a un efecto Somogyi y debe tratarse con insulina de acción intermedia a las 22-24 horas.

Reacciones locales y generales a la insulina. Las insulinas convencionales de origen animal más o menos impuras producían lesiones de *lipoatrofia en el tejido subcutáneo*, pero con las actuales insulinas biosintéticas esta complicación ha desaparecido. Las lesiones de *lipohipertrofia* son, hoy día, más frecuentes: consisten en un aumento e inducción del tejido celular subcutáneo en el sitio de la inyección; aparte del problema estético, ocasionan irregularidades en la absorción; su profilaxis y tratamiento consisten en variar los lugares de la inyección, evitando las zonas afectadas. Las *reacciones alérgicas a la insulina* son excepcionales, pero pueden ocasionar lesiones locales o sistémicas graves.

RÉGIMEN DIETÉTICO

Objetivos. 1) Suministrar energía, principios inmediatos (proteínas, HC, grasas), agua, vitaminas y oligoelementos en cantidades suficientes para conseguir un crecimiento y desarrollo normales y normalizar el peso si está alterado, manteniéndolo dentro de los límites normales. No es necesario hacer cálculos especiales, pues los requerimientos nutritivos del niño diabético bien tratado son prácticamente idénticos a los del niño no diabético; 2) ayudar a mantener la glucemia dentro de límites normales o próximos a la normalidad, evitando cambios bruscos o intensos, lo que obliga a repartir todos los alimentos, y especialmente los HC en comidas fraccionadas a lo largo del día para evitar intensas sobrecargas y a seguir una gran regularidad en el horario y en la cantidad de hidratos de carbono de cada comida, a fin de que sea relativamente constante y previsible la respuesta glucémica tras cada comida y sea posible prever las necesidades de insulina; y 3) evitar alteraciones en la composición lipídica del plasma con un control de la glucemia y reducción de la ingesta de grasa total, colesterol y ácidos grasos saturados.

Necesidades energéticas diarias. Se estiman en unas 1.000 kcal más 100 por cada año; así, un niño de 5 años necesita 1.500 kcal y un escolar de 10 años, 2.000 kcal; en la adolescencia este cálculo sencillo se queda corto y los adolescentes requieren de 2.000 a 3.000 calorías según el sexo y la intensidad de ejercicio físico que hagan. El ingreso calórico se distribuye en el 50-60% de HC, 25-30% de grasas, con un aporte diario de colesterol inferior a 300 mg/día y un 12-15% de proteínas, con un ingreso de fibra entre 30-35 g/día.

Recomendaciones prácticas. Facilitan el control terapéutico: a) hacer 5 tomas al día (desayuno, media mañana, almuerzo, merienda y cena),

Cuadro 12.20.7. Beneficios y riesgos potenciales del ejercicio en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Beneficios

- La glucemia baja durante y después del ejercicio
- Los requerimientos de insulina disminuyen (aumenta la sensibilidad a la insulina por aumento del número y afinidad de los receptores)
- Mejora el lipídograma (se reducen los triglicéridos y LDL-colesterol y aumenta el HDL-colesterol)
- Mejora la hipertensión media y la moderada
- Aumenta el gasto energético (previene el aumento de peso)
- Mejora la estabilidad cardiopulmonar
- Aumenta la sensación de bienestar y mejora la calidad de vida

Riesgos potenciales

- Hipoglucemia (durante el ejercicio o después)
- Reacción de hiperglucemia tras ejercicio intenso
- Hiperglucemia y cetosis si hay déficit de insulina
- Empeoramiento de complicaciones crónicas cuando existen

ninguna de ellas muy copiosa y cuantitativamente análogas; es del máximo interés que estas tomas se hagan siempre a la misma hora y que el contenido en azúcares sea similar todos los días; b) evitar los azúcares refinados de absorción rápida (sacarosa y otros) y aumentar el consumo de HC y azúcares naturales; se prohibirán el azúcar, la miel, las confituras, bombones, caramelos y se aconsejarán, en cambio, polisacáridos, como las harinas y derivados: pan, pasta, feculentos; c) los alimentos ricos en fibra retrasan la absorción intestinal de glúcidos y, al igual que las dos medidas anteriores, reducen las agujas hiperglucémicas postprandiales, son útiles las legumbres verdes (algunos "éxitos" de las dietas naturistas y macrobióticas se relacionan con su riqueza en fibra); d) es deseable que la proporción de ácidos grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados sea 1,2/1,0 (aceites vegetales) y desaconsejables las grasas de origen animal (mantequilla, embutidos, carne grasa); e) evitar el sobrepeso, bien reduciendo el ingreso de energía, bien aumentando el gasto (ejercicio); y f) "los alimentos para diabéticos" tienen dudosa utilidad: aunque no llevan glucosa contienen otros HC y el diabético no puede comer, como generalmente cree, cuanto quiera de ellos.

Dietas estrictas. Algunos clínicos pesan todos los alimentos. Mediante un sistema de intercambios, se pretende que el niño tome todos los días en cada una de las comidas la misma cantidad de cada uno de los principios inmediatos. Este plan dietético es difícil de seguir y no se adapta a las necesidades variables del niño, no existe una correlación estricta entre las necesidades de insulina y el aporte hidrocarbonado, desvía la atención del paciente hacia la dieta en lugar de hacia la insulina y, sobre todo, perturba su vida familiar, escolar y social. Parece más aconsejable el plan dietético que sólo procura que sea fijo el contenido de HC en cada una de las comidas.

Ejercicio físico

El niño diabético debe llevar una vida como cualquier otro de su misma edad: escolaridad, juegos, disciplina. Debe estimularse el ejercicio, ya que mejora la glucohomeostasis al aumentar la utilización de glucosa por los músculos y reduce las necesidades de insulina. El Cuadro 12.20.7 señala los beneficios y los posibles riesgos del ejercicio en los niños diabéticos. El ejercicio se practicará con regularidad y moderación, evitando deportes en los que la pérdida de conciencia constituya un riesgo. El ejercicio está contraindicado si el paciente está hiperglucémico y, sobre todo, si tiene cetosis.

Apoyo psicológico

Saber que su hijo padece DM supone para los padres un auténtico trauma psicológico, tardando algún tiempo en aceptar la realidad de la enfermedad y en colaborar de forma activa en el tratamiento. El paciente, y ello depende de su edad, sufrirá las repercusiones de toda enfermedad crónica (véase cap. 25.4). Es fácil comprender que las múltiples inyecciones de insulina diarias, las tomas repetidas de sangre para la determinación de la glucemia, las restricciones dietéticas, las posibles hipoglucemias y el temor a futuras complicaciones, pueden alte-

rar el ajuste social y emotivo del niño y su familia. El médico es una pieza clave para ayudar, tanto a la familia como al paciente, en la aceptación de la enfermedad y para evitar que su propio estrés repercuta de forma nociva sobre el control de ésta. Todos deben tener preocupación, no sólo por el porvenir vital del niño diabético, sino también por su adaptación social, que puede sufrir numerosas dificultades, por la sensación de inferioridad o por el rechazo a nivel escolar o social. La labor de las colonias para diabéticos infantiles y juveniles y de las asociaciones de diabéticos es muy meritoria. En su ausencia, el médico se esforzará en dar la máxima seguridad a estos niños, para que realicen más adelante una vida normal. Muchos jóvenes se rebelan y abandonan o descuidan el control, aumentando el riesgo de acidosis, por lo que necesitan un apoyo especial.

Educación diabetológica

Un aspecto fundamental en el tratamiento de la DM infantil es la educación del paciente y de sus padres pues, si se quiere conseguir un control máximo de la glucemia, es necesaria una activa colaboración. La terapéutica inicial y los primeros pasos en la educación del niño diabético deben realizarse en el hospital pero, posteriormente, no son necesarias más hospitalizaciones, excepto en el caso de complicaciones agudas. Antes de ser dado de alta, los padres y el niño, si tiene edad, deben recibir información básica sobre: 1) causa de la DM (falta de insulina); 2) síntomas y signos de descompensación; 3) técnica de determinación de glucemia, glucosuria y cetonuria; 4) técnica de autoinyectarse; 5) forma de confeccionar una dieta variable en su composición, pero constante en su contenido de HC; 6) normas para realizar ejercicio físico; 7) normas para modificar las dosis de insulina según las cifras de glucemia; 8) identificación precoz de las situaciones de hipoglucemia e hiperglucemia y medios para combatirlas; y, finalmente; 9) el riesgo de complicaciones tardías de la DM y de la conveniencia de hacer el mejor control metabólico posible a fin de retrasarlas o evitarlas. Esta información puede hacerse de preferencia a través de la relación personal médico o enfermera-paciente en el consultorio o en el hospital.

Valoración del grado de control

Los medios analíticos clásicos (glucemia en ayunas, glucemia postprandial, glucosurias fraccionadas) dan información sobre la situación metabólica existente en un momento dado, pero no durante los días o semanas precedentes. La determinación de la *hemoglobina glicada* A1C en sangre representa un índice integrado de las glucemias de las últimas 6-8 semanas. Resulta de la condensación no enzimática de la hemoglobina A y la glucosa y la tasa de su formación depende del nivel de glucemia, siendo independiente de la edad, sexo, tipo de DM, duración de la enfermedad e, incluso, del nivel de glucemia en el momento de la determinación. Por ello constituye un dato objetivo del grado de adaptación metabólica, no requiere prácticamente colaboración por parte del paciente, descubre resultados ficticios, y juzga la calidad del tratamiento.

Los niveles normales oscilan entre el 5,5 y el 7,0%, pero es realmente difícil mantener estas cifras de forma continuada, sufriendo repetidas oscilaciones. Por lo tanto, en situaciones en que no se puede medir la HbA1c o puede no ser útil (como en las anemias hemolíticas), o interesa medir una a más corto tiempo, puede medirse la proteína sérica glucosilada total o la albúmina sérica glucosilada, proporcionando un índice del nivel de glucemia de las últimas 1-2 semanas.

Interacciones medicamentosas

No hay ningún medicamento contraindicado en la diabetes, si es necesario. Analgésicos-antipiréticos, antibióticos, e, incluso, corticoides, siempre que, en este caso, por su poder hiperglucemiante, se adecue la dosis de insulina correspondiente. Es de desear que las preparaciones en sobres o jarabes contengan edulcorantes en vez de glucosa o fructosa pero, si es necesario, deben también administrarse.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Coma cetoacidótico

Requiere medidas urgentes y básicas:

Rehidratación. Durante las dos primeras horas se perfundirá suero salino isotónico a dosis de 10 mL/kg/h. En caso de que aparezcan signos de choque se aumentará el ritmo de perfusión de suero salino a 20 mL/kg/h o bien se administrará una solución coloidal, por ejemplo, plasma (10-15 mL/kg/1-3 h). En caso de que la osmolaridad sea muy alta (> 340 mmol/L) o haya hipernatremia ($Na > 150$ mEq/L) se usa solución salina hipotónica al 0,45%. En caso de que exista *acidosis intensa* se añade al líquido de perfusión bicarbonato 1 M (1-2 mEq/kg a pasar en estas dos primeras horas). Pasadas las dos primeras horas se reduce el ritmo. El volumen total a perfundir se calcula sumando las necesidades basales (unos 1.500 mL/m²), el déficit existente (entre el 5-10% del peso, habitualmente) y las pérdidas extraordinarias (vómitos, diuresis). La reposición del déficit debe hacerse lentamente, en un plazo superior a 48 horas. El volumen habitual a perfundir es de unos 150-220 mL/kg/día y el ritmo es de unos 5-10 mL/kg/h. Cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL hay que empezar a aportar glucosa y se sustituye el suero salino por suero glucosalino.

Corrección de la acidosis y de las alteraciones electrolíticas. La acidosis grave tiene serios inconvenientes: disminuye el volumen respiratorio minuto, favorece la hipotensión por vasodilatación periférica, trastorna la función miocárdica, participa en la resistencia a la insulina y puede afectar al centro respiratorio. Para corregirla se suele recurrir en casos graves ($pH < 7,1$ y bicarbonato < 5 mEq/L) a la administración de bicarbonato sódico según pauta señalada antes repitiendo la dosis si fuese necesario y suspendiéndolo cuando estas cifras se han alcanzado. La administración de bicarbonato tiene algunos inconvenientes: aumenta la osmolaridad, favorece la hipopotasemia, el estado comatoso puede empeorar y, como la rehidratación y la administración de insulina son suficientes para la corrección de la acidosis, algunos autores piensan que la administración de bicarbonato es innecesaria. La *natremia* suele estar elevada. Debe tenerse presente que la hiperglucemia y la hiperlipidemia reducen falsamente la cifra de natremia, ya que el espacio osmótico está ocupado por las moléculas de glucosa. Se puede calcular la concentración real de sodio mediante la fórmula:

$$\text{Natremia corregida} = Na \text{ actual} + 1,6 \times \text{glucemia} - 100.$$

Los requerimientos de sodio basales (1-3 mEq/kg) más déficit (6-10 mEq/kg) se suelen reponer con los fluidos indicados aunque, en casos especiales, debe hacerse un ajuste específico. Las soluciones isotónicas son relativamente hipotónicas para la osmolaridad del paciente y logran así una reducción lenta de la osmolaridad pues, una reducción muy rápida favorece la aparición de complicaciones, como el edema cerebral. La *kaliemia* inicial es, generalmente, normal o alta, debido a la salida de K de las células. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento aparece hipokaliemia debido al paso de K al interior de las células, a la síntesis de glucógeno y a que se restablece la diuresis. Algunos aconsejan añadir K desde el comienzo al líquido de perfusión, aunque parece más prudente esperar a que se restablezca la diuresis, salvo que la kaliemia sea ya inicialmente baja o con cifras en el límite bajo de la normalidad. Se administra a dosis de 40 mEq/L de perfusión, en forma de ClK, o bien el 50% en forma de ClK y el 50% restante, en forma de monofosfato potásico; en casos de hipokaliemia intensa se puede llegar a concentraciones de 60 mEq/L. Es conveniente el control ECG.

Existe también un déficit importante de *fósforo* y, al iniciar el tratamiento, se reduce aún más la *fosfatemia*. Ello no es deseable, pues ocasiona una reducción del 2,3 difosfoglicerato eritrocitario, desplazándose la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, reduciéndose, por tanto, la liberación de O₂ a los tejidos; parece, pues, conveniente administrar fosfato, aunque no existe clara evidencia clínica de su utilidad. La corrección se hace con los aportes previamente especificados y su administración no debe prolongarse más de 12 horas, siendo conveniente la monitorización del Ca y Mg. La *calcemia* también se reduce por lo que, una vez corregida la acidosis, se debe administrar Ca a dosis de 1-2 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis de gluconato cálcico al 10% intravenoso lento y no debe sobrepasarse los 5 mL por dosis.

Aporte de energía. La administración de glucosa se inicia cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL. Existe unanimidad en no iniciar la

rehidratación con sueros que lleven glucosa; se ha comprobado que retrasan la normalización de la glucemia y aumentan la osmolaridad y el riesgo de edema cerebral. Sin embargo, cuando la glucemia ha descendido, conviene administrar glucosa ya que, al administrar insulina, el proceso catabólico da paso a un proceso anabólico y la glucosa comienza a entrar y a ser utilizada en las células; la administración de glucosa suministra energía, permite la glucogenosíntesis, acelera la reducción de la cetosis y evita la hipoglucemia.

Administración de insulina. De los diversos esquemas propuestos para la insulino-terapia, el más práctico en esta situación de coma es la *infusión intravenosa continua a dosis bajas*. De entrada, sin bolo inicial, se administra 0,1 UI/kg/hora de insulina de acción rápida hasta que la glucemia sea de 250 mg/dL. Se pretende reducir así la salida de glucosa del hígado, para lo que son suficientes niveles bajos de insulinemia. Se utilizan bombas de jeringa en las que la perfusión lleva 79 mL de suero salino y 1 mL de insulina rápida. Esta solución aporta 1 UI de insulina por cada 2 mL. Es fundamental purgar totalmente el sistema y renovar la preparación cada 6 horas. El ritmo habitual del descenso de la glucemia es de 60-80 mg/h, pudiendo ser algo más rápido en las primeras horas debido a la rehidratación; no es deseable un descenso superior a 100 mg/h por el riesgo de edema cerebral. Si a las 2 horas de iniciada la insulino-terapia el descenso de la glucemia es inferior al 10% por hora se puede doblar la dosis de insulina. Cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL, hay que empezar a aportar glucosa y se reduce la perfusión de insulina a 0,08-0,05 UI/kg/h. Si persiste la cetosis se puede mantener la dosis de insulina 0,1 UI/kg/h y aumentar el aporte de glucosa. La insulino-terapia EV se suspende cuando la glucemia es < 180 mg/dL, el $pH > 7,3$ y la cetonuria, negativa. A continuación se pasa a la *vía subcutánea*. Se calculan unas dosis de 1,0-1,5 UI/kg/día, en régimen de cuatro dosis iguales de insulina rápida (una cada 6 horas), o bien de dos dosis (60% por la mañana y 40% por la noche, en ambos casos de mezcla rápida e intermedia) o en incluso a régimen de tres dosis: 50% de ultralenta, la mitad por la mañana y la mitad por la noche, y el otro 50%, de rápida, distribuida en tres dosis, una antes de cada una de las principales comidas. La perfusión EV de insulina se mantendrá al menos 30 minutos después de poner la primera dosis subcutánea, para no provocar un descenso indeseado de la insulinemia. En 4-7 horas se suele normalizar la glucemia, el pH y la cetonemia. En comparación con el método clásico de dosis altas y repetidas, la perfusión continua es más fácil (no requiere cálculos complicados), presenta menor número de complicaciones (edema cerebral, hipokaliemia e hipoglucemia), y es más fisiológica con menores oscilaciones de la glucemia y de la insulinemia.

Coma hipoglucémico

Si el paciente está semiinconsciente, la administración de zumos naturales azucarados, galletas, azúcar o fruta suele ser suficiente. En caso de que la vía oral sea imposible, como medida de urgencia es útil la administración IM, EV o incluso SC, de 0,25-0,50 mg de glucagón.

Infecciones

Deben ser precoz y enérgicamente tratadas. Aunque el niño no pueda comer, no se suspenderá la administración de insulina; al contrario, la dosis tendrá que subirse, vigilando la glucemia de forma repetida.

Intervenciones quirúrgicas

Es útil pasar a la administración de insulina rápida cada 6 horas, con determinación frecuente de glucemias.

Nuevas posibilidades terapéuticas

El *trasplante de páncreas* o de islotes está reservado a pacientes con más de 20 años de evolución. Requiere inmunosupresión de por vida y, aunque puede mejorar significativamente la calidad de vida del paciente, tiene un éxito parcial en la reversión de las complicaciones nerviosas o renales. Otra opción de futuro es la inyección a un paciente diabético de un cultivo de *células madre* o *pluripotenciales* a las que se incorpora el gen productor de insulina. Los estudios previos en ratones han sido esperanzadores, permitiendo al animal diabético seguir normoglucémico durante períodos de tiempo equivalentes a 10 años del humano. Un pro-

Cuadro 12.20.8. Criterios para el diagnóstico de diabetes tipo MODY

- Comienzo precoz, habitualmente antes de los 25 años
- Transmisión vertical, con afectación al menos de tres miembros de la familia
- Herencia autosómica dominante con alta penetrancia
- Se debe a un defecto primario de la secreción de insulina con secreción inadecuada para los niveles de glucemia
- Sin o con mínima alteración de la acción de la insulina
- Diabetes no cetósica
- Inicialmente, y al menos durante 5 años, no es necesario administrar insulina

blema, es resolver la aparición de tumores en los animales tratados. Otras alternativas futuras son la prevención con *vacunas* de diferentes péptidos, empleo de *anticuerpos monoclonales* o fármacos inmunomoduladores.

OTROS TIPOS DE DIABETES

Diabetes tipo 2

Típicamente surgía pasados los 40 años pero, con una frecuencia cada vez mayor aparece en los adolescentes. En EE.UU. se ha estimado una frecuencia de un 2-3% de las diabetes que se inician antes de los 20 años. Esta cifra puede subir en determinadas poblaciones hasta el 16%. Se presenta preferentemente en adolescentes obesos y que, generalmente, han ganado peso en las semanas previas al diagnóstico. Su comienzo no tiene preferencia estacional. La presentación clínica es lenta y solapada y no se suele acompañar de cetosis, siendo frecuente el diagnóstico casual y tardío, existiendo una gran cantidad de pacientes no diagnosticados. Los pacientes tienen un riesgo elevado de complicaciones micro y macrovasculares. Los adolescentes con diabetes tipo 2 requieren el tratamiento propio de este tipo de diabetes.

Diabetes con anomalías génicas de la célula (diabetes tipo MODY)

Las diabetes llamadas MODY (diabetes de la madurez de comienzo en el joven) se caracterizan por deberse a una alteración génica en la secreción de insulina, sin o con mínima alteración en la acción de la misma. Los criterios utilizados para su diagnóstico se exponen en el Cuadro 12.20.8. El patrón de herencia es autosómico dominante. Se han descrito en la actualidad anomalías al menos en cinco *loci* en diferentes cromosomas y posiblemente exista alguno más. Mediante técnicas de genética molecular, es posible la identificación precisa de estos tipos de diabetes. No se ha encontrado asociación con antígenos HLA ni alteraciones en el gen del receptor de la insulina. Se estima que en Europa la frecuencia es del 1-2% de todas las diabetes tipo 2.

La *heterogeneidad genética* se traduce en una variabilidad fisiopatológica y clínica. En general, estas formas de diabetes se caracterizan por la aparición de hiperglucemia moderada en una edad temprana (habitualmente, antes de los 25 años) sin tendencia a la cetosis y la sintomatología es escasa o nula, aunque en presencia de estrés o infecciones pueden aparecer síntomas. Se ha señalado la aparición de complicaciones vasculares y neurológicas, pero la mayoría de estudios no han especificado el tipo de diabetes MODY que padecía el paciente que presentó la complicación, aunque al parecer el tipo MODY 1 es especialmente proclive a las mismas. Los *principios terapéuticos* son similares a los de la diabetes tipo 2, y se basan en la dieta, los antidiabéticos orales y, en caso necesario, en la administración de insulina.

Diabetes MODY 2. El déficit de glucocinasa es la forma más frecuente de diabetes tipo MODY. La principal alteración fisiopatológica es una disfunción prácticamente estable de la célula caracterizada por una reducida sensibilidad a la glucosa. Los pacientes presentan hiperglucemias moderadas en ayunas que no tienden a aumentar y rara vez requieren medicación o presentan complicaciones vasculares. El *diagnóstico* suele ser casual cuando, al realizarse una glucemia, se aprecian niveles moderadamente elevados de glucemia. La elevación de la glucemia es precoz, observándose ya en niños de 18 meses. La hiperglucemia empe-

ora muy lentamente y sólo en la edad adulta, y no en todos los casos, ocasiona síntomas. En ayunas los niveles de insulina son normales, pero inapropiadamente bajos para el nivel de hiperglucemia. En el test de sobrecarga intravenosa de glucosa se aprecia que el pico de insulinemia inicial es normal, pero la respuesta secretora al estímulo continuo de glucosa está significativamente reducida, estando disminuidos, tanto los niveles de insulina, como los del péptido C. Para el *tratamiento* suelen ser suficientes durante años las medidas dietéticas y sólo en la edad adulta es preciso recurrir a los antidiabéticos orales.

Diabetes MODY 3. Los pacientes con déficit del factor hepatonuclear-1 α (HNF-1 α) tienen una tolerancia normal a la glucosa en la primera infancia y presentan síntomas a partir de la segunda década de la vida. Existe un progresivo deterioro de la función de la célula β con hiperglucemia progresiva y frecuentes complicaciones microvasculares. La sobrecarga de glucosa comprueba que la secreción de insulina está reducida.

Diabetes MODY 1. El déficit de factor hepatonuclear-4 α (HNF-4 α) produce un cuadro clínico similar al de los pacientes con diabetes MODY 3, aunque la clínica y el diagnóstico son más tardíos. El comienzo de la diabetes ocurre entre los 9 y los 25 años y se caracteriza por un progresivo deterioro de la respuesta a la prueba de SOG. Cuando en ella se mide la insulinemia, se observa que la secreción está muy retrasada y muestra valores muy inferiores a los que presentan los sanos y tras estímulo de glucosa EV no aparece el pico inicial de elevación de la insulina.

Diabetes MODY 4. Los pacientes con déficit de factor IPF1 (*insulin promoter factor 1*), que es necesario para el crecimiento y diferenciación pancreática, presentan un cuadro clínico similar al de diabetes MODY 3. La intensidad del trastorno es variable desde simple alteración de la tolerancia a la glucosa hasta franca diabetes. Hay pocas complicaciones vasculares.

Diabetes MODY 5. Los pacientes con déficit del factor HNF β tienen afectación renal precoz, que suele detectarse antes que la alteración glucídica. Se han encontrado pacientes con insuficiencia renal, quistes renales y ausencia de nefronas.

Diabetes neonatal

Es una entidad clínica definida por la presencia de un cuadro de hiperglucemia durante el primer mes de vida con duración mínima de dos semanas y que requiere tratamiento insulínico para su control. Es muy poco frecuente: se ha señalado una incidencia de 1 por cada 500.000-600.000 RN vivos.

Formas clínicas. Existen dos bien definidas: la diabetes mellitus neonatal *permanente* (DMNP) y la diabetes mellitus neonatal *transitoria* (DMNT), ambas muestran en su presentación características clínicas y analíticas parecidas, pero difieren en su evolución posterior. En la primera no existe remisión y se necesita insulinoterapia indefinidamente, en la segunda, de presentación más frecuente, los requerimientos de insulina desaparecen tras un período de tiempo variable de semanas o meses, habitualmente menos de 1 año, aunque a veces reaparece al cabo de algunos años, generalmente al final de la infancia o durante la adolescencia.

Etiología. Se debe a una producción reducida de insulina, lo que se evidencia por la presencia de niveles reducidos de péptido-C. La patogenia más comúnmente aceptada es la *inmadurez funcional de las células β pancreáticas*, que conlleva una respuesta deficitaria a la hiperglucemia y a otros estímulos.

En la DMNT la función de las células β mejora de forma progresiva con aumento de los niveles de péptido-C y normalización de la respuesta de insulina a la sobrecarga oral de glucosa, lo que permite disminuir hasta suspender el tratamiento con insulina. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos se ha descrito un porcentaje significativo de casos familiares, que no responden a un único patrón de herencia mendeliana. En los últimos años se han relacionado los pacientes con DMNT con un mecanismo en que existía una disomía uniparental paterna para

el cromosoma 6 con duplicación no equilibrada 6p22-23; en estos casos la enfermedad se debería a la presencia duplicada de un gen activo localizado en 6q22-23, gen que es activo cuando es de origen paterno, pero que no lo es cuando es de procedencia materna por estar sometido a *imprinting* genómico. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la forma transitoria, se está demostrando que no siempre se encuentran alteraciones en el cromosoma 6, y si una deficiencia de la glucocinasa (GK), donde si la mutación inactivadora origina un tipo Mody 2 la deficiencia es parcial, y una DMNP si el déficit es total. Y, sobre todo, se estudian mutaciones activadoras del gen KCNJ11 de los canales de potasio Kir 6.2. El canal mutado, activado, permanece abierto, con membrana siempre hiperpolarizada, canales de calcio cerrados y sin liberación de insulina.

Asimismo se ha descrito un síndrome de herencia AR en el que se asocian diabetes neonatal permanente y displasias epifisarias múltiples en el que no hay retraso de crecimiento intrauterino (*síndrome de Wollcott-Rallison*); no se conocen otros síndromes en los que la diabetes neonatal se asocie a cuadros dismórficos.

Clínica. La mayoría de los pacientes son RN a término con bajo peso para la edad gestacional, lo que se relaciona con una producción reducida de insulina durante el desarrollo fetal. Tanto el peso al nacer como el porcentaje de prematuridad son similares en ambas formas clínicas. En algunos niños con DMNT se ha descrito macroglosia. Aproximadamente el 75% de los casos presentan los primeros síntomas alrededor de los 10 días de vida con pérdida rápida de peso, poliuria y deshidratación. La hiperglucemia, generalmente muy elevada (entre 600-1.000 mg/dL) y la intensa glucosuria confirman el diagnóstico. En la DMNP es frecuente la presencia de cetoacidosis inicial con cetonuria, situación que es más rara en la DMNT. En las formas transitorias, la diabetes, que ha desaparecido en unos meses, generalmente, menos de 6 y, excepcionalmente, más de 12, reaparece entre los 5 y los 22 años de edad. El diagnóstico diferencial de la diabetes neonatal debe establecerse con las hiperglucemias que pueden aparecer en el período neonatal. Cuando en un niño con diabetes neonatal el crecimiento sea deficiente, debe estudiarse la función exocrina del páncreas. Los pacientes deben ser tratados inicialmente con insulina rápida, administrada mediante bomba de infusión continua, hasta la corrección metabólica y el control de las glucemias, a una dosis que se ajustará en cada paciente, pero que habitualmente será de 0,05 UI/kg/hora; posteriormente el tratamiento se realiza con varias dosis diarias.

Síndromes de resistencia intensa a la insulina

La resistencia a la insulina puede definirse como un estado en el cual se necesita una cantidad de insulina superior a la normal para obtener una respuesta cuantitativamente normal. Existe una larga lista de situaciones fisiopatológicas, algunas muy frecuentes que ocasionan, de forma secundaria, una resistencia a la insulina que, en general, es moderada y reversible, desapareciendo cuando desaparece el factor causal. Junto a ellas, debe considerarse una lista, también larga, de trastornos, la mayoría de ellos primarios, que conducen a una resistencia intensa a la insulina y que, aunque son raros y de interés clínico escaso, han ayudado a conocer mejor el mecanismo de acción de la insulina; algunos de estos síndromes son de herencia monogénica lo que nos ha dado oportunidad para conocer los genes que regulan el mecanismo de acción de la insulina.

Los *síndromes de resistencia intensa a la insulina* pueden deberse a alteraciones génicas del receptor de la insulina, a alteraciones postreceptor, a la presencia de autoanticuerpos contra el receptor insulínico y a mecanismos aún desconocidos. Los pacientes presentan habitualmente niveles muy elevados de insulina, lo que parece ser debido a dos mecanismos: por una parte, al incremento de su secreción por parte de la célula β pancreática en respuesta a la elevación persistente de la glucemia basal y postprandial y, por otra parte, a la notable reducción del aclaramiento metabólico de la insulina circulante. Existe una gran variabilidad clínica en relación con la intensidad del trastorno del metabolismo hidrocarbonado, pudiendo manifestarse con clínica de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa o incluso mantener cifras de glucemia normales a expensas de una hiperinsulinemia compensatoria. Los dos síntomas más comunes son: la *acantosis nigricans* y el hiperandrogenismo ovárico en

la mujer postpuberal. La *acantosis* se caracteriza por lesiones hiperqueratósicas, micropuntiformes, negras y aterciopeladas, localizadas en axilas, base del cuello e ingles, que dan el aspecto de piel sucia. Los síntomas de hiperandrogenismo ovárico postpuberal consisten en oligomenorrea, hirsutismo y esterilidad. Estos síntomas están mediados, al menos en parte, por estimulación del receptor de la IGF-1.

Ante un paciente con un cuadro de diabetes que requiera para su control la administración de grandes dosis de insulina ($> 1,5-2,0$ UI/kg/día) de forma prolongada, sin encontrarse en cetosis, debe plantearse la posibilidad de que se trate de un síndrome de resistencia a la insulina, una vez se hayan excluido otras causas (irregularidades del tratamiento, problemas dietéticos, trastornos de conducta, drogas), que puedan aumentar los requerimientos de esta hormona. El estudio de laboratorio inicial será la práctica de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con determinación concomitante de los niveles séricos de insulina que, en los casos de resistencia insulínica, mostrarán una elevación basal y de los picos obtenidos, la magnitud de los cuales estará directamente relacionada con el grado de resistencia periférica a la insulina, todo ello acompañado de niveles elevados de glucemia. La resistencia a la acción fisiológica de la insulina deberá ser estudiada posteriormente mediante la prueba de tolerancia EV a la insulina (TTII). Tras el ayuno nocturno, en un individuo normal, la inyección EV en *bolus* de una dosis de insulina rápida de 0,1 UI/kg reducirá los niveles de glucosa basal al menos al 50% del valor inicial. Un paciente con resistencia periférica a la insulina puede requerir una dosis $\geq 0,2$ U/kg para obtener una reducción similar de la glucemia. Si el paciente precisa de la administración de una dosis $> 0,3$ U/kg para inducir hipoglucemia, se puede concluir que se trata de un síndrome de resistencia a la insulina. Los principales síndromes son:

Síndromes génicos por alteraciones del receptor de la insulina

Se han identificado unas 50 mutaciones del gen del receptor de la insulina, la mayoría de las cuales están presentes en pacientes con uno de los tres síndromes de resistencia intensa a la insulina:

Síndrome tipo A de Kahn. Se han identificado más de 30 mutaciones del gen del receptor de la insulina en pacientes con este síndrome, mutaciones que afectan a la subunidad. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas y el síndrome de resistencia a la insulina se hereda de forma dominante. En algunos pacientes no se detectan alteraciones del gen del receptor de la insulina y es probable que algunos de estos casos se deban a alteraciones postreceptor. Inicialmente fue descrito en chicas adolescentes con resistencia intensa a la insulina, *acantosis nigricans* e hiperandrogenismo ovárico con hirsutismo, en ausencia de obesidad y de lipoatrofia, aunque se han descrito algunos casos en varones y en pacientes con obesidades moderadas. En mujeres pasada la pubertad pueden aparecer irregularidades menstruales, acné, hirsutismo y ovarios poliquísticos (Fig. 12.20.3). La resistencia a la insulina puede ser de grado extremo llegando a precisar los pacientes más de 100 UI de insulina al día. Analíticamente, además de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia, con frecuencia se encuentran elevados los andrógenos. Está reducida la unión de la insulina a los leucocitos y no existen anticuerpos antirreceptor de la insulina. Algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones micro y macrovasculares típicas de diabetes.

Síndrome de Rabson-Mendenhall. Los pacientes presentan, generalmente, mutaciones de ambos alelos del gen del receptor de la insulina pero, a diferencia de lo que ocurre en el leprechaunismo, persiste una cierta actividad funcional del receptor de la insulina. En algunas ocasiones está mutado un solo alelo y se ha encontrado que la misma mutación (Leu 193 Pro) puede encontrarse en este síndrome y en pacientes con síndrome tipo A, lo que sugiere que son variantes de una misma entidad. Además de una hiperinsulinemia intensa, los pacientes suelen presentar *acantosis nigricans* e hiperandrogenismo ovárico; signos añadidos son: alteraciones dentarias, alteraciones ungueales, crecimiento acelerado y pseudopubertad precoz. Los pacientes suelen morir durante la infancia en un cuadro de acidosis, infección intercurrente y resistencia extrema a la insulina. El pronóstico a largo plazo es malo por el desarrollo de complicaciones microvasculares propias de la diabetes. En algunos casos la administración de IGF1 recombinante ha reducido la hiperglucemia.



Figura 12.20.3. Facies de paciente con resistencia insulínica tipo A de Khan (cedida por la Dra. M.V. Marcos Sala).

Leprechaunismo. Constituye la forma más grave de resistencia a la insulina (véase cap. 3.10). Se debe a alteraciones homocigotas del receptor de la insulina o a alteraciones heterocigotas compuestas de gen. Presenta predominio en el sexo femenino 2:1. Los pacientes muestran un fenotipo característico, intensa hiperinsulinemia asociada a intolerancia a la glucosa o franca diabetes mellitus, aunque a veces aparecen también episodios de hipoglucemias en ayunas debido a la poca disponibilidad del sustrato gluconeogénico. El tratamiento (individualizado según el grado de intolerancia a la glucosa que exista y al resto de la clínica asociada) con elevadas dosis de insulina debe ser cuidadosamente monitorizado. Conviene administrar frecuentemente pequeñas cantidades de alimento para evitar las hipoglucemias del ayuno.

Síndromes adquiridos de resistencia a la insulina

El *síndrome tipo B de Kahn* (resistencia adquirida a la insulina) es un cuadro autoinmune adquirido causado por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor insulínico. Predomina en el sexo femenino (2:1) y suele presentarse entre la 4ª y la 6ª décadas de la vida. Al igual que en el síndrome tipo A, las pacientes manifiestan *acantosis nigricans*, hirsutismo, oligomenorrea e hiperandrogenismo pero, además, hasta un tercio presentan una enfermedad autoinmune: vitiligo, alopecia areata, artritis, nefritis, cirrosis biliar, LED, síndrome de Sjögren o ataxia-telangiectasia; a veces, crisis hipoglucémicas en ayunas o en el curso de una enfermedad. El dato analítico más relevante es la presencia de elevados niveles de anticuerpos contra el receptor insulínico. Algunos pacientes pueden presentar remisión espontánea al cabo de 2 ó 3 años.

Resistencia adquirida por anticuerpos contra la insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1A tratados con insulina presentan frecuentemente anticuerpos antiinsulina, pero que habitualmente no llevan a un cuadro de resistencia insulínica intensa. Han propuesto inmunosupresores (corticoides, ciclofosfamida) combinados o no con plasmaféresis y cambios del preparado de insulina utilizado, aunque el cuadro suele ser autolimitado en la mitad de los pacientes. Con las insulinas recombinantes este problema ha dejado prácticamente de existir.

Síndrome de ataxia-telangiectasia. En esta afección AR (véanse caps. 4.3 y 23.14) aparece, casi en un 60% de los pacientes, un cuadro de resistencia a la insulina moderada con intolerancia a la glucosa.

Síndromes con lipodistrofia

Síndrome de Berardinelli-Seip. Es una afección de herencia AR que cursa con una ausencia completa y generalizada (visceral y subcutánea) del tejido graso y con resistencia a la insulina (véase cap. 3.10). Aunque la atrofia del tejido adiposo se manifiesta en la primera infancia, la diabetes aparece hacia los 12 años. Es frecuente la presencia de hiperlipoproteinemia tipo IV y V; los episodios repetidos de pancreatitis y la presencia de hepatomegalia, que puede conducir a hipertensión portal y cirrosis (causa más frecuente de fallecimiento). En las mujeres puede haber trastornos de la menstruación y ovarios poliquísticos.

Síndrome de Köbberling-Dunnigan. Es una forma de diabetes lipotrófica parcial de herencia ligada al X de tipo dominante, aunque puede haber formas AD. Existen dos subtipos clínicos según las características de distribución de la grasa subcutánea. En el tipo 1, la pérdida de grasa subcutánea se localiza en extremidades y, menos, en la cara y tronco, y el tipo 2 presenta lipoatrofia marcada de todo el tronco con excepción de la vulva. Además, estos pacientes presentan *acantosis nigricans*, hepatoesplenomegalia y xantomas tuberoeruptivos.

Síndrome de Lawrence (lipodistrofia generalizada adquirida). Es una forma adquirida de lipoatrofia generalizada (véase cap. 3.10) que se inicia postnatalmente, a veces tras una infección, cursa con diabetes mellitus, resistencia a la insulina no cetósica, metabolismo basal elevado, hiperhidrosis, hiperlipidemia y hepatoesplenomegalia. Se inicia en la infancia o al inicio de la pubertad, afecta predominantemente al sexo femenino (2:1) y la diabetes aparece poco después del inicio de la lipoatrofia. La causa del fallecimiento suele ser la cirrosis hepática.

Otras lipodistrofias parciales. En la llamada "lipoatrofia parcial con otros signos dismórficos" existe una displasia mandibuloacral y contracturas articulares. La llamada "lipoatrofia cefalotorácica", cuadro esporádico que aparece preferentemente en mujeres, se asocia a glomerulonefritis mesangiocapilar, relacionada con la activación del complemento.

Otros síndromes genéticos con resistencia a la insulina

También la presentan los síndromes de Ålstrom y Werner, así como la distrofia miotónica (véase cap. 3.10).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. La terapia insulínica flexible con insulina glargina mejora el control glucémico y reduce la hipoglucemia grave en niños preescolares con diabetes mellitus tipo 1. *Pediatrics* (Ed. Esp.) 2005; 59: 286-90.
- Felner EI, White PC. Improving management of diabetes ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-40.
- García Cuartero B. Diabetes mellitus tipo 1: ¿prevenir? ¿curar? *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 300-6.
- Hathout EH, Hartwick N, Fagoaga OR et al. Clinical, autoimmune, and HLA characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: 860-3.
- Herold KC, Hagopian W, Auger JA et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1692-8.
- Jiang R, Manson JE, Stantfer MJ. Nut and peanut butter consumption and the risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002; 288: 2554-60.
- Kairamkonda V, Deorukhkar A, Coombs R et al. Amylin peptide levels are raised in infants of diabetes mothers. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1279-82.
- Litton J, Rice A, Friedman N et al. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-5.
- Luzuriaga C, Prieto I, Hermoso F et al. Diabetes mellitus. *Bol Pediatr* (número monográfico) 2002; 42: 283-95.
- Metz C, Caré H, Bertrand AM et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483-9.

- Nicolino M, Chatelain P, López MJ et al. Diabetes mellitus. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 1122-210.
- Porter JR, Barreto TG. Acquired nontype 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1138-44.
- Revers A, Chase HP, Mackenzie T. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-8.
- Rodríguez Hierro F et al. Diabetes mellitus. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Madrid: Doyma, 2000. p. 1203-89.
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez L. Diabetes mellitus. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 709 (con citas bibliográficas de años previos).
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez Toda L. Diabetes mellitus. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 353.
- Rojo-Martínez G et al. Serum leptin and habitual fatty acid dietary intake in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 263-8.
- Ryan EA, Lakey JR, Paty BW et al. Successful islet transplantation continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148.
- Skyler JS. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 Diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-91.
- Wolfsdorf JJ. Children with diabetes, benefit from exercise. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1215-7.
- Yeste D, Betancourt S, Gussinyé M et al. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin* 2005; 125: 405-8.

12.21 Hipoglucemias

G. Bueno-Lozano, F. Rodríguez-Hierro

Después del período neonatal, la hipoglucemia es rara en pediatría. Sin embargo, su estudio es interesante por varios motivos: son frecuentes los *errores diagnósticos*, tanto por defecto, como por exceso; con frecuencia los síntomas son vagos e inespecíficos y no se hace el diagnóstico y las hipoglucemias son ignoradas durante años; en el extremo opuesto están los falsos diagnósticos de hipoglucemia, hechos sobre síntomas inespecíficos y no debidamente confirmados por el laboratorio. Su *diagnóstico etiopatogénico es complejo*, pues sus mecanismos fisiopatológicos son muy variados, lo que obliga a veces a pruebas funcionales de difícil ejecución. La hipoglucemia en adolescentes como tentativa de suicidio y la provocada en menores como manifestación del síndrome de Munchausen son dos aspectos nuevos que recuerdan las dificultades diagnósticas. La hipoglucemia puede ser la *manifestación guía* de trastornos graves, como insulinoma o defectos genéticos de la maduración de las células de los islotes pancreáticos, que requieren tratamiento urgente. Finalmente, si la hipoglucemia es intensa y prolongada, puede *provocar déficit neurológico permanente y retraso mental*.

CONCEPTO

Desde un punto de vista fisiológico, hipoglucemia es todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares de glucosa. Con un criterio clínico, el diagnóstico de hipoglucemia exige tres requisitos: cifras bajas de glucosa en sangre, que ocasionen síntomas, y que éstos desaparezcan tras la administración de glucosa intravenosa. En el Cuadro 12.21.1 se señalan las cifras por debajo de las cuales se habla de hipoglucemia en las distintas edades pediátricas, aunque

en el momento actual existe acuerdo prácticamente unánime en relación con los valores normales de glucemia del niño que deben ser superiores a los 50 mg/dL (2,6 mmol/L). Estos mismos valores deben ser los deseados en RN a término, y pretérmino de cualquier edad gestacional después de las dos o tres primeras horas de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipoglucemia da lugar a un síndrome clínico por déficit energético generalizado, siendo los tejidos y órganos más afectados aquellos que más necesidades tienen, y los que más dependen de la glucosa para cubrir sus necesidades de ATP. Sin embargo, en función de la etiología y de la patogenia de la hipoglucemia así como de la edad, existe una gran variedad de la expresión clínica que puede oscilar desde la práctica ausencia de síntomas, hasta manifestaciones que pongan en peligro la vida del paciente. Los síntomas asociados a hipoglucemia se pueden relacionar inicialmente con la respuesta simpática (producción de adrenalina, principalmente) y, más tarde, con la disfunción del SNC. El organismo reacciona cuando la glucemia baja y pone en marcha una doble respuesta para que ascienda y el cerebro no se dañe: 1) reacción de la médula suprarrenal; si la glucemia desciende rápidamente, la suprarrenal segrega adrenalina y noradrenalina, que liberan rápidamente glucosa del hígado; algunos de los síntomas iniciales de la hipoglucemia como sudoración, taquicardia, palidez, dependen de esta reacción; y 2), respuesta de otras glándulas, con elevación del glucagón, cortisol y GH: estas hormonas tienen acción antiinsulina y tienden a elevar la glucosa en sangre; por ello, tras la hipoglucemia se producen con frecuencia fenómenos de rebote y aparece hiperglucemia. Las neuronas, requieren que les llegue glucosa para su normal funcionamiento, ya que son incapaces de utilizar otra fuente energética y carecen de reservas de glucosa. Se consideran como síntomas neuroglucopénicos la cefalea, el embotamiento mental, la confusión, los trastornos de conducta, la amnesia, las convulsiones y el coma franco.

CUADRO CLÍNICO

Depende de muchos factores entre los que se encuentran:

a) La *intensidad*: conviene diferenciar tres estadios sucesivos, aunque a veces el cuadro es tan rápido que la primera manifestación clínica es la convulsión o el coma. *Estadio 1 o de hipoglucemia leve*: el niño nota cansancio, malestar general impreciso, hambre imperiosa, sudoración o cefalea. Muchos diabéticos padecen estas crisis, las identifican pronto e ingieren azúcar, con lo que el cuadro no progresa. *Estadio 2 o de hipoglucemia moderada*: a los síntomas anteriores, que se hacen más intensos, se suman confusión mental, marcha inestable, lenguaje incoherente, ansiedad, o conducta anormal. Da la impresión de que el niño está como borracho. *Estadio 3 o de hipoglucemia grave*: la obnubilación se hace más intensa, aparecen convulsiones, signos neurológicos, como hemiplejía, paraplejía y Babinski, para abocar en el coma; la exploración muestra piel fría y sudorosa, hipotensión, hipotermia, respiración super-

Cuadro 12.21.1. Cifras significativas de hipoglucemia

Edad	Glucemia en plasma*	
	(mg/dL)**	(mmol/L)
Prematuros	< 20	< 1,1
Recién nacidos	< 30	< 1,7
Lactantes	< 40	< 2,2
Escolares	< 50	< 2,6

*Los valores en plasma o suero son aproximadamente un 15% más altos que los que se obtienen en sangre entera.

**mg/dL x 0,055 = mmol/L; y mmol/L x 18 = mg/dL.

Cuadro 12.21.2. Hipoglucemia: síntomas asociados de interés para el diagnóstico etiológico

Ausencia de sudor, palidez	Insuficiencia suprarrenal Intoxicación por propranolol o alcohol Uso de insulina lenta
Acidosis	Diabéticos mal tratados Acidosis láctica Glucogenosis I, III y VI Síndrome de Reye Insuficiencia suprarrenal
Hepatomegalia	Galactosemia Intolerancia congénita a la fructosa Síndrome de Beckwith-Wiedemann Síndrome de Reye
Hipocrecimiento	Déficit de hormona de crecimiento Déficit de hormona de crecimiento y ACTH
Hiperpigmentación	Insuficiencia suprarrenal crónica Síndrome adrenogenital
Diarrea	Déficit de disacaridasas intestinales
Micropene, fisura palatina	Déficit de hormona de crecimiento y de gonadotrofinas
Signos de maltrato o abandono	Hipoglucemia por inyección de insulina (síndrome de Meadow o Munchausen en niños)
Trastornos emocionales en adolescentes	Hipoglucemia facticia por insulina o sulfonilureas

ficial, arreflexia, la taquicardia es sustituida por bradicardia y, finalmente, ocurre la muerte.

b) La *rapidez de presentación*: cuando la hipoglucemia se ha producido rápidamente, los síntomas adrenérgicos son llamativos; por el contrario, en las hipoglucemias de lenta instauración estos síntomas pueden faltar y únicamente hay síntomas neuroglucopénicos.

c) Diferencias según la *edad* del paciente: en el *RN* la manifestación clínica más constante es la apnea con cianosis, sumándose a menudo hipotermia y letargia; menos frecuentes son la irritabilidad, temblor, convulsiones, mioclonías, hipotonía, llanto agudo y dificultad para tomar el alimento. En el *lactante y niño mayor* los síntomas son más típicos: como signos prodrómicos o mínimos se aprecian agitación, llanto sin causa aparente, decaimiento con palidez, terror nocturno, sueño inestable, trastornos de la marcha, estrabismo, irritabilidad, dolor abdominal o hambre imperiosa. Los síntomas mayores son de tipo neurológico: crisis de lipotimia, con palidez, sudoración y malestar general intenso, convulsiones de múltiples tipos, desde las localizadas hasta las tónico-clónicas generalizadas y coma. En el *adulto* son muy frecuentes síntomas de tipo psiquiátrico, como delirio o agresividad y alucinaciones, que en el niño son excepcionales.

d) Existen *síntomas relacionados* con la etiología de interés diagnóstico (Cuadro 12.21.2).

e) Según la *hora*: durante la noche, la sintomatología es especial; las formas leves se manifiestan con sudoración intensa, cefaleas matutinas y pesadillas recurrentes; cuando la hipoglucemia es intensa, el paciente emite ruidos extraños y tiene convulsiones que despiertan a la familia.

f) *Factor individual*: cada paciente “vive” su hipoglucemia de una forma especial, en general cuando ésta aparece la reconoce pronto, lo que le permite tomar medidas preventivas. En pacientes de cualquier edad, pero con mayor frecuencia cuanto menor es la edad, la hipoglucemia puede ser completamente *asintomática*. Niños normales pueden tolerar cifras muy bajas de glucosa en sangre, inferiores incluso a 30 mg/dL, sin ninguna manifestación. La hipoglucemia *sintomática*, de duración breve, suele tener una evolución favorable, pero si las crisis son intensas, repetidas y, sobre todo, prolongadas, pueden ser *causa de lesión cerebral*.

ETIOLOGÍA

La conexión existente entre el metabolismo intermedio de aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono, junto a la complejidad y escaso cono-

Cuadro 12.21.3. Causas de hipoglucemia

Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio

- Glucogenosis hepáticas. Defectos de la neoglucogénesis
- Intolerancia hereditaria a la fructosa

Deficiencia de los sistemas de contrarregulación

- Déficit de ACTH, cortisol, GH
- Déficit de glucagón. Déficit de adrenalina

Hiperinsulinismo

- *Recién nacido*
 - Transitorio:
 - Hijos de madre diabética
 - Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - Recién nacidos pequeños para la edad gestacional
 - Asfixia neonatal
 - Recién nacidos de madres con toxemia
 - Permanente (hiperinsulinismo congénito):
 - Mutaciones en el gen SUR1 (AR)
 - Mutaciones en el gen KIR6.2 (AR)
 - Mutaciones en el gen de la glucocinasa (AD)
 - Mutaciones en el gen de la glutamato dehidrogenasa (AD)
 - Hiperinsulinismo AD de causa desconocida
 - Hiperinsulinismo fetal por pérdida materna en 11p, y mutación SUR1 o KIR6.2 paterna
- *Otras edades*
 - Lesiones focales
 - Adenomas y adenomatosis
 - Inducida por fármacos. Hipoglucemiantes orales
 - Anticuerpos antiinsulina o antirreceptor en diabéticos

Defecto del transporte celular de glucosa

- Déficit de GLUT1
- Déficit de GLUT2 (enfermedad de Bickel-Fanconi)

Falta de combustible alternativo

- Defectos del ciclo de la carnitina. Defectos de la β -oxidación (véase cap. 12.14)
- Defectos de acoplamiento de H⁺ a la cadena respiratoria mitocondrial
- Defectos de la cetogénesis

Hipoglucemia “idiopática cetogénica”

Otras

- Malnutrición. Hepatopatías graves
- Secundarias a la acción de tóxicos (setas, alcohol)
- Fármacos. Hemodiálisis
- Tumores gigantes. Sepsis
- Trastornos del metabolismo de aminoácidos

cimiento de algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la presentación de las hipoglucemias, hace muy difícil su clasificación etiológica. Sin embargo, una clasificación, aunque provisional, que atienda los posibles mecanismos de producción, puede ser útil, sobre todo de cara a un adecuado abordaje terapéutico (Cuadro 12.21.3).

Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio

Es relativamente rara. Cuando se afecta la glucogenosíntesis, la gluco-nólisis, la gluconeogénesis o el metabolismo de la galactosa o de la fructosa, el mantenimiento de una cifra normal de glucosa en sangre se hace imposible. Las enzimas cuya alteración son causa de estos trastornos han sido enumeradas en el Cuadro 12.17.1 y la mayoría de las enfermedades que ocasionan se consideran en otros capítulos de este libro. Se añaden las que afectan a la gluconeogénesis. En el *déficit de fructosa 1,6 difosfatasa* los cuadros clínico y analítico recuerdan la glucogenosis tipo I, existiendo hepatomegalia, acidosis láctica, cetoacidosis, hiperlipidemia e hiperuricemia. La glucosa, galactosa, maltosa y lactosa, elevan la glucemia, mientras que la fructosa, el glicerol y los aminoácidos glucogénicos no pueden transformarse en glucosa y su administración ocasiona hipoglucemia y acidosis láctica. La respuesta postprandial al glucagón es normal. En el *déficit de piruvato carboxilasa* está bloqueado el paso de piruvato a oxalacetato, lo que ocasiona hipoglucemia, acidosis láctica e hiperuricemia. El *déficit de fosfoenolpiruvato carboxilasa* es un trastorno raro, donde está bloqueado el paso de oxalacetato a fosfoenolpiruvato, con el consiguiente bloqueo del ciclo de Cori. Como en el caso anterior, existe acidosis láctica y elevación del ácido pirúvico.

Defecto de transportadores de glucosa

El déficit de GLUT1, transportador responsable del paso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, da lugar a hipoglucoorraquia con niveles del cociente glucosa LCR/glucosa plasma inferiores a 0,35, y a manifestaciones clínicas recidivantes de neuroglucopenia, con depresión neurológica, convulsiones y coma, que conducen a un daño orgánico secundario si no es detectado a tiempo.

El déficit de GLUT2 es responsable del *síndrome de Fanconi-Bickel*, caracterizado por retraso en el desarrollo, tubulopatía proximal, raquitismo, depósito hepatorenal de glucógeno con hipoglucemia de ayuno e hiperglicemia e hipergalactosemia postprandial debido a la incapacidad para utilizar estos monosacáridos. Se trata realmente de una enfermedad por depósito de glucógeno, pero se incluye en este grupo a causa de su etiología.

Hiperinsulinismo

En edades inferiores a un año es la causa más frecuente de hipoglucemia. Entre uno y diez años ocupa el segundo lugar, siguiendo a la hipoglucemia cetósica. A partir de los 10 años vuelve a ser la causa más frecuente. Existen formas transitorias y persistentes, siendo mucho más frecuentes las primeras (Cuadro 12.21.3).

Hiperinsulinismo neonatal transitorio. Ocurre en *hijos de madre diabética* con inadecuado control durante el embarazo; en estos casos los fetos están sometidos a niveles elevados de glucemia que ocasionan un hiperinsulinismo, un aumento del crecimiento fetal y un riesgo muy elevado de hipoglucemia en el período neonatal. En el *síndrome de Wiedemann-Beckwith*, y en la *eritroblastosis fetal*, existe una hiperplasia de las células β , o de los islotes de Langerhans. En los RN *pequeños para la edad gestacional* y en la *asfixia neonatal*, la hipoglucemia puede persistir varios meses, y parece ser debida a una disfunción transitoria.

Hiperinsulinismo neonatal persistente. Tiene distintas causas; muy rara vez se debe a lesiones focales (*adenomas*) y, mucho más frecuentemente, alteraciones difusas de las células β . Los *adenomas* pueden observarse a cualquier edad y en los niños pequeños suele ser un hallazgo operatorio de un paciente que va a ser sometido a pancreatocetomía subtotal. Los adenomas suelen ser esporádicos, pero también pueden ocurrir dentro del contexto de las formas de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo I. Hace algún tiempo se hablaba de *nesidioblastosis* y de *hipoglucemia leucín-sensible* como causas de hiperinsulinismo persistente de origen difuso. El término *nesidioblastosis* se refería a una proliferación difusa de las células de los islotes a partir del epitelio ductal, pero este término ha quedado en desuso, pues se ha observado que la alteración anatómica es inespecífica y puede encontrarse en RN sanos; igualmente el término de hipoglucemia leucín-sensible es inespecífico y se trata de una alteración funcional de las células β que puede encontrarse en distintos tipos de hiperinsulinismo incluidos los adenomas.

En los últimos años se ha demostrado que diversos tipos de hiperinsulinismo persistente se deben a *defectos genéticos de la secreción de insulina por las células β* . Se han identificado tres formas clínicas: AR, AD y unida a hiperamoniemia. La *forma recesiva* es la más frecuente y se debe a alteraciones de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.1). Los genes implicados son el del receptor de sulfonilurea (SUR) y el del canal del potasio sensible al ATP (K_{ATP}). En estos pacientes la hipoglucemia es intensa, y se manifiesta en el período neonatal. La mayoría de los RN son macrosomas. El diazóxido es habitualmente ineficaz y la octeótida tiene un éxito parcial y en la mayoría de los pacientes es necesario hacer pancreatocetomía casi completa. La *forma dominante* es más rara y aún se desconoce cuál es el defecto genético pero, tanto el gen de la insulina, como el de la glucocinasa, como los alterados en las formas recesivas, parecen normales. El cuadro clínico es poco intenso. No existe en general macrosomía neonatal y la hipoglucemia puede manifestarse incluso durante la infancia o adolescencia. El tratamiento con diazóxido suele ser efectivo.

Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia. Es debido a una mutación en la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa, codificada por el gen GLUD1 localizado en el cromosoma 10. El aumento de

Cuadro 12.21.4. Hiperinsulinismo: pruebas analíticas*

Pruebas directas	
Insulinemia elevada	> 20 μ U/mL
Relación glucosa/insulina reducida**	< 3,0
Proinsulinemia elevada	> 20% de la insulinemia
Péptido C elevado	
IGF BP1 elevada	
Pruebas indirectas	
β hidroxibutírico reducido	< 1,0 mmol/L
Ácidos grasos libres reducidos	< 1,0 mmol/L
Respuesta al glucagón elevada***	Elevación de glucemia > 30 mg/dL

*La glucemia debe ser inferior a 40 mg/dL.

**Glucemia expresada en mg/dL y la insulinemia en μ g/mL.

***Tras 1 mg EV de glucagón.

la actividad de esta enzima aumenta la oxidación del glutamato y, por tanto, la liberación de insulina. Como consecuencia de la reducción de las concentraciones de glutamato, se altera el metabolismo hepático de amonio. Los niveles de amonio se encuentran entre 100 y 200 μ mol/L (tres a seis veces el valor normal). La hiperamoniemia es asintomática y no se encuentran alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos o de los ácidos orgánicos encontrados en los trastornos del ciclo de la urea. Existen formas esporádicas y otras familiares, siendo estas últimas de mejor evolución.

Hiperinsulinismo inducido por fármacos. Puede deberse a la administración de insulina o hipoglucemiantes orales. Esta eventualidad debe siempre considerarse en pacientes diabéticos y, en ocasiones, puede ser una forma de *maltrato infantil* (síndrome de Munchausen o de Meadow). Los adolescentes con problemas emocionales pueden presentar estas formas de *hipoglucemia facticia* al ingerir voluntariamente hipoglucemiantes orales o inyectarse insulina.

La *clínica* es, habitualmente, característica: crisis hipoglucémicas agudas, intensas, prolongadas y rebeldes al tratamiento. Posiblemente existan, además, formas subagudas de clínica poco precisa, y formas tan agudas que no lleguen a diagnosticarse y ocasionen muerte súbita en el RN y en el lactante. La rebeldía de la hipoglucemia al tratamiento se considera un dato diagnóstico: en las hipoglucemias hiperinsulinémicas se necesita una perfusión de glucosa que aporte más de 12 mg/kg/minuto de glucosa mientras que en las no hiperinsulinémicas suele ser suficiente una perfusión de unos 6-8 mg/kg/minuto. Los principales *datos analíticos* están relacionados en el Cuadro 12.21.4. La mayoría de ellos tienen únicamente valor si la glucemia es baja (inferior a 30 mg/dL en el RN y a 40 mg/dL en el lactante), por lo que antes de su determinación es necesario dejar al niño en ayunas hasta que la glucemia baje a esta cifra. Los de más valor diagnóstico son: a) niveles de insulina iguales o superiores a 6 μ U/mL en presencia de hipoglucemia; b) relación glucemia/insulinemia baja: cuando es repetidamente inferior a 3,0 se puede establecer el diagnóstico de hiperinsulinismo (la glucemia se expresa en mg/dL y la insulinemia, en μ U/mL); c) niveles de proinsulina iguales o superiores a 5 pmol/L; d) ausencia de cetonuria; e) disminución de los niveles de IGFBP-1; f) aumento de la glucemia tras la administración de glucagón (aumento superior a 30 mg/dL sobre el nivel basal).

Deficiencia en los sistemas de contrarregulación

Las endocrinopatías causantes de hipoglucemia se han relacionado en el Cuadro 12.21.3. La etiología más frecuente de los defectos hormonales es la insuficiencia suprarrenal y el déficit de hormona del crecimiento. En todas ellas el déficit hormonal ocasiona una limitación de sustratos para la gluconeogénesis, aunque en algunos pacientes con panhipopituitarismo existe auténtico hiperinsulinismo. La hipoglucemia es habitualmente un síntoma menor en la clínica de la endocrinopatía, aunque en el déficit de GH puede ser el dato revelador de la enfermedad, precediendo al retraso de crecimiento. La asociación de hipoglucemia hipocetósica y micropene en el RN debe hacer sospechar un panhipopituitarismo. También las alteraciones del olfato, la visión y la de secreción de hormona antidiurética deben alertar al pediatra sobre la posibilidad de hipopituitarismo, dada la frecuencia de su asociación con displasias del

quiasma óptico, del *septum pellucidum* y del hipotálamo (*displasia septo óptica*). La hipoglucemia secundaria a carencia de GH es autolimitada, de modo que los niños mayores de 3 años no presentan crisis a pesar de carecer de esta hormona. Por el contrario, en las crisis por insuficiencia suprarrenal de los niños mayores aparece hipoglucemia. El *dato analítico* básico consiste en el hallazgo de concentraciones subnormales de GH y cortisol en el momento de un episodio sintomático de hipoglucemia. El tratamiento es, obviamente, la administración de la hormona deficitaria.

Hipoglucemia por alteración del metabolismo de los ácidos grasos

Los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos pueden provocar hipoglucemia. La oxidación de los ácidos grasos es una fuente de energía importante durante el ayuno, en períodos de estrés y cuando se consumen grandes cantidades de grasa en la dieta. Son enfermedades de herencia AR (véase cap. 12.14). El cuadro clínico de los pacientes es muy variable, y depende fundamentalmente de la anomalía metabólica y de la edad del paciente. En general se desencadena en situación de ayuno o de catabolismo del organismo en forma de hipoglucemia hipocetósica. Puede acompañarse de afectación hepática con trastorno en la coagulación e hiperamoniemia, de depresión neurológica con edema cerebral, de trastornos en el ritmo cardíaco y cardiomiopatía, rhabdmiólisis e, incluso, malformaciones congénitas craneofaciales o renales. Su diagnóstico precoz es importante para mejorar el pronóstico vital de estos niños.

Las diversas formas de la deficiencia de carnitina y las alteraciones de las acil-CoA-deshidrogenasas de cadena corta, mediana o larga, conducen al acúmulo en plasma de metabolitos anormales derivados de los ácidos grasos. La alteración mitocondrial impide la normal oxidación de los ácidos grasos en acetyl-CoA, y conduce a una sobreproducción de ácidos orgánicos, tanto libres como conjugados. El diagnóstico inicial se hace por la presencia en orina de ácidos dicarboxílicos (aciduria dicarboxílica) y de acilcarnitina y es característica la ausencia de cetosis.

Hipoglucemia cetósica idiopática

Es la causa más frecuente de hipoglucemia entre uno y seis años de edad. Más del 50% de todas las crisis hipoglucémicas en la infancia se deben a esta causa.

Etiopatogenia. No está totalmente aclarada. Las crisis se interpretan como la expresión de una sensibilidad exagerada al ayuno. Estos niños responden con una hipoglucemia y una cetosis más intensa de la que aparece en niños normales, la cual es, por otra parte, superior a la que presentan los adultos. No se ha demostrado un fallo en la gluconeogénesis, aunque el hallazgo de cifras bajas de alanina en plasma hizo pensar en una carencia de sustratos para la neoglucogénesis. Los niveles de insulina y de hormonas contrarreguladoras son normales. También se ha sugerido una secreción insuficiente de adrenalina, pero no se ha confirmado.

Clínica y laboratorio. La *clínica* es muy típica y por sí misma sugiere el diagnóstico: predominio entre los 18 meses y los 4 años de edad; mayor incidencia en varones; los episodios se presentan después de un ayuno prolongado, generalmente por la mañana, y son llamativos los síntomas mentales, los vómitos y el olor de aliento a manzana; el cuadro es autolimitado y puede prevenirse eficazmente evitando los ayunos prolongados; a menudo son pacientes con fenotipo especial (peso y talla bajos, antecedentes de prematuridad o retraso del crecimiento intrauterino). Los principales datos de laboratorio se relacionan en el Cuadro 12.21.5. Además de hipoglucemia hay inhibición adecuada de la insulina plasmática y niveles elevados de hormona de crecimiento y de cortisol, aunque lo más característico es la *ketonemia* (niveles elevados de ácido β -hidroxibutírico) y la *ketonuria*. No se observa acidosis láctica. Es interesante saber que las crisis pueden ser provocadas por ayuno prolongado, por ejercicio intenso, o por infecciones intercurrentes.

Otros tipos etiológicos de hipoglucemia

En la *malnutrición* grave, especialmente en las formas de kwashiorkor y coincidiendo con episodios de diarrea aguda, puede aparecer hipoglucemia. En el *síndrome de Reye* (véase cap. 23.9), la hipoglucemia

Cuadro 12.21.5. Hipoglucemias cetósicas: alteraciones analíticas

Durante las crisis	Hipoglucemia* Cetonemia y cetonuria* Ácidos grasos libres y glicerol, aumentados Elevación de glucagón y cortisol Nivel bajo de insulina y alanina Respuesta reducida al glucagón
Fuera de las crisis	Hipersensibilidad a la insulina Ayuno o dieta cetógena provocan crisis

*Datos básicos.

es intensa, junto con otros conocidos trastornos clínicos (convulsiones, coma) y metabólicos (aumento intenso de alanina, glutamina, glutamato, lactato y piruvato), por un posible trastorno de la gluconeogénesis. Entre los *fármacos* debe señalarse que los salicilatos y el paracetamol producen, a veces, hipoglucemia y cetosis (relación con metabolismo de los ácidos grasos y carnitina); las sulfonilureas administradas a la gestante pueden ocasionar hiperplasia de células beta en el feto y producir hipoglucemia neonatal. El propranolol asociado al ayuno, como ocurre en la preparación preoperatoria, puede ocasionar crisis hipoglucémicas que son atípicas pues este bloqueante betaadrenérgico enmascara la sudoración y la taquicardia. Los niños, especialmente los más pequeños, son muy sensibles a la ingestión de *alcohol* y dosis relativamente pequeñas pueden ocasionar un coma hipoglucémico agudo e incluso mortal. Es raro que en las *nefropatías*, primarias o secundarias, la glucosuria sea tan intensa que ocasione hipoglucemia clínica, aunque la insuficiencia renal puede retrasar la eliminación de fármacos hipoglucemiantes y ser así causa indirecta de hipoglucemia. En las *hepatopatías* graves se reduce la capacidad de almacenar y de liberar glucosa alterándose la homeostasis de la glucemia. Posiblemente la alteración en la perfusión hepática justifica la tendencia a hipoglucemia en las cardiopatías congénitas. La *hipoglucemia postoperatoria*, en lactantes y párvulos, estaría relacionada con los antecedentes de ayuno prolongado y tal vez el mismo estrés quirúrgico. Se ha señalado que en las *leucocitosis intensas* (superiores a 50.000/mm³), si se demora la determinación de glucosa, pueden hallarse falsas hipoglucemias, pues los leucocitos siguen consumiendo glucosa del plasma.

En cuanto a ECM en la enfermedad del jarabe de arce aparece hipoglucemia, acidosis y lesión cerebral. En las acidurias orgánicas es frecuente encontrar hipoglucemia, acidosis metabólica hipoclorémica (anión *gap* elevado) e hiperamoniemia. En los pacientes fenilcetonúricos sometidos a dietas excesivamente pobres en fenilalanina (síndrome de carencia de fenilalanina) pueden aparecer crisis de hipoglucemia (véase cap. 12.5). A veces en la hiperglicinemia no cetósica.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico sindrómico de hipoglucemia

Es habitualmente fácil. En RN y lactantes pequeños, sin embargo, la identificación y correcta valoración de los síntomas más habituales, irritabilidad, somnolencia, rechazo del alimento, sudoración, pueden ser difíciles, y las convulsiones pueden faltar o ser tardías; por otra parte, en el RN, cifras muy bajas de glucemia pueden ser totalmente asintomáticas. En niños mayores y especialmente si las crisis son recidivantes, el diagnóstico sindrómico es fácil, y el mismo paciente las identifica en las fases iniciales. Ante una supuesta crisis de hipoglucemia siempre que no sea intensa, y antes de hacer ningún tipo de tratamiento, debe confirmarse la existencia de cifras bajas de glucosa en sangre mediante la medida de la glucemia con una tira reactiva; la rápida remisión de los síntomas tras la administración de glucosa confirma el diagnóstico. La *confirmación diagnóstica* es importante para evitar errores y conocer la intensidad de la hipoglucemia. Algunos pacientes diabéticos tienen síntomas de hipoglucemia con cifras de glucemia normales cuando la glucemia ha descendido rápidamente desde cifras muy altas. Otras veces, por el contrario, el paciente no reconoce que está hipoglucémico.

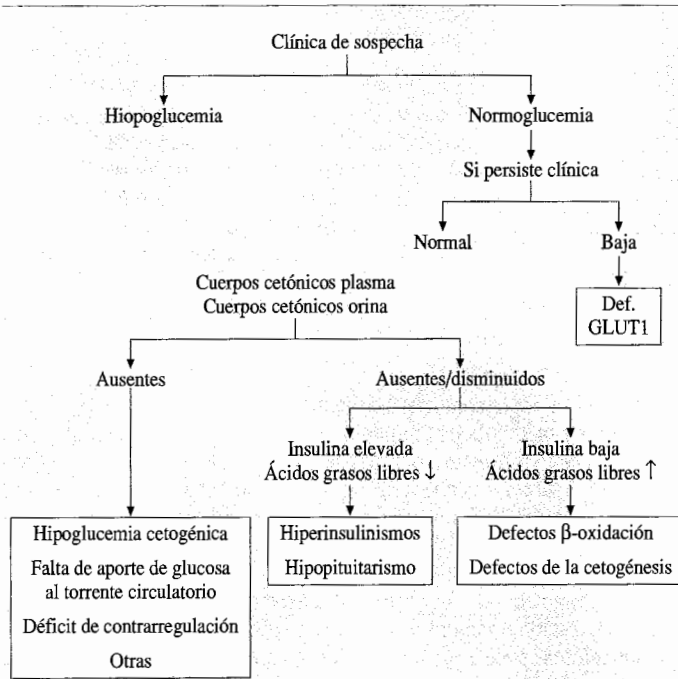


Figura 12.21.1. Algoritmo para el diagnóstico de hipoglucemia en la infancia.

Diagnóstico etiológico

Cuando se conoce el proceso causal, por ejemplo, diabetes o gluco-genosis, no hay problema, pero cuando no es así y la hipoglucemia se presenta en forma “espontánea”, constituye un formidable reto diagnóstico. Ante un niño en crisis hipoglucémica es recomendable la conducta diagnóstico-terapéutica esquematizada en el Cuadro 12.21.6. Cuando se estudia al paciente fuera de la crisis es conveniente dejarlo en ayunas hasta que aparezca hipoglucemia o, al menos, un período de ayuno prolongado (máximo, 24 horas). En la Figura 12.21.1 se presenta un algoritmo. Es fundamental determinar si durante una crisis hipoglucémica había o no cuerpos cetónicos en sangre u orina, para partir de hipoglucemia cetósica o de hipoglucemia no cetósica. En el Cuadro 12.21.6 se relacionan las principales pruebas funcionales para la valoración de la homeostasis glucídica. Si la evolución clínica del paciente ha impedido el diagnóstico en vida, la recogida de muestras biológicas inmediatamente después del fallecimiento es una alternativa metodológica (Cuadro 12.21.7).

Diagnóstico de hiperinsulinismo

No es fácil, ya que el hallazgo de cifras elevadas de insulina en plasma no es constante ni tampoco específico, pues muchos pacientes con crisis hipoglucémicas por hiperinsulinismo pueden mostrar, incluso en ayunas, cifras normales de insulinemia; y, por otra parte, en los obesos y en todas las circunstancias en que existe aumento de las hormonas contrarreguladoras, existe de forma secundaria una elevación de las cifras de insulina en sangre. Los principales datos clínicos y analíticos se han señalado previamente (Cuadros 12.21.2 y 12.21.4). A veces es necesario recurrir a la prueba funcional del glucagón (Cuadro 12.21. 8). El diagnóstico topográfico de la lesión causal del hiperinsulinismo suele ser muy difícil: la ecografía y la tomodensitometría proporcionan pocos datos; el cateterismo de los vasos pancreáticos con flebografía y toma de múltiples muestras de sangre de las venas pancreáticas para dosificar insulinemia es una técnica muy compleja, realizada en escasos centros y con resultados dudosos; la arteriografía es, generalmente, la prueba más útil, pues dibuja la vascularización, facilita el acto quirúrgico y a veces localiza la lesión hipersecretora de insulina. Con frecuencia ni en el acto quirúrgico se puede precisar si se trata de un adenoma, una hiperplasia o un trastorno secretorio funcional.

Hipoglucemia cetósica idiopática. Durante la crisis los datos clínicos y analíticos son muy característicos como fue expuesto. Fuera de la

Cuadro 12.21.6. Conducta diagnóstico-terapéutica en una crisis hipoglucémica

Sospecha de hipoglucemia	
Tira reactiva*	Confirma o descarta la hipoglucemia
Si hay hipoglucemia	
1º Extraer sangre para determinaciones inmediatas:	
Glucemia	Cuantifica hipoglucemia
Equilibrio ácido-básico	Acidosis en alteraciones enzimas hepáticas y en hipoglucemia cetósica
Lactato	Elevado en alteraciones enzimas hepáticas y síndrome de deficiencia de carnitina
Ácidos grasos libres	Bajos en hiperinsulinismo
Obtener orina para:	
Cuerpos cetónicos	Positivos en hipoglucemia cetósica
Cuerpos reductores	Positivos en galactosemia, intolerancia congénita a la fructosa, glucosuria renal y tras algunos fármacos
2º Extraer sangre para determinaciones diferidas:	
Insulina	Alta en hiperinsulinismo y baja en otras hipoglucemias
Hormona de crecimiento	Baja en su déficit
Glucagón	Bajo en su déficit
ACTH	Baja en su déficit
Cortisol	Bajo en déficit de ACTH y en enfermedad de Addison
Si los síntomas no son graves (no convulsiones ni coma)	
3º Prueba del glucagón	
No se eleva la glucemia en hipoglucemias cetósicas y en hipoglucemias por déficit de enzimas hepáticas. Se eleva en hipoglucemia por hiperinsulinismo	
Si los síntomas son graves	
4º Administrar glucosa EV	Rápida mejoría

*Destrostix®, Reflohec®, Reflolux®, etc.

Cuadro 12.21.7. Diagnóstico de hipoglucemias. Toma de muestras *post mortem*

Sangre

1 mL heparinizada
Punción cardíaca
Separar plasma y hematíes y conservar congelados por separado

Muestra de Dry-Spot

Conservación a temperatura ambiente

Orina

Puede obtenerse por sondaje, o por punción suprapúbica
Guardar congelada

Biopsia de piel para cultivo de fibroblastos

De la cara interna del brazo

Muestras de hígado y músculo

300 mg envueltos en papel de plata
Conservación en nitrógeno líquido

crisis es necesario recurrir a pruebas de provocación (ayuno prolongado o dieta cetógena). En todo caso es importante descartar las crisis hipoglucémicas cetósicas secundarias (endocrinas, enzimopatías).

Hepatopatía como causa de hipoglucemia. Se establece habitualmente por los síntomas y por los datos analíticos de la disfunción hepática. La administración de glucagón no eleva la glucemia, por faltar los depósitos de glucógeno, y la sobrecarga con glucosa eleva la glucemia de forma prolongada, durante dos horas, debido a la reducida glucogénesis; a continuación el nivel de glucemia se reduce lenta y progresivamente no ascendiendo hasta que el paciente vuelve a ingerir HC.

Hipoglucemia facticia. Si hay indicios por ingestión de hipoglucemiantes orales se solicitará su dosificación en sangre; para descartar la administración oculta de insulina es útil la determinación de anticuerpos antiinsulina (pronto positivos) y de péptido C que no aparece tras la administración de insulina exógena.

Cuadro 12.21.8. Pruebas especiales para el estudio de la hipoglucemia

<i>Prueba</i>	<i>Fundamento</i>	<i>Técnica</i>	<i>Interpretación</i>
Tolerancia al glucagón	Activa la fosforilasa hepática y libera glucosa a partir del glucógeno	En ayunas se administra 30 µg/kg, hasta un máximo de 1 mg, vía IM. Muestras a los 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos para glucosa e insulina	Normalmente se eleva la glucemia en un 50% sobre el nivel basal en el plazo de 45 minutos. En los hiperinsulinismos la elevación de la glucosa y de la insulina está aumentada. En las hipoglucemias cetósicas y en las alteraciones enzimáticas, la elevación de la glucosa es muy escasa
Dieta cetógena	Pone a prueba la gluconeogénesis. Actualmente no aconsejada	Tras unos 3 días con dieta rica en carbohidratos se administran 1.200 kcal/1,73 m ² de área corporal (67% de grasa, 17% de proteínas y 16% de carbohidratos). Controlar cetonuria cada 4 horas	Normalmente aparece cetonuria después de 8-12 horas. En un niño susceptible aparece cetonuria a las 4-6 horas e hipoglucemia sintomática a las 12-24 horas
Tolerancia a la leucina	Estimula la secreción de insulina	En ayunas se administra 75 mg/kg EV. Se mide glucemia e insulinemia cada 15 minutos durante una hora. Contraindicada si glucemia es < 50 mg/dL	Normalmente existe un descenso ligero de la glucosa y una elevación de la insulina. En la hipoglucemia hiperinsulinémica se producen cambios intensos en los primeros 45 minutos (glucemia desciende más de 50%)
Tolerancia a la insulina	Pone a prueba los mecanismos reguladores	En ayunas se administra 0,05-0,1 U/kg de insulina soluble EV. Se mide glucosa, hormona de crecimiento y cortisol a los 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos	Normalmente el descenso de la glucemia es inferior al 50% del basal; se eleva la hormona de crecimiento al menos 5 ng/mL y el cortisol. En el déficit de hormona de crecimiento no se eleva esta hormona, el descenso de la glucosa es intenso con riesgo de crisis. En el Addison no se eleva el cortisol
Ayuno	Pone a prueba los mecanismos reguladores	Ayuno 24-36 horas con agua a voluntad. Muestras para glucemia, acetonemia, insulina y ácidos grasos libres cada 4 horas	Puede confirmar el diagnóstico de hipoglucemia. Normalmente la glucosa desciende a cifras próximas a 50 mg/dL y la insulina a cifras 5-10 µU/mL y se elevan los ácidos grasos. En las hipoglucemias hiperinsulinémicas se comprueba secreción inadecuada de insulina y no elevación de ácidos grasos libres. En la hipoglucemia cetósica aparece precozmente cetonemia y cetonuria
Supresión de insulina	La insulina exógena debe suprimir la producción de insulina endógena	En ayuno. Perfusión de insulina 0,1 U/kg/horas. Muestras para glucosa y péptido C- cada 10 minutos hasta que glucemia < 40 mg/dL	Normalmente desciende el péptido C. Para valores de glucemia de 50, 40, 30 mg/dL corresponden valores de péptido C de 0,8-1,6, 1,4 y 1,1 ng/mL. En los hiperinsulinismos no desciende el nivel de péptido C
Tolerancia a la glucosa	Pone a prueba los mecanismos reguladores	Ayuno. Administrar 1,75 g/kg. Muestras para glucosa e insulina a 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos	Normalmente elevación moderada y transitoria (véase el capítulo anterior). En hipoglucemia hiperinsulinica gran elevación de insulinemia; en hipoglucemia por hepatopatía, glucemia alta 2 ^a -3 ^a horas
Tolerancia al glicerol	Valorar gluconeogénesis	Ayunas. Se administra 1 g/kg oral. Se mide glucosa y lactato a 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos	Normalmente se eleva glucemia. En hipoglucemia por déficit de fructosa-1,6-difosfatasa y por déficit glucosa-6-fosfatasa no se eleva
Tolerancia a la tolbutamida	Estimula la secreción de insulina. Inespecífica y peligrosa	Ayunas. Se administra 20 mg/kg (máximo 1 g EV), se miden glucosa e insulina a 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos	Normalmente se eleva la insulinemia y baja la glucemia al 20-40% en 20-30 minutos y vuelve a la normalidad a los 60-90. En hipoglucemias hiperinsulinicas respuestas muy exageradas
Tolerancia a la fructosa	Valorar gluconeogénesis	Ayunas. Se administra 0,25 g/kg/EV (solución al 10%) en 4 minutos. Se mide glucosa, fructosa, ácido láctico y fosfato	Normalmente se eleva la glucemia. En intolerancia a la fructosa: hipoglucemia, aumento de fructosa y de ácido láctico, reducción de fosfatos

TRATAMIENTO

En cualquier momento y edad (excepto en el déficit de GLUT1) el objetivo del tratamiento es restaurar con urgencia niveles de glucemia superiores a 50-60 mg/dL (2,6-3 mmol/L) en el momento de la crisis y asegurar posteriormente el aporte de glucosa necesario para el organismo. En la práctica es preciso distinguir entre la estrategia terapéutica a utilizar en el RN y la apropiada para etapas posteriores de la vida.

En el recién nacido

Prevención. En todos los RN de riesgo (pretérmino, crecimiento intrauterino retrasado, sepsis, anoxia, etc.) se determinará la glucemia a partir de la primera hora de vida cada 1-2 horas durante las primeras seis horas, y cada 4-6 horas, hasta las primeras 24 horas. Si la glucemia es normal se inicia la lactancia con tomas cada dos o tres horas. Si es necesario, puede añadirse dextrinomaltoza para enriquecer las fórmulas en calorías. Si el niño no tolera la alimentación enteral, se administra glucosa por vía EV, y se mantiene así mientras se introduce progresivamente la alimentación oral.

Tratamiento. Si las manifestaciones clínicas del RN no incluyen convulsiones se administran 2 mL/kg de suero glucosado al 10% (200 mg/kg) en un minuto. En presencia de convulsiones se utilizan 4 mL/kg del mismo glucosado al 10%. A continuación, en todos los casos se instaura una perfusión EV que aporte 8 mg/kg/min y se practican controles hasta estabilización. Si ésta no existe, a pesar de llegar a aumentar el ritmo de perfusión hasta los 12-15 mg/kg/min, se puede utilizar hidrocortisona a 2,5 mg/kg/6 horas, o prednisona a 1 mg/kg/min. Si el problema persiste, es necesario considerar la presencia de un hiperinsuli-

nismo o una deficiencia hormonal y usar el tratamiento específico para estas situaciones. En el RN hijo de madre diabética no se debe aplicar el bolo intravenoso de glucosa con el objeto de evitar el hiperinsulinismo de rebote.

Después del período neonatal

Prevención. Si existe un diagnóstico etiológico previo, el objetivo es evitar los episodios clínicos y la hipoglucemia asintomática mediante las medidas dietéticas y terapéuticas indicadas en cada paciente. Se evitarán los ayunos prolongados y situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa. Cualquier episodio infeccioso intercurrente aumenta un 20-25% las necesidades calóricas del organismo.

Tratamiento. Consiste fundamentalmente en la administración de glucosa; si es posible se usa la vía oral, diluyendo 20-30 g de azúcar común en medio vaso de agua y, si no es posible por la inconsciencia del paciente, se recurre a la vía EV: se comienza por un bolus de 2 mL/kg (solución al 10%), seguida de infusión continua de 6-8 mg/kg/minuto de la solución al 5 ó 10%; si no es suficiente para elevar la glucemia, se aumenta el ritmo de perfusión hasta 20 mg/kg/minuto; una vez normalizada la cifra de glucemia, se reduce el ritmo de perfusión de forma progresiva, para evitar una hipoglucemia reactiva. En medio domiciliario en el que la vía EV no es posible puede recurrirse a la administración de glucosa por vía rectal; los frascos de plástico de Glucosmon® contienen una solución de glucosa al 33% y son de gran eficacia; también en medio domiciliario y en las hipoglucemias hiperinsulinémicas resulta práctica la administración IM de 0,25-0,50 mg de glucagón seguida, cuando el niño sale de su inconsciencia, de la administración

oral de glucosa; esta medida no es eficaz en las hipoglucemias enzimáticas hepáticas.

Tratamiento etiológico

Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio. En las alteraciones de la glucogenólisis el tratamiento consiste en eliminar el estado de ayuno: la alimentación frecuente (tomas cada 2-3 horas) puede ser suficiente; en casos graves se agrega infusión enteral continua durante la noche; en la actualidad el tratamiento se ha simplificado con la administración oral de almidón de maíz crudo: tomado en forma de papilla, aporta carbohidratos suficientes (6-10 mg/kg/minuto) para inhibir la producción hepática de lactato, con la salvedad indicada antes. En la hipoglucemia de la galactosemia y de la intolerancia congénita a la fructosa el tratamiento obligado es la exclusión en la alimentación de los carbohidratos deficientemente metabolizados. En los defectos de la neoglucogénesis puede ser necesario el uso de insulina (0,02-0,1 U/kg/hora) de un modo simultáneo con la glucosa intravenosa, para asegurar el aporte celular de glucosa. En el déficit de fructosa 1,6-bisfosfatasa, se ha propuesto el ácido fólico a 25 mg/día. En los defectos de piruvato carboxilasa, es obligado probar la respuesta a la administración de 20-30 mg de biotina al día. En los casos de insuficiencia hepática intensa (glucogenosis IA, IB y IV), el trasplante hepático es la única alternativa.

Defecto de transportadores de glucosa. La dieta cetogénica con un aporte calórico procedente de las grasas, igual o superior al procedente de los hidratos de carbono, y un porcentaje proteico normal, ha resultado eficaz para el control de las crisis convulsivas.

Hiperinsulinismo. Inicialmente se administra diazóxido, cuando no hay respuesta se administra octreótida y, cuando este fracasa, se recurre a la cirugía. Tras la intervención y antes de una pancreatectomía total, se ensaya de nuevo el tratamiento médico.

Medidas dietéticas. Se aconsejarán comidas frecuentes, cada 2-3 horas durante el día, con pequeñas cantidades de HC. Ha sido señalada la utilidad del almidón de maíz crudo, de absorción lenta, que ayuda a mantener la glucemia normal, aunque en las glucogenosis a veces ocurre más sensibilidad a la hipoglucemia.

Diazóxido. Es el fármaco de primera elección. Se administra por vía oral es muy efectivo en una proporción elevada de pacientes y tiene escasos efectos secundarios. Inhibe la secreción de insulina a nivel del SUR-1. La dosis recomendada es de 10-15 mg/kg/día en 3-4 tomas y cuando la respuesta es favorable los efectos se observan en las primeras 24 horas. Dosis superiores no suelen mejorar los resultados, pero algunos pacientes responden con dosis de 5 mg/kg/día. Es especialmente eficaz en los hiperinsulinismos neonatales transitorios y en las formas congénitas de tipo dominante. Es poco eficaz en las formas congénitas recesivas y en los adenomas secretores de insulina. Si el tratamiento es eficaz se mantiene meses o años haciendo intentos periódicos de retirarlo progresivamente, ya que muchos niños acaban por poder prescindir del mismo. Entre sus efectos secundarios se encuentran: hirsutismo, hipercrecimiento, aceleración de la maduración ósea, retención de agua y sodio, leucopenia, descenso de las inmunoglobulinas séricas, hiperglucemia, reacciones cutáneas e hipotensión, que pocas veces obligan a retirarlo. El efecto del diazóxido se puede aumentar mediante el uso de cortisol, por ejemplo, iniciando el tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día. También se puede combinar con clorotiazida a 7-10 mg/kg/día, con el fin de activar los canales de K_{ATP} .

Octreótida. Es un análogo sintético de la somatostatina que en inyección perfusión subcutánea o en perfusión venosa continua tiene una acción duradera, e inhibe la secreción de insulina y, sorprendentemente, no afecta, como se temía por su acción inhibidora sobre la liberación de GH, al crecimiento. Las dosis recomendadas son de 2-40 µg/kg/día. Los efectos secundarios incluyen náuseas, esteatorrea y litiasis biliar.

Tratamiento quirúrgico. Se recurre a él cuando el tratamiento médico ha fracasado. Se practica la laparotomía; si se encuentra un adenoma, se realiza la adenomectomía correspondiente; si el tumor no puede ser localizado, se realiza inicialmente pancreatectomía subtotal (95%) y la pieza se remite para estudio histológico que señale la causa de hiperinsulinismo. Con frecuencia esta pancreatectomía es insuficiente y en los pacientes reaparece la hipoglucemia, por lo que hay que volver a intervenir para realizar pancreatectomía total. Tras ésta se requiere la posterior administración de insulina y de extractos pancreáticos.

Deficiencia en los sistemas de contrarregulación. El tratamiento es la administración de la hormona deficitaria.

Hipoglucemias por alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos. Lo más importante es evitar el ayuno prolongado y atender los episodios intercurrentes que pueden descompensar al paciente. En el momento de la crisis, la glucosa debe ser administrada por vía EV. Posteriormente se pasará a vía enteral en bolo y, finalmente, a alimentación VO. Durante el día se evitarán ayunos de más de cuatro horas. A la hora de la cena se aconsejará la administración de una ración de HC de absorción lenta o semilenta, mediante la vía más apropiada en cada paciente. En los defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, es obligada la administración de MCT y suplir las carencias de ácidos grasos esenciales. La carnitina (50-100 mg/kg/día) es útil en los defectos del transportador de carnitina.

Hipoglucemia cetósica idiopática. Es fundamental la prevención de las crisis. Se harán comidas frecuentes, 5 ó 6 al día, moderadamente ricas en carbohidratos y proteínas y pobres en grasas y ha de limitarse la ingesta de cantidades muy elevadas de carbohidratos en una sola toma, pues favorece la hipoglucemia reactiva. En caso de infección deben extremarse estas medidas dietéticas y si es preciso recurrir a la administración de glucosa EV. Como el trastorno es pasajero, estas medidas se hacen innecesarias a partir de los 7-8 años. En los casos más intensos se ha recomendado la prednisona.

Tratamiento de las secuelas. En el RN y en el lactante las hipoglucemias, si son intensas y prolongadas, pueden dejar secuelas permanentes, como retraso mental, dificultades de aprendizaje, ataxia, convulsiones, etc. En estos casos es preciso un apoyo psicológico y el tratamiento sintomático de las convulsiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aynsley-Green A et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2000; 82: 98-107.
- Baldellou A. Hipoglucemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001. p. 137-48.
- Bas F, Darendeliler F, Demirkol D et al. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 873-8.
- Edidin SDV et al. Factitious hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: diagnostic pitfalls. *Clin Pediatr* 2000; 39: 117-9.
- Glaser B et al. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child (F)* 2000; 82: 79-86.
- Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycemia in infancy and childhood-resolving the enigma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 10: 1375-84.
- Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 619-46.
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez Toda L. Hipoglucemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 729-36 (autores en la edición anterior, con más citas bibliográficas previas).
- Stringer MD, Davison SM, McLean P et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 363-7.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.

12.22 Patología del metabolismo mineral

M. Moya

La patología pediátrica del metabolismo mineral se manifiesta en dos situaciones: una, cuando no se alcanzan los requerimientos nutricionales y otra, cuando aparecen trastornos del metabolismo y transporte de estos nutrientes inorgánicos. Los paradigmas más representativos son el bocio endémico por carencia de yoduros o la enfermedad de Wilson por alteración del metabolismo del cobre. Estudios clásicos ya demostraron que el contenido de minerales supone el 3% del peso total del feto a término. Pero lo más importante es que el crecimiento supone para el niño un balance positivo de una gran mayoría de minerales. Según su abundancia en el organismo (y quizás por sus niveles séricos), se han establecido dos grupos: *macro* y *microminerales* o elementos traza.

MACROMINERALES

Se han agrupado como *cationes*: sodio, potasio, calcio y magnesio; y *aniones*: cloro, fósforo y azufre. Se debe incluir el agua, ya que sin ella no pueden tener lugar las funciones bioquímicas y fisiológicas propias de ellos (véase cap. 12.1). Existe tendencia a expresar las unidades en milimoles, por ello debe recordarse que 1 mmol = 1 mg/peso atómico, y que 1 mEq = 1 mg/peso atómico/valencia. Cuando las sustancias están en solución se suele referir como mmol/L que también se representa como mM. También se va extendiendo el uso de unidades en sistema métrico, es decir, en mg.

Sodio

Es el catión más abundante en el *líquido extracelular* y regula el volumen de fluidos extracelulares: intravasculares e intersticiales. Además de esta importante función vital, es fundamental para el mantenimiento de la osmolaridad plasmática, del equilibrio ácido-básico y de los potenciales de membrana, que permiten mantener un medio intracelular adecuado. El contenido extracelular es el que más a menudo cambia. El contenido total de sodio es de 60-70 mmol/kg (o mEq/kg, ya que, en el caso de Na, la valencia es 1) que se distribuye así: 7 mmol/kg en plasma, 18 mmol/kg en el compartimiento intersticial y sólo 1,75 mmol/kg en el intracelular. El resto se distribuye en el hueso, cartilago y tejido conectivo donde con más dificultad es movilizado. El contenido intracelular de Na (10 mmol/L) apenas cambia y, si aumenta, esto es lesivo para la célula. En la hipertensión arterial parece que aumenta.

Fuentes y requerimientos. Los alimentos y bebidas que contienen sal (el 39% del peso de la sal es Na) son la fuente habitual. En el procesado y manufacturación de alimentos se suele incrementar el contenido de sodio. En el lactante se requieren 1-2 mmol/kg (1 mmol de Na es igual a 23 mg), lo que equivale a unos 100-200 mg/día. La leche de madre contiene 7 mmol/L (161 mg/L), lo cual implica unos 120 mg/día suponiendo que tome 750 mL al día. Esta cantidad es la que sirve de norma hasta llegar a los 10 años y luego 500 mg/día.

Ciclo corporal del sodio. No existe un mecanismo que regule su ingesta, que en la mayoría de las ocasiones depende de las costumbres alimentarias. No es raro encontrar ingestas de 10 g de sal en un adulto. Su *absorción* es fundamentalmente yeyunal, e incrementada por la aldosterona y doca y por la presencia de glucosa ya que utiliza un mismo cotransportador. La *excreción* es a través del sudor, heces y orina. La excreción en sudor, en situaciones de normalidad, oscila entre 4-40 mmol/L, y en las heces normales la excreción es muy baja, aunque aumenta en las diarreas. El verdadero mecanismo regulador de la excreción (y del

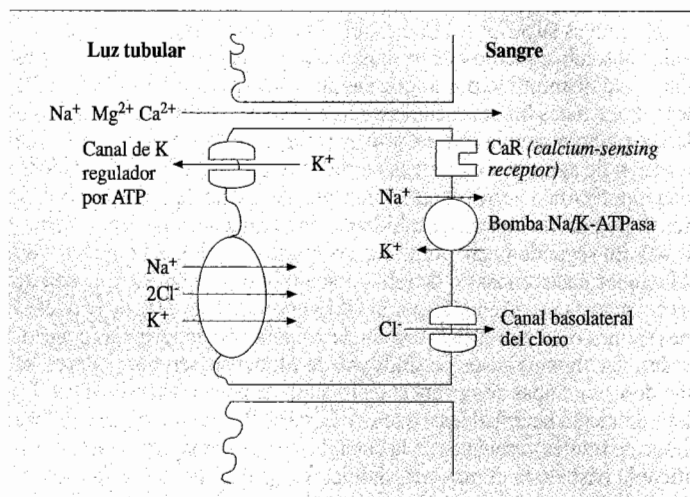


Figura 12.22.1. Principales movimientos iónicos en la porción ancha del asa ascendente de Henle. El *simporter* $K^+ 2Cl^- Na^+$ vehicula los mencionados iones al interior de la célula, debido a la baja concentración de Na y Cl dentro de la misma. Además, existe el canal de K regulado por ATP que aporta K a la luz tubular, y ello es fundamental para que funcione el *simporter*. El canal basolateral del Cl contribuye en una baja concentración endocelular. Nótese la existencia del receptor sensible al calcio, gracias al cual las modificaciones de la calcemia son capaces de incrementar o frenar el transporte paracelular del Ca, Mg y Na.

balance) de sodio es el riñón. El 99% del sodio filtrado será reabsorbido a lo largo del túbulo renal. Esta gran capacidad reabsortiva hace que la variación del filtrado glomerular (GFR) tenga escasa o nula repercusión en la homeostasis del Na. Las dos terceras partes del sodio (y agua) filtrado se reabsorberán en el túbulo contorneado proximal merced al intercambio hidrogenión-sodio. Otra parte importante de sodio se reabsorbe en las células de la rama ascendente del asa de Henle (el agua lo hace en el descendente) gracias al cotransportador (*simporter*) $Na^+ K^+ 2Cl^-$, que actúa gracias a las bajas concentraciones intracelulares de Na^+ y Cl^- que mantienen la bomba Na/K ATPasa y el canal basolateral del cloro (Fig. 12.22.1). Sin embargo, la regulación final del balance se lleva a cabo en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector, a los que llegan cantidades de sodio cuantitativamente pequeñas, pero que matemáticamente son estimables. La cantidad final excretada está en torno 40 mmol/24 h.

Regulación de la excreción. Para el Na descansa en los siguientes mecanismos, además del *simporter* visto. El sistema renina-angiotensina que libera renina cuando hay una hipoperfusión del aparato yuxtaglomerular, y, actuando sobre el angiotensinógeno, lo convierte en angiotensina I y ésta, por la acción de la enzima convertidora, da lugar a la angiotensina II. La angiotensina II hace que se reabsorba Na en el túbulo contorneado proximal y que se estimule la secreción de aldosterona, que incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo distal (al tiempo que promueve la excreción de K, que se eliminará por orina). Además, la angiotensina II tiene una tercera función que es la de retroinhibir la síntesis de renina una vez que se han restaurado las condiciones fisiológicas. El sistema o péptido atrial natriurético (ANP) es antagónico con el sistema anterior, en tanto que es natriurético y diurético. El ANP es producido por las miofibrillas auriculares y cuando hay una expansión del volumen extracelular existe un estiramiento de las aurículas y entonces se libera este produciendo una regulación rápida y a corto plazo. Otros mecanismos reguladores son difícilmente valorables en clínica. Excesos en la ingesta de sodio pueden compensarse, gracias a estos mecanismos, disminuyendo la reabsorción hasta el 90% del filtrado, o reabsorbiendo prácticamente todo el sodio, en las dietas carentes del mismo. La ADH sensible al aumento de osmolaridad es segregada en mayor proporción, reabsorbiéndose agua, lo que contribuye a la normalización de la natremia.

Hipernatremia. Es un concepto relativo, que supone un incremento de sodio sobre el agua del espacio extracelular. Se define como tal cuando

la natremia es superior a 145 mmol/L. Pero ello no implica que el contenido absoluto de sodio esté incrementado. En general y, a pesar de cifras altas, está disminuido por lo que siempre hay que aportar sodio en las deshidrataciones hipernatémicas. Las causas que en nuestros días conducen a hipernatremia son: en primer lugar, un balance particularmente negativo de agua, por excesivas pérdidas (diarrea aguda, diabetes insípida hipofisaria o nefrogénica) o por falta de aporte de líquidos necesarios (hipogalactia materna, deshidratación yatrogénica, pacientes comatosos). En segundo lugar, por excesivo aporte de sodio, generalmente en soluciones endovenosas o de rehidratación oral (recuérdese que una de las soluciones recomendada por la OMS aporta 90 mmol/L de Na), enemas salinos o, lo que es más común, la preparación de fórmulas concentradas. En algunos casos de síndrome de Munchausen por poderes, se han descrito ambas situaciones: restricción de agua o exceso de sal. La deshidratación neuronal hace que se contraiga el cerebro, lo que conlleva riesgo de roturas vasculares en la cubierta y en el parénquima y ello constituye la base de la clínica neurológica y, especialmente, de las secuelas. Los idiosmoses de la neurona, si la rehidratación es muy rápida, ocasionan edema cerebral. Para más datos, véase el capítulo 12.1.

Hiponatremia. Se define como tal cuando la natremia es inferior a 135 mEq/L. Las causas más frecuentes de hiponatremia son rehidrataciones, generalmente por un cuadro de gastroenteritis aguda, con escaso aporte de sodio y donde, además, se excluye indebidamente el aporte de fórmulas lácteas, entonces aparecen la hiponatremia y la sintomatología que caracteriza de clásico síndrome de intoxicación por agua (véase cap. 12.1).

Hiponatremia por gastroenteritis. Es la más frecuente; incluso si sólo hay vómitos puede aparecer si el aporte es de líquidos hipotónicos, cosa que siempre se debe valorar ante toda situación de hiponatremia.

Hiponatremia del pretérmino alimentado con leche de madre. Dado que ésta aporta 6,5 mmol/L, incluso aun tomando 180 mL/kg/día, la ingesta real sería de 1,17 mmol/kg/día, lo cual conduce a hiponatremia, que debe ser vigilada y establecer suplementos de 2 mmol/kg/día.

Diabetes mellitus. Cuando existen glucosurias elevadas, la orina hiperosmótica ejerce un efecto en tal sentido sobre el asa de Henle y túbulos contorneado distal y colectores, impidiendo la reabsorción del sodio, lo que lleva al diabético poco compensado a un balance negativo de sodio, al que contribuye la pérdida urinaria de acetoacetato sódico. En este sentido, las perfusiones con glucosa o manitol, que suponen un incremento de la osmolaridad plasmática y con tirón acuoso, también implican hiponatremia. No tan frecuentes resultarían en clínica las hiponatremias del síndrome adrenogenital por déficit de síntesis de mineralcorticoides o de la enfermedad de Addison.

Pérdidas renales. Las frecuentes anomalías del riñón y del tracto urinario, particularmente las obstructivas, se conocen clásicamente como causantes de pérdidas sódicas importantes. En la insuficiencia renal crónica, cuando la causa es una afección predominantemente tubular, entonces se da una incapacidad para retener el sodio y, si a dichos pacientes se les somete a una restricción indiscriminada del mismo, entonces aparece una contracción del volumen circulante que agrava la insuficiencia renal. Por el contrario, y en pacientes con déficit glomerular importante, el administrar sodio por encima de su capacidad de filtración supondrá retención del mismo y edema. El pseudoaldosterismo (y el hipoaldosteronismo puro o por déficit de 21 OHasa) son casos más raros de hiponatremia, pero no así el secundario al uso de diuréticos.

En los traumatismos craneoencefálicos, entre otros procesos, se ha descrito la presencia de un estado de *secreción inapropiada de péptido atrial natriurético*, con una contribución importante a la hiponatremia resultante. Se debe tener en cuenta que el movimiento de agua hacia el espacio intracelular (mayor osmolaridad ahora que en el plasma) hincha las células, especialmente en el cerebro, con aumento de la presión endocraneal si es de forma aguda ya que, si es de forma crónica, la neurona se adapta excretando osmoles (Na, K, aa.). En la hiponatremia siempre debe valorarse la natruria ya que, si es superior a 20 mmol/L, hay que considerar la hiponatremia como renal. En caso de alcalosis, los valores urinarios no son informativos y debe valorarse el cloro. La estrategia diagnóstica se expuso en el capítulo 12.1, así como la conducta terapéutica.

Potasio

Es el catión intracelular más abundante y la distribución de los 53 mmol/kg que posee un adulto es: el 90% intracelular y el 10% restante se distribuye en diversos compartimentos extracelulares. El potasio intracelular, alcanza concentraciones de 150 mmol/L de agua celular y se mantiene, como en el caso anterior, gracias a la acción de la bomba Na/K ATPasa. La concentración plasmática se mantiene entre 4-5 mmol/L y, aunque clínicamente es la más accesible, es poco representativa (0,5%) de toda la masa del potasio corporal. Las funciones del potasio son fundamentalmente, mantener el volumen celular y, más específicamente, mantener la contractilidad del músculo cardíaco, pero también del músculo esquelético así como para mantener una excitabilidad nerviosa apropiada. Es cofactor de numerosos enzimas y necesario para una correcta excreción de insulina.

Fuentes y requerimientos. En el caso del potasio se da la misma circunstancia de tener una sola valencia por lo que 1 mEq = 1 mmol = 39 mg de K. El potasio está ampliamente difundido en los alimentos, especialmente en la leche, las frutas, verduras y hortalizas frescas. La carne lo contiene también pero sólo la parte magra y el agua aporta cantidades simbólicas. La leche de madre contiene 500 mg/L y ello constituirá nuestra referencia de 375-400 mg/día. La leche de vaca tiene un contenido casi tres veces más alto y las fórmulas de inicio, 650-700 mg/L, y las de continuación, 1.000 mg/L. Los requerimientos se estiman en el niño en crecimiento en 80 mg por kg y día. La ingesta en el primer año sube de 750 mg/día a los 2 meses hasta 1.600 mg/día a los 12 meses y a partir de esta fecha se deben ingerir 2.000 mg/día, que es la misma cantidad que requieren los adultos.

Ciclo corporal del potasio. No existe ninguna señal subjetiva que induzca al organismo a procurarse o rechazar el potasio. Todo el potasio que entra con los alimentos es absorbido, fundamentalmente, en el tracto gastrointestinal alto. La excreción del potasio tiene lugar por heces, sudor y, especialmente, por orina. La excreción renal es selectiva y es la que regula el balance de potasio y en las grandes o prolongadas sobrecargas orales es el riñón quien asegura su excreción. El potasio, filtrado libremente, será reabsorbido en un 85-90% por el túbulo contorneado proximal y asa de Henle (*simporter*: Fig. 12.22.1). La capacidad de adaptación renal respecto a la excreción total de potasio puede llegar a multiplicar por 20 las cantidades mínimas a excretar. Cuando el líquido tubular alcanza el túbulo contorneado distal, la cantidad de potasio contenido suele ser la que se excreta (10% del filtrado). Pero si hay carencia de potasio, aquí se seguirá reabsorbiendo y si, por el contrario, existe un estado de sobrecarga, en este nivel se producirá excreción de potasio; estos segmentos distales del nefrón son los realmente importantes en la regulación del potasio corporal.

Regulación. Los mecanismos que gobiernan esta variación en la función del túbulo distal son múltiples. La secreción de aldosterona se pone en marcha también por una elevación del potasio plasmático, además de por la producción de angiotensina II, y ello llevaría a una mayor eliminación de K ya que éste es intercambiado por el Na reabsorbido, del mismo modo que la reducción del potasio plasmático y la secreción del péptido natriurético inhiben la producción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la natriuria y recuperación de potasio. El otro mecanismo (túbulo proximal) es el de la excreción de hidrogeniones, que normalmente trae consigo una reabsorción de sodio. Pero si existe una situación de alcalosis, la célula tubular proximal va a producir pocos hidrogeniones a través del conocido mecanismo de la carboanhidrasa por el cual, a partir del $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, se generan H^+ , que se excreta, y HCO_3^- , que se reabsorbe a la circulación; entonces el sodio intraluminal será intercambiado por el potasio endocelular en lugar del consabido hidrogenión, y esa es la razón por la cual en la alcalosis acontecen la hipokaliemia e hiperkaliuria y porque la administración de bicarbonato es un mecanismo eficaz en el tratamiento de la hiperkaliemia. Por otra parte, las pérdidas absolutas de potasio hacen que el contenido en K de las células del túbulo renal distal disminuya y ello da lugar a una aciduria importante, excreción de amonio y, por lo tanto, alcalosis sistémica. Por último, la acidosis sistémica (más la metabólica que la respiratoria) provoca una salida

Cuadro 12.22.1. Principales causas de hipokaliemia

Incremento en la excreción renal

Diuréticos, diuréticos de asa inhibidores de anhidrasa carbónica
Acidosis tubulares renales: síndrome de Fanconi
Alcalosis
Ciertas endocrinopatías: tirotoxicosis, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario
Deficiencia de magnesio. Síndromes de Bartter (I-IV)
Nefritis intersticial
Cetoacidosis diabética

Aumento de la excreción extrarrenal

Diarreas. Vómitos prolongados
Uso prolongado de laxantes. Enemas frecuentes
Fístula biliar o enterocutánea. Sudoración profusa

Movimiento hacia el interior de la célula

Corrección de acidosis metabólica
Corrección insulínica de la cetoacidosis diabética
Parálisis familiar hipokaliémica

Reducción en la ingestión

Dietas pobres en K. Depleción rápida tisular en la malnutrición

proporcional de potasio de las células, y la alcalosis provoca un movimiento equiparable pero en sentido contrario. Esto tiene una consecuencia clínica importante y es que, por cada aumento o disminución de 0,1 en el pH sanguíneo hay una variación de 0,5 mmol/L de K en el plasma. Por último, el uso frecuente de diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico) debe tenerse en cuenta ya que actúan inhibiendo la proteína de transporte conocida como el cotransportador $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ localizado en el asa ascendente por lo que, además del Na, siempre se pierde K y también el Ca y Mg que deberían ser reabsorbidos allí, pero transcelularmente (Fig. 12.22.1). Los síndromes de Bartter se producen por una pérdida de función de diversos transportadores: el $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$ cotransportador, NRCC2, que utiliza el gradiente del sodio para internalizar los tres iones (Bartter tipo I); el canal de potasio RQMR (tipo II); uno de los canales de cloro ClC-Kb (tipo III) y, por último, por alteración de la bartrina (tipo IV), que comporta sordera (véase cap. 20.6).

Hipokalemia ($\text{K} < 3,0 \text{ mEq/L}$) (Cuadro 12.22.1). No traduce necesariamente una depleción corporal de potasio, ya que en la génesis de la misma intervienen pérdidas renales, pérdidas extrarrenales y disminución prolongada de la ingesta (rara en el lactante por la composición de las modernas fórmulas), pero también movimientos entre los compartimientos extra e intracelular. Entre las consecuencias fisiopatológicas de la depleción de potasio, las más importantes consisten en alteraciones funcionales del músculo liso, del esquelético y del corazón. La contracción muscular es un proceso que se inicia con la despolarización de la membrana, que supone una entrada determinada del sodio dentro de la célula con una salida comparable de potasio. La repolarización supone un movimiento inverso de estos cationes. Cuando existe hipokaliemia, se incrementa la ratio de potasio intra-extracelular originando un potencial eléctrico transmembrana aumentado entre la situación de contracción y la de reposo, lo cual interfiere con la formación del impulso, la propagación del mismo y, en definitiva, con la contracción muscular. El descenso de un mmol/L en la kaliemia como consecuencia de la depleción de potasio podría iniciar esta serie de hechos que no siempre van acompañados de repercusión clínica.

La velocidad de la caída del potasio y la magnitud de la misma son los responsables del *cuadro clínico*, que se manifiesta como una debilidad muscular progresiva, que afecta primero a los músculos de los miembros, luego, a los del tronco y, por último, a los respiratorios, y que pueden conducir a la muerte. Existe arreflexia y la parálisis del músculo liso se manifiesta como íleo. Si la situación se cronifica, da lugar a una nefrosclerosis con todas sus consecuencias. Además de somnolencia aparecen trastornos de la conducta. La polidipsia y poliuria son reales. Desde el punto de vista analítico, la kaliemia es indicadora sobre todo si se acompaña de alcalosis. Sin embargo, el hecho de encontrar kaliurias bajas ($< 15 \text{ mmol/L}$) en un caso de hipokaliemia o depleción sugiere que las pérdidas de potasio no sean renales. Por todo ello, quizás el estudio del ECG

Cuadro 12.22.2. Principales causas de hiperkaliemia

Renales

Insuficiencia renal aguda y crónica
Uso de diuréticos ahorradores de potasio
Insuficiencia corticoadrenal; Addison; déficit 21 OH asa
Hipoaldosteronismo hiporreninémico, pseudoaldosteronismo I

Redistribución transcelular

Acidosis metabólica importante
Lesiones tisulares agudas: quemados, cirugía, traumatismos, hemólisis
Hipertermia maligna
Situaciones preagónicas

Aportes de potasio incrementados

Sal potásica (en pacientes con restricción sódica)
Penicilina potásica ($1,7 \text{ mEq}/10^6$ unidades) sobre dosificación parenteral
Transfusiones

Medicamentos (inhibidores de la repolarización)

Succinilcolina
Sobredosis de digital

(onda T de más bajo voltaje y aparición de onda U) resulta práctico, eficaz y diagnóstico, y sus cambios se correlacionan con los niveles plasmáticos. El *tratamiento* (KCl) debe ser manejado con prudencia ya que los vaivenes transcelulares son la norma una vez corregidas las causas desencadenantes. Las dosis de 0,5-1 mmol/kg pueden ser adecuadas y prefiriéndose la VO.

Hiperkaliemia. Sus principales causas (K superior a 5,5 mmol/L o 6,0 mmol/L en el RN) quedan reflejadas en el Cuadro 12.22.2. La creciente implantación de los zumos de frutas es otro factor a tener en cuenta ya que en ocasiones contienen cantidades elevadas de K (100-200 mg/dL). Las *consecuencias fisiopatológicas* de la hiperkaliemia son importantes ya que por sí mismas pueden conducir a la muerte. La hiperkaliemia reduce el potencial transmembrana, lo que ocasiona un retraso en la despolarización, repolarización (entrada de K) más rápida y un enlentecimiento de la velocidad de conducción. Ello se manifiesta en clínica por medio de parálisis o paresia flácida, siendo el corazón particularmente vulnerable: bloqueo y aparición de arritmias, taquicardia ventricular con grave riesgo de muerte. Además de las determinaciones secuenciales que deben realizarse en toda kaliemia superior a 5,5 mmol/L y de la acidosis metabólica, el estudio del ECG muestra unas ondas T picudas, alargamiento del intervalo PR y ensanchamiento del complejo QRS, premonitores de la grave fibrilación ventricular. El *tratamiento* EV con bicarbonato (2 mmol/kg), glucosa (1 g/kg), insulina (0,3 U/kg) y gluconato cálcico (0,5 mL/kg) lento constituyen una verdadera urgencia médica. Las prácticas eliminadoras de potasio (diuréticos de asa, diálisis, dieta) deben abordarse ya desde el principio.

Calcio

En el adulto sano, el 99% del calcio corporal total (1,1 kg) se encuentra en el esqueleto y en forma de cristales de hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. En tejidos blandos hay 11 g y en líquidos extracelulares sólo hay 1 g que se distribuye así: 350 mg en el compartimento vascular y 650 mg en el resto del compartimento extracelular (1 mmol = 40 mg). La *calcemia* (10 mg/dL, 5% difusible, 30% ligado a proteínas y 65% ionizado) informa tardíamente sobre el estado nutricional del calcio. En el RN y en el niño, estas proporciones más o menos se mantienen, pero varían las cantidades absolutas, poseyendo el RN a término 30 g de calcio total. Si se parte de esta cantidad, es evidente que, a lo largo de la infancia, niñez y adolescencia, existen unos eficaces mecanismos que aseguran una retención neta diaria que conduciría al 1,1 kg que el organismo posee al final del crecimiento. La correcta mineralización del esqueleto (aportes nutricionales y ejercicio físico) puede estimarse hoy con bastante precisión por medio de absorciometría fotónica o por densitometría ósea basada en radiación gamma o por TC, que puede medir el contenido mineral referido al volumen óseo y quizás también con sonometría ósea. Ello ha permitido el diagnóstico de situaciones de osteopenia con gran ante-

lación a las alteraciones radiológica convencional y bioquímica. La *osteoprotegerina* impide la activación y diferenciación de osteoclastos inhibiendo la osteólisis. Tanto ella como su receptor pueden ser medidos, lo que añade una información precisa al complejo mecanismo de modelado/remodelado óseo.

Fuentes y requerimientos. Una vez establecida la alimentación variada, la *leche* (120 mg/dL) y *productos lácteos* aportan el 55% del calcio ingerido. El otro 45% se obtiene a partir de determinadas verduras (col, brócoli, espinacas, lechuga), legumbres, pan, huevos y pescados, especialmente si se comen con espinas blandas. En los casos de poca o nula ingesta de leche debe recordarse que el queso manchego llega a aportar 850 mg de Ca por cada 100 g. El agua en determinadas áreas llega a contener hasta 100 mg/L. Los *requerimientos de calcio* para el primer año de vida se cifran en 300-600 mg/día; durante la infancia y niñez, en unos 1.000 mg/día, y para la preadolescencia y adolescencia, 1.200-1.400 mg/día. Con las dietas habituales de los países occidentalizados se alcanzan estos requerimientos y no aparece patología, siempre que el organismo esté sano y normorreplecionado de vitamina D. Situación absolutamente distinta es la del pretérmino; la placenta transfiere al feto, a partir de la 34-36 semanas de gestación, 300 mg diarios de calcio. Si el nacimiento se produce antes, la alimentación oral apenas aporta la mitad de esa cantidad, de ahí la enorme frecuencia de *osteopenia neonatal*, con sus implicaciones ulteriores. El calcio ionizado es la forma activa en los procesos biológicos en los que interviene desde la calcificación de sustancia fundamental, excitabilidad neuromuscular, coagulación (véase vitamina K), exo y endocitosis, respuestas hormonales, hipertensión, etc. Su medición en clínica es complicada y a menudo sujeta a error, por ello se prefiere estimarlo a partir del calcio total y de la albúmina sabiendo que, por cada gramo de albúmina, se resta 1 mg de calcio y que, por cada 0,1 de aumento o descenso del pH sanguíneo, el calcio iónico disminuirá o aumentará un 10%, respectivamente. Un problema no resuelto con satisfacción es el de la administración de calcio y de fosfato en las soluciones de la alimentación parenteral total cuando ésta es prolongada. La precipitación en forma de sales insolubles es difícil de evitar, quizás la administración de fosfato en forma de glicerofosfato puede suponer un avance.

Ciclo corporal. La regulación del balance cálcico descansa fundamentalmente en su *absorción intestinal*. Si existe normorrepleción de vitamina D y los requerimientos cálcicos no son aportados por la dieta o no pueden absorberse (síndromes malabsortivos, dietas ricas en fosfatos, fitatos y oxalatos, dietas sin lactosa), se produce una hipocalcemia que estimula la producción de PTH a través del *calcium-sensing receptor* (CaR). La PTH es una proteína con una secuencia conocida de 1.078 aminoácidos y codificada por un gen sito en el cromosoma 3. La porción bioactiva de la misma tiene una acción rápida sobre el hueso, restaurando la calcemia, pero tiene otras acciones paralelas sobre el riñón que son: la de impedir la reabsorción tubular de fosfatos, de tanta importancia en la patogénesis del raquitismo, y la de estimular la 1α -hidroxilasa renal, que convierte la $25(\text{OH})$ vitamina D (25 D) en $1,25(\text{OH})_2\text{ D}$ ($1,25\text{ D}$) que, fijándose en los receptores nucleares específicos VDR del enterocito, promueve la absorción intestinal de calcio, por lo que se producirá la restauración definitiva siempre y cuando los alimentos lo contengan. La *absorción intestinal de calcio* es un fenómeno complejo que asienta sobre el enterocito (en sus tres componentes, borde en cepillo, citosol y membrana basolateral) y que se modifica fundamentalmente por la vitamina D y la concentración de calcio en la luz intestinal. Además existe la absorción pasiva ($\leq 30\%$), no saturable, paracelular y no dependiente de la vitamina D y sensible a la presencia o no de lactosa. La *excreción urinaria de calcio* en condiciones normales ($< 6\text{ mg/kg/día}$) tiene poca importancia en cuanto al balance pero sus variaciones tienen honda repercusión sobre el propio riñón. La reabsorción del Ca^{2+} tiene lugar en un 60% en el túbulo proximal (de forma pasiva y por vía paracelular), un 30% en el asa de Henle (Fig. 12.22.1) y un 10% en el túbulo distal y colector. Precisamente en la superficie basolateral de las células de la porción gruesa ascendente del asa de Henle y del tubo colector existe también el CaR. Este receptor reconoce las situaciones de hipercalcemia e inhibe la reabsorción paracelular de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Cuando existen mutaciones que deterioran la función del CaR aparece una enfermedad clínicamente cono-

cida desde tiempo y que hoy se la denomina *hipercalcemia hipocalciúrica*. Cuando existen mutaciones que hacen aumentar su función aparecen algunos tipos de *hipercalcurias idiopáticas*. Este mecanismo está en concordancia con las acciones reguladoras de la PTH y el $1,25\text{ D}$.

Estados hipocálcicos. En zonas con poca insolación eficaz, donde además se da la circunstancia de dietas peculiares ricas en fitatos o cualquier otra sustancia quelante, o cuando existe un cuadro malabsortivo, aparece *insuficiencia cálcica nutricional* y raquitismo sutil. En la *osteoporosis juvenil* existe un balance negativo de calcio, especialmente llamativo antes de la pubertad. El problema de la osteopenia estriba en ser muy poco llamativa clínicamente pero menoscaba el pico de masa ósea y la talla final del niño. Los *bisfosfonatos* (*alendronato*) son una reciente aportación terapéutica con más experiencia en el adulto. Al trasladar el calcio sérico al hueso pueden producir hipocalcemia, por lo que se administran junto con derivados de la vitamina D. Otro estado hipocalcémico está integrado por el *hipoparatiroidismo*, rara vez postquirúrgico en la infancia y niñez pero menos raro cuando tiene una base genética o autoinmune. El *pseudohipoparatiroidismo*, acompañado de defectos somáticos y resistencia a la PTH externa, es también otra posibilidad a considerar. El *raquitismo vitamina D* dependiente, especialmente el tipo 2 (defecto en el receptor nuclear) plantea dificultades terapéuticas importantes para mantener un balance positivo de calcio. Se debe tener en cuenta la hipocalcemia de la *insuficiencia renal crónica* por una hiperfosfatemia elevada que impide el paso de 25 D a $1,25\text{ D}$ (véase caps. 11.10 y 11.11).

Estados hipercalcémicos. La ingesta excesiva de calcio rara vez provoca patología en la infancia, no así en el adulto (síndrome leche-alcalinos) o en el hipotiroideo. Las *hipercalcemias-hipercalcurias* habituales están más en relación con la hiperdosificación de vitamina D y ello requiere una buena pesquisa anamnésica. La *hipercalcuria idiopática* se beneficia de dietas pobres en calcio. Otro tanto se podría decir para la hipercalcemia hipocalciúrica antes mencionada. Menos frecuentes son las *hipercalcemias por inmovilización*, por *hiperparatiroidismo primario* o como consecuencia de un proceso maligno sistémico que pueda expresar el PTHrP (*PTH related peptide*) similar a la porción aminoterminar de la parathormona y capaz de unirse a los receptores de la PTH en el hueso PTH1R. En el RN debe tenerse en cuenta el *hiperparatiroidismo por fallo en los receptores sensibles al calcio* (CaR) de las células paratiroideas de muy grave evolución por la creciente hipercalcemia y que requiere paratiroidectomía. Tampoco es frecuente la *hipercalcemia por producción excesiva de $1,25\text{ D}$* por el aumento de macrófagos de ciertas enfermedades (sarcoidosis, necrosis de grasa subcutánea). **Tratamiento.** En general la administración de suero salino es la primera medida correctora, y puede ir seguida de la administración de diuréticos de asa y esteroideos. También pueden interesar los quelantes del calcio y los bifosfonatos, si bien estos tienen cada vez más limitaciones, entre otras por la inducción de necrosis maxilar y diversos trastornos oculares.

Magnesio

Es, fundamentalmente, intracelular. El RN a término posee 0,75 g de magnesio, que se convierten en 28 g cuando el período de crecimiento termina ($1\text{ mmol} = 24\text{ mg}$). Tiene una distribución muy similar a la del calcio; una gran proporción del mismo es intraósea, la siguiente parte está en tejidos blandos y sólo un 1% está en líquidos extracelulares. En plasma está ionizado (55%), en forma difusible (25%) y ligado a proteínas (20%) y los niveles normales oscilan entre 1,8-2,3 mg/dL. El magnesio endocelular forma parte de cierto número de enzimas (fosfatasas y kinasas glucolíticas) mientras que el óseo es fácilmente intercambiable.

Fuentes y requerimientos. Los alimentos más ricos en magnesio son las bayas, legumbres y cereales con cascarilla. Las verduras son también ricas en magnesio, así como el plátano. El resto de las frutas y carnes y pescados contienen mucho menos. La leche de madre madura contiene 3,5 mg/dL. Las *necesidades de magnesio* se cifran como mínimo en 6 mg/kg/día, aunque un niño alimentado con fórmulas recibe fácilmente el doble de esa cantidad. Cuando la alimentación es variada, en un país occidentalizado puede superar los 300 mg/día, que cubren las necesidades de 3-4 mg/kg/día que requieren el niño y el adulto.

Cuadro 12.22.3. Causas de hipo e hipermagnesemia

Hipomagnesemias	Uso de diuréticos de asa Malnutrición calórico-proteica Resecciones intestino delgado Síndrome de malabsorción Hipoparatiroidismo Insuficiencia renal. Acidosis tubular Síndrome de Bartter (el llamado tipo V) Hipotiroidismo Dietas ricas en fosfatos y fitatos Malabsorción específica de Mg (autosómica recesiva) Alimentación parenteral sin suplementos de Mg
Hipermagnesemias	Yatrogénicas: anemias, perfusiones, enemas Hipermagnesemia neonatal (madres tratadas con SO_4Mg) Hiperparatiroidismo primario Hipercalcemia hipocalciúrica Hipertiroidismo Enfermedad de Addison

Regulación. Se admite que algunos factores que incrementan la absorción de calcio también lo harán con respecto al magnesio, los grandes suplementos de calcio no disminuyen la absorción del magnesio, que tiene lugar en el yeyuno distal e ileon. El magnesio iónico es filtrado por el glomérulo y, a diferencia del calcio, se reabsorbe en el túbulo proximal en una proporción del 30%, mientras que el resto es básicamente reabsorbido en el tramo grueso del asa ascendente por el mecanismo descrito con ocasión del calcio (Fig. 12.22.1), y que se refiere a la absorción paracelular del calcio y del magnesio regulado por el CaR. La magnesemia (menos del 1% del magnesio total) indica mal la depleción del magnesio, por lo que se obtiene una imagen más fidedigna utilizando el balance metabólico de magnesio; de acuerdo con la amplia experiencia obtenida, la retención neta en un lactante es de 7 mg/kg/día equivale a un 70% de lo ingerido.

Hipomagnesemia. Las causas más frecuentes se enumeran en el Cuadro 12.22.3. La repercusión clínica consiste en la *hiperexcitabilidad neuromuscular*: temblores, convulsiones o, incluso, síndrome tetánico clásico. Recuérdese que la cifra inferior a 0,6 mg/dL impide la liberación de PTH con hipocalcemia subsiguiente. La hipomagnesemia del RN generalmente es asintomática y se normaliza conforme aumenta la ingesta de leche. Acerca de las *hipomagnesemias de origen renal*, véase el capítulo 20.6 (tubulopatías). La terapéutica en casos agudos (30 mg/kg de Mg SO_4) debe aplicarse con cautela. La vía oral (gluconato o sulfato) para administraciones sostenidas, tiene el inconveniente de la diarrea osmótica por lo que debe fraccionarse al máximo.

Hipermagnesemia. No se conocen casos en el que grandes cantidades orales de magnesio hayan producido intoxicación en niños normales. Sin embargo, es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica y en los que se utilizaban laxantes o enemas con Mg. Otra posibilidad es el RN de madre gestósica, que haya sido tratada con sulfato de magnesio. El *cuadro clínico* es grave y comienza con vómitos e hipotensión seguido de bradicardia, con alargamiento de los espacios PR, QRS y QT, vasodilatación cutánea, hiporreflexia, alteraciones de la mineralización en las metafisis óseas (en el pretérmino) y confusión. Cuando la magnesemia es superior a 5 mg/dL aparece el riesgo de coma. El *tratamiento* es muy eficaz con la administración endovenosa de 100 mg/kg de gluconato cálcico.

Fósforo

En el organismo existe en forma de fosfatos orgánicos (ATP, creatinfosfato, glucosafosfatos, fosfolípidos), de gran importancia metabólica y energética y como fosfatos inorgánicos (Pi). El fosfato inorgánico (por acuerdo 1 mmol = 31 mg de P) forma parte del esqueleto, es básico para la normal cristalización de hidroxiapatita y constituye un eficaz mecanismo para la excreción renal de hidrogeniones. Hay un enriquecimiento progresivo de fosfato en el organismo (17 g en el RN hasta 700 g en el adulto joven). La fosfatemia normal (1% del total) varía con la

edad (8 mg/dL en el pretérmino hasta 3 mg/dL en la adolescencia) y, si el pH sanguíneo es normal, el 80% del Pi se encuentra en forma de anión divalente (HPO_4^{2-}). Las otras fracciones ultrafiltrables carecen de interés clínico, y los fosfatos orgánicos del plasma están unidos a proteínas y fosfolípidos. Aumentos bruscos de la fosfatemia pueden dar lugar a hipocalcemia, por depósito óseo de P y Ca.

Fuentes y requerimientos. La carencia aislada de fósforo es prácticamente imposible, debido a que éste se encuentra en todos los alimentos: leche de vaca (100 mg/dL), queso (450 mg/100 g), carnes y pescados (130 mg/100 g). Los cereales son también una fuente importante así como las legumbres y huevos. Las *cantidades mínimas* diarias recomendadas son de 30 mg/kg/día, pero un lactante con fórmula de inicio ingiere el doble y más sin que exista ningún problema, ya que el exceso será eliminado por el riñón. La relación Ca/Pi de los alimentos no es constante, ya que la aposición de Pi a los nuevos tejidos es también variable y distinta de la proporción de 2 a 1 que existe en el hueso. En general, y para una óptima utilización y ulterior depósito mineral, debe incrementarse la relación Ca/Pi (de 1,4 a 2), siempre que se aumente el aporte de calcio. Un niño mayor o un adulto fácilmente ingiere en nuestro medio 1.500 mg/día.

Ciclo corporal. Los mecanismos de *absorción intestinal* de fosfatos son menos conocidos que, en el caso del calcio, pero no obstante, la acción del 1,25 D parece cuestionable. Queda disminuida por la administración de quelantes de fosfatos como es el hidróxido de aluminio. Tras la experiencia de los balances metabólicos se sabe que la absorción intestinal es muy eficaz, 92%, y que las pérdidas totales son mayoritariamente a través del riñón. *Excreción renal.* El fosfato plasmático es filtrado por el glomérulo en su totalidad y ulteriormente será reabsorbido en un 70% a lo largo del túbulo proximal y, en menor proporción (20%), distalmente. El fosfato puede ser excretado en el túbulo distal. La reabsorción puede estimarse en clínica mediante la determinación del Tm o la más sencilla del TRP con una única muestra de sangre y otra de orina y midiendo en ellas el fosfato (mg/dL) y creatinina (mg/dL). El escalón básico en la homeostasis del fosfato es el transporte en el túbulo proximal, se lleva a cabo desde la luz al interior de la célula epitelial mediante el co-transportador Na- PO_4 , NPT2a. Una ingestión baja de fosfato supone una migración y anclaje del NPT2a en la membrana e internalización del mismo. Por el contrario, en los estados de hipersecreción de PTH, se produce rápidamente la endocitosis del NPT2a y transporte hacia los lisosomas donde es destruido conduciendo a una hiperfosfatemia y hipofosfatemia. La otra sustancia que promueve la reabsorción tubular es la vitamina D o sus metabolitos, recuérdese cómo la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo conducen a una mayor síntesis del 1,25 D. Este hecho, conocido desde antiguo, ha sido el que ha justificado su empleo terapéutico a dosis altas en la hipofosfatemia familiar ligada al X y en otras formas “resistentes” de raquitismo. La regulación renal se ve afectada también por la expansión del líquido extracelular, la administración de diuréticos, hiperglucemia y acidosis, que traen consigo la aparición de hiperfosfatemia.

Hiperfosfatemia. La causa más frecuente es la *insuficiencia renal crónica* (véase cap. 20.8). En el RN y lactante joven incluso pequeñas reducciones de filtrado glomerular, añadidas del elevado contenido de fosfato en leche, producen elevaciones de la fosfatemia. Hoy se duda acerca del *hipoparatiroidismo transitorio neonatal*. Lo cierto es que la hiperfosfatemia predispone al depósito óseo de las sales fosfocálcicas, lo cual es particularmente útil en el pretérmino, pero traía consigo la predisposición a la tetania, generalmente latente, que es preciso tratar con la administración de suplementos de calcio, bien orales o endovenosos. Mucho más raro resultan las hiperfosfatemias por hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo o por lisis masiva celular. *Tratamiento.* En ausencia de insuficiencia renal no suele ser necesario debido a la capacidad excretora del riñón o bien se basa en una hipotética disminución del aporte oral de fosfatos.

Hipofosfatemia. La causa más frecuente y más grave es la *alimentación parenteral total* prolongada y sin aporte de suplementos de fosfato.

En el *pretérmino alimentado con leche de madre* (Pi, 14 mg/dL) se viene detectando con frecuencia creciente una depleción corporal de Pi y osteopenia como consecuencia del escaso contenido en fosfato inorgánico en la misma. Por consiguiente, si no existen suplementos que totalicen 200 mg/día, no se consiguen fosfatemias mínimas de 4,7 mg/dL que, además, son las que evitan pérdidas urinarias de calcio. Dentro de la *etiología nutricional* se incluyen también las secundarias a malnutrición, síndrome malabsortivo, ayuno y tratamiento prolongado con antiácidos (hidróxido de aluminio) o alimentación parenteral sin suplementos de fosfato. Especialmente al realimentar (o terapia insulínica en el coma cetoacidótico) por el ingreso de glucosa y fosfato en la célula deplecionada de ambos. Otro grupo de causas son *metabólicas*, como es el caso de las acidosis intensas, o durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En tercer lugar pueden deberse a pérdidas renales de fosfato: hiperparatiroidismos primarios o secundarios como en el raquitismo carencial o defectos del túbulo contorneado proximal, como en el raquitismo hipofosfatémico.

Mención especial merece el *síndrome de Fanconi* con su disfunción tubular múltiple dando, además de la pérdida de fosfatos, la de potasio, glucosa y aminoácidos y bicarbonatos que configuran un grave cuadro clínico con raquitismo florido. El *raquitismo hipofosfatémico* ligado al cromosoma X, en realidad AD, ya que también afecta a mujeres y el asociado a hipercalcemia y litiasis, son entidades muy similares, pero con bases patogénicas diferentes (fallo funcional de los genes PHEX, del FGE-23 o del de Na-PO₄ *cotransporter*) y que hoy día se benefician de tratamientos eficaces. Se debe tener en cuenta que, cuando hay hipofosfatemia por debajo de 2,5 mg/dL, pero sobre todo si baja a 1 mg/dL, disminuye considerablemente el ATP y 2,3 difosfoglicerato de los eritrocitos, con lo cual la cesión del oxígeno a los tejidos disminuye notablemente, produciendo hipoxia cerebral importante. Ello trae consigo irritabilidad, confusión, parestias, convulsiones y coma. Aparece, además, una lógica disfunción tubular renal, en la que la excreción de H⁺, estimada por la acidez titulable, disminuye considerablemente. La hepatopatía y miocardiopatía contribuyen al agravamiento del cuadro. El diagnóstico preciso y la administración de fosfato oral o EV suponen una mejoría rápida de esta situación que puede ser gravísima y con secuelas permanentes. Debe recordarse que la administración oral de fosfato debe repetirse cada 4 horas si se quieren mantener cifras de fosfatemia sin valles (véase cap. 11.11).

Cloro

Se deberá hablar de cloruro (Cl⁻), que es la forma biológica (1 mmol = 1 mEq = 35,5 mg). Es el anión más abundante en los líquidos extracelulares con cifras plasmáticas de 95-105 mmol/L, con presencia intracelular escasa (12%).

Fuentes y requerimientos. La fuente habitual es el cloruro sódico y, por lo tanto, son las mismas que las descritas para el sodio. Las necesidades se estiman en 1-2 mmol/día, pero en realidad, con la sal añadida a los alimentos, se llegan a tomar 5 g/día, lo cual da idea de la excelente capacidad renal de regulación; la leche de madre contiene 11 mmol/L y las fórmulas 11-15 mmol/L. El ciclo corporal del cloro es muy similar al del sodio, pero distinto en el sentido de que pueden existir pérdidas extrarrenales y renales de cloro independientes del sodio.

Regulación. El riñón es el principal órgano regulador del balance del cloro ya que puede reabsorber el 100% del filtrado. En el túbulo proximal (reabsorción del 70% del filtrado) está aparejado con el sodio. En la porción ancha (Fig. 12.22.1) del asa ascendente de Henle utiliza fundamentalmente el *cotransportador (simporter)* Na⁺ K⁺ 2Cl⁻ descrito al hablar del potasio y del Na, y cómo pasa a la sangre gracias al canal basolateral del Cl⁻. En el túbulo distal y colector el escaso Cl⁻ que allí llega juega un papel importante ya que es el único anión para intercambiarse con el Na⁺ o con hidrogeniones. En el déficit de cloro el filtrado glomerular es menor y en el túbulo proximal se reabsorbe más bicarbonato, ya que el escaso cloro actuará de anión para con el sodio. En el asa ascendente cuanto menos cloruro exista menos sodio (y K) se reabsorbe por el hecho del *cotransportador* y ello supone un exceso de sodio que llega al túbulo distal que será intercambiado por K e hidrogeniones, lo que explica la alcalosis metabólica que acompaña al déficit de cloro. La *enfermedad de*

Dent (OMIM 300009), pérdida de fosfatos o hipercalcemia ligada al X, se produce por un fallo en uno de los canales del cloro.

Anión gap plasmático y urinario. En plasma y en un niño normal el anión gap es de 12 mmol = Na + K - (Cl + HCO₃). El gap o déficit de aniones lo conforman los fosfatos, sulfatos, proteínas y ácidos orgánicos. Un aumento del mismo permite anticipar una cetoacidosis diabética, una elevación de SO₄ o fosfatos en la insuficiencia renal o elevación de lactato o de otros ácidos orgánicos o intoxicaciones por ácido salicílico por metanol o por polietilenglicol. La medición del anión gap urinario (Na + K < Cl⁻) debe realizarse ante una situación de acidosis y, si es negativo, indica unas concentraciones urinarias de amonio altas por lo que la acidosis sería como consecuencia de pérdidas de bicarbonato extrarrenales (diarrea) y si es positivo (Na + K > Cl), la concentración urinaria de amonio es baja y, por lo tanto, compatible con una acidosis tubular renal distal. El cloro interviene en la regulación intracelular de la concentración de hidrogeniones ya que, cuando el pH intracelular aumenta, hay un intercambio de bicarbonato con el cloro extracelular, mientras que la salida del Cl⁻ de la célula es debido al elevado gradiente de K intracelular, que dispone de un *cotransportador* para el K y el Cl.

Hipocloremia. Se da cuando existen vómitos muy prolongados o en las aspiraciones gástricas no controladas o en algunos casos de FQ. Más raros son los casos de la diarrea pierde cloro o el accidente que se produjo cuando a las fórmulas de inicio se les redujo el cloro, lo que ocasionó un cuadro de hipocloremia y clorurias indetectables, alcalosis metabólica, hipopotasemia, además de un grave cuadro clínico con anorexia, letargia y detención del crecimiento. *Tratamiento.* Consiste en la administración de cloruro sódico, y también de cloruro potásico si existe déficit de potasio. Debe recordarse que el déficit de K puede, por sí mismo, provocar pérdidas urinarias de cloro.

Hipercloremia. Es cada vez más rara una vez que las soluciones de aminoácidos en forma de clorhidrato han sido sustituidas por acetato o que el seguimiento de los iones plasmáticos se ha generalizado tras la rehidratación con suero salino. En la acidosis renal túbulo distal existe hipercloremia y también cuando hay una reabsorción aumentada de Na y/o K por excesivo aporte exógeno. En los casos de deshidratación por restricción exclusiva de agua también puede aparecer hipercloremia.

MICROMINERALES O ELEMENTOS TRAZA

El conocimiento sobre los elementos traza se ha incrementado de tal forma que requiere una síntesis crítica de la situación actual, para identificar las áreas de interés real. Hasta la fecha han sido descritas deficiencias humanas de hierro (véase cap 18.2), cinc, cobre, yodo, selenio, molibdeno, manganeso y flúor, pero también está aceptado el carácter esencial del cromo, cobalto, estaño, estroncio, vanadio, silicio y níquel. Tal vez también sean esenciales el aluminio, arsénico, boro, bromo e incluso el plomo. En general los déficit de elementos traza se han descrito en niños mayores y adultos y casi siempre han supuesto afectación del SNC. Las consecuencias de déficit medianos están por determinar clínicamente. Una serie de factores influyen sobre el *estado nutricional de microminerales*. Entre ellos se pueden citar: las reservas tisulares, la velocidad de crecimiento, componentes genéticos, características propias de la composición de la dieta, tanto físicas, como químicas, interacciones en el interior del tubo digestivo o patología del mismo y de la membrana del enterocito, interacciones con biomoléculas, fármacos o microorganismos. De nuevo el criterio de balance es importante a la hora de valorar la patología dependiente de microminerales, pues puede permitir diferenciar déficit primarios y secundarios. Es preciso resaltar que la excesiva ingesta de algunos microminerales esenciales puede resultar perjudicial, como en el caso del cadmio, del plomo, del mercurio y del aluminio.

Ciclos biológicos y metabólicos. No se sabe si todos estos microminerales están sometidos a control homeostático como es el caso del Cu y las técnicas de balance no pueden aplicarse con la precisión que poseen

Cuadro 12.22.4. Requerimientos de algunos oligoelementos y contenido medio de la leche

	SUL* µg/kg/día	Leche materna (µg/L)	Fórmula láctea (µg/L)	Ingesta recomendada (µg/día)
Cinc	420	140-4.000	3.700-12.000	5.000
Cobre	160	90-639	500-2.000	400-600
Manganeso	200	1,9-27,5	70-530	300-600
Molibdeno		0,1-1,7	30-70	15-30
Cromo	150	40-80	10-20	10-40
Flúor		5-50	30-100	10
Selenio	5	8-50	5-10	100-500
Yodo	15	30-50	40-100	150

*SUL: Safe Upper Levels.

en los macrominerales; por ello y ante esta imprecisión, surge el término biodisponibilidad, que se refiere a la mayor o menor facilidad con la que un elemento traza es absorbido y utilizado. Las técnicas con isótopos estables y espectrometría de masas de bajo peso molecular ayudarán a progresar en este campo. Por ello no queda más remedio que asegurar una ingesta adecuada (Cuadro 12.22.4), aunque en muchos casos no se conozcan las consecuencias de ingestiones escasas o excesivas. En los períodos de máximo crecimiento, la reducción de la ingesta ciertamente puede ocasionar carencia, con diversas consecuencias. El papel que juega la metalotioneína, como proteína ligadora de diversos elementos traza en su función como antitóxica o de almacenamiento tisular, probablemente y en el pretérmino tenga un gran interés hasta la diversificación alimentaria. Los elementos del sistema periódico en general no se destruyen, por lo que al gran depósito terrestre (tierra y agua), a través de las plantas como primer intermediario y animales que ingieren éstas, acceden al hombre quien a su vez termina devolviéndolo al depósito terrestre mencionado (Fig. 12.22.2). El papel que juega la atmósfera empieza a ser conocido por el efecto de determinadas intoxicaciones.

Cinc

De los oligoelementos es, después del hierro, el más abundante en el organismo. El RN posee 60 mg de cinc y el adulto joven, 1.600 mg. Las *necesidades diarias* en el primer año de vida se estiman en 3-5 mg/día y, en edades posteriores, en 10 mg/día. Sin embargo, en el pretérmino estas necesidades están incrementadas en razón de las mayores pérdidas (Zn fecal endógeno, orina y sudor). La leche de madre contiene 1 mg/L, por lo que, una vez estabilizada la lactancia en 750 mL/día, en realidad aporta 0,75 mg/día sin que se hayan descrito déficit. En RN a término alimentados con fórmulas se comprueba que la ingesta de 350 µg/kg/día y una retención neta de 180 µg/kg/día permite un crecimiento normal; la introducción del *beikost* amplía la ingesta de cinc. El Zn con mejor biodisponibilidad procede de las carnes, hígado, huevos y algunos mariscos y la leche de vaca (3,5 mg/L), seguido de los cereales.

El Zn es un *componente esencial de numerosas enzimas*, como la anhidrasa carbónica eritrocitaria, que regula el intercambio de CO₂, las carboxipeptidasas intestinales, básicas para la hidrólisis de las proteínas, deshidrogenasas, fosfatasa alcalina, ADN polimerasa, transcriptasa inversa, de ahí su importancia en el crecimiento celular y reparación del ADN. Se encuentra, entre otros órganos, en el hígado, músculo, hueso, eritrocitos y leucocitos.

La *medición* de su concentración en el pelo inicialmente se utilizó para conocer la situación de repleción, pero no ha resultado fidedigna y, por el momento, se carece de índices sensibles y precisos. Sin embargo, los niveles plasmáticos de Zn son útiles para detectar los déficit importantes de este micronutriente.

Carencia de cinc. Se caracteriza por *retraso en el crecimiento* cualquiera que sea la edad, tanto en el período prenatal como posteriormente. Sin embargo, no se ha demostrado relación cierta entre el aporte suplementario de cinc y la aceleración del crecimiento. También se han des-

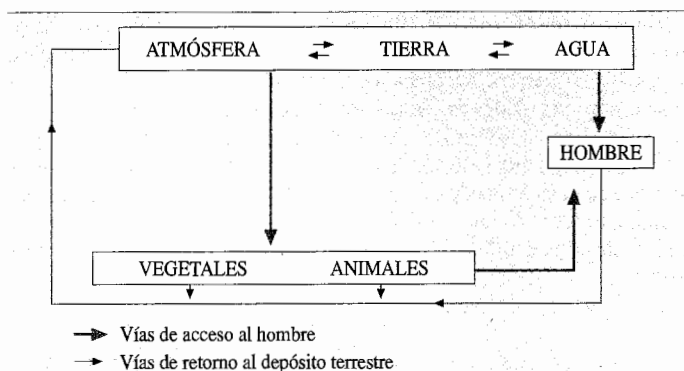


Figura 12.22.2. Ciclo geobiológico de elementos traza en el que figura la estabilidad del depósito terrestre.

crito pequeños déficit sin repercusión general. Uno de los primeros síndromes descritos asociaba al hipocrecimiento, infecciones frecuentes (reducción de B y T linfocitos) hepatoesplenomegalia, hipogonadismo, lesiones cutáneas, bradipsiquia y anemia ferropénica. Si el déficit es muy intenso aparece diarrea crónica y dermatitis acra como en el típico síndrome de acrodermatitis enteropática. Son orientativas para el diagnóstico cifras plasmáticas inferiores a 50 µg/dL. Déficit de cinc se han descrito en la malnutrición, en diarreas prolongadas, en la trisomía 21, en determinadas zonas de Egipto e Irán a consecuencia del consumo elevado de fitatos que interfieren su absorción; y en casos de alimentación parenteral prolongada sin suplementos y, recientemente, en casos en los que la leche de madre (normonutrida) carecía de cinc.

Acrodermatitis enteropática. Es una enfermedad AR que aparece tras el destete, y que se caracteriza por dermatitis acrorificial, alopecia, infecciones oftálmicas y diarrea crónica. La causa es un trastorno en la absorción intestinal del cinc. En adultos las carencias subclínicas se asocian con mayor grado de osteoporosis, lo que debe ser tenido en cuenta en las etapas pediátricas. El tratamiento oral con sulfato de cinc (5 mg/kg/día) hace revertir toda la sintomatología. El tratamiento con sales de cinc deberá reservarse para aquellos casos en que la deficiencia esté bien probada pues, a los posibles trastornos gastrointestinales que siguen a su administración a dosis altas, hay que añadir la deficiencia en cobre o la interferencia en la absorción de otros minerales.

Cobre

El RN posee 14 mg de cobre y, al final del crecimiento, esta cantidad se ha incrementado hasta 100 mg. En el RN el 50-70% del cobre está en el hígado, que actúa como reserva durante los 3-6 primeros meses de vida. En el neonato, la concentración de cobre en sangre es muy baja: 20-70 µg/dL (80-160 µg/dL en otras edades), debido a niveles bajos de ceruloplasmina, que empieza a sintetizarse hacia la 44-46 semana post-concepcional, por ello el pretérmino tarda más en normalizar la cupremia. Ésta, además, no se modifica por la ingestión de suplementos de cobre en estas edades. El cobre es básico para la producción de eritrocitos y hemoglobina y para la absorción de hierro. Además, es necesario para el funcionamiento de determinadas enzimas en las reacciones de óxido-reducción: tirosinasa, catalasa, citocromo C oxidasa, MAO, dopamina β-hidroxilasa y superóxido dismutasa (SOD) cuya valoración se utiliza y se prefiere para conocer el *status* corporal del Cu. Asimismo alcanza altas concentraciones en el hígado y SNC (cerebrocupreína).

Ciclo corporal. La absorción está en relación inversa con la cantidad de cobre en los alimentos, y se ve disminuida también por la presencia de hierro en los alimentos o en las fórmulas. El cobre es transportado por la *ceruloplasmina* (niveles plasmáticos, 20-40 mg/dL), que es una α-2 globulina que contiene cantidades que oscilan hasta 6-8 átomos de cobre (1,0-2,5 µg/mg de proteína), que puede ceder a sistemas enzimáticos o tomar del hígado o de las sulfoproteínas con las que se absorbe. La excreción es por vía biliar y mucosa intestinal.

Necesidades de cobre. Una vez pasados los 6 primeros meses de vida, se sitúan en 1,5-2,0 mg/día (equivalentes a 100 µg/100 kcal, el

mínimo sería de 60 µg/kcal). Ello no plantea mayores problemas dada su abundancia en alimentos tales como hígado, carnes, pescados, cereales, bayas, legumbres, etc. La creciente utilización de tuberías de cobre para el agua corriente es una fuente adicional que será tanto mayor cuanto más ácida sea el agua (1-3 mg/dL). Sin embargo, la leche de vaca contiene 20 µg/dL (la mitad que la leche de mujer), por lo que la no correcta introducción de *beikost* puede ocasionar déficit en el 2º semestre. En el pretérmino, por ser menores los depósitos hepáticos, y por la mayor tardanza en la síntesis de ceruloplasmina, es conveniente que las fórmulas lácteas permitan un aporte de 100-200 µg/kg/día. El niño mayor y el adulto ingieren 7-10 mg/día de cobre.

Situaciones fisiopatológicas. Con la alimentación habitual en el mundo desarrollado la aparición de anemia o neutropenia por carencia de cobre no se ha podido demostrar, no así en países en vías de desarrollo. La *alimentación parenteral total* prolongada, sin suplemento de cobre, puede dar lugar a una carencia, al igual que la enteropatía pierde albúmina y los improbables casos de *malnutrición extrema*. Las consecuencias clínicas son una malnutrición muy intensa, malabsorción y bajo peso neonatal acompañado por lo general de una anemia microcítica rebelde al tratamiento con Fe, neutropenia, osteopenia y signos raquíticos con fracturas en casos extremos. La cupremia inferior a 65 µg/dL orientaría hacia la deficiencia. Además debe descartarse una osteopenia real por déficit de Ca y de PO₄. La deficiencia nutricional de cobre se corrige fácilmente con sulfato de cobre al 1% de tal forma que se consigan aportes de 500 µg por vía oral. Conviene insistir en las interacciones que algunos elementos, como el cinc, molibdeno, vitamina C, ejercen sobre los niveles de Cu. Recuérdese que la administración EV resulta hepatotóxica y como la no utilización de recipientes de cobre para almacenar, calentar y administrar la leche, ha reducido la frecuencia de cirrosis en algunos países (India), en los que puede existir una predisposición genética.

Enfermedad de Menkes. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X (gen MNK de 150 Kb situado en q13,3). Las manifestaciones principales consisten en una tricodistrofia, encefalopatía progresiva, despigmentación, deformidades óseas, fenómenos trombóticos, lesiones vasculares y disfunción autonómica, relacionada fundamentalmente con el control de la temperatura. **Clínica.** Comienza en el período neonatal con hipotermia, hipotonía y tendencia a infecciones graves. El pelo de estos niños (varones) es inicialmente normal, pero pronto se hace escaso, débil y quebradizo. Microscópicamente (100x) aparece el tallo del cabello como retorcido (*kinky hair*). Además, existe dermatitis seborreica, retraso del desarrollo y convulsiones mioclónicas. La muerte se produce en el primero o segundo año de vida. **Patogenia.** Descansa en un fallo de transferencia del enterocito lo que ocasiona una disminución del cobre corporal y una disminución de la función de las enzimas dependientes del Cu. **Diagnóstico.** Existen cifras bajas de cupremia, de ceruloplasmina y de enzimas Cu dependientes especialmente la SOD más fácilmente cualificable. La radiología ósea muestra ensanchamientos metafisarios cuyos extremos son fácilmente fracturables. **Terapéutica.** La administración de cobre-histidina con dosis iniciales de 50 µg/kg/día de cobre elemento, mejora los niveles de Cu, ceruloplasmina y el síndrome neurológico.

Enfermedad de Wilson. La enfermedad de Wilson (clásica "degeneración hepatolenticular") es un trastorno AR cuyo gen deficitario ATPase 7BOWD estaría localizado en el cromosoma 13. La deficiente eliminación del Cu desde los lisosomas hepáticos a la bilis, supone su acumulación inicial en hígado y ulteriormente en cerebro, riñones y córnea. Coincide con un *deficit importante de ceruloplasmina*. Quizá puede tener también importancia en la patogenia un exceso de actividad de la metalotioneína, una proteína hepática con gran afinidad para el cobre. **Cuadro clínico.** El típico no se suele detectar antes de los 4 años y lo hace con un síndrome neurológico, temblores intencionales, disartria y distonía. Paralelamente, y a veces de forma aislada (formas de presentación hepática), aparecen hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia. La aparición de edemas y ascitis puede ocurrir de modo brusco. La cirrosis quedará establecida, si no se inicia el tratamiento de forma precoz. Se suele visualizar el *anillo de Kayser-Fleisher* en la córnea. Secundariamente se

presenta un moderado *síndrome de Fanconi* (hiperfosfatúria, glucosuria, aminoaciduria y acidosis tubular) que cede al tratar la enfermedad y desaparece el cobre de las células del túbulo contorneado proximal. **Diagnóstico.** Disminución de la cupremia por debajo de los 70 µg/dL y de la ceruloplasmina plasmática, hasta cifras de 5 mg/dL. La biopsia hepática arroja contenidos de cobre superiores a 250 µg/g de hígado seco. La enfermedad es mortal si no se establece el tratamiento y los resultados son tanto mejores cuanto más precoz sea éste, especialmente si se instaura en pacientes todavía asintomáticos.

Tratamiento. Descansa en tres puntos: 1) administración de D-penicilamina, que forma un complejo soluble de cobre, que permite su eliminación por la orina; deberá mantenerse toda la vida con dosis alrededor de 1 g/día, a pesar de que la eliminación urinaria de cobre alcance niveles normales (500-800 µg/dL) o se produzca la desaparición del anillo corneal y de la restante sintomatología. Es necesario asociar vitaminas B₁₂ para compensar el efecto antimetabólico de este fármaco. La administración de trietilentetramina (TETA) en casos de intolerancia a la d-penicilamina puede ser un buen recurso. 2) restringir en la dieta la ingesta de cobre (hígado, mariscos, chocolate), de capital importancia cuando no se puede administrar la D-penicilina; 3) soporte psicológico, ayuda escolar y rehabilitación para las dificultades motrices. La *intoxicación por ingestión excesiva de cobre* es muy improbable, ya que es difícil superar los 5 mg/día, que, por otra parte, sería bien tolerada.

Flúor

Su interés radica en que aumenta la resistencia del diente a las caries (véase cap. 15.7) y puede ser un factor de prevención de la *osteoporosis* en edades avanzadas. El flúor (fluoruro) normalmente se ingiere con el agua potable que contiene 0-10 partes por millón (1 ppm = 1 mg/litro) y con el pescado que posee 0,5-1 mg/100 g. Una vez absorbido tiende a depositarse en tejidos duros. El fluoruro interacciona con el esmalte dentario (sustituye al 10% de hidroxilos de los cristales de hidroxiapatita), haciéndolo menos soluble a los ácidos y remineralizándolo, con lo cual se hace más resistente a la caries, sobre todo en los dientes definitivos. Existe amplia experiencia de que la acción protectora se consigue con índices de fluorización del agua de 1 mg/L. Hoy se conoce la mayor importancia de la acción tópica post eruptiva.

Ciclo corporal. El fluoruro se absorbe en el estómago y en proporción directa al grado de acidez y de ayuno. Se fija en los tejidos duros y se elimina, fundamentalmente, por la orina y en proporción con el GFR (en pacientes con fluorosis la aparición de una insuficiencia renal agrava aquella). El intestino también es capaz de excretar F especialmente cuando las tasas plasmáticas son altas. Los niveles plasmáticos indican la ingesta actual y los urinarios indican también la pasada, ya que el riñón continúa eliminando el exceso de F hasta su normalización.

Situaciones fisiopatológicas. A partir de concentraciones superiores a 3 mg/L en el agua potable comienza la *fluorosis*, que se produce ya en la infancia si las concentraciones son superiores a 7 mg/L. Esta circunstancia se da en algunos territorios de Asia y África y en algunos núcleos pequeños de Europa. Consiste en la aparición en los dientes de unas manchas blanquecinas opacas como de yeso, que luego se convertirán en amarillas o pardas que deprimen y alteran el esmalte. Las lesiones esqueléticas, sobre todo de los huesos largos y con predominio del genu varum se da especialmente en período de crecimiento y son particularmente deformantes si coinciden con una ingesta pobre de calcio. La adición de flúor al agua potable hasta conseguir 1 mg/L no ha sido aceptada universalmente y existen procedimientos alternativos de administrar flúor con la sal de mesa, harinas u otros alimentos. Las fórmulas habituales aportan entre seis y 100 µg/día, cantidad que puede multiplicarse por 3, si se reconstituyen con aguas fluoradas. La leche de madre aporta normalmente 100 µg/día. Sin embargo, estos lactantes luego no tienen significativamente más caries, lo cual hace pensar que no son necesarios los suplementos antes de los 6 meses.

Yodo

El yodo en el tiroides se incorpora a la tirosina, para finalmente formar parte de las hormonas tiroideas activas (T₃ y T₄) que se unen a los

receptores nucleares y de las mitocondrias. Esto resulta básico para un adecuado crecimiento y función de sistemas (peroxidasas de neutrófilos) y de órganos, especialmente el cerebro. Hacia la 12 semana de gestación y si existe un déficit de yodo, bien sea primario o por defecto enzimático de la hormonogénesis o por agenesia tiroidea, el cerebro sufrirá una alteración en su maduración con consecuencias permanentes en el neurodesarrollo. Ello obliga a considerar la dieta de la embarazada una vez más (175 µg/día). Por la importancia de esta circunstancia que se agrava con la carencia postnatal y por las grandes masas de población con riesgo de déficit de yodo en zonas montañosas se considera hoy este nutriente de forma especial. La col, col rizada y otras *brassicae* impiden la yodación de la tiroxina y pueden ser bociógenas al igual que puede serlo la harina de soja (véase cap. 14.3).

Requerimientos. Se estiman en 150 µg/día pero para el adulto los límites son flexibles ya que, hasta que no se sobrepasan las cifras de 1.000 µg/día, no hay riesgo de bocio o de tirotoxicosis por exceso de yodo. El yodo presente en los alimentos y en el agua está en forma de yoduro y, en menor proporción, como orgánico. De nuevo en el RN y pretérmino sometidos a alimentación parenteral total prolongada, debe garantizarse la administración de 10 µg/kg para evitar la aparición de bocio. La leche de madre, aun con grandes variaciones en su contenido (30-50 µg/L), previene el desarrollo del bocio en el lactante. El uso de sal yodada en regiones del interior es recomendable. El aporte de las fórmulas de inicio (40-100 µg/L) puede cumplir también perfectamente este cometido.

Estado nutricional. La valoración de la yoduria constituye el mejor indicador del estatus nutricional del yodo: cifras por debajo de 50 µg/g de creatinina o (50 µg/día) son considerados como carenciales. Con el criterio de cifras inferiores a 100 µg/L, el déficit de yodo es mucho más frecuente de lo esperable en niños menores de 2 años en Europa. Sobre patología, véanse los capítulos 14.4, 14.5 y 14.6.

Otros

Cromo. Está documentado su papel como cofactor para la insulina, que facilita su unión a los receptores en la superficie celular. Se ha demostrado en el adulto una relación directa entre el estatus nutricional de cromo y la utilización de glucosa, y cómo los suplementos del mismo mejoran las curvas de tolerancia a la glucosa. El cromo bivalente está ampliamente distribuido en los *alimentos* (especialmente en levaduras, carnes y cereales) que aportan los 50-200 µg/día recomendados para el niño mayor y el adulto siendo su déficit raro en edades más allá de la lactancia. El RN a término recibe 0,5 µg/kg/día, lo cual probablemente satisface las necesidades valoradas por los niveles plasmáticos (cromo en plasma 40 µg/L). La mejoría en la metodología para la medición del cromo ha permitido revisar las dosis y *requerimientos* previos, así como los niveles en líquidos orgánicos, obteniéndose cifras normales menores. Son dudosas las disminuciones de cromo halladas en la malnutrición e incluso en la alimentación parenteral, si no son extremadamente prolongadas.

Molibdeno. La molibdopterina es un cofactor y componente importante de la xantinaoxidasa, básica para la formación de ácido úrico y movilización del hierro de la ferritina, de la sulfito oxidasa y aldehído dehidrogenasa, gracias a los estados de valencia variables del Mo (II-6). Su función biológica se estima importante en la regulación del metabolismo del azufre. No han sido descritas carencias de Mo en patología humana, aunque sí en el ganado. La concentración en leche de madre es de 2 ng/mL. Los *alimentos* que en mayor proporción contribuyen a la ingesta de Mo son leche de vaca, cereales, legumbres y el agua (1-2 µg/L). Una dieta normal de un país occidentalizado aporta en un adulto unos 100 µg/día, cantidad suficiente para que no existan carencias. **Patología.** Se ha descrito un síndrome carencial secundario a un déficit de molibdopterina y que produce un cuadro clínico similar al de la carencia exógena por alimentación parenteral total prolongada. A la inversa, existe un síndrome de intoxicación por molibdeno, en ciertas regiones de la India y Armenia donde la dieta aporta 15 mg/día, que consiste en artritis y genu valgum, que recuerda la artropatía gotosa.

Manganeso. El organismo adulto posee cantidades pequeñas de Mn en el hígado, páncreas y riñón. En el hueso forma parte de la estructura y en los animales se ha visto que es esencial para la síntesis normal de glicosaminoglicanos del cartilago. El Mn es componente de las enzimas mitocondriales piruvato carboxilasa y la superóxido dismutasa. También forma parte de la estructura de enzimas encargadas de realizar glucosilaciones. **Fuentes y requerimientos.** El Mn es muy abundante en las plantas y vegetales (cereales, legumbres, bayas, verduras y frutas) mientras que las carnes y leche contienen cantidades menores así como el agua. Por todo ello, es prácticamente imposible un déficit nutricional de manganeso. A partir de los 6 meses se ingiere entre 1,1-1,6 mg/día. Durante los primeros meses de vida y por el bajo contenido en Mn de la leche materna, el niño está en balance negativo neutralizado por las reservas corporales. **Deficiencia de manganeso.** No se han descrito deficiencias en el hombre, pero se ha sugerido que, en ciertas zonas de África, la alta incidencia de trastornos del cartilago se deban al bajo contenido de Mn. Las nuevas tecnologías (espectrometría de emisión) han permitido precisar que el RN a término recibe realmente 0,5 µg/kg/día si es alimentado con leche materna y sus tasas plasmáticas son de 0,7 µg/L. Por el contrario, si se le alimenta con fórmulas (3-50 µg/dL), las cantidades requeridas son de 10-20 µg/kg/día, cifras que aportan dichas fórmulas. Si el niño se somete a alimentación parenteral total, ésta debe garantizar un aporte de 2-10 µg/kg/día. Las fórmulas con proteínas de soja contienen 25 veces más Mn que la leche materna, con una toxicidad potencial (*síndrome extrapiramidal en adultos*).

Selenio. De alguna forma se comporta como el yodo, ya que el *status* nutricional para el selenio depende más de la geoquímica de las diversas zonas que de hábitos alimentarios. El selenio con sus cuatro estadios de oxidación (-2, +1, +2 y +6) forma parte de las cuatro formas de la glutatión peroxidasa, que impide que las estructuras celulares puedan deteriorarse por excesiva oxidación por parte de los radicales libres. También forma parte de la selenoproteína P, que se encuentra en la superficie celular y neutraliza el extremadamente activo radical libre peroxinitrito. La vitamina E y el selenio están interrelacionados en sus funciones de tal manera que, ante la ausencia parcial de uno, se puede contrarrestar con la administración del otro. El Se forma a parte de la enzima deyodinas, que transforma la T₄ en T₃.

Fuentes y requerimientos. Las vísceras, especialmente el hígado, el riñón y los mariscos son los elementos más ricos. Los cereales y bayas contienen selenio a tenor del contenido del terreno donde se cultivan, por ejemplo, las nueces de Brasil llegan a contener 5 mg/100 g. El agua contiene poco Se. Para niños mayores y adultos las cantidades mínimas son de 25-30 µg/día, pero la cifra óptima sería de 60-70 µg/día. En los lactantes en régimen de lactancia materna los requerimientos se estiman en 10 µg/día, que viene siendo lo que aportan 750 mL. Es muy difícil una carencia de selenio. **Valoración del estatus nutricional.** Las cifras plasmáticas (100 µg/L) indican la ingesta actual mientras que la medición en eritrocitos indica mejor el estatus corporal y refleja mejor la ingesta continuada. Se tiende a medir la selenoproteína P que, además, transporta un 70% del Se plasmático. Nueva Zelanda, ciertas regiones de China y en Europa, Finlandia son zonas pobres en selenio.

Patología. En China se ha descrito la *enfermedad de Keshan*, que termina con una grave cardiomiopatía, particularmente frecuente en niños cuando los niveles séricos son menores de 20 µg/L. El posible déficit en la *fibrosis quística* se considera secundario. En las *nutriciones parenterales iniciales* y que se mantenían durante largo tiempo, al no contener Se, aparecieron en unos pocos pacientes debilidad y dolorimiento muscular así como una cardiomiopatía, coincidente con niveles bajos de Se en enterocitos y con buena respuesta terapéutica. El hecho de una menor incidencia del *cáncer* en general y de el de próstata en particular en personas normorreplecionadas, junto a la evidencia de que en ciertas áreas de Europa no se ingieren las cantidades recomendadas, han suscitado acciones como la adición obligatoria de Se a los fertilizantes (Finlandia). En ciertas zonas de Venezuela y China existen ingestas de hasta 5 mg/día, que conducen a una elevación de la selenemia de hasta 3.000 ng/mL y a un *cuadro tóxico* discreto con caída de pelo, uñas rugosas, halitosis con olor a ajo y fatiga.

Nuevos elementos traza

Su función biológica se está investigando en dos polos: uno, el de la biodisponibilidad y, otro, la búsqueda de marcadores funcionales en el hombre. El *vanadio* ha sido estudiado, fundamentalmente, en modelos animales. Mejor conocido es el *níquel*, cuyo transporte transplacentario es cuantitativamente importante, de tal manera que durante el período intrauterino tiene lugar un acúmulo, que parece esencial para el crecimiento durante el primer año de vida, puesto que la leche, tanto humana como animal, tiene bajo contenido de este metal. El *cobalto* es un componente de la cianocobalamina. El *estroncio*, por su acción ósea no calcificante (y tóxica), tiene un creciente interés. La deficiencia en *cadmio* conduce a una miopatía incapacitante, y su acúmulo es muy tóxico. Su metabolismo sigue un patrón similar al del *níquel* en el período intrauterino y durante la etapa del lactante. Idénticos procesos sufre el *litio*, que se utiliza como terapéutica antidepresiva en el adolescente. Se investiga sobre otros elementos traza como el *silicio* (en realidad es un macromineral), *estaño*, *plomo*, *bromo* y *boro*. Es precisa una metodología más afinada para poder concluir los estudios y establecer el valor real y la trascendencia clínica de estos microminerales. La creciente disponibilidad de la biomonitorización que utiliza la técnica de plasma inducción y espectrometría de masas (ICP-MS), permite la detección de 30 elementos traza en una muestra matinal de orina. Con ello se ha establecido un valor de referencia (ng/L) que permite que grupos de pacientes, por ejemplo, neurológicos, puedan ser candidatos a esta ayuda diagnóstica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Elementos traza. En: Nutrición de la Infancia y Adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Caversacio J, Palmer G, Bonjour JP. Fluoride: Mode of Action. *Bone* 1998; 22: 585-9.
- De Dios J, Moya M, Cortés E. Cuantificación de la excreción fecal de elementos traza en recién nacidos como expresión de secreción intestinal fecal. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 281-5.
- Greer FR. Bone health: It's more than calcium intake. *Pediatrics* 2005; 115: 794-4.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
- Heitland P, Koster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chem Acta* 2005; Online 24.Oct.2005.
- Kronenberg HM. NPT2a – The Key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1022-4.
- Moreno-Reyes R, Sustens C, Mathieu F et al. Kashin-Bick osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med* 1998; 339: 1112-20.
- Moya M. Patología del metabolismo mineral. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 737 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Moya M, Doménech E. Role of Calcium-Phosphate ratio of Milk Formulae on Calcium Balance in Low Birth Weight Infants during the First Three Days of Life. 1982; 16: 675.
- Olivares JL. Elementos mayoritarios en la nutrición infantil. En: Bueno M, Pérez González J, Sarria A. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 85.
- Olivares JL, Bueno O. Elementos traza en la nutrición infantil. En: Bueno M, Pérez González J, Sarria A. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 91.
- Pouessel G, Bouarfa K, Soudan B. Statut en iode et facteurs de risque de deficit en iode chez les infants vus en consultation de protection maternelle et infantile dans le departement du Nord. *Arch Pediatr* 2003; 10: 792-4.
- Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Takker RV et al. Genetic Disorders of Renal Electrolyte Transport. *N Engl J Med* 1999; 340: 1177-87.
- Tojo R. Déficit de yodo y flúor: una endemia de proporciones epidémicas. *Avances en Nutrición de la Infancia* 1986; 2: 157.
- Zietz BP, Dieter HH, Lakomek M et al. Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. *Sci Total Environ* 2003; 302: 127-44.

13.1 Crecimiento normal

R. Tojo, R. Leis

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El crecimiento es un proceso complejo, producto de la continua interacción de la herencia y el ambiente desde la concepción a la edad adulta. Cada individuo tiene una base genética con un potencial definido de crecer, que es modulado por un amplio grupo de factores extragénicos. En consecuencia, sólo se alcanzará la composición corporal y la talla final adulta predeterminada si todos los factores actúan armónicamente.

El crecimiento y desarrollo se refieren al proceso de transformación del óvulo fecundado en un individuo adulto. El crecimiento implica fundamentalmente un incremento de las dimensiones corporales originado por el aumento del número y tamaño celular, es decir, un proceso de hiperplasia e hipertrofia celular. El desarrollo es un proceso fisiológico, que a partir de una célula pluripotencial e indiferenciada, hace posible la diferenciación, maduración, organización y función de tejidos, órganos y aparatos, que forman en su conjunto el organismo humano. Cuanto más adecuado sea el crecimiento y desarrollo mejores serán las posibilidades de adaptación biopsicosocial del individuo. En este sentido, el crecimiento se convierte en un "centinela" de la salud del niño, en un predictor objetivo del cumplimiento o no del potencial genético predeterminado de crecer de cada individuo y, al mismo tiempo, en un indicador fiable de la evolución del crecimiento de la población, permitiendo identificar aquellos factores positivos y negativos que actúan sobre el mismo, facilitando estrategias para potenciar los primeros y eliminar o, por lo menos disminuir, los segundos. Por tanto, la valoración periódica del crecimiento tiene importantes implicaciones, no sólo sobre la salud biopsicosocial del niño, sino también para la familia, la sociedad, los sanitarios y los gobiernos.

PERÍODOS DE CRECIMIENTO CELULAR

El crecimiento de cada tejido, órgano o aparato, aunque tiene un programa de desarrollo propio, está condicionado por la división y el tamaño celular. Este proceso de crecimiento de los tejidos como tendencia general se establece en tres fases: 1ª *hiperplasia celular*: en los estadios iniciales del crecimiento, principalmente durante la organogénesis y el período fetal, el crecimiento está caracterizado por la división y proliferación celular, es decir la hiperplasia; 2ª *hiperplasia-hipertrofia*: cuando el órgano o tejido se va aproximando a su dotación celular predeterminada, se produce una menor división celular, un menor aumento del número celular y, al mismo tiempo, un aumento del tamaño celular; 3ª *hipertrofia*: cuando se alcanza la dotación celular adulta, la división celular cesa y el crecimiento celular depende exclusivamente del aumento del tamaño de las células existentes. De esta forma, en el corto período de tiempo cronológico del crecimiento prenatal, la multiplicación celular es máxima, mientras que, por el contrario, durante el largo período de crecimiento postnatal el aumento de masa y volumen de los órganos se debe predominantemente al incremento del tamaño celular y de la sustancia extracelular. Así pues, la proliferación y aumento del tamaño celular es un fenómeno ligado íntimamente al período del crecimiento humano y el proceso de máxima división celular en el período prenatal y primeras épocas de la vida postnatal van a tener una gran proyección en la fisiología y patología del crecimiento y de la salud en la vida adulta. Una vez

concluido el crecimiento y alcanzado el tamaño y la composición corporal adulta, se produce un estado de equilibrio celular, en el que hay una cantidad casi constante de ADN y proteína (Fig. 13.1.1).

TIPO DE TEJIDOS SEGÚN SU CRECIMIENTO Y MADURACIÓN. ESPECIALIZACIÓN TISULAR

Existen tres tipos de tejidos según su ciclo celular a lo largo de la vida.

Tejidos permanentes o estáticos. Son aquellos que, una vez alcanzado el número celular adulto, permanecen teóricamente incambiables. Su renovación posterior no se produce, es decir, no pueden ser reemplazadas sus células muertas y solamente pueden establecerse cambios en el tamaño y estructuras celulares o renovarse sus constituyentes subcelulares. Así pues, son tejidos cuyos crecimiento y maduración se alcanza precozmente y cuya renovación apenas si se producirá el resto de la vida. El paradigma de este comportamiento son la célula nerviosa, el músculo cardíaco y la célula de la retina.

Tejidos renovadores. Se caracterizan por presentar una alta tasa de continua proliferación celular durante toda la vida. Tienen un *turnover* muy activo de las poblaciones celulares, que son eliminadas y renovadas constantemente, pero manteniendo una masa estable. Tejidos de estas características son la epidermis, la mucosa intestinal, los túbulos seminíferos y el tejido hematopoyético.

Tejidos expansores. Una vez alcanzado su crecimiento y desarrollo adulto, no varían salvo que una agresión actúe sobre ellos, en cuyo caso se produce un fenómeno compensatorio regenerativo de hiperplasia e hipertrofia celular. El hígado o el riñón son representativos.

Tejidos mixtos. Tienen características de más de uno de los citados y pueden comportarse como ellos, según las circunstancias. Un ejemplo es el cristalino que, según cronología y circunstancias, tiene capacidad para actuar de las tres formas, otro el músculo liso, que puede comportarse también como expansivo o la corteza suprarrenal que puede actuar, además, como renovadora.

PATRONES DE CRECIMIENTO DE ÓRGANOS Y TEJIDOS

El cuerpo humano inicia su crecimiento inmediatamente después de la concepción y continúa hasta alcanzar la talla adulta. Pero cada órgano

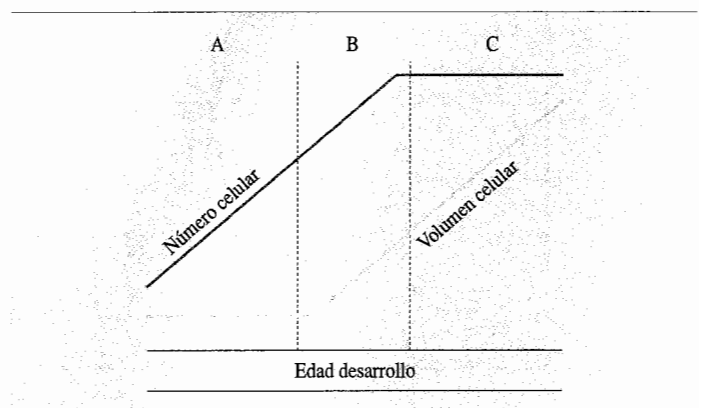


Figura 13.1.1. Fases de crecimiento celular. Modelo trifásico: A) Hiperplasia. B) Hiperplasia e hipertrofia. C) Hipertrofia.

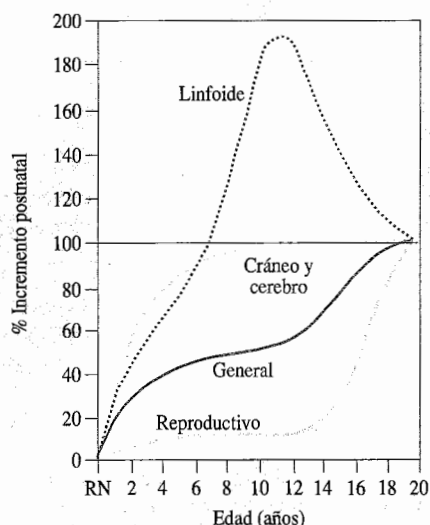


Figura 13.1.2. Curvas de crecimiento de diferentes partes y tejidos corporales (Tanner).

y tejido, cada segmento corporal crece y se desarrolla con su propia secuencia, es decir, a distinto tiempo, con distinta duración y a diferente velocidad, alcanzando el tamaño adulto a distintas edades (Fig. 13.1.2).

Patrón general del crecimiento humano o curva de tipo general de Scammon. Es la curva que sigue el organismo en su conjunto. Un ejemplo representativo es la talla que, expresada en porcentaje del tamaño adulto, sigue una curva sigmoidea, con dos períodos de incremento rápido (prenatal y postnatal inmediato por un lado y pubertad, por el otro) y entre ambos, uno de crecimiento lento y estable correspondiente a la edad preescolar y escolar. Muchas otras medidas corporales, la masa esquelética y muscular, órganos internos como el hígado, el riñón y el bazo, siguen aproximadamente este patrón de crecimiento.

Patrón de crecimiento neural, cerebral o craneal. El crecimiento del SNC es extremadamente rápido en el período prenatal y en los primeros años de vida, alcanzando el 90% de su peso de adulto a los 5 años, mientras que de los 6 a los 15-20 años sólo aumenta el 10% restante. Algo similar acontece con el cráneo ya que su circunferencia pasa de 35 cm al nacimiento a 50 cm a los 2 años.

Patrón de crecimiento linfoide. El timo, los nódulos linfáticos y las vegetaciones y amígdalas experimentan un gran desarrollo en los primeros años de la vida. Así a los 5 años ya alcanzó el 100% del tamaño adulto, siguiendo su crecimiento hasta alcanzar el 180% a los 12-13 años. A partir de este momento decrece de tamaño casi a la mitad para, alrededor de los 20 años, corresponderle el de 5 años.

Patrón de crecimiento del aparato reproductor. El crecimiento de las gónadas y los genitales externos se produce en dos fases: la embrionaria-fetal, que permite la diferenciación sexual, a la que sigue un período largo en el que el crecimiento es muy lento, permaneciendo relativamente sin cambios y con un incremento mínimo a excepción del ovario, desde el nacimiento hasta el final del período prepuberal. Con el comienzo de la pubertad y en un período de unos 3 años tiene lugar la segunda fase de rápido crecimiento donde se completa el desarrollo de las gónadas y los caracteres sexuales externos, y se alcanza la capacidad reproductora.

Patrón de crecimiento del tejido adiposo. Se caracteriza por un crecimiento rápido en el primer año de vida y, a partir de los 10 años, un nuevo aumento más manifiesto en las mujeres que continúa en la pubertad, mientras que en los varones disminuye. Al finalizar el crecimiento, la proporción de grasa corporal en las mujeres es casi doble a la de los varones.

Estas diferencias en las tasas y el tiempo de crecimiento quedan también reflejadas en los diferentes órganos. Así, el incremento del peso desde el nacimiento a la maduración de los órganos genitales externos es de 30-40 veces el del corazón de 15-20 veces, por tan sólo de 5 veces la suprarrenal.

CRECIMIENTO Y CAMBIOS EN LAS PROPORCIONES CORPORALES

Las diferencias en los patrones de crecimiento de los diferentes órganos y tejidos tienen también expresión en las diferentes tasas y tiempo de maduración de las distintas regiones corporales (Fig. 13.1.3).

La *talla* es la suma de la longitud de los segmentos corporales, cabeza, tronco (columna vertebral y pelvis) y extremidades inferiores, por la que las proporciones corporales dependerán, a lo largo del crecimiento, de las medidas relativas de cada uno de los componentes. Desde el nacimiento hasta la edad adulta, la *cabeza* incrementa cerca de dos veces en longitud, el tronco tres, los brazos cuatro y las piernas cinco. Así, a los 2 meses de vida fetal, el macizo cráneo-facial representa el 50% de la longitud total corporal, en el RN descendiendo al 25%, a los 6 años, al 15% y,

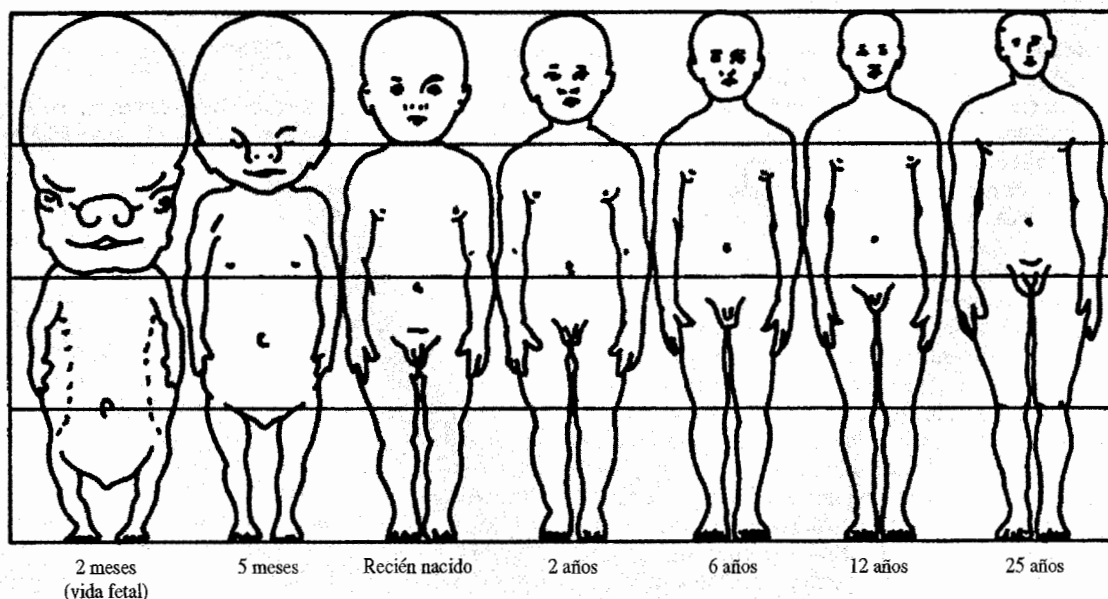


Figura 13.1.3. Cambios producidos en las proporciones corporales entre la vida fetal y la edad adulta.

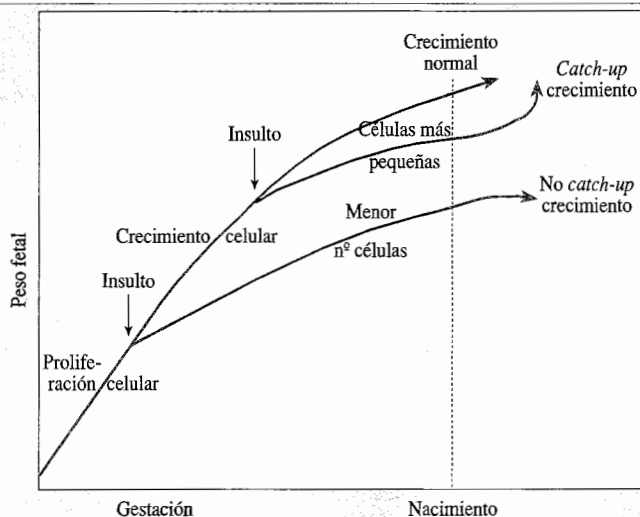


Figura 13.1.4. Períodos críticos de crecimiento. Efecto de los trastornos (insulto) nutricionales sobre el número, tamaño celular y la talla (Singer).

en la edad adulta, solamente un 10%. Por tanto, desde el período neonatal a la edad adulta, la proporción de la cabeza pasa de un cuarto a un octavo con relación a la talla. La proporción del *tronco* con relación a la talla permanece bastante estable a todas las edades, representando el 45-50%. Sin embargo, la proporcionalidad de las piernas con relación a la talla, experimenta una evolución contraria a la del cráneo. En el período neonatal sólo representa el 15% para aumentar hasta alcanzar en el adulto más del 40%.

Esta evolución está relacionada con el crecimiento más rápido y precoz del cráneo, seguido de las piernas y, finalmente, del tronco. Esto queda de manifiesto al valorar la razón segmento superior e inferior corporal, que disminuye de 1,7 al nacer a 1,0 a los 10 años. De esta forma, el punto medio del cuerpo del RN se localizaría en el ombligo, mientras que en el adulto desciende a la sínfisis pubiana. La envergadura es menor que la longitud en el RN pero, a partir de los 10-12 años, es mayor. Globalmente, los cambios de las proporciones corporales ponen de manifiesto un patrón descendente de prioridades de crecimiento, ya que el más precoz desarrollo del SNC y el cráneo que lo protege son vitales para la adaptación y mantenimiento de la especie.

PERÍODOS CRÍTICOS O SENSIBLES DEL CRECIMIENTO CELULAR. EL FENÓMENO DE LA PROGRAMACIÓN

Widdowson y McCance y, posteriormente, Winick y Noble, pusieron de manifiesto la distinta repercusión que sobre el crecimiento y la función de órganos y aparatos tienen los teratógenos, las infecciones, la carencia de nutrientes, etc., dependiendo de la velocidad de crecimiento de los mismos. Es decir, durante el crecimiento existen períodos críticos o sensibles que se caracterizan por una vulnerabilidad aumentada a un estímulo específico. Este fenómeno ocurre en los períodos de máxima proliferación celular, de hiperplasia celular, que corresponde principalmente al período fetal y primer año de vida y, en menor medida, a la pubertad. Una lesión en este período de alta velocidad de crecimiento puede influir de forma definitiva en el número celular, en la función de tejidos, órganos y aparatos, en el crecimiento y en el tamaño adulto. Por lo que se refiere a la nutrición, no sólo los déficit nutricionales pueden ser responsables de estas alteraciones, sino también los excesos, tanto de energía como de nutrientes, pueden repercutir negativamente e influir en la tasa de hiperplasia e hipertrofia celular, en especial del tejido adiposo, aumentándolo (Fig. 13.1.4).

Los períodos sensibles no son los mismos en los diferentes tejidos. El que se afecta más precozmente es el SNC, ya que el cerebro inicia su rápido desarrollo en la vida fetal y lo continúa principalmente en el primer año de vida. Por el contrario, el tejido esquelético muscular o adiposo, además de los períodos crítico fetal y postnatal, también es vul-

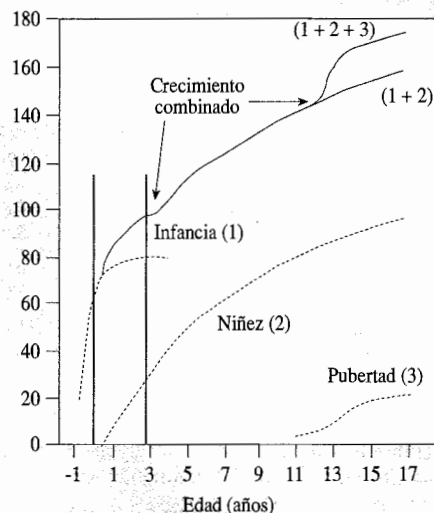


Figura 13.1.5. Modelo de crecimiento. Infancia-niñez-pubertad (ICP).

nerable durante la pubertad. Podían considerarse *períodos subcríticos* aquellos que corresponden a la fase de hiperplasia e hipertrofia celular, aunque en ellos las consecuencias de las influencias deletéreas no son tan importantes y permanentes como en los períodos críticos. Por el contrario, en los períodos de hipertrofia o reposo celular, la resistencia a alteraciones funcionales o estructurales es muy elevada.

En este contexto se inscribe lo que Lucas y Barker denominan el fenómeno de la "programación". Una deficiente nutrición y otras influencias biológicas y ambientales adversas, durante los períodos críticos del desarrollo fetal y en el primer año de vida, pueden producir cambios permanentes en la expresión de genes, en la replicación celular, en la estructura y función de órganos, en la secreción y acción de hormonas y de factores del crecimiento que, además de afectar al crecimiento y a la composición corporal, van a favorecer el desarrollo de enfermedades degenerativas en la vida adulta, como obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia.

EL PATRÓN DEL CRECIMIENTO HUMANO. EL MODELO INFANCIA-NIÑEZ-PUBERTAD (ICP) DE KARLBERG

La curva que representa el crecimiento de la especie humana tiene una morfología sigmoidea con un velocidad máxima prenatal y en los dos primeros años de vida, una fase lentificada y estable desde los 3 años hasta el comienzo de la pubertad y una nueva fase de incremento notable de la velocidad de crecimiento, correspondiente al período del estirón puberal, que posteriormente declina hasta alcanzarse la talla adulta.

Existen varios modelos matemáticos que intentan representar adecuadamente el patrón de crecimiento, tratando de interpretar con un criterio biológico los datos antropométricos. El modelo que mejor representa actualmente la relación del crecimiento con los factores biológicos responsables del mismo en los distintos períodos de la vida es el de Karlberg, el modelo ICP (infancia, niñez, pubertad). Basándose en datos experimentales establece un modelo de curva de crecimiento general que representa el efecto aditivo y parcialmente superpuesto de las fases biológicas del mismo, desde el período fetal hasta el final de la pubertad. Es decir, valora el crecimiento de una forma dinámica, regulado por tres factores promotores diferentes (Fig. 13.1.5):

Componente infancia (I). Comprende desde la segunda mitad de la gestación hasta los 2-3 primeros años de vida. Está representada por un función exponencial $\{y = a_i + b_i [1 - \exp(-c_i t)]\}$. Abarca, por tanto, un período acelerado de crecimiento fetal y uno de deceleración postnatal, pero aún con alta velocidad. El crecimiento durante el período fetal y el primer semestre de la vida es en gran parte dependiente de la madre, ya que su salud, su estado de nutrición, la estructura y función placentaria

Cuadro 13.1.1. Ganancia media de talla, talla sentado y longitud de piernas de los componentes del ICP

Medida	Sexo	Componentes del ICP			
		Infancia (cm)	Niñez (cm)	Pubertad (cm)	Total (cm)
Talla sentado	Niño	48,9	36,7	8,8	94,4
	Niña	48,0	34,7	5,9	85,5
Longitud pierna	Niño	30,0	48,9	6,6	85,2
	Niña	28,8	43,7	5,0	77,5
Talla adulta	Niño	79,0	85,2	15,4	179,6
	Niña	76,8	74,4	10,9	166,1

y su aporte de nutrientes al hijo lactante influyen de forma significativa sobre el mismo. En este sentido, el crecimiento es principalmente nutrición dependiente, pues el aporte energético y de macro y micronutrientes, regulan el mismo, más que los factores hormonales, como demuestra el hecho de que no es dependiente de la GH, ya que el crecimiento ocurre normalmente durante los primeros meses de vida en los lactantes con deficiencia de GH. La escasez de receptores de GH y la insensibilidad de los tejidos a su acción están relacionados con su papel secundario sobre el crecimiento fetal y en el primer semestre de la vida.

Componente niñez (C). El componente infancia sigue también influyendo en el crecimiento después de los 6 meses y hasta los 2-3 años de vida. Pero, durante este período de tiempo, inicia también una progresiva influencia el componente niñez, actuando ambos aditiva y complementariamente. Después de los 2-3 años continúa el componente niñez hasta el comienzo de la pubertad. Es, por tanto, un componente prepuberal. Durante este largo período se pasa de una intensa desaceleración del crecimiento de los 2-3 primeros años a una lenta y estable. El modelo matemático para el componente niñez es una función polinomial de segundo grado $y = a_c + b_c t + c_c t^2$.

En condiciones normales, el componente niñez comienza entre los 6-12 meses y lentifica la rápida deceleración del crecimiento postnatal. Su comienzo, más tardío de los 12 meses, es indicativo de un disturbio del normal proceso de crecimiento. A diferencia de lo que acontece en el componente infancia, en donde la acción de la GH no es significativa, el comienzo del componente niñez representa el inicio de la influencia progresiva y significativa de la GH sobre el crecimiento lineal. Durante este período el porcentaje mayor de crecimiento corporal está localizado en los miembros inferiores y guarda relación con una mayor sensibilidad de los huesos largos que de los cortos y las vértebras a la acción de la GH. Otra evidencia de la importancia de la GH en el componente niñez, ausente en el primer semestre de la vida, está relacionada con el efecto estacional y que es comparable al del ciclo luz-oscuridad de secreción de la GH que se demuestra en las ratas. También se pone de manifiesto en el fenómeno de la lentificación de la desaceleración de la tasa de crecimiento lineal (aceleración transitoria o *IC Spurt*) que se experimenta en los niños normales en este período y que está ausente en los deficientes de GH pero que, cuando se les administra GH, la presentan. Si el componente infancia es nutrición dependiente, en el componente niñez, sin que la nutrición deje de ser importante, es fundamental la acción de la GH. Por ello al componente niñez se le conoce también como fase de crecimiento dependiente de la GH, aunque otras hormonas, como la insulina, tiroxina y los andrógenos adrenales, junto a factores de crecimiento, en especial IGF-1, desempeñan también un papel importante. Durante este período el componente niñez añade unos 70 cm aunque los varones, al comenzar la pubertad dos años después que las niñas, acumulan 10 cm más, por lo que el componente niñez es muy determinante de la talla adulta. Es de destacar que, en condiciones normales de salud y nutrición, lo que acontece en la mayoría de los lactantes de los países desarrollados, el comienzo del componente niñez, se inicia en más del 75% de ellos entre los 6 y 12 meses de vida con una media aproximada de 10 meses, siendo excepcional que comience después de los 12 meses. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo donde la mayoría de los niños sufren de mal-

Cuadro 13.1.2. Descomposición del dimorfismo sexual en talla sentado adulta, según los componentes del ICP

	Talla adulta (cm)	Talla sentado (cm)
D	12	4,5
DA	2,0	0,7
DP	2,1	0,3
DT	7,9	3,5

D: diferencia sexo masculino vs femenino; DA: diferencia de la ganancia en la adolescencia; DP: diferencia de la ganancia prepuberal. Es decir, la diferencia en talla al comenzar la pubertad en niñas; DT: la diferencia alcanzada de crecimiento por los niños, entre el comienzo de la pubertad en las niñas y en los niños.

nutrición y enfermedades, aproximadamente un 75% de ellos, comienza el componente niñez después de los 12 meses e incluso un 15% después del 21 mes. Este hecho tiene una gran repercusión biológica, pues las diferencias de peso y longitud entre niños de países industrializados y en desarrollo comienzan a hacerse visibles entre los 4-6 meses y los 18 meses, por una caída de la velocidad de crecimiento de los segundos (*stunting*), alcanzando a los 24 meses una diferencia de 7-8 cm. Posteriormente, la velocidad tiende a aproximarse entre ambos grupos. Así pues, el comienzo tardío del componente niñez (12-24 meses de vida) es el mayor responsable en la diferencia en la talla adulta entre los países en desarrollo y desarrollados.

Componente puberal (P). Se describe como una función logística: $y = a_p / \{1 + A[-\phi_p(t-t_p)]\}$ y es el resultado de la sinergia de dos sistemas hormonales promotores del crecimiento, uno dependiente de la GH y el otro, de los esteroides sexuales. Durante este período tiene lugar la aceleración del crecimiento que concluye con el pico de máxima velocidad del mismo, decelerándose posteriormente hasta alcanzar la talla adulta. La acción aditiva y en porcentajes parecidos sobre la velocidad de crecimiento de GH y la testosterona en niños y la GH y los estrógenos y testosterona en niñas permiten, durante este período, la ganancia de 20-30 cm de talla, 15-20% aproximadamente de la talla adulta.

Las influencias de los tres componentes de ICP en las diferencias de crecimiento según sexo y su repercusión en la talla final de pie y sentado es distinta. La mayor contribución corresponde al comienzo más tardío del *growth spurt* puberal en los niños con relación a las niñas (~7-9 cm), mientras que las diferencias en el crecimiento prepuberal y en la adolescencia son sólo de ~2 cm, respectivamente. Es decir, 2/3 (65,8%) de la diferencia en la talla adulta corresponde al comienzo más tardío del crecimiento puberal en niños y en la talla de sentado aún es más manifiesto (77,7%) (Cuadros 13.1.1 y 13.1.2).

PECULIARIDADES DEL CRECIMIENTO SEGÚN EL PERÍODO CRONBIOLÓGICO

Todos los niños sanos pasan por similares estadios de crecimiento y cada uno de ellos es único por sus características (Fig. 13.1.6).

Crecimiento fetal

Es el período más intenso de crecimiento y desarrollo de toda la vida. Un rasgo característico es la alta tasa de división celular, la máxima hiperplasia celular. El período de la 4 a la 18 semanas de gestación es fundamentalmente de hiperplasia, con mitosis muy elevada y tamaño celular pequeño. De la 18 a la 27 semanas, es de hiperplasia-hipertrofia, disminuyendo el índice mitótico y aumentando el tamaño celular. A partir de la 28 semana es fundamentalmente de hipertrofia, reduciéndose más el índice mitótico y aumentando el tamaño celular. Así, de una célula fecundada se pasa a la 7ª semana a $1,3 \times 10^9$, a la 21 semana a $2,2 \times 10^{11}$ y de RN a $2,0 \times 10^{12}$, la celularidad de un adulto es de 6×10^{13} . Es decir, un tiempo cronológicamente muy corto, pero biológicamente muy activo, ya que en él tienen lugar 42 divisiones celulares sucesivas, mientras que en período postnatal hasta el final del crecimiento sólo se producen

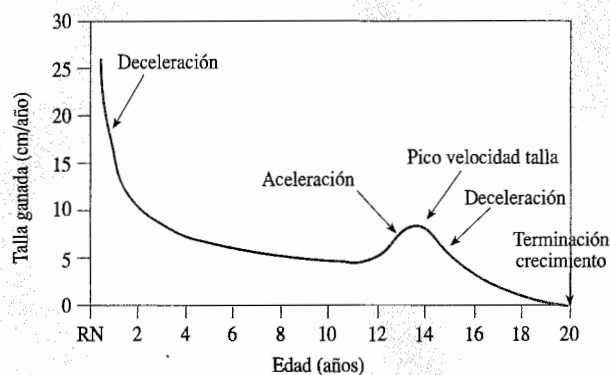


Figura 13.1.6. Curva de velocidad de la talla.

5 más. De una célula fecundada de 0,0000175 g se pesa al nacer unos 3.500 g, lo que exigió un factor de multiplicación de la masa de 44×10^7 , mientras que, para alcanzar el peso adulto, sólo se requiere un coeficiente multiplicador de 20 (3,5 kg a 70 kg). En cuanto a la longitud, la célula fecundada alcanza al nacer los 50 cm con un coeficiente multiplicador de 3.850. Posteriormente, para alcanzar la talla adulta, sólo se requiere un coeficiente multiplicador de 3,4 (50 vs 170 cm).

En las primeras doce semanas de embarazo, el crecimiento es exponencial y, posteriormente, lineal. El crecimiento medio por semana es de 1,2-1,5 cm, aunque en la mitad de la gestación llega a ser de 2,5 cm/semana, por tan sólo 0,5 cm inmediatamente antes de nacer. Entre la 16 y la 30 semanas tiene lugar el pico de máximo crecimiento de longitud, con una tasa cuatro veces superior a la que se experimenta en el período neonatal inmediato. El pico de crecimiento de peso y de circunferencia de cráneo tiene lugar alrededor de la 32-34 semana. En el tercer trimestre, el peso se triplica y la longitud se dobla y se produce el máximo depósito de proteínas, grasa, minerales y oligoelementos. Al nacer la longitud del niño es de 50 cm y la de la niña, de aproximadamente 1 cm menos, ya que su tasa de crecimiento es algo menor posiblemente desde el comienzo del período fetal. Representa cerca del 30% de la talla adulta, la que no se alcanzará, hasta 16-18 años después.

Crecimiento del lactante (0-2 años)

El crecimiento postnatal es fundamentalmente de hipertrofia, es decir, de crecimiento del tamaño de las células existentes más que de adición de nuevas células. El período de máximo crecimiento postnatal corresponde al primer año de vida, tiempo en que es aún alta la velocidad de crecimiento de la talla, el peso y la circunferencia de cráneo pero, sin embargo, está significativamente desacelerada en comparación con el período fetal. La desaceleración es ligeramente superior en los niños. Dentro del primer año se experimenta, con el paso de los meses, una progresiva desaceleración. Así, en el primer trimestre, el incremento de la longitud es de unos 10,6 cm; el del peso, de 2,7 kg y el de la circunferencia de cráneo, de 5,8 cm; en el segundo trimestre desciende a 6,7, 1,8 y 3,2; en el tercero, a 4,5, 1,3 y 2,0 y, en el cuarto, a 3,8 cm, 1,0 kg y 1,2 cm, respectivamente, lo que indica que la velocidad de crecimiento para la longitud en el 1º trimestre es de unos 40 cm/año por tan sólo 14 cm/año en el 4º. Al final del primer año se ha experimentado con relación al nacimiento un incremento de la longitud en un 50%, unos 25 cm (50 vs 75-80 cm), del peso en un 200%, unos 7 kg (3,3 vs 10 kg) y de un 35% para la circunferencia del cráneo, unos 11 cm (35 vs 47 cm). Durante el segundo año continúa la desaceleración del crecimiento, siendo la velocidad menos intensa que en el primer año. La longitud experimenta un incremento de unos 10-12 cm (75 vs 85-90 cm); el peso, un incremento de 2,5 kg (10 vs 12-13 kg) y la circunferencia del cráneo de 2-2,5 cm (47 vs 50 cm). Globalmente de 0-2 años la longitud experimenta un incremento de un 75-80% y representa aproximadamente la mitad de la talla adulta. El peso se cuadruplica, incrementando un 300% y la circunferencia de cráneo se incrementa en un 45%.

Parece que se ha experimentado una mayor velocidad de peso en el primer año de vida con relación a hace unas décadas. Así, tradicional-

mente se consideraba que el peso de RN se duplicaba entre el 5º y 6º meses, pero en los estudios más recientes se pone en evidencia que se duplica antes, alrededor de los 4 meses, siendo más precoz en los niños que en las niñas (112 vs 129 días, global, 119) y en los alimentados con fórmula más rápidamente que con leche de mujer (113 vs 124 días), relacionado con un mayor aporte de energía y proteínas en los alimentados con leche de fórmula que además también se les introduce antes el *beikost* que a los alimentados con leche de mujer, produciéndose en aquellos una mayor ganancia de peso por unidad de talla. Esta circunstancia pudiera relacionarse con un mayor riesgo de adiposidad y obesidad. Se ha demostrado también una correlación entre peso al nacer y edad de duplicar o triplicar el peso, haciéndolo más precozmente aquellos que nacen con menos peso al nacer, con el riesgo aumentado de adiposidad. En este período los niños tienen una forma corporal con contornos redondeados.

Crecimiento en la edad preescolar (3-5 años)

Representa la fase final de la desaceleración comenzada en el período neonatal. La velocidad de crecimiento se lentifica y se hace más uniforme, incrementándose la talla unos 6-8 cm/año, lo que permite que, alrededor de los 4 años, doble la longitud neonatal (50 vs 100 cm), el peso, unos 2 kg/año y la circunferencia del cráneo, 1 cm/año. Aumenta principalmente la longitud de las piernas y disminuye la grasa subcutánea, con lo que el niño adquiere un aspecto más esbelto, menos redondeado.

Crecimiento en la edad escolar hasta el comienzo de la pubertad (6-10 años en las niñas, 6-12 años en los niños)

El crecimiento se hace lento y estable, como un "camino tranquilo". El incremento por año es para la talla de unos 6 cm y, para el peso, de unos 3 kg. Experimenta una estilización progresiva por un aumento proporcional mayor de las piernas. Inmediatamente antes de la pubertad, la velocidad de crecimiento alcanza su punto más bajo, 4-5 cm/año. En cuanto al crecimiento de la circunferencia de cráneo sólo significa 2-3 cm para todo el período. Esta baja tasa de crecimiento de los escolares se ve interrumpida, en la mayoría de ellos, por una pequeña aceleración, un pequeño brote o estirón prepuberal entre 6-8 años (*mid-childhood spurt prepuberal*), que es más pronunciado en los niños que en las niñas. El peso y la grasa subcutánea sufren también un incremento, incluso mayor. La pequeña aceleración (Δ 1,5 cm/año) es a expensas, fundamentalmente, del crecimiento de las piernas y coincide con un aumento de la secreción de hormonas sexuales suprarrenales, que pueden llevar a un aumento de la secreción y picos de GH (adrenarquia).

Crecimiento puberal

Esta fase se inicia con la activación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, con una acción coordinada de los esteroides sexuales, GH, IGF-I y hormonas tiroideas (véase cap. 13.12). Se caracteriza por la aceleración de la velocidad de crecimiento y la maduración de los órganos sexuales. Después del lento, estable y prolongado período de crecimiento durante los años escolares, se inicia un período progresivamente acelerado de crecimiento (*growth spurt*), que culmina con un pico de máxima velocidad de crecimiento y una posterior desaceleración hasta alcanzar la talla definitiva adulta. Estas fases han sido expresadas usando la simbología musical (andante, moderato, allegro, lento, lentísimo). El *growth spurt* dura unos 24-36 meses.

El inicio de la aceleración del crecimiento tiene lugar en las niñas aproximadamente 18-24 meses antes que en los niños y en un estadio de maduración sexual más temprano (2-3 niñas, 3-4 niños). En el primer año la velocidad de crecimiento asciende a unos 7 cm/año en los niños y 6 en las niñas, y durante el año de máxima velocidad (pico) que ocurre en un estadio de maduración sexual más temprana en las niñas (2-3) que en los niños (3-4), se ganan unos 7-13 cm en los niños y de 6 a 11 cm en las niñas pero, si se considera el pico instantáneo máximo de crecimiento, es decir, el que corresponde a los 6 meses de máximo ascenso de la velocidad y los seis siguientes de comienzo del descenso, se alcanzan de media los 9-11 cm en los niños y los 8-10 cm en las niñas, es decir, se dobla la velocidad de crecimiento del período escolar y es comparable a la del 2º año de vida. Posteriormente comienza la desaceleración con una velo-

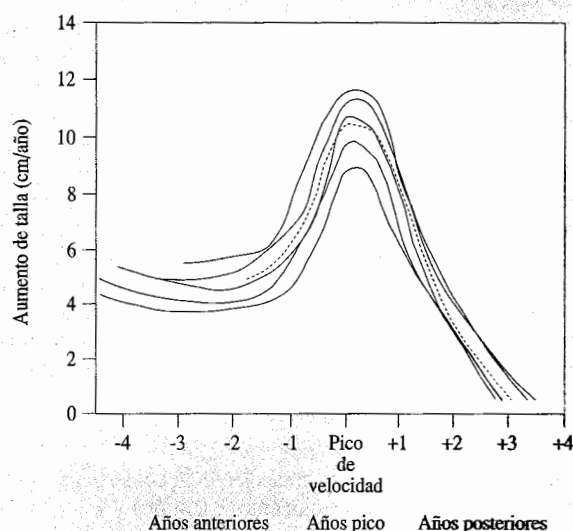


Figura 13.1.7. Media de la velocidad de crecimiento en 5 años, los años anteriores, posteriores y durante el pico puberal.

cidad de crecimiento de unos 5 cm el año siguiente, de 2 cm en el segundo año y de aún menor posteriormente, hasta alcanzar la talla adulta (Fig.13.1.7).

Desde el comienzo hasta el final del crecimiento puberal, la ganancia de *talla* representa aproximadamente el 15-20% de la talla adulta, unos 25-30 cm en los varones y 23-27 cm en las mujeres. Predomina proporcionalmente el aumento del tronco. Las extremidades alcanzan precozmente el tamaño adulto y el tronco finaliza posteriormente. Antes de la pubertad, la talla de los niños y de las niñas era similar. Con el inicio de la pubertad más tempranamente en las niñas, éstas entre los 11-13 años tienen una talla ligeramente superior (a los 12,5 años alcanza hasta 2,5 cm) pero, al final del crecimiento, ésta es significativamente mayor en los varones, situación que pudiera estar en relación con los genes ligados al cromosoma Y. Las niñas inician el crecimiento puberal dos años antes que los niños y, en consecuencia, éstos tienen un incremento de unos 8-10 cm en la talla en relación a aquellas al comienzo de la pubertad; además, durante el pico de crecimiento en los niños es unos 3-5 cm más intenso que en las niñas. Así, al alcanzar la talla adulta, dos años antes las mujeres (16 vs 18 años) que los varones, la talla de éstos es de 10-15 cm más alta y, además, sus piernas son relativamente más largas. Paralelamente al dimorfismo sexual de la talla se produce el esquelético, con un aumento de la masa ósea que representa el 40% del total adulto (Fig. 13.1.8).

Al igual que para la talla, antes de la pubertad el *peso* es similar en ambos sexos, pero con el inicio de la pubertad antes en las niñas, éstas son más altas que los niños entre 11-14 años, alcanzando a los 13 años una diferencia de 3,5 kg. Se produce también una aceleración importante de la velocidad del peso, que representa entre el 40-50% del peso adulto. El pico de velocidad varía de 5-10 en las niñas y 6-13 en los niños con una media de 8-9 kg y 7-8 en las niñas. Coincide en el tiempo en los varones con el pico de velocidad de talla y de 6-9 meses después en las mujeres. Al concluir el crecimiento, el peso es unos 11 kg más en los varones. En cuanto a la masa muscular, la aceleración es paralela a la de la talla y más intensa en los varones, significando al final del crecimiento un porcentaje de 1,5/1, en relación a las mujeres, mientras que el porcentaje de masa grasa casi es doble en las mujeres con relación a los varones (2/1).

Es importante destacar la escasa correlación entre la edad del pico de velocidad de crecimiento puberal y la talla adulta. Es decir, los que lo presentan a una edad temprana, media o tardía, alcanzan similar talla adulta. Este hecho indica que el tiempo de crecer está en gran parte genéticamente determinado, por lo que los que maduran más tempranamente compensan el menor tiempo de crecer prepuberal con una ligera pero consistente mayor velocidad de crecimiento y un pico más intenso, lo opuesto a los que maduran más tardíamente.

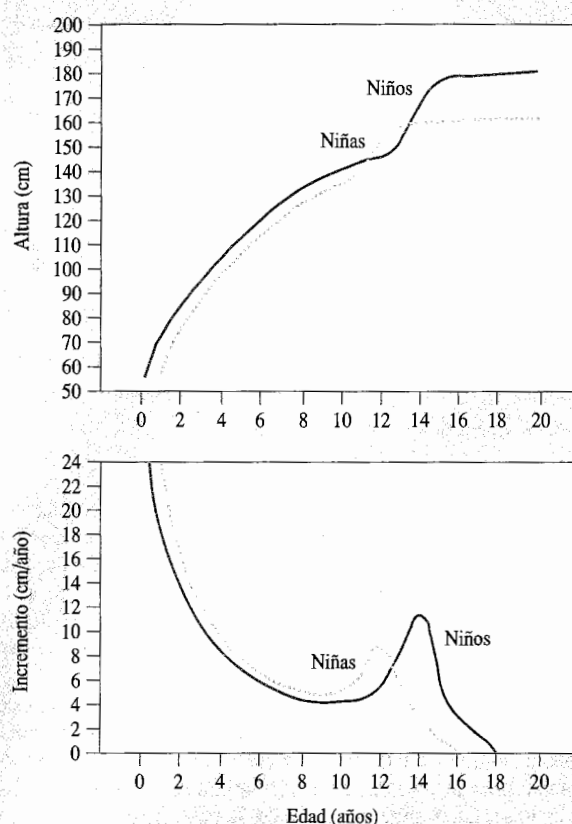


Figura 13.1.8. Crecimiento longitudinal y velocidad de crecimiento en niñas y niños.

Talla final adulta

Una vez que el esqueleto alcanza el 100% de su madurez en los huesos largos con el cierre de las epífisis, lo que ocurre a una media de 18 años en los varones y 16 en las mujeres, existe un alargamiento residual de 1-2 cm (no más del 1-2% del total de la talla), que puede continuar hasta los 25 o más años, cuando se han cerrado todas las epífisis espinales de la columna vertebral. Por ello, algunos sugieren que sólo después de cuatro medidas sucesivas de la talla cada seis meses-año, con una ganancia inferior a 0,5 cm, es cuando se puede considerar que el cese del crecimiento es total.

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO

El hombre tiene un período relativamente largo de crecimiento, representando aproximadamente el 25% de su vida, unos 20 años. El crecimiento no es un proceso constante, regular lineal, pero sí dinámico, con un patrón caótico que procede intermitentemente con fases de estasis en las que cesa el crecimiento o es mínimo o no detectable por las técnicas antropométricas, y de saltos, en las que se produce crecimiento. Este crecimiento a saltos produce un incremento de cantidades variables, tanto dentro de cada individuo, como interindividuales y con un amplio rango de velocidad a lo largo del año. El modelo de saltos y estasis se pone ya de manifiesto en el feto, mediante mediciones ultrasónicas semanales, y es identificado claramente en el primer año de vida, con mediciones diarias al lactante. En un estudio diario en un lactante seguido del 90 al 218 día de vida se evidencian 12 saltos de crecimiento con significación estadística, separados por intervalos de estasis que duran de 2 a 16 días.

El crecimiento es un proceso muy complejo que viene determinado genéticamente a través de un mecanismo poligénico, donde no todos los genes tienen la misma influencia y no son activos a la misma edad, ya que unos actúan desde el período fetal, otros después del nacimiento y algunos durante la pubertad y otros son sexo específicos. Pero, en su con-

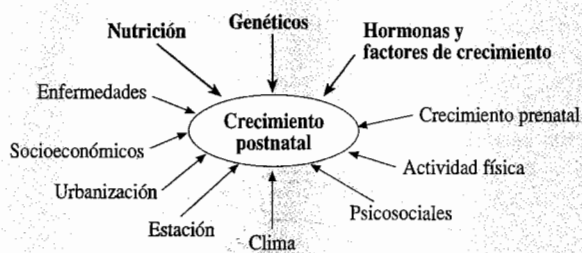


Figura 13.1.9. Factores que influyen en el crecimiento postnatal.

junto, van a influir de forma decisiva sobre el patrón de crecimiento, la talla final y la morfología, composición corporal y dimorfismo sexual. Estos *factores genéticos o determinantes* van a ser expresados a través de la modulación de un complejo de hormonas y factores de crecimiento, que constituyen el conjunto de *factores reguladores* encargados de convertir las instrucciones contenidas en los genes en un fenotipo adulto. Su función es la de iniciar y controlar la ritmicidad y duración de los procesos bioquímicos responsables de la hiperplasia e hipertrofia celular del crecimiento y maduración de órganos, tejidos y segmentos corporales. El crecimiento lineal como resultado del alargamiento progresivo de los huesos largos y las vértebras es ejecutado por los *factores realizadores*, ligados al sistema neuroendocrino. Pero las acciones de estos factores intrínsecos o endógenos pueden ser afectadas por los factores extrínsecos o exógenos, aquellos que se originan directa o indirectamente en el medio ambiente y cuyo representante principal es la alimentación, pero también las enfermedades, los fármacos y drogas o las circunstancias socioeconómicas sanitarias y psicosociales. Estos factores permisivos van a favorecer o no expresar en su totalidad el potencial genético de crecer y desarrollarse. Por tanto, genes, hormonas, nutrientes y ambiente, en un delicado equilibrio desde la concepción hasta la edad adulta, controlan el crecimiento (Fig. 13.1.9).

Factores determinantes (genoma)

El potencial global de crecer es determinado principalmente por factores genéticos o intrínsecos y la dotación genética es, por tanto, la principal determinante del proyecto de talla adulta, pero la extensión a la cual se alcanza el máximo potencial de crecimiento es influenciado por factores ambientales o extrínsecos.

La influencia genética sobre el crecimiento es menos manifiesta en el período prenatal, donde el peso al nacer depende en un 60% de factores ambientales, fundamentalmente maternos y sólo un 40%, genéticos. Sin embargo, posteriormente la relación de la talla adulta con la herencia representa, en condiciones óptimas de salud y ambientales, un 80% de los factores que la determinan, por lo que el ambiente sólo aporta el 20% pero, si la salud o el medio es desfavorable, el programa genético predeterminado puede representar sólo el 60% con una influencia ambiental aumentada. Que la carga genética define en gran parte el proyecto de la talla queda de manifiesto en los estudios de gemelos, ya que, en los monocigotos criados y educados en el mismo ambiente, la diferencia en la talla adulta es de solo 1,6 cm y, globalmente, de 2,5 cm, con un coeficiente de correlación del 0,99, y el 0,90, respectivamente, mientras que en los dicigotos es de 12 cm, con un coeficiente de 0,66, aumentando el rango de variabilidad entre hermanos a 16 cm con un coeficiente de 0,55, para

llegar a un rango de 25 cm en la población general. Otra muestra de la influencia genética la ofrece la maduración sexual, ya que la diferencia de edad de presentación de la menarquia en gemelos monocigotos es de 2 meses, la de dicigotos, de cerca de un año y, en la población general, de más de un año. En cuanto a las correlaciones entre la talla de los padres y la talla adulta de los hijos es de 0,55 cuando se comparan con la suma de la talla de los padres, y es de 0,45 para madre-hijos y para 0,42 padre-hijos. La influencia genética se pone también de manifiesto entre padre e hijos en los segmentos corporales y la composición corporal con un coeficiente de correlación entre 0,45-0,53. Al valorar la correlación de la talla al nacimiento con la talla adulta, es baja en el RN ($r: 0,25-0,30$), pero se eleva rápida y significativamente y a los dos años es ya de 0,80.

Factores reguladores (hormonas y factores de crecimiento)

Cada célula está bajo el control de multitud de hormonas, factores de crecimiento y sus proteínas transportadoras, realizándolo de distinta forma y por distintas vías: endocrina, paracrina, autocrina, juxtacrina, intracrina y neuroendocrina, pero todas ellas necesarias para poder expresar en su totalidad el potencial genético de crecer (Cuadro 13.1.3).

Regulación del crecimiento prenatal. Contrariamente a lo que ocurre con el crecimiento postnatal, donde el genoma de ambos padres es el principal determinante, durante el período fetal, la nutrición, salud y tamaño materno son más determinantes del crecimiento que el genoma. Los estudios de Robson y Penrose ponen de manifiesto que el 35-40% de la variabilidad de la talla y peso al nacer se debe adscribir a la herencia y el 60-65% al ambiente, con un efecto multigeneracional de la madre sobre el crecimiento, ya que las que fueron pequeñas para la edad de gestación tienen más riesgo de tener hijos pequeños y pretérmino. Así, el efecto de la malnutrición materna sobre el crecimiento fetal puede tardar varias generaciones en corregirse aun restituida la nutrición normal.

El *ambiente materno* es, por tanto, crítico para el crecimiento y desarrollo fetal. La nutrición materna, el tamaño, función y circulación uterina y placentaria determinan el aporte adecuado o inadecuado de nutrientes y energía, base para el crecimiento fetal. La placenta, además, produce neuropéptidos, hormonas y factores de crecimiento que favorecen la replicación y diferenciación celular fetal. La edad, paridad, talla, peso, salud o enfermedad, consumo de fármacos y drogas y situación socioeconómica y nivel educacional son otros factores maternos que tienen relación con el crecimiento fetal. Una muestra evidente de ello lo representa la ingestión materna de alcohol durante el embarazo que, si es en cantidad importante y abarca todo el período, puede significar hasta un 10% menos de longitud, un 25% menos de peso y un 10% de circunferencia de cráneo neonatal. La consecución del máximo potencial de crecimiento fetal y el tamaño corporal al nacer refleja más el ambiente materno que el genotipo fetal. Sin embargo, las importantes diferencias de peso y longitud al nacer entre los países desarrollados y en vías de desarrollo o las diferencias de alrededor de 1 cm y 150 g entre niños y niñas, deben estar relacionadas en parte con una influencia genética.

La *regulación hormonal del crecimiento fetal* presenta importantes particularidades en relación al crecimiento postnatal. La hormona de crecimiento (GH) tiene escasa influencia en el crecimiento y el peso neonatal. La inmadurez y escasez de receptores, incluida la placa de crecimiento, la relativa insensibilidad de los tejidos fetales a ella son determinantes. Por el contrario, el lactógeno placentario (HPL) juega un papel más importante, aumentando sus niveles progresivamente hasta

Cuadro 13.1.3. Formas de regulación celular del crecimiento

Forma	Agente	Fuente	Vehículo	Diana	Moduladores
Endocrina	Hormona	Glándula	Circulación	Tejidos heterólogos	Neuronas, hormonas, factores del crecimiento
Paracrina	Factor de crecimiento	Local	Difusión	Células heterólogas	Hormonas, factores del crecimiento
Autocrina	Factor de crecimiento	Local	Difusión	Células autólogas	Hormonas, factores del crecimiento
Juxtacrina	Precursor factor de crecimiento	Local	Contacto celular	Célula adyacente	Proteasas
Intracrina	Hormonas, factor de crecimiento, nutrientes	Intracelular	Citoplasma	Receptor intracelular	¿
Neuroendocrina	Neurotransmisor, factor de crecimiento	Neurona	Axón	Tejido heterólogo	Hormonas, factores del crecimiento, neuronas

alcanzar un pico alrededor a la 32 semana. Pero, aunque su estructura guarda similitud con la de la GH, su acción promotora del crecimiento es más baja que la de ésta, alcanzando sólo el 3% o menos de su actividad. Estimula la síntesis de IGFs.

Los IGFs juegan un importante papel regulador del crecimiento fetal. El IGF-II con acciones insulina-like y sobre el crecimiento fetal y de la placenta y útero es muy importante en el período fetal. El IGF-I, en especial en los últimos meses del embarazo, guarda una estrecha correlación con el peso y la longitud al nacimiento, como demuestran sus niveles séricos. En el crecimiento fetal normal, los niveles de IGF-I, IGF-II y IGFBP-3 aumentan al final del embarazo, mientras que los RN con retraso de crecimiento intrauterino tienen niveles significativamente más bajos al nacer y al año de vida, en especial en aquellos que el retraso de crecimiento fetal fue más intenso y el índice ponderal, más bajo. Ello indica que la secreción de IGF es sensible a la disponibilidad de nutrientes, en particular de energía y proteínas. Otros factores de crecimiento, como el NGF- β , EGF, TGF α , etc., juegan también un papel en el crecimiento y la diferenciación celular. La insulina tiene una importante función tanto en la síntesis proteica como en el transporte y utilización celular de aminoácidos y glucosa, en la inducción enzimática, en la actividad lipogénica o en el crecimiento somático. Participa, además, en la regulación de la síntesis de IGF-I. Las hormonas tiroideas, glucocorticoides y sexuales influyen más el desarrollo de órganos específicos que el crecimiento longitudinal. Es de destacar el papel de la tiroxina en el desarrollo del SNC.

Regulación del crecimiento postnatal. El papel de las hormonas en el período postnatal como ejecutoras del programa genético predeterminado del crecimiento es crucial. La GH es esencial para el normal crecimiento lineal desde finales del primer semestre de la vida, cuando el número de receptores y la sensibilidad de los tejidos a ella comienza a ser manifiesta. Su secreción es pulsátil, expresada en picos, sobre todo nocturnos, durante el sueño y cuya frecuencia y amplitud aumentan con la edad hasta ser máximas en los estadios 3-4 del desarrollo puberal. El ritmo de secreción pulsátil de la GH es un fenómeno de máxima importancia fisiológica durante el crecimiento y tiene un patrón sexual. El patrón masculino consiste en picos plasmáticos de alta amplitud y con niveles plasmáticos interpulsos, bajos o indetectables. El patrón femenino se caracteriza por niveles basales más elevados y pulsos más frecuentes y de menor amplitud. Durante la pubertad, el aumento de la secreción de las hormonas sexuales, testosterona en el sexo masculino y estrógenos en el sexo femenino, estimulan la secreción de GH, la primera disminuye la secreción basal y aumenta la amplitud de los pulsos y la segunda aumenta los niveles basales y disminuye la amplitud. A su vez, estimulan la secreción de IGF y su acción local en el cartilago de crecimiento. El brote puberal de crecimiento está, por consiguiente, muy relacionado con la interacción de GH, IGF-I y hormonas sexuales.

Acciones de la GH. Implican una compleja interacción de factores que comprenden neurotransmisores cerebrales y péptidos hipotalámicos; genes, receptores y proteínas transportadoras de GH; IGFs y sus receptores; proteínas transportadoras e inhibidoras y las señales nutricionales. La GH tiene acciones directas sobre la división celular, la síntesis proteica, la lipólisis, la inducción enzimática o la estimulación del transporte celular de aminoácidos y glucosa. Sus efectos promotores del crecimiento longitudinal son directos sobre el cartilago de crecimiento, induciendo la maduración de los condrocitos más indiferenciados e indirectos, facilitando la expresión del gen de la IGF-I que, a su vez, estimula la maduración y multiplicación de los condrocitos. En experimentación animal la velocidad de crecimiento está en relación con la tasa de producción celular en la placa epifisaria. Su síntesis y liberación están reguladas además, por los neurotransmisores y neuromoduladores cerebrales, GHRH y somatostatina, por la influencia de los esteroides sexuales (estrógenos y testosterona) bien manifiesto en la pubertad, por las hormonas tiroideas, la insulina y el IGF-I. Es de destacar la importancia de su proteína transportadora, la GHBP, ya que su concentración sérica refleja los cambios en los receptores celulares de la GH. Las variaciones en los niveles séricos de la proteína transportadora principal del IGF-I, la IGFBP-3, al estar profundamente influenciadas por señales nutricionales y por la GH y, a su vez, por la proteína transportadora de la GH, la GHBP por

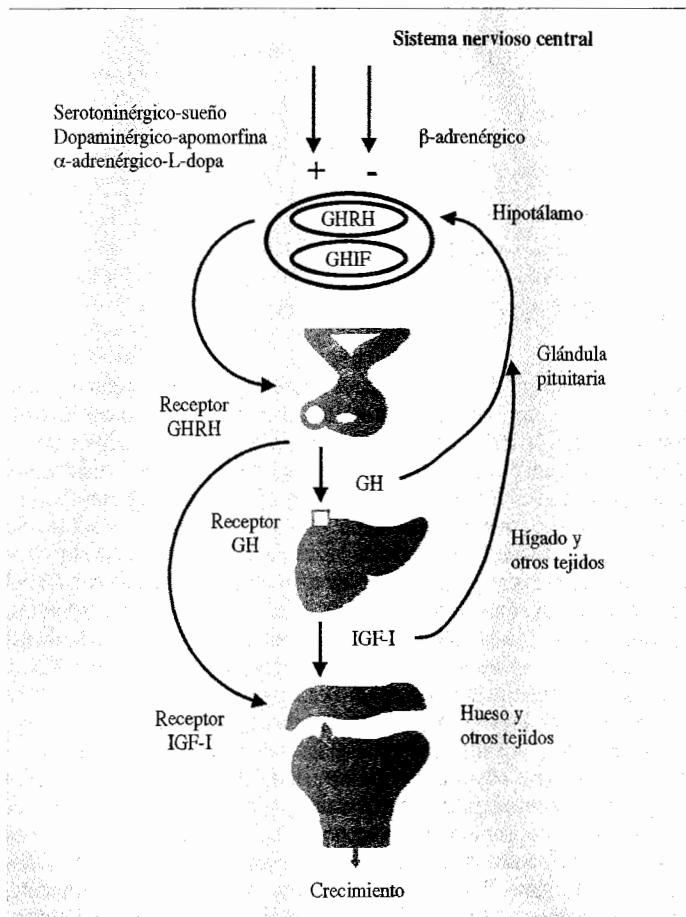


Figura 13.1.10. Regulación del eje GH-IGF-I.

el número de receptores superficiales celulares de la misma convierten a ambas proteínas en indicadores sensibles de la actividad y función sobre el crecimiento del eje GH-IGF-I (Fig. 13.1.10).

IGFs o factores de crecimiento insulina-like. Denominados así por su importante homología con la insulina, son péptidos hormonales que estimulan la multiplicación y diferenciación celular. Destaca el IGF-I con una función biológica importante en la diferenciación y proliferación de los condrocitos y es mediador de los efectos de la GH a nivel del esqueleto. Existe una fuerte interrelación entre IGF-I y GH, siendo ésta su principal reguladora, ya que, en personas GH deficientes, los niveles de IGF-I son bajos, elevándose con el tratamiento con GH. Los niveles de IGF-I aumentan con el embarazo, alcanzando al nacer alrededor del 50% de los valores adultos. Posteriormente, aumentan con la edad, siendo máximos en la pubertad, alcanzando valores 2-3 veces superiores a los del adulto, correspondiendo los niveles más bajos a los ancianos. Durante la pubertad existe una correlación cerrada entre niveles IGF-I y velocidad de crecimiento. Los cambios de concentración están influenciados por el efecto de los esteroides sexuales y la GH. Junto a la GH, la dieta y el estado nutricional son los principales factores reguladores de la síntesis de IGF-I. Aunque el aporte de proteínas y aminoácidos esenciales es importante en la regulación del IGF-I, un ingreso adecuado de energía es esencial, ya que existe un umbral de requerimiento energético debajo del cual, aun con aporte adecuado de proteínas, no se eleva el IGF-I. La malnutrición, por tanto, al disminuir el IGF-I, puede favorecer el retardo del crecimiento. También la enfermedad crónica puede inhibir la producción o actividad del IGF-I descendiendo el índice mitótico en las células cartilaginosas de la placa epifisaria, con repercusión en el crecimiento. La insulina influencia también en la producción de IGF-I, ya que su déficit coincide con unos niveles bajos del mismo y puede ser una de las causas de talla baja en los diabéticos. Aunque el hígado es la mayor fuente de IGF-I plasmático que actúa como un factor endocrino, otros muchos órganos y tejidos sintetizan también IGF-I con acción local, donde es sintetizado o en tejidos vecinos, es decir, con una acción autocrina y paracrina, lo que sugiere una acción biológica difusa, tanto metabólica como mito-

Cuadro 13.1.4. Factores de crecimiento insulina-like

Propiedades	IGF-I	IGF-II
Sinónimos	Somatomedina-C Somatomedina básica	MSA, somatomedina neutral
Localización cromosómica	12	11
Peso molecular	7.649	7.471
Concentración sérica	193 ± 58 ng/mL	647 ± 126 ng/mL
Dependencia de la GH	+++	+
Acciones insulina-like	+	+++
Mitogenicidad en cultivo celular	+++	+
Papel en el desarrollo	Postnatal	Fetal
Sensibilidad a desnutrición	+++	+/-

génica, con efecto en los procesos de proliferación celular, de síntesis proteica, de crecimiento corporal. El IGF-II, a diferencia de lo que ocurre en el período fetal, es mucho menos potente como mitogénico en el período postnatal que el IGF-I. Alcanza el nivel sérico adulto al año de edad y no se modifica con la pubertad. La proteína transportadora IGFBP3, que es GH dependiente, modula las acciones biológicas de las IGFs. De esta forma, el eje GH-IGF es central para el crecimiento (Cuadro 13.1.4).

Hormonas tiroideas. Intervienen en la maduración ósea, en el metabolismo y en el desarrollo del SNC. Además de su efecto directo sobre el cartílago, son necesarias para que la secreción de la GH sea adecuada y para la expresión completa de su efecto en el cartílago y la formación ósea. La falta de tiroxina limita el *catch-up* de las extremidades, manteniendo a los hipotiroideos con el aspecto infantil de piernas cortas con relación al tronco. En los hipertiroideos se ha demostrado una caída de los niveles del ARNm de la GH en la pituitaria que se acompaña de un descenso del contenido de la misma. Al tratar con T3 se elevan rápidamente los niveles de ARNm y de la GH pituitaria y sérica. Estimula la producción de IGF-I mientras que su deficiencia limita el efecto del IGF-I sobre el cartílago que es independiente del que ejerce ella misma.

Insulina. Favorece la síntesis proteica de glucógeno hepático y la lipogénesis. Además, ejerce una acción promotora del crecimiento mitogénico mediada por IGF y otros factores de crecimiento.

Hormonas sexuales. Tienen un importante papel en la maduración sexual y en el crecimiento puberal y, en combinación con la GH, son responsables del estirón puberal. Ejercen una acción anabólica directa y un efecto modulador de la secreción y función de la GH y el IGF-I. Es decir, las hormonas sexuales favorecen el crecimiento puberal, fundamentalmente por la modificación del patrón de secreción de la GH y, en tal sentido, la mayor secreción de testosterona en varones podría tener relación con la talla final mayor de éstos. Los glucocorticoides no juegan un importante papel en el crecimiento, excepto si su concentración es excesiva, ya que aceleran la edad ósea y pueden limitar la talla adulta.

Factores peptídicos de crecimiento. Desde hace relativamente poco tiempo se conoce un grupo de mensajeros que inducen al crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. A diferencia de las hormonas clásicas, son liberados en múltiples tipos celulares y actúan más localmente que por vía general, ejerciendo su acción en una amplia variedad de tipos celulares o en tejidos específicos. El *factor de crecimiento epidérmico* (EGF) actúa con preferencia en células de origen ectodérmico y activa la mitosis de las células epiteliales, del tejido conjuntivo, las células gliales y las células ováricas de la granulosa. La aplicación tópica de EGF en las heridas corneales acelera su curación. El *factor de crecimiento transformante alfa* (TGF-alfa) tiene acciones semejantes a las del EGF con el que comparte los mismos receptores de membrana. El *factor de crecimiento de los derivados plaquetarios* (PDGF) es un mitógeno para muchos tipos de células mesodérmicas como fibroblastos, células musculares lisas y células gliales. Interviene en el crecimiento placentario y favorece la curación de las heridas (hormona de la herida). El PDGF tendría una intervención importante en la patogenia de la aterosclerosis ya que su liberación produce estrechamiento arterial iniciando

Cuadro 13.1.5. Factores peptídicos del crecimiento

Mensajeros que inducen la proliferación y diferenciación celular
• F.C. fibroblástico • F.C. epitelial • F.C. nervioso • F.C. derivados plaquetarios • F.C. linfocitos • F.C. colonias • F.C. esquelético • Eritropoyetina • Interleucinas 1,2,3 • Timosina y timopoyetina • Citocinas

una respuesta proliferativa de las paredes arteriales. Los *factores de crecimiento fibroblástico* (FGF) estimulan la proliferación de células de origen endodérmico y mesodérmico. El estímulo es muy similar al del PDGF. El *factor de crecimiento transformante beta* (TGF-beta) estimula o inhibe la multiplicación celular según el sustrato celular y, si las células han sido transformadas viralmente, modula la acción mitógena de otros factores de crecimiento. El *factor de crecimiento nervioso* (NGF) se debe considerar más como un factor de permanencia y diferenciación de las células que se originan en la cresta neural, ya que todavía no se han descrito acciones mitógenas directas. Regula la liberación y síntesis de enzimas y sustancias activas del SNC. La tiroxina aumenta la concentración de NGF en el SNC y es probable que los efectos de la hormona tiroidea sobre la maduración del encéfalo sean mediados por la inducción de la síntesis aumentada de NGF. La eritropoyetina, los factores estimulantes de colonias, las interleucinas, los factores de crecimiento linfocitarios, la timosina, la timopoyetina y los factores de crecimiento codificados por oncogenes son otros ejemplos de factores reguladores del crecimiento celular tanto normal como patológico (Cuadro 13.1.5).

Factores realizadores. La ejecución del crecimiento final, es decir, el alargamiento progresivo de huesos largos y vértebras, que constituyen el esqueleto a través de la división celular de los condrocitos que se convierten en osteocitos, formando tejido óseo, se realiza fundamentalmente por la IGF-I, por su acción mediadora del efecto de la GH.

Factores permisivos, externos o ambientales. La nutrición es el factor permisivo principal pero, junto a ella, el nivel socioeconómico, sanitario, psicoemocional, el medio ambiente, el hábitat o factores yatrogénicos van a permitir o no alcanzar el máximo potencial genético de crecer previsto.

La *nutrición* es un determinante principal del crecimiento ya que influye directamente en la expresión de genes que controlan el crecimiento y el metabolismo. Es imprescindible para la adecuada función de los factores reguladores y, a su vez, éstos influyen, el transporte y utilización de nutrientes. La mayoría de las hormonas y los factores de crecimiento se unen a los receptores celulares y su habilidad para influenciar en el genoma requiere de una cascada de reacciones que envuelve a proteínas, lípidos e iones como segundos mensajeros. El control hormonal del crecimiento es altamente sensible al medio nutricional, por lo que la disponibilidad intracelular de nutrientes es el último regulador del crecimiento. Hormonas, factores de crecimiento y nutrientes interactúan en delicado balance, pues la alteración nutricional modifica el requerimiento hormonal, celular, y viceversa. En consecuencia, la malnutrición tiene importantes efectos negativos sobre el crecimiento, al afectar al eje GH-IGF. Se produce una mayor secreción de GH con un mayor número y amplitud de episodios secretores pero, al mismo tiempo, una alteración en el receptor/postreceptor de GH y de la GHBP, con una resistencia a su acción en los tejidos periféricos. Asimismo, disminuye la secreción de IGF y su proteína transportadora IGFBP-3, que es mayor en el déficit de energía que de proteínas, originando una menor bioactividad y sensibilidad tisular a su acción. La desnutrición es hoy la causa más

Cuadro 13.1.6. Deficiencia de energía y nutrientes y su repercusión sobre el crecimiento. Características del déficit

Tipo I		Tipo II	
El crecimiento no se afecta inicialmente		Fracaso precoz del crecimiento	
Signos y síntomas específicos del déficit		Sin signos ni síntomas específicos	
Concentraciones tisulares reducidas		Concentraciones tisulares normales	
Efecto específico en células y tejidos concretos		Efecto general sobre el metabolismo y la función celular	
Ascorbato	Manganeso	Agua	Nitrógeno
Calcio	Ácido nicotínico	Aminoácidos esenciales	Potasio
Cobalamina	Piridoxina	Azufre	Sodio
Cobre	Retinol	Fósforo	Treonina
Folato	Riboflavina	Lisina	Cinc
Flúor	Selenio	Magnesio	Energía
Hierro	Tiamina		
Yodo	Tocoferol		
	Vitaminas A, C, D, E, K		

común de retraso de crecimiento en el mundo. Estamos asistiendo a dos fenómenos nuevos en biología, la epidemia de la obesidad y la restricción voluntaria de alimentos. La anorexia nerviosa, miedo a la obesidad, al colesterol, que están causando y posiblemente van a causar más aún en el futuro, alteraciones en el patrón normal de crecimiento.

Según el tipo de nutriente(s) implicado(s), la alteración del crecimiento es diferente. La deficiencia de nutrientes del tipo I origina un hipocrecimiento tardío mientras que, en la del tipo II, el retardo se inicia precozmente. Los nutrientes de tipo I son requeridos fundamentalmente para funciones específicas celulares y metabólicas de un órgano o sistema y su deficiencia se expresa con signos y síntomas específicos y con niveles plasmáticos o tisulares bajos. La deficiencia de tipo II afecta más globalmente al organismo, tanto metabólica, electrolíticamente o estructuralmente (Cuadro 13.1.6).

Otros factores importantes relacionados con el crecimiento son el estado socioeconómico y educacional familiar, en especial materno, número de hijos y a las características de la vivienda familiar, incluida su dotación sanitaria y el grado de hacinamiento. Cuanto más negativa sea esta situación mayor influencia negativa sobre el crecimiento ya desde el período fetal y con repercusión en la talla adulta. Esto es una característica común de los países en vías de desarrollo y está íntimamente relacionada con la desnutrición. Los niños que nacen con un peso y una longitud inadecuados y el medio ambiente postnatal es adverso, tienen el riesgo grande, desde el final del primer semestre de la vida y hasta los 24-36 meses de seguir un patrón de crecimiento con caídas sucesivas de la velocidad, en especial de los miembros inferiores. Bajo estas circunstancias y dado que la talla a los 3 años está muy relacionada y es muy predictiva de la talla adulta, ya que el crecimiento después de los tres años tiende a aproximarse y ser bastante similar entre los niños de los países menos y más desarrollados, la diferencia en la talla adulta entre unos y otros se debe en gran medida al retraso de crecimiento acumulado en el período fetal y los tres primeros años postnatales, que difícilmente es recuperable.

Aproximadamente un 80% de los pequeños para su edad de gestación (SGA, véase cap. 2.6) experimentan un *catch-up*, especialmente en los tres primeros años de vida, pero alrededor de un 20% no lo presentan. Al final del crecimiento, un 15% no alcanzan el potencial genético de crecer, presentando talla baja cuando se compara su talla final con la de los AGA. Existe una expectativa diferente de talla final para aquellos SGA simétricos (longitud, peso y circunferencia de cráneo en el mismo percentil), cuya afectación se inicia preferentemente en el primer trimestre de embarazo, que de las SGA asimétricas (el peso está más afectado que la longitud y la circunferencia de cráneo), cuyo origen es posterior, fundamentalmente en el tercer trimestre de embarazo. Los primeros han experimentado una situación de prolongada desnutrición; los segundos, menos tiempo y casi siempre por insuficiencia placentaria. Estos últimos experimentan mayoritariamente un *catch-up* y la talla final está menos afectada que en que en los simétricos. En el grupo de los SGA, aquellos en que la talla materna es baja, tienen cinco veces más riesgo de una talla final baja que los de madre con talla normal.

Cualquier enfermedad, pero en especial las crónicas, interfieren con el normal crecimiento y desarrollo. El grado de afectación es dependiente de la edad de inicio, la duración y la gravedad. Están involucrados varios factores, entre ellos las alteraciones metabólicas, funcionales y hormonales relacionadas directamente con el proceso, pero también la necesidad incrementada y la ingesta disminuida de nutrientes y energía, la menor eficiencia en la utilización de nutrientes, las mayores pérdidas por inadecuada digestión y/o absorción y aumentada eliminación. La lentificación del crecimiento podrá ser recuperada parcial o totalmente, según las características del proceso.

Se asiste a un fenómeno social creciente, el fracaso de crecimiento, relacionado con una seria privación emocional y que produce una menor secreción de GH (retraso de crecimiento psicossocial). El entorno familiar adverso y los malos tratos serían dos ejemplos representativos. La modificación favorable del ambiente emocional y del cuidado general y nutricional del niño revierte el déficit de secreción de GH y debe permitir la recuperación parcial o total del crecimiento (véase cap. 25.12).

La adopción de niños procedentes del tercer mundo por parejas de buen nivel socioeconómico de los países occidentales produce un cambio positivo emocional, nutricional y social, que favorece una recuperación importante de la velocidad de crecimiento en el niño. Pero se ha visto que esta circunstancia puede provocar la iniciación más temprana de la pubertad y la presentación de la menarquia por lo que la talla final puede ser igual o incluso más baja que la media de la del país de origen.

Se ha demostrado también el potencial efecto negativo sobre el crecimiento del uso exagerado de fármacos o drogas, que interactúan con nutrientes, hormonas o factores de crecimiento y con el metabolismo. El ejercicio extremo, sobre todo si exige un alto control del peso, puede afectar al crecimiento, también el vivir a una altura muy elevada sobre el nivel del mar, con la menor saturación de oxígeno que conlleva.

Aceleración secular del crecimiento. Desde hace unos 150 años, coincidiendo con el inicio de la revolución industrial, se ha producido un incremento significativo de la talla adulta en los países desarrollados. Las mejores condiciones socioeconómicas, higiénicas, sanitarias y nutricionales, por una parte, y el aumento del porcentaje de heterocigotos por el paso de una sociedad fundamentalmente endogámica a exogámica están en el origen de esta aceleración del crecimiento humano. La consecuencia ha sido una mayor talla ya desde el período neonatal y durante la niñez y adolescencia, una aceleración de la maduración ósea, sexual y psíquica y una talla adulta mayor. Paradójicamente, el notable incremento de la talla adulta se produce a una edad significativamente más baja. En los últimos 25 años, la aceleración de la talla ha disminuido y, sin embargo, la del peso ha aumentado, por lo que el riesgo de obesidad es mayor.

En España los cambios socioeconómicos, sanitarios y nutricionales producidos en el siglo XX han marcado la evolución de la aceleración secular del crecimiento. La situación de 1900-1935 correspondía a lo que hoy se denomina un país en vías de desarrollo con una alta tasa de carencias nutricionales, de población en límites de la pobreza y de deficiente

cobertura y protección sanitaria. El período de 1935-1950 está marcado por la guerra civil y sus secuelas, la hambruna, el “racionamiento” y las enfermedades nutricionales e infecciosas son buenos indicadores. De 1950-1999, se experimenta el milagro económico español, que se acompaña de una espectacular mejoría en la disponibilidad y accesibilidad a alimentos con alto valor nutricional, de la calidad de vida y de la asistencia sanitaria. Durante el período de 1900-1955 el incremento de la talla de los reclutas españoles sólo fue de 1,7 cm (0,3 cm/década) mientras que de 1955 a 1995 fue de 9,2 cm (2,3 cm/década), lo que significa que durante el siglo XX la talla ha aumentado en 11 cm. Los reclutas de las regiones menos desarrolladas en 1956-59 (Andalucía, Extremadura, Galicia, Murcia, Castilla-León y Castilla-La Mancha), experimentaron en 40 años un incremento medio de talla de 10,2 (9,8-10,5) cm. Por el contrario las regiones mas desarrolladas (País Vasco y Cataluña) solo fue de 6,4 (6,3-6,5) cm. Asimismo, la diferencia entre regiones disminuyó sensiblemente ya que, mientras en 1956-59, la diferencia entre la máxima y la mínima talla era de 4,7, en 1995-98 se reduce a 1,6 cm. Se demuestra un aumento de todos los percentiles de la curva de distribución de la talla bastante homogéneo, pasando el percentil 3 de 151,0 cm a 161,1 cm (10,1 cm más), el percentil 50 de 165,3 cm a 174,8 cm (9,5 cm más), y el percentil 97 de 179,7 cm a 188,6 cm (8,7 cm más).

Actualmente la talla de los españoles es similar a la media europea, cumpliéndose la previsión de Grande Cobián en 1944 cuando decía “muy particularmente al observar diferencias en el desarrollo físico entre sujetos españoles y de otros países se tiende a atribuir a diferencias raciales, lo que en su origen no debe ser fundamentalmente más que una diferencia de alimentación”.

En cuanto a la evolución de la talla en niños y adolescentes el secular *trend* ha sido también extraordinario (Cuadro 13.1.7). Algunos datos parecen indicar que esta aceleración secular del crecimiento está finalizando o ha finalizado en algunos de los países más desarrollados. En España aún debe pasar probablemente una generación para que las circunstancias ambientales más favorables lleguen a toda la población de forma sostenida, para así poder alcanzar el máximo potencial genético de crecer.

Catch-up, catch-down y canalización

El tamaño al nacer refleja más el ambiente materno que el genotipo del feto. Por tanto, el peso y la longitud neonatal están predominantemente controlados por la nutrición y los factores uterinos y placentarios maternos. En consecuencia, durante los dos primeros años de vida se producen en un alto porcentaje de los niños, que puede llegar a 2/3, cambios en la velocidad de crecimiento al perder progresivamente influencia los factores maternos y ganarla las fuerzas genéticas determinantes del patrón de crecimiento postnatal. Niños que nacen más pequeños o grandes de lo que les corresponde por la talla de sus padres, por su potencial genético de crecer o por una situación adversa en útero y placenta gradualmente cambian de percentil de peso y talla hacia arriba o abajo hasta alcanzar el adecuado a su genoma, normalizando en este momento su velocidad, lo que ocurre en la mayoría alrededor de los dos años. Esta adaptación debe considerarse como biológicamente normal y es más rápida en los que ascienden de percentil antes de finalizar el primer año y más tardío en los que descienden hacia el final del segundo año. A los procesos de aceleración y deceleración de la velocidad de crecimiento, como éstos que ocurren en la adaptación postnatal o postinjurias, Tanner y Prader les han denominado *catch-up* y *catch-down* o *lag-down*, respectivamente.

A partir de los 2 años de edad, el crecimiento es un proceso bastante estable, siguiendo una trayectoria extremadamente regular, siendo inusual que un niño sano cambie más de un centil de su canal determinado por sus antecedentes genéticos. Por ello desde esta edad, la talla tiene una fuerte correlación con la talla adulta. Esta trayectoria o curva del crecimiento la define Prader como un misil guiado y Waddington, como un navío que es conducido a lo largo de un canal, por lo que el niño tiene un crecimiento “canalizado” y denomina “canalización” o la capacidad de retornar a la curva originaria de crecimiento después de ser alejada de su trayectoria por una enfermedad y/o malnutrición. La decanalización se hace muy evidente cuando se cruzan hacia arriba-abajo dos percentiles en la curva de crecimiento. Es decir, el crecimiento es un pro-

Cuadro 13.1.7. Evolución de la talla media de los reclutas españoles 1956-59, 1975-79 y 1995-98

CC.AA.	Talla (cm)			
	1956-59	1975-78	1995-98	Δ cm 1956-1998
España total	165,9	170,9	175,1	9,2
País Vasco	168,7	172,5	175,2	6,5
Cataluña	168,6	171,8	175,0	6,3
Islas Canarias	167,3	171,4	175,1	7,8
Islas Baleares	167,1	171,6	174,9	7,8
Navarra	166,8	171,4	175,6	8,8
Madrid	166,8	172,0	175,1	8,3
Cantabria	166,8	171,4	174,8	8,0
Valencia	166,3	171,0	174,8	8,5
Aragón	166,1	171,1	175,3	9,2
Asturias	165,9	171,0	174,5	8,6
La Rioja	165,3	170,2	174,9	9,6
Murcia	164,4	170,4	174,8	10,6
Castilla-León	164,3	170,1	174,8	10,5
Andalucía	164,2	171,1	174,5	10,3
Castilla-La Mancha	164,2	169,4	174,5	10,3
Galicia	164,2	169,1	174,0	9,8
Extremadura	164,0	169,6	174,0	10,0
Diferencia entre máxima y mínima en cm	4,51		1,6	

ceso autoestabilizado que persigue alcanzar la meta impuesta por el potencial genético.

Cuanto más precoz y prolongado sea un insulto, más difícil es la recuperación completa del crecimiento. Las niñas tienen una mejor canalización que los niños y se retrasa en ellas menos el crecimiento por la enfermedad y malnutrición. Si el *catch-up* es llevado a una curva de velocidad de crecimiento, se evidencia una fase inicial que se caracteriza por un rápido crecimiento cuya velocidad puede ser tres veces o más de la que le correspondería por su edad cronológica, tan grande o más que durante la aceleración puberal, seguida de una deceleración gradual hasta llegar a la velocidad normal cuando se ha alcanzado el canal original del crecimiento. El *catch-up* completo verdadero se produce cuando la velocidad de crecimiento es tal que alcanza su canal originario rápidamente y después sigue ya el crecimiento normal, y el retardado, donde el estirón no es suficiente para normalizar el canal, pero se prolonga el crecimiento más allá de la edad habitual de finalización hasta alcanzar su curva originaria (recuperación con retraso). Pero puede ser incompleto si no se alcanza la talla genética. Cuanto más pequeño es el niño, mayor posibilidad de un *catch* completo. El *catch* es más completo en los que fueron RN pretérmino ligeros que en los a término.

El fenómeno de crecimiento compensatorio implica cierto tipo de mecanismo central de control, con un punto de ajuste (*set point*) en el cerebro para la talla diana, con habilidad para responder a diferentes estímulos. Este mecanismo central, según Tanner, aceleraría o desaceleraría la tasa de crecimiento para la talla esperada. Es decir, el crecimiento genéticamente programado está bajo un activo control del SNC. Trabajos experimentales tienden a confirmar la hipótesis de Tanner. Este centro hipotalámico interactuaría con el lóbulo anterior de la hipófisis en el control de la secreción de la GH, siendo la frecuencia de los pulsos de la misma un posible factor desencadenante del estirón. Es probable que durante esta crisis la sensibilidad de los tejidos o los factores de crecimiento, hormonas y nutrientes estén aumentados o, como sugiere Prader, las células son programadas para una cierta cantidad de crecimiento y, tan pronto como los factores inhibitorios son suprimidos, siguen el programa al aportar suficiente cantidad de hormona y factores de crecimiento. La posibilidad de que el centro de control de crecimiento esté situado en el hipotálamo viene también sugerida por Mosier, al demostrar la asociación

entre daño o malformación del SNC y afectación permanente del crecimiento con ausencia de la fase de *catch-up*, aun con el tratamiento con la GH y el IGF-1 o con una nutrición adecuada.

El fenómeno opuesto al *catch-up*, el *lag-down* o *catch-down*, que puede ocurrir después de una fase de aceleración del crecimiento con vuelta a la normalidad o incluso por debajo de ella, al suprimirse las influencias aceleradoras, como es el caso de la terapia, que favorece el aumento de la talla (GH en el tratamiento del hipopituitarismo, tratamiento de la pubertad precoz), pero también en una situación de crecimiento normal, que se decelera como ocurre en la restricción voluntaria o forzada de la ingesta de alimentos (anorexia y obesidad).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138: 636-43.
- Cameron N. Human Growth and development. San Diego, USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002.
- Carrascosa A, Delgado P, Fernández A et al. Patrones de crecimiento en España. Madrid: Ergon, 2004.
- Freedman DS et al. Secular trends in height among children during 2 decades. The Bogalusa Heart Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 254: 155-61.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112: e30-e38.
- Hauspie RC. Adolescence: Somatic growth and sex differences. En: Cameron N. Human Growth and development. San Diego, USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002. p. 45-63.
- Hernández M et al. Valoración del crecimiento. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 187-208.
- Johnston FE. Social and economic influences on growth and secular trends. En: Cameron N. Human Growth and development. San Diego, USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002. p. 197-211.
- Karlberg J, Luo ZC. Foetal size to final height. *Acta Paediatr* 2000; 89: 632-6.
- Laron Z, Klinger B. Comparison of the growth-promoting effects of insulin-like growth factor I and growth hormone in the early years of life. *Acta Paediatr* 2000; 89: 38-41.

- Martin RM, Smith GD, Mangtani P et al. Association between breast and Growth: the Boyd-Orr Cohort Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F193-201.
- Roche AF, Sun SS. Human growth: Assessment and interpretation. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstetric Gynaecology* 2003; 23: 555-60.
- Serra LL, Aranceta J, Pérez C et al y grupo colaborativo AEP-SENC-SEED. Curvas de referencia para la tipificación ponderal y criterios para la prevención de la obesidad en la población infantil y juvenil española. En: Serra Majen LL, Aranceta Bartina J, Rodríguez-Santos F. Crecimiento y desarrollo "Estudio enKid" Krece Plus. Barcelona: Masson, 2003. p. 99-169.
- Stettler N, Kumanyika SK, Katz SH et al. Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of African-Americans. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1374-8.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110: 911-9.
- Tojo R. Crecimiento normal. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 389.
- Tojo R. Crecimiento normal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (autor del capítulo en la edición anterior con más citas bibliográficas de años previos).
- Tojo R, Leis R. Cambios en la dieta y aceleración secular del crecimiento en Galicia y España. *An Esp Pediatr* 1999; 129: 30-3.
- Tojo R, Leis R. Growth and development. En: Caballero B, Trugo L, Fingles P. Encyclopedia of food sciences and nutrition. Londres: Academic Press. Elsevier Science Ltd, 2003. p. 2974-84.
- Tojo R, Leis R. Nutrición Infantil. En: Formación Universitario. Barcelona: Fundación Universitaria Iberoamericana, 2004.
- Tojo R, Leis R. Valores estándar de Galicia. Crecimiento. Nutrición. Factores de riesgo aterogénico. Niños. Adolescentes. Adultos. El Estudio GALINUT. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela ed, 1999.
- Tojo R, Leis R, Iglesias Diz JL et al. Secular growth acceleration. Maturation and final adult height in Galicia and Spain. 1900-1993. En: Battaglia F, Falkner F, Garza C. Maternal and extrauterine nutritional factors their influence on fetal and infant growth. Madrid: Ergon, 1996. p. 21-36.

13.2 Valoración del crecimiento

R. Leis, R. Tojo

El adecuado crecimiento y desarrollo es uno de los mejores indicadores de salud, tanto individual como poblacional, en niños y adolescentes, ya que este proceso complejo, producto de la interacción de la herencia y el ambiente, constituye la característica diferencial de la edad pediátrica. La valoración debe formar parte del protocolo de los controles de salud en esta etapa de la vida. Existen varios métodos de valoración del crecimiento y desarrollo, ya que éste implica, fundamentalmente, un incremento de las dimensiones corporales y la diferenciación, maduración, organización y función de tejidos, órganos y aparatos.

ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO

La valoración del crecimiento somático se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, forma y composición corporal. Para valorar los aspectos más importantes del crecimiento, uno de los métodos más fiables es el estudio antropométrico, es decir, la aplicación de técnicas biomédicas que expresan cuantitativamente la forma del cuerpo, lo que recibe el nombre de antropometría auxológica. La validez del método depende de una medida precisa y

exacta, con el aparato o material adecuado y realizado con una técnica correcta. El método tiene que ser sensible, objetivo y reproducible con un cierto grado de especificidad y fácil de obtener para asegurar la uniformidad de la medida. Por ello el estudio antropométrico es un acto serio y delicado. Los parámetros antropométricos fundamentales son los que miden el crecimiento en longitud, el aumento de masa corporal, el crecimiento cerebral y la composición corporal, en especial los tejidos magro y graso.

Estimación del crecimiento en longitud

Longitud y talla. La medición de la longitud corporal es el mejor parámetro del crecimiento del esqueleto porque, a diferencia del peso, no está influenciada por el acúmulo de grasa, masa muscular o agua. Durante los dos primeros años de vida es preferible la medida de la longitud en posición de supino (acostado), utilizando instrumentos mecánicos como el Harpenden infantómetro, con un rango de 300 a 940 mm, que permite obtener una medida exacta. Esta mesa de medida infantil tiene un soporte fijo para apoyar la cabeza y otro móvil para los pies. El niño debe estar en decúbito supino, con la cabeza en el plano de Frankfurt (el suelo de las órbitas y los conductos auditivos forman un plano perpendicular al plano de la mesa), las piernas estiradas, las rodillas sin ningún tipo de flexión y los pies contra el soporte móvil y en posición vertical. Se necesitan dos personas, una que sostiene con ambas manos la cabeza en contacto con el soporte fijo de la mesa y la otra para ajustar el tope móvil a la planta de los pies del niño. Si hay dificultades con los dos pies se asegura la extensión completa de una de las piernas (Fig. 13.2.1).

La talla (de pie) se utiliza en lugar de la longitud a partir de los 2 años y el instrumento de elección es el Harpenden estadiómetro. Se coloca al

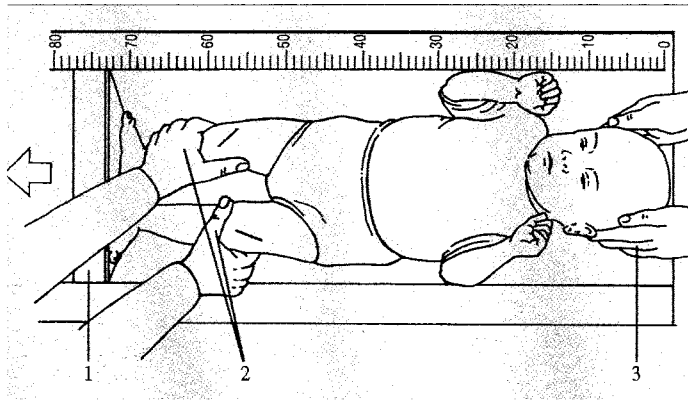


Figura 13.2.1. Técnica de medición de la longitud (acostado).

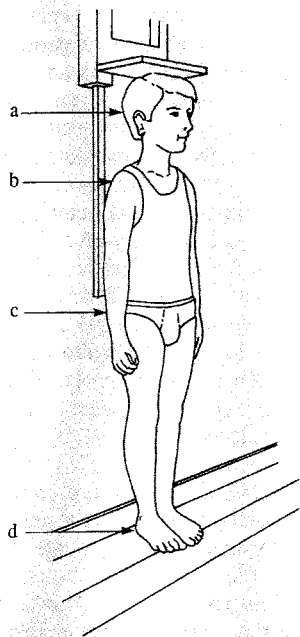


Figura 13.2.2. Técnica de medición de la talla (de pie).

niño en posición de erecto, de forma que los talones y las regiones glútea, escapular y el occipucio, estén en contacto con el plano de medida vertical. La cabeza se colocará en el plano de Frankfurt (el borde inferior orbitario en el mismo plano que el margen superior del meato auditivo externo). Se manda respirar profundamente al niño y el explorador obtendrá la talla máxima sujetando la cabeza, con las manos colocadas a nivel de las apófisis mastoides. Se coloca un peso de aproximadamente 500-1.000 g sobre el tope móvil, con el fin de disminuir al máximo el error debido al grosor del cabello. El niño debe estar descalzo (Fig.13.2.2). Es importante tener en cuenta la hora del día a que se realiza la exploración antropométrica, pues existe una variación diurna de la talla. Estudios en series grandes de niños demuestran que pueden experimentarse una variación de 0,5 hasta 1 cm o más durante el curso del día, la mayor pérdida corresponde a las horas de la mañana, después de levantarse de dormir, que dura aproximadamente 6 horas y en donde la pérdida es muy intensa en las dos primeras (55%), media en las dos siguientes (35%) y muy escasa en las dos últimas (10%). Por ello, lo ideal es estimar la talla 6 horas después de levantarse de dormir y nunca debería medirse en las primeras dos horas. La pérdida de altura se debe a la compresión de los discos vertebrales, por lo que es mayor en el tronco que en las piernas. Sería conveniente registrar la hora del día en que se realiza la medición y que está fuera la habitual en todas las mediciones. Cuando se realiza la medición con un estadiómetro de medida supina, entre los dos y dieciocho años, debe tenerse también en cuenta que la talla de acostado es 0,5-2 cm superior a la de de pie.

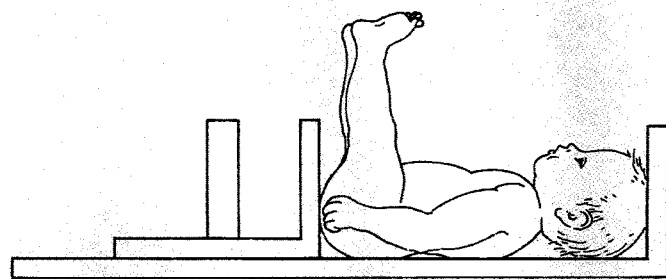


Figura 13.2.3. Técnica de medición de la distancia vértex-cóccix (tumbado).

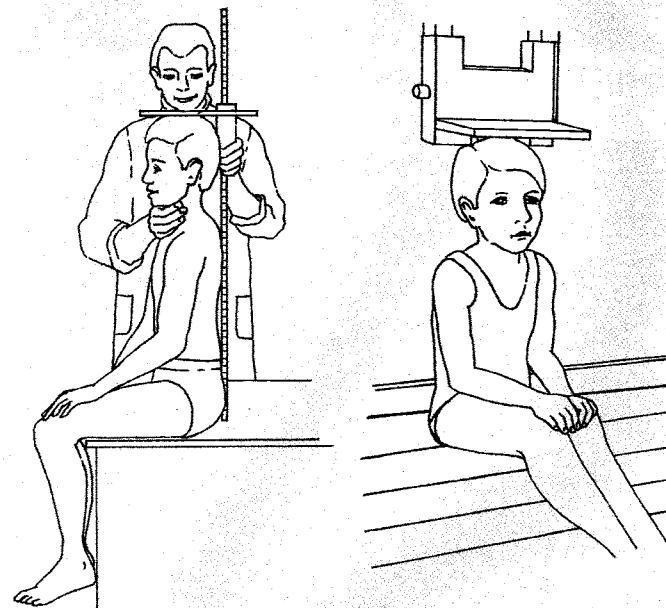


Figura 13.2.4. Técnica de medición de la distancia vértex-cóccix (sentado).

- *Distancia vértex-cóccix.* Es la medida más precisa para valorar el segmento superior en los menores de 2 años. Se utiliza el mismo aparato de medida que para la longitud y es necesario hacerlo también entre dos personas: una de ellas mantiene la cabeza del niño en la posición descrita anteriormente y la otra coloca al niño con los muslos flexionados en ángulo recto sobre el abdomen, presionando el soporte móvil con el fin de disminuir en lo posible el error debido al grosor de los tejidos blandos y, simultáneamente, tracciona ligeramente con el antebrazo sobre la raíz de los muslos, tomándose como valor definitivo la máxima cifra obtenida (Fig. 13.2.3).
- *Altura sentado.* Se utiliza a partir de los 2 años. El niño se coloca en una mesa horizontal, sentado, con el plano de Frankfurt paralelo al suelo. La espalda erecta, en contacto con la pieza vertical del aparato, y los muslos colocados de manera que el tendón del bíceps femoral esté a unos pocos centímetros de la mesa. El resto de la exploración se realiza de manera semejante a la altura (Fig.13.2.4).

Circunferencia de cráneo

Es una de las medidas antropométricas más importantes en niños, ya que se relaciona con el volumen intracraneal y permite una estimación de la tasa de crecimiento del cerebro. Tiene un rango estrecho para cada edad, con una desviación estándar que permanece pequeña y casi constante durante el período de crecimiento. Para esta medida se utiliza una cinta métrica metálica inextensible. El niño se coloca con la cabeza erguida y el explorador, colocándose a su izquierda, ajusta la cinta con la mano izquierda sobre la eminencia frontal, por encima de los arcos supraorbitarios, mientras que con la otra mano desliza la cinta sobre la protuberancia occipital hasta conseguir la circunferencia máxima, momento en el cual se ajusta sobre el cráneo para minimizar el error debido al espesor del cabello (Fig. 13.2.5).

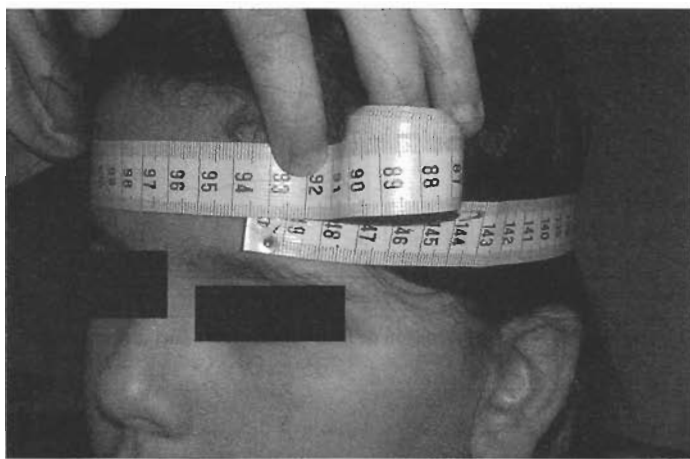


Figura 13.2.5. Técnica de medición de la circunferencia del cráneo.

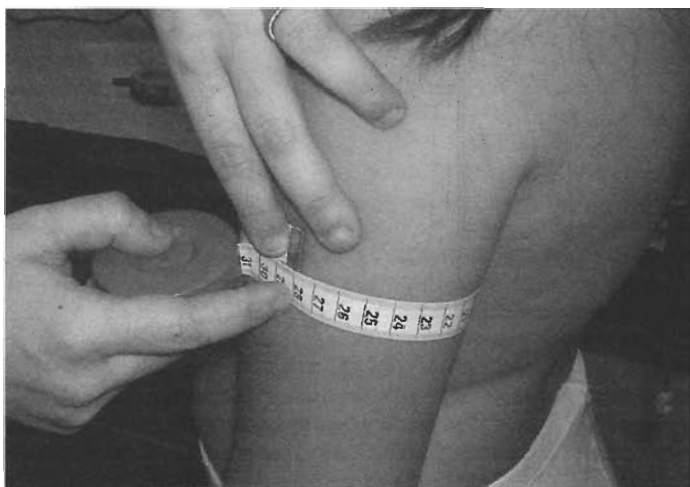


Figura 13.2.6. Técnica de medición de la circunferencia del brazo.

Estimación de la masa corporal

Peso. El peso no es una medida tan específica de crecimiento como la talla ya que refleja la composición corporal (agua, grasa, músculo, hueso, vísceras), es decir, una mezcla de tejidos. Sin embargo el peso, sobre todo en niños pequeños, refleja mejor el estado de salud y nutricional (véase el capítulo Valoración del estado nutricional). Se deben utilizar balanzas de precisión tanto electrónicas, mejores para niños pequeños, como manuales, equilibradas y calibradas periódicamente. Los niños pequeños si es necesario se pesan con sus madres y después se resta el peso de ésta. Deben pesarse desnudos o con ropa interior.

Circunferencias de brazo, pierna, muslo, cintura y cadera. Las circunferencias son parámetros antropométricos que ayudan a la valoración de la composición corporal y de la distribución de las masas grasa y magra (véase el capítulo de Valoración del estado nutricional).

- **Circunferencia del brazo.** Es una medida de utilidad para determinar si existe desnutrición u obesidad. Se mide, en diestros, en el brazo izquierdo, mediante una cinta métrica de material inextensible. El brazo debe estar relajado, rodeándolo con la cinta métrica en el punto medio entre el acromion y el olécranon, sin comprimir los tejidos. Es una medida que se altera con facilidad y constituye un buen control de la renutrición (Fig. 13.2.6).
- **Circunferencia de pierna.** Es la medida máxima que se consigue pasando una cinta métrica inextensible de forma horizontal a lo largo de la pierna, con el niño de pie y relajado.
- **Circunferencia de muslo.** Es la medida en el punto medio del muslo.
- **Circunferencia de la cintura.** El perímetro de la cintura es un parámetro que se correlaciona cada vez más con las comorbilidades de la obesidad (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, etc.). Para su medición, los niños deben permanecer de pie,

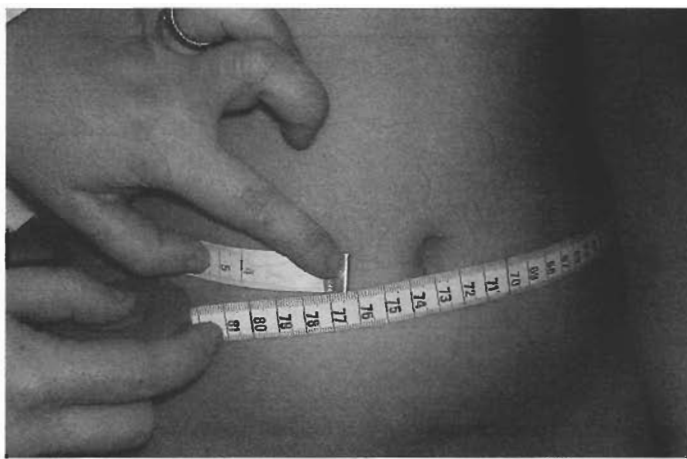


Figura 13.2.7. Técnica de medición de la circunferencia de la cintura.

con el abdomen relajado, los miembros superiores colgando junto a los costados y con los pies juntos. Se pasa una cinta métrica inextensible por una línea horizontal que se encuentre equidistante de la última costilla y la cresta ilíaca, generalmente a la altura del ombligo (véase el capítulo Valoración del estado nutricional) (Fig. 13.2.7).

- **Circunferencia de cadera.** Varios estudios correlacionan un aumento del índice circunferencia de cintura/circunferencia de cadera con un mayor riesgo cardiovascular. Para su medición, los niños deben permanecer de pie, con el abdomen relajado, los miembros superiores colgando junto a los costados y con los pies juntos. Se considera perímetro de cadera al máximo que se consigue pasando una cinta métrica de forma horizontal a la altura de la cadera (véase el capítulo Valoración del estado nutricional).
- Otro perímetro es la *circunferencia de muñeca* indicativa de la envergadura del esqueleto del sujeto.

La grasa subcutánea. Es una medida que correlaciona bien con el contenido grasa corporal, siendo superior que el peso en la valoración de la adiposidad. Es por tanto una medida importante del estado nutricional (véase cap. 11.3).

- **Pliegues cutáneos.** Tienen por objeto medir la cantidad de grasa subcutánea, la cual se estima que constituye el 50% de la grasa corporal. Su correcta medición necesita una técnica muy cuidadosa y una cierta experiencia al objeto de minimizar el error intra e interobservador. La variación puede presentarse en la identificación de la localización del pliegue, en el método de coger el pellizco, en la colocación adecuada del compás en el pliegue o en la lectura. El pliegue cutáneo se puede obtener en varias zonas anatómicas del cuerpo: en extremidades, la medición se puede efectuar sobre el tríceps, bíceps o muslo mientras que, en el tronco, las localizaciones más usadas son subescapular y suprailíaco.

Actualmente se admite que el pliegue del tríceps estima la **obesidad** generalizada o periférica, mientras que los pliegues subescapular y suprailíaco miden preferentemente la troncular.

Hay que tener en cuenta una serie de limitaciones de los pliegues cutáneos como son: a) la compresibilidad de los pliegues; los niños más jóvenes tienen una mayor compresibilidad debido al mayor contenido de agua en el tejido adiposo; además, existe una gran variabilidad entre individuos en cuanto al contenido de grasa en el tejido celular subcutáneo; b) el grosor de los pliegues; así, los muy obesos pueden tener pliegues tan gruesos que no entran dentro del caliper, por lo que algunos autores los consideran como no fiables en sujetos obesos; c) el sitio del pliegue y d) el dimorfismo sexual, que produce variaciones en la distribución de la grasa subcutánea.

A pesar de todas las anteriores limitaciones, el pliegue tricipital, solo o combinado con otros pliegues, es un útil indicador de la grasa corporal en adultos, adolescentes y niños.

Equipo. Existen varios instrumentos diseñados para medir los pliegues cutáneos. Todos ellos comparten algunas características comunes: a) superficie de contacto con la piel de 20-40 mm, b) gradua-



Figura 13.2.8. Técnica de medición del pliegue subcutáneo del tríceps.

ciones de 1 mm o menos con un intervalo de lectura de 2-40 mm y c) presión constante entre las ramas del aparato de 10 g/mm². Los modelos más conocidos son: Lange (EE.UU.), Harpenden (Reino Unido) y Holtain (Reino Unido), de los cuales el más utilizado es el Holtain. Recientemente ha aparecido en el mercado otro modelo el Fat-O-Meter (Reino Unido), quizás no tan preciso ni duradero como los anteriores pero, a pesar de que es necesario adquirir más experiencia con él, los primeros resultados parecen prometedores.

En cuanto a la técnica de medición, habitualmente se realiza en el hemitrupe izquierdo. Para la medición del pliegue subcutáneo del tríceps se realiza en el punto medio entre el acromion y olécranon, en la parte posterior del brazo (Fig. 13.2.8). El del bíceps se realiza al mismo nivel que el del tríceps, pero en la cara anterior del brazo. Para estas dos mediciones, el brazo debe colgar relajadamente a lo largo del tronco. El del subescapular se mide en el punto localizado por debajo y por dentro de la escápula izquierda, con el hombro y el brazo izquierdo relajados. Y el del suprailíaco en la zona inmediatamente superior a la cresta ilíaca, en la línea medioaxilar. En las localizaciones mencionadas, el pliegue cutáneo se sujeta firmemente con el dedo índice y el pulgar de la mano izquierda y se tira ligeramente hacia fuera, evitando incluir tejido muscular. La presión de la mano izquierda debe continuar mientras se realiza la medición, y la lectura se hace a los 2-3 segundos de haber colocado las superficies de contacto de las dos ramas del aparato medidor. Para aumentar la precisión de la medida se recomienda realizarla tres veces. Se anota la media de las dos mediciones más próximas entre sí.

Existen, además, otras técnicas directas e indirectas para el estudio de la composición corporal: técnicas eléctricas como la impedancia bioeléctrica; métodos isotópicos; la valoración ultrasónica del hueso, técnicas de imagen; la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear, el análisis de activación de neutrones, la espectrometría de infrarrojos y las técnicas de absorciometría, entre ellas la absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA). Además, la utilización de los métodos densitométricos (densitometría hidrostática y pletismografía) permite también conocer la proporción de la masa grasa y la masa libre de grasa (véase cap. 11.3).

Índices nutricionales. A partir de las variables antropométricas medidas directamente se pueden calcular diversos índices nutricionales (véase el capítulo Valoración del estado nutricional).

El índice peso/talla es una medida de los tejidos corporales y sus cambios con relación a la talla. Su valor es limitado, ya que no distingue adecuadamente entre los diversos componentes corporales y su relación con el tamaño. Es decir, personas con la misma talla y peso pueden tener suficientes diferencias de masa grasa como para ser clasificados desde delgados a moderadamente obesos. Las gráficas de peso/talla son sólo aplicables a preadolescentes ya que, entre un año y la pubertad, el peso/talla son prácticamente independientes de la edad, pero en la adolescencia los

Cuadro 13.2.1. Fórmulas para aproximar la talla y el peso medio de lactantes y niños normales

Peso	Kg	Libras
Al nacimiento	3,25	7
3-12 meses	$[Edad \text{ (meses)} + 9]/2$	$Edad \text{ (meses)} + 11$
1-6 años	$Edad \text{ (años)} \times 2 + 8$	$Edad \text{ (años)} \times 5 + 17$
7-12 años	$[Edad \text{ (años)} \times 7 - 5]/2$	$Edad \text{ (años)} \times 7 + 5$
Longitud/talla	Cm	Pies
Al nacimiento	50	20
Al año de vida	75	30
2-12 años	$Edad \text{ (años)} \times 6 + 77$	$Edad \text{ (años)} \times 2,5 + 30$

intensos cambios de los componentes de estructura y composición corporal hacen que el peso y la talla no muestren una relación constante. Además, estas gráficas no valoran adecuadamente la relación peso/talla, cuando los niños son muy bajos o altos, precisamente cuando más necesario es. El índice peso (kg)/talla (m²) o índice de Quetelet o índice de masa corporal (BMI), está sometido a la misma crítica, aunque actualmente es el considerado más útil y más internacionalmente aceptado. Se valora en percentiles según edad y sexo.

Existen fórmulas que permiten aproximar la talla y el peso medio de lactantes y niños normales (Cuadro 13.2.1).

MADURACIÓN ÓSEA

El medio más útil de valorar la madurez biológica es la estimación de la edad esquelética. Ésta es debida a que los cambios que experimentan los huesos en su maduración son muy similares en todos los individuos y cada centro de osificación pasa por un número de cambios morfológicos fácilmente identificables. De forma convencional se utiliza la radiografía de mano y muñeca izquierdas para calcular la madurez esquelética de una forma sencilla, porque hay una gran proporción de huesos largos y redondos en un área fácilmente asequible. Hasta el momento actual se han consolidado dos tipos de métodos de valoración: los atlas y los métodos cuantitativos o numéricos. Ambos se basan en el reconocimiento de los indicadores de madurez de Todd, que también fueron definidos por Greulich y Pyle como "aquellos caracteres de los distintos huesos, que se pueden reconocer en la radiografía y que, por producirse de una manera regular y en un orden definido e irreversible, señalan su progreso hacia la madurez". El estudio de la edad ósea determina el crecimiento que ya ha tenido lugar y el que aún falta hasta la madurez, por lo que es de gran importancia en la predicción de la talla final y en el diagnóstico y tratamiento de diversos trastornos endocrinos.

Métodos de atlas

Los métodos de atlas valoran cualitativamente la madurez de los núcleos epifisarios. El más utilizado es el de Greulich y Pyle, que está realizado en niños americanos estudiados entre los años 1931-1942, publicado en 1950 y revisado en 1959. A pesar de la "aceleración secular" en las últimas décadas, los estándares de Greulich son avanzados unos 6-9 meses sobre los de Tanner, realizados en niños escoceses en 1958. Son también ligeramente más avanzados que los de los niños españoles hasta los 6 años, pero esta diferencia se incrementa entre 3-6 meses desde los 6-14 años; sin embargo la maduración de nuestros niños finaliza antes que la de los americanos, especialmente las niñas. El método de Greulich y Pyle se basa en una serie de estándares para esa edad y sexo que se utilizan como modelos. Cada núcleo del niño a estudiar debe compararse con las radiografías estándares, que representan la maduración ósea promedio a distintas edades, y asignarle la edad ósea que corresponde al modelo que más se asemeje o una edad intermedia entre las dos en que se encuentre, si no se corresponde exactamente con ninguno de ellos. Tiene el inconveniente de que enmascara los ritmos de maduración, hace difícil asignar una edad ósea a una radiografía con discordancias madurativas de sus núcleos y además, como sólo se dispone de una radiografía



Figura 13.2.9. Radiografía estándar.

fía promedio para cada edad y no se conoce el margen de normalidad, no es posible saber si una radiografía determinada se encuentra dentro de los límites de variación normal o es patológica (Fig. 13.2.9).

Métodos numéricos

Los métodos numéricos aventajan a los atlas porque, al transformar la simple evaluación cualitativa en un fenómeno cuantitativo, permiten un seguimiento más preciso del proceso de maduración ósea normal y de los cuadros patológicos por medio del análisis matemático de los datos. El método más utilizado es el de Tanner y Whitehouse (RUSTW2), en el que cada núcleo epifisario se considera de forma individual, atribuyéndoles a cada uno de ellos una puntuación y que, sumadas entre sí, dan una puntuación de madurez ósea, que se compara con los valores estándar representados en una tabla, lo que indica la edad ósea del niño estudiado. Al ser el grupo de niños estudiados por Tanner de clase social baja, actualmente la edad ósea de nuestros niños está más avanzada y alcanzan la máxima puntuación un año antes que los británicos. En España, Hernández ha publicado un atlas y un método numérico, así como la valoración de la maduración ósea en los dos primeros años de vida, período en que no se puede aplicar el método de la mano-muñeca.

MADURACIÓN DENTAL

Los factores genéticos son los principales determinantes de la edad de erupción, del tamaño y morfología dentales, habiendo diferencias en la media del tamaño de los dientes según el sexo. La erupción de los dientes temporales puede dar evidencia de maduración biológica de 6 meses a 3 años y el tiempo de erupción de dientes permanentes entre 7-12 años. El rango de edad de erupción dental temporal es muy amplio, siendo normal que aparezcan entre 4-36 meses, pero algunos ya presentan incisivos al nacer y otros no los presentan hasta después de los 12 meses. El temprano o tardío desarrollo tiende a ocurrir en familias. En la dentición temporal, 20 dientes, los incisivos son los primeros en aparecer entre 6-9 meses, los caninos entre 10-19, los primeros molares entre 10-15 y los segundos molares entre 16-17 meses. Al año hay habitualmente 6-8 dientes, al segundo año 16 y a los 2,5-3 años suelen estar presentes los 20. La erupción de los 32 dientes permanentes se inicia alrededor de los 6-7 años con el molar de los 6 años y después comienza una secuencia de reemplazamiento de dientes caducos por permanentes, usualmente en la forma de su erupción. Van siendo reemplazados a un ritmo de 4 dientes/año a

Nombre	Calcificación		
	Comienzo (mes fetal)	Completa (mes)	Erupción (mes)
Incisivo central	5	18-24	7-8
Incisivo lateral	5	18-24	8-9
Canino	6	30-36	11-12
Primer molar	5	24-30	10-11
Segundo molar	6	36	10-12
Segundo molar	6	36	11-13
Primer molar	5	24-30	10-12
Canino	6	30-36	9-11
Incisivo lateral	5	18-24	7-8
Incisivo central	5	18-24	6-7

Figura 13.2.10. Dentición temporal.

Nombre	Calcificación		
	Comienzo (mes fetal)	Completa (mes)	Erupción (mes)
Incisivo central	3-4	9-10	7-8
Incisivo lateral	10-12	10-11	8-9
Canino	4-5	12-15	11-12
Primer premolar	18-21	12-13	10-11
Segundo premolar	24-30	12-14	10-12
Primer molar	RN	9-10	6-7
Segundo molar	30-36	14-16	12-13
Tercer molar	7-9	18-25	17-22
Tercer molar	8-10	18-25	17-22
Segundo molar	30-36	14-16	12-13
Primer molar	RN	9-10	6-7
Segundo premolar	24-30	12-14	11-13
Primer premolar	18-21	12-13	10-12
Canino	4-5	12-15	9-11
Incisivo lateral	3-4	10-11	7-8
Incisivo central	3-4	9-10	6-7

Figura 13.2.11. Dentición permanente.

lo largo de los 5 años siguientes. Una vez en su sitio, el primer molar permanente (6 años) estabiliza la arcada dental e influye mucho en la forma final de la mandíbula y en la disposición ordenada de los demás dientes. Por ello, en caso de caries y otros defectos, se le debe prestar especial atención, evitando en lo posible su extracción. Los segundos molares suelen salir entre 12 y 14 años y existe una íntima relación entre la erupción de éstos y la presentación de la menarquia ($r: 0,62$). Los terceros molares o muelas del juicio aparecen al final de la 2ª década de la vida o posteriormente. La edad dental está estrechamente relacionada con la edad ósea (Figs. 13.2.10 y 13.2.11).

PREDICCIÓN DE LA TALLA ADULTA

Correlación entre la talla a una determinada edad en el niño y su talla adulta

El coeficiente de correlación entre la longitud del RN y su talla adulta es sólo de 0,30, ya que el tamaño al nacer refleja las condiciones uterinas más que el fenotipo fetal. La correlación se eleva rápidamente después de nacer y al año es ya de 0,67, a los dos años de 0,75 y a los tres años alcanza un máximo de 0,80, continuando aproximadamente igual hasta la pubertad, donde la correlación disminuye sensiblemente ya que algunos niños maduran más temprano y otros más tardíamente y la magnitud del "estirón" es variable. Esto indica que, desde los dos años hasta el comienzo de la pubertad el 95% del tiempo de error de predicción de la talla adulta debe ser entre los límites de ± 7 cm y, aunque esto puede no parecer muy exacto, representa una considerable restricción comparada con el rango de la población general que es de ± 13 cm y de los percentiles de los padres de un error de ± 9 cm.

Fórmulas de predicción de la talla adulta poco precisas

Existen varias fórmulas para predecir la talla adulta a partir de medidas realizadas durante la edad pediátrica. Es comúnmente aceptado que el niño a los dos años tiene la mitad de la talla adulta, por lo que se usa la fórmula "2 x 2" (talla en cm a los 2 años x 2) para obtener la talla final previsible en niños y, cuando se trata de niñas, se resta al resultado 10-12 cm. Otra fórmula es multiplicar la talla a los 3 años por 1,87 en los niños y por 1,73 en las niñas. Tanner propone unas fórmulas también basadas en la talla a los 3 años, pero que, como las otras, son más inexactas para los extremos de distribución de la talla, precisamente cuando más necesaria es una valoración correcta del crecimiento:

Talla adulta (cm) $1,27 \times$ talla a los tres años (cm) + 54,9 cm (niños)

Talla adulta (cm) $1,29 \times$ talla a los tres años (cm) + 42,3 cm (niñas)

Todas estas fórmulas tienen un grado alto de inexactitud en la valoración individual.

Predicción de la talla adulta según la talla de los padres

Potencial genético de talla o talla diana. Fórmulas precisas. Al ser la constitución genética el determinante principal del crecimiento, la talla de los padres adquiere especial importancia en la valoración del crecimiento de los hijos. La talla de cada padre contribuye por igual al crecimiento de los hijos, por lo que la talla promedio de los mismos debe servir de referencia. Hasta los dos años la correlación entre la talla media de los padres y la talla de los hijos es baja pero, a partir de esta edad y hasta los 9 años o el comienzo de la pubertad se eleva significativamente. La talla media de los padres entre 25 y 45 años proporciona la mejor correlación para determinar la altura apropiada del niño. Si los padres tienen entre 45 y 55 años, deben añadirse 1,5 cm a la talla actual y, si tienen más de 55 años, se añaden 3 cm. Existen varios métodos para valorar la talla del niño en función de la talla de los padres:

Fórmula de Weech:

$Hm = 0,545 H2 + 0,544 A + 37,69$ cm (niños)

$Hm = 0,544 H2 + 0,544 A + 25,62$ cm (niñas)

Hm: talla a la madurez; H2: talla a los dos años; A: talla media de los padres.

Fórmula de Molinari:

$TG = 0,718 \times TMF + 57,6$ cm (niños)

$TG = 0,718 \times TMF + 44,6$ cm (niñas)

TG: talla genética; TMF: talla media de los padres.

Garn y Rohmann, usando los datos del *Fels Longitudinal Studies* prepararon tablas a partir de la talla media de los padres, que son útiles para predecir la talla probable del niño a una edad determinada y la talla final. Las tablas proporcionan estándares para niños de 0-19 años con padres con estatura media entre 161 y 178 cm. Para tallas de padres muy altos o bajos deben extrapolarse los resultados, aunque no hay datos disponibles. Tanner construyó gráficas para niños entre 2 y 9 años, donde la talla del niño es expresada como percentil del estándar esperado ajustado a la talla media de los padres. Para el cálculo de la talla diana esperada basada en la talla media de los padres (potencial genético de crecer) Tanner sugiere que la "talla adulta esperada" de un niño debe ser representada en una gráfica de crecimiento, por representación de la talla media de los padres, una talla media de los padres ajustada y un rango de percentil en la gráfica de crecimiento del niño. La talla media esperada ajustada debe obtenerse de la siguiente manera:

1. *Para un niño:* a) representar la talla del padre (F) en cm en la gráfica de crecimiento del niño, al final (edad 18 o 19). b) Añadir 13 cm a la talla de la madre (M) en cm y representarla idénticamente. c) Hallar la media de los padres o promedio de talla entre estas representaciones: esto representa la talla media esperada para el hijo ajustada por la talla media de los padres:

$F + (M + 13) : 2 =$ talla media de los padres ajustada (MPH ajustada)

d) Añadir 8,5 cm por encima y debajo del punto medio de talla esperada para aproximar el rango esperado desde el percentil 3 al 97 para predecir la talla adulta del hijo ajustada para la talla media de los padres:

Talla esperada (diana) = MPH ajustada $\pm$ 8,5

2. *Para una niña:* a) representar la talla de la madre en centímetros al final de la gráfica de crecimiento de la niña, esto es, a los 18 años. b) Restar 13 centímetros de la talla del padre en centímetros y representar idénticamente. c) Hallar la talla media de los padres o el promedio entre estas representaciones, lo que representa la talla esperada para la hija ajustada para la talla media de los padres:

$M + (F - 13) : 2 =$ MPH ajustada

d) Añadir 8,5 centímetros por encima y por debajo del punto medio de la talla esperada para aproximar el rango esperado de P3 a P97 para la talla adulta esperada para una hija ajustada a la talla media de los padres:

Talla esperada (diana) = MPH ajustada $\pm$ 8,5

Karlberg propone un nuevo modelo para estimar la talla diana. Es una función lineal simple de la talla media de los padres: $y =$ talla estimada del niño, $x =$ talla media padres (cm). Para niños $y = 45,99 + 0,78x$, para niñas $y = 37,85 + 0,75x$. Con este método obtiene mejores resultados que con el de la talla de los padres corregida, en especial en los niños con padres con talla baja.

Métodos de predicción de la talla adulta mediante la maduración esquelética. Los tres métodos predictivos más utilizados son: a) *Método de Bayley-Pinneau:* utiliza unas tablas a partir de la edad ósea obtenida por el atlas de Greulich y Pyle que se basan en el porcentaje de crecimiento total alcanzado a cada edad, haciendo tres subgrupos según la edad ósea esté adelantada, atrasada o corresponda a la edad cronológica. Sólo pueden ser utilizadas en edades óseas superiores a 6 años. b) *Método de Roche, Wainer y Thissen:* utiliza los coeficientes de correlación existentes en las distintas edades entre la talla final y la longitud, peso, edad ósea según el Atlas de Greulich y Pyle y la talla de los padres. Este método puede ser utilizado en niños de 1-16 años y en niñas de 1-14 años. c) *Método de Tanner:* se basa en una ecuación matemática que relaciona una serie de coeficientes establecidos para cada edad y sexo con los siguientes parámetros: talla, edad ósea según el método RUS/TW2 y la edad cronológica. Proporciona tablas para su utilización cuando se conocen otras variables, como el incremento de talla y edad ósea en el último año y, en las niñas, la edad de la menarquia. Hernández introduce un conjunto de programas informáticos "PREDICTA" para la estimación de la talla definitiva que incluye los tres métodos citados y los estándares propios. Wilson, a partir de una muestra de adolescentes americanos y utilizando para la edad ósea el atlas de Greulich y Pyle, establece unos factores de corrección de los percentiles de las curvas de crecimiento en función del grado de maduración sexual (SMI: *Sexual Maturity Index*). En sus gráficas se representa la talla media y percentiles de adolescentes en el rango modal de maduración. Para obtener el percentil de talla ajustado para la tasa de maduración puberal, primero se establece una puntuación de maduración según los estadios de Tanner para vello pubiano y genitales en varones y vello pubiano y mamas en mujeres; posteriormente se determina su factor de corrección para esta edad y desarrollo según la tabla situada debajo de la gráfica. El factor de corrección se añadirá o restará a la talla, obteniéndose así su talla ajustada. Para estimar la talla final adulta se extrapola el percentil de talla ajustado a la edad adulta. Existen, por tanto, numerosos métodos de predicción de la talla adulta que tienen en cuenta la edad ósea y, aunque ninguno de ellos es totalmente exacto, proporcionan una información valiosa para el diagnóstico o el tratamiento. La comparación de los métodos de Greulich y de Tanner pone de manifiesto que producen diferentes valores de edad ósea, con significación en la práctica clínica, que el TW2 es más reproducible y el que debe ser utilizado cuando se realizan series de radiografías en el mismo niño.

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO MEDIANTE GRÁFICAS Y LÍMITES DE NORMALIDAD

Cuando los datos biológicos normales abarcan márgenes amplios, la mayoría de las mediciones tienden a agruparse en torno a un "promedio o valor medio". Si estos valores se representan en una gráfica, el resultado suele ser muy parecido a una curva de Gauss ideal (campana) que

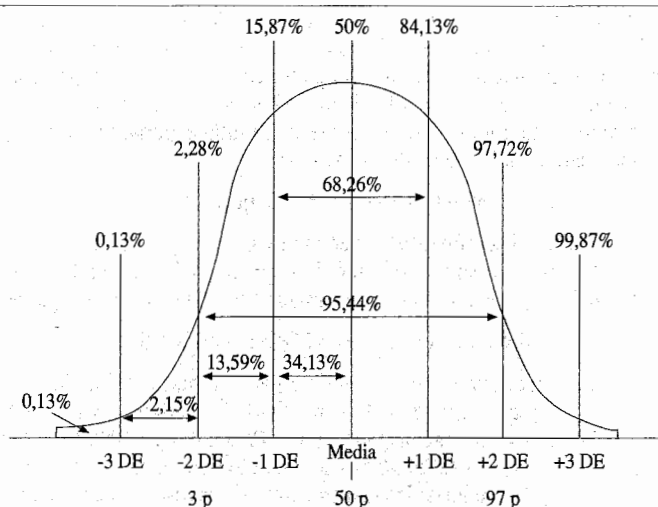


Figura 13.2.12. Curva de la distribución normal, con las desviaciones estándar y los percentiles equivalentes.

describe la distribución de valores constantemente variables de una población media. El tratamiento estadístico permite obtener el promedio y la desviación estándar de la media. En una distribución perfecta el valor medio será el que aparezca con más frecuencia en la población (moda o norma) y la DE (DS) indica el grado de dispersión de los valores obtenidos con relación al valor medio. La talla presenta una distribución gaussiana y, en consecuencia, los percentiles que indican la posición en la cual un niño concreto debe estar en una serie típica de 100 se corresponden con la DE (DS). El peso, la grasa subcutánea y la circunferencia del brazo no presentan dicha distribución (distribución no normal), por lo que la DS no tiene la misma validez, debiendo definirse sólo en términos de percentiles (Fig. 13.2.12).

Véanse las gráficas (Figs. 13.2.13 a 13.2.16) principales de peso y talla en diferentes edades, distinguiendo niñas y niños, según los datos de M. Hernández y cols. (Fundación Orbegozo). Como el crecimiento humano tiene una fuerte tendencia a mantenerse canalizado, los sucesivos puntos de una curva tienen una alta correlación, por lo que el mejor método para estudiar el crecimiento es medirlo regularmente y plasmarlo en las gráficas estándar. En este sentido, la medida periódica del crecimiento es un indicador sensible, fácil y económico, del estado de salud, de la calidad de vida del niño y de la población. La construcción de estos estándares que no son más que la distribución de frecuencias de las distintas medidas antropométricas de una determinada población a distintas edades. Pueden establecerse utilizando tres métodos que se diferencian en el procedimiento de recogida y seguimiento de la muestra: el método transversal, el método longitudinal y el método mixto o semilongitudinal. A causa de las diferencias étnicas de crecimiento y del distinto grado de aceleración secular del mismo, lo ideal es obtenerlas de niños sanos del mismo origen, representativos de la población a que pertenecen. Estas gráficas o estándares pueden ser de dos tipos, de distancia o de velocidad de crecimiento.

Las *gráficas de distancia* sirven para conocer en un momento determinado la situación del crecimiento, de la talla alcanzada a una edad de un individuo o en los niños de una comunidad, al compararlo con las mismas. Las gráficas de distancia se obtienen del estudio de una muestra de niños de distintas edades a las que se examina una sola vez, por lo que son útiles para valorar el estado y las diferencias de crecimiento, nutrición, salud o socioeconómicas de una población y para monitorizar los cambios de talla en grupos de la misma o en la población total. Sin embargo, tienen el inconveniente de que, como los niños no son seguidos a lo largo del tiempo, no tienen en cuenta que éstos maduran a distintas tasas y entran en la pubertad a diferentes edades, por lo que los percentiles obtenidos son inexactos, especialmente durante la pubertad, por lo que el patrón individual de crecimiento puede ser erróneo. Por el contrario, el *método longitudinal* permite el seguimiento de una muestra de población durante parte o todo el período de crecimiento y cada niño es medido en intervalos de tiempo regulares. Es el único que permite ana-

lizar las circunstancias individuales, las inflexiones que se producen en la tasa de crecimiento, y obtener curvas de velocidad de crecimiento. Es imprescindible para el estudio clínico, el diagnóstico y tratamiento de los desórdenes de crecimiento. Como el estudio longitudinal es complejo, continuo y prolongado en el tiempo, se ha ideado el *estudio longitudinal mixto o semilongitudinal* por el que se consigue obtener datos longitudinales en un tiempo relativamente corto, mediante el seguimiento durante sólo 3-4 años de controles de niños seleccionados de forma que, en su conjunto, cubran todo el período de crecimiento. Es fundamental, para evitar errores, que los períodos de máxima velocidad de crecimiento sean estudiados en el mismo grupo de niños.

Para analizar los cambios, incrementos o inflexiones que se producen en la tasa de crecimiento del niño, es necesario disponer de los *estándares de velocidad*. En ellos se puede expresar el incremento de crecimiento experimentado en un período específico de tiempo. Para valorar la velocidad, por tanto, se divide el incremento de estatura por el tiempo transcurrido entre dos mediciones, que se calcula más fácilmente utilizando un *calendario decimal* (Cuadro 13.2.2).

Para el *cálculo de la edad decimal* se debe tener en cuenta la fecha de nacimiento y la fecha de referencia. Por ejemplo, niño que nació el 4 de octubre de 1995, ¿qué edad decimal tendrá el 6 de julio de 2003? Para hallarlo se pone la fecha de referencia en décimas, 1º el año, 2003 es 103, ya que el 2000 es 100, 6 de julio = 510 según la tabla, por tanto la fecha es 103.510; después la fecha de nacimiento en décimas, 1995 es 95 y 4 de octubre es 756, por tanto la fecha de nacimiento es 95.756. La diferencia entre 103.510 y 95.756 es la edad decimal del niño, 7.754. Debe tenerse también en cuenta, sobre todo cuando se quiere valorar la velocidad de crecimiento, los períodos lentos y rápidos de crecimiento a través del año. En la mayoría de los niños, la velocidad comienza a disminuir en otoño, con un nadir en enero o marzo y, a continuación, una aceleración entre el final de la primavera y el verano. Por lo que se refiere al peso, no guarda el mismo patrón estacional que la talla, ya que su mayor tasa de incremento tiene lugar en otoño, superando hasta 4-5 veces la de la primavera. Dada la variación de la tasa de crecimiento a lo largo del año y el riesgo de errores de medida a intervalos pequeños, es aconsejable realizar la medición por lo menos en intervalos de 6-12 meses y, preferentemente, cada año.

La medida de la *velocidad de crecimiento* es esencial para el diagnóstico y tratamiento, ya que los percentiles de velocidad no tienen una significación idéntica a los de distancia. Un niño que crece normalmente durante un año debe tener una velocidad de talla cerca del percentil 50 de la población. Para que el niño mantenga su percentil de la curva de distancia, por ejemplo, el 10, el percentil de velocidad debe estar próximo al 50. Si el niño está en el percentil 50 de distancia, deberá crecer a una velocidad alrededor del percentil 60. Si un niño persistentemente crece en un percentil de velocidad bajo, será cada vez más bajo y, si crece en uno alto, cada vez más alto. Para valorar, por tanto, si el niño se encuentra o no dentro de los límites de variación normal de crecimiento, debe recurrirse a los percentiles o las desviaciones estándar.

DIAGNÓSTICO DEL CRECIMIENTO. PERCENTILES Y DE

El *percentil* es un concepto matemático que se define como el lugar que ocuparía un niño en una serie de 100 normales ordenados de menor a mayor. El niño está en el percentil 25 cuando 24 de normales son más bajos y 75 más altos, los límites de normalidad serían el percentil 1 y el 99. El modelo de percentiles tiende a exagerar las diferencias de valores próximos a la media, mientras que amortigua las diferencias de los situados en los extremos y, además, no es adecuado para análisis estadísticos posteriores, ni para controlar con precisión la evolución individual o de grupos de pacientes afectos de un mismo proceso. En estos casos, es muy útil emplear como medida la *desviación estándar* que se calcula mediante la *Score Standard Deviation* o puntuación Z, que permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un sujeto se separa de la media, mediante la fórmula: $Z = a - x/DT$, en la que a: valor que se deberá comparar; x: media del grupo utilizado como patrón y DT: desviación típica.

Aunque los límites de normalidad serían el percentil 1 y 99, sin embargo, los percentiles 3 y el 97 por debajo y por encima de los cua-

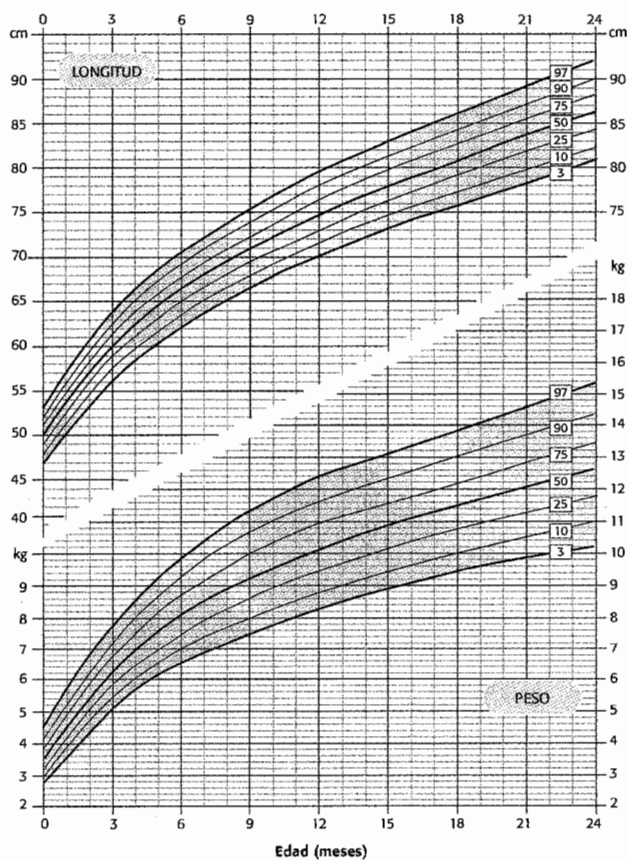


Figura 13.2.13. Curvas de longitud y peso en niños de 0 a 2 años.

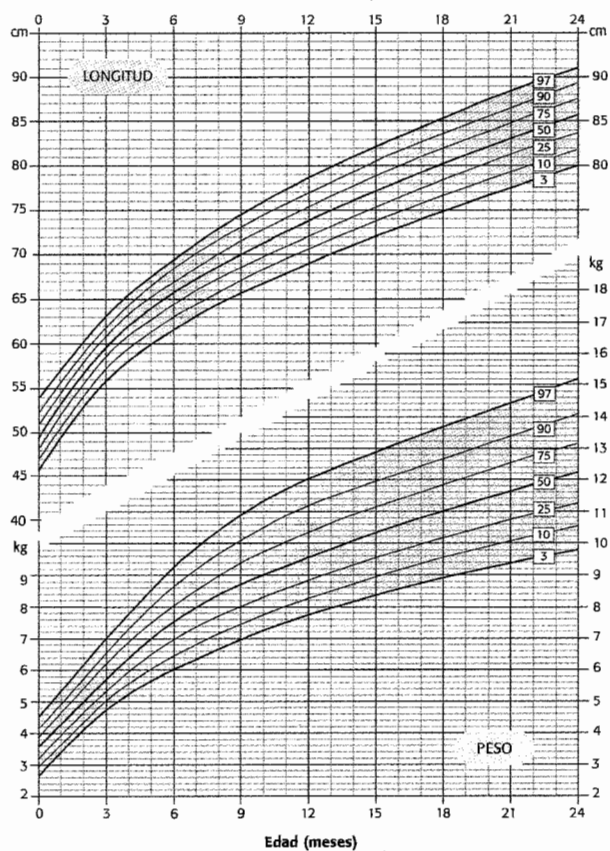


Figura 13.2.14. Curvas de longitud y peso en niñas de 0 a 2 años.

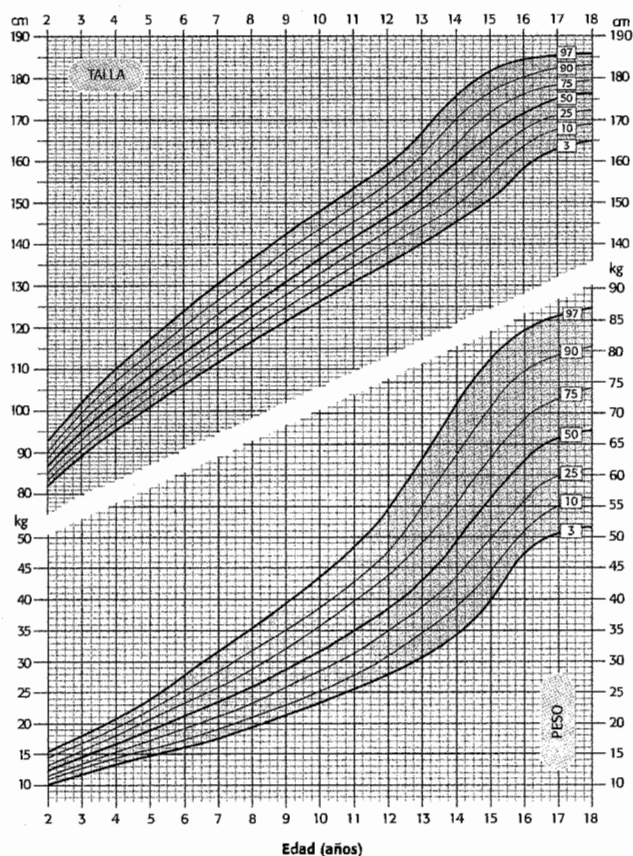


Figura 13.2.15. Curvas de talla y peso en niños de 2 a 18 años.

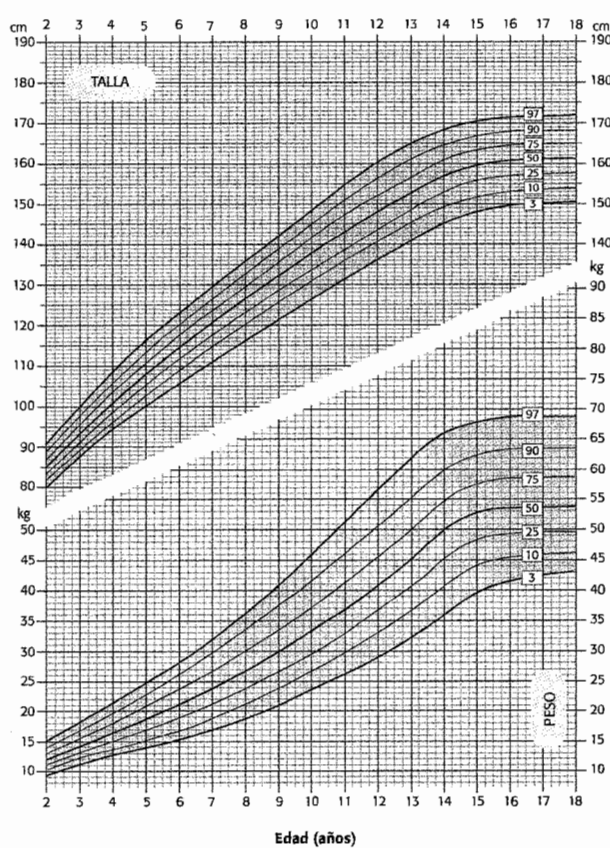


Figura 13.2.16. Curvas de talla y peso en niñas de 2 a 18 años.

Cuadro 13.2.2. Calendario decimal

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
1	000	085	162	247	329	414	496	581	666	748	833	915
2	003	088	165	249	332	416	499	584	668	751	836	918
3	005	090	167	252	334	419	501	586	671	753	838	921
4	008	093	170	255	337	422	504	589	674	756	841	923
5	011	096	173	258	340	425	507	592	677	759	844	926
6	014	099	175	260	342	427	510	595	679	762	847	929
7	016	101	178	263	345	430	512	597	682	764	849	932
8	019	104	181	266	348	433	515	600	685	767	852	934
9	022	107	184	268	351	436	518	603	688	770	855	937
10	025	110	186	271	353	438	521	605	690	773	858	940
11	027	112	189	274	356	441	523	608	693	775	860	942
12	030	115	192	277	359	444	526	611	696	778	863	945
13	033	118	195	279	362	447	529	614	699	781	866	948
14	036	121	197	282	364	449	532	619	701	784	868	951
15	038	123	200	285	367	452	534	619	704	786	871	953
16	041	126	203	288	370	455	537	622	707	789	874	956
17	044	129	205	290	373	458	540	625	710	792	877	959
18	047	132	208	293	375	460	542	627	712	795	879	962
19	049	134	211	296	378	463	545	630	715	797	882	964
20	052	137	214	299	381	466	548	633	718	800	885	967
21	055	140	216	301	384	468	551	636	721	803	888	970
22	058	142	219	304	386	471	553	638	723	805	890	973
23	060	145	222	307	389	474	556	641	726	808	893	975
24	063	148	225	310	392	477	559	644	729	811	896	978
25	066	151	227	312	395	479	562	647	731	814	899	981
26	068	153	230	315	397	482	564	649	734	816	901	984
27	071	156	233	318	400	485	567	652	737	819	904	986
28	074	159	236	321	403	488	570	655	740	822	907	989
29	077		238	323	405	490	573	658	742	825	910	992
30	079		241	326	408	493	575	660	745	827	912	995
31	082		244		411		578	663		830		997
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

les se encuentran 3 de cada 100 niños normales son los límites convencionales de la normalidad o, más exactamente, de sospecha de comienzo de anomalía. Pero ello lleva implícito aceptar que todos pueden ser patológicos y muchos son normales, representando sólo las variaciones extremas de la normalidad aunque, si se aceptan los límites de la normalidad en los percentiles 1 y 99, podrían pasar sin ser diagnosticados de crecimiento patológico un cierto porcentaje de niños. Es decir, no hay una regla absoluta acerca del percentil por debajo del cual un niño tiene crecimiento patológico. Igual ocurre cuando se usan desviaciones estándar, ya que -2 DS corresponde al percentil 3 y -3 DS al 1 y +2 DS al percentil 97 y +3 DS al 99. Si se considera patológico por debajo o por encima de +3 DS, existe el riesgo real de no diagnosticar los patológicos existentes entre 2 y 3 DS. Para aclarar si se trata de niños normales, que representan el extremo de la distribución normal, o de casos de crecimiento patológico, lo más útil es recurrir a las curvas corregidas en función de la talla media de los padres, en las cuales una desviación superior a 2 DS es significativa, y a la valoración de la edad ósea. Un niño que tiene una estatura por debajo del percentil 3, cuya tasa de crecimiento es inferior al percentil 5 y cuya talla está por debajo del percentil 5 para la talla media de los padres, merece ser bien estudiado en su crecimiento. Una forma práctica de estimación de la velocidad se obtiene utilizando la gráfica de Tanner de 1-10 años. Después de medir la estatura de un niño en dos ocasiones se representa la tasa de crecimiento (cm/año) en la gráfica en el punto medio de edad entre las dos determinaciones. Las gráficas más usadas internacionalmente son las de Tanner (longitudinales) y las del *National Center Health Statistics* (transversales), pero lo más adecuado será usar estándares de cada país. En España, las gráficas elaboradas por Hernández en un estudio longitudinal y transversal en la población infanto-juvenil de Vizcaya, nacidos entre 1978-1980, las del Estudio GALINUT en Galicia en 1991, las de Ferrández en población zaragozana (estudio longitudinal desde 1980-2002) y las del estudio español enKid del 2000, deben adaptarse mejor a las características de la población española.

Los pediatras en la valoración del crecimiento deben tener en cuenta el impacto que sobre los niños y adolescentes tiene la mística del altismo. Hoy más que nunca se considera la talla alta como un elemento elitista, de prestigio y éxito social y de imagen corporal más deseable. A ello no es ajena la tradición histórica, la influencia de los medios audiovisuales y el deseo de los padres de talla alta para sus hijos, que es compartido totalmente por éstos. Por ello, los pediatras deben informar adecuadamente a niños y padres del previsible futuro de su crecimiento y talla final, de que el altismo no es sinónimo en sí mismo de salud y con independencia de la talla, puede conseguirse una adecuada inserción en la sociedad adulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138: 636-43.
- Cameron N. Human Growth and development. San Diego. USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002.
- Carrascosa A, Delgado P, Fernández A et al. Patrones de crecimiento en España. Madrid: Ergon, 2004.
- Ferrández A, Baguer L, Labarta JI et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader, 2005.
- Freedman DS et al. Secular trends in height among children during 2 decades. The Bogalusa Heart Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 254: 155-61.
- Hauspie RC. Adolescence: Somatic growth and sex differences. En: Cameron N. Human Growth and development. San Diego. USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002. p. 45-63.
- Hernández M et al. Valoración del crecimiento. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 187-208.
- Johnston FE. Social and economic influences on growth and secular trends. En: Cameron N. Human Growth and development. San Diego. USA: Academic Press, Elsevier Science, 2002. p. 197-211.

- Karlberg J, Luo ZC. Foetal size to final height. *Acta Paediatr* 2000; 89: 632-6.
- Roche AF, Sun SS. Human growth: Assessment and interpretation. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- Serra LL, Aranceta J, Pérez C et al y grupo colaborativo AEP-SENC-SEED. Curvas de referencia para la tipificación ponderal y criterios para la prevención de la obesidad en la población infantil y juvenil española. En: Serra Majen LL, Aranceta Bartina L, Rodríguez-Santos F. Crecimiento y desarrollo "Estudio enKid" Krece Plus. Barcelona: Masson, 2003. p. 99-169.
- Sobradillo B, Aguirre A, Urseti U et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Bilbao: Fundación Faustino Orbeagoiz Eizaguirre, 2004.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110: 911-9.
- Tojo R. Crecimiento normal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon. 2001. p. 777 (con más bibliografía de años anteriores).
- Tojo R, Leis R. Cambios en la dieta y aceleración secular del crecimiento en Galicia y España. *An Esp Pediatr* 1999; 129: 30-3.
- Tojo R, Leis R. Growth and development. En: Caballero B, Trugo L, Fingles P. Encyclopedia of food sciences and nutrition. Londres: Academic Press ed. Elsevier Science, 2003; p. 2974-84.
- Tojo R, Leis R. Nutrición Infantil. En: Formación Universitaria. Barcelona: Fundación Universitaria Iberoamericana, 2004.
- Tojo R, Leis R. Valores estándar de Galicia. Crecimiento. Nutrición. Factores de riesgo aterogénico. Niños. Adolescentes. Adultos. El Estudio GALINUT. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 1999.

13.3 Desarrollo psicomotor del lactante

E. Fernández-Álvarez

El término "desarrollo psicomotor" fue introducido por Wernicke y, aunque objeto de justa crítica, se ha preferido su uso como título de este capítulo por ser el más difundido. Los márgenes de las edades a las que se aplica no están bien precisados, si bien existe un amplio consenso en limitarlo a los *dos primeros años de vida*. Durante la infancia la progresiva adquisición y perfeccionamiento de funciones son la tarea primordial del sistema nervioso (SN). Su alteración es el signo (en ocasiones el único) más trascendente de una disfunción del SN. Por ello, es imprescindible el examen funcional del sistema nervioso del niño que no contemple la valoración de su desarrollo psicomotor. Si se trata de un niño de corta edad, esta valoración se hará por observación directa, y si es mayor, en gran parte, con los datos aportados por la historia clínica. Por ello, el adecuado conocimiento de las características normales del desarrollo psicomotor es básico para todo profesional involucrado en el cuidado del niño. Los trastornos del desarrollo en forma de retardo mental, parálisis cerebral y disfunción cerebral mínima son en el niño, junto con la epilepsia, las manifestaciones prevalentes de disfunción del SN.

Este capítulo está consagrado, en su mayor parte, al estudio del desarrollo psicomotor de 0 a 2 años.

Bases conceptuales

Teorías. Aunque interrelacionados y utilizados en ocasiones como sinónimos, los términos "maduración" y "desarrollo" tienen diferente significado. Maduración es el proceso genéticamente determinado de organización progresiva de las estructuras morfológicas, mientras que desarrollo refleja un incremento de las habilidades funcionales. Probablemente haya tantas teorías sobre la esencia, estructura, bases y mecanismo del desarrollo como individuos que hayan trabajado en su conocimiento. Aquí sólo se comentan algunas de ellas. Ríos de tinta se han usado en la controversia sobre si la esencia del desarrollo es genética (*nature*) o ambiental (*nurture*) a partir de una concepción "nativista" o "empirista" (Bower) del mismo. La controversia se remonta, como mínimo, a los filósofos griegos. En la época actual las posiciones extremas se plasman en las concepciones de Gesell y Watson. Gesell sostenía que el desarrollo sigue una secuencia preestablecida genéticamente que conduce a una afloración gradual de patrones predeterminados. La acción del ambiente se acomoda sobre lo genético "como el guante a la mano" y el desarrollo es el reflejo de la maduración del sistema nervioso. Por el contrario, para Watson, el niño nace como una *tabula rasa* en la que cual-

quier carácter es introducido a partir de la experiencia y el aprendizaje. Por tanto, el ambiente es determinante.

Estas posiciones están en la actualidad superadas. Simplificando, dos modelos de desarrollo se tienen en consideración: 1) el modelo interactivo, que considera que el desarrollo es fruto de la acción simultánea de factores genéticos y ambientales, y 2) el modelo transaccional según el cual los factores genéticos y ambientales, dotados de plasticidad, se modifican mutuamente. Para McGraw el desarrollo es, en su esencia, expresión de la progresiva *maduración de las estructuras nerviosas*. La conducta del RN está gobernada por el tronco cerebral y, progresivamente, son los núcleos de la base y, finalmente, la corteza quienes determinan la aparición de las funciones. A nivel histológico la mielinización es fundamental. Está claro que el desarrollo es un proceso de cambio. Este cambio está influenciado por los que Connolly denomina "procesos reguladores internos" (programas genéticos) y por "estructuras y acontecimientos externos" (ambiente): no se trata de una interacción, pues esto significa separación, sino que conjuntamente forman una unidad. Los orígenes de los cambios en el desarrollo son transacciones entre sistemas organizados y el ambiente. Una forma de conceptualizar el desarrollo es la metáfora adoptada por Connolly a partir del modelo utilizado por Waddington para discutir las propiedades de la embriogénesis, denominada "paisaje epigenético" (*epigenetic landscape*), según la cual el desarrollo se comporta como una pelota situada en la porción alta de un terreno que desciende con ondulaciones y pendientes más o menos fuertes. El desarrollo se deslizará, como la pelota, por las ondulaciones del terreno (genotipo del organismo) que representan las vías de cambio o "creodas". El ambiente puede modificar el terreno. Esta misma metáfora sirve para explicar una de las características del desarrollo, cuyo objetivo final puede ser alcanzado por diferentes rutas (equifinalidad). El progreso en el conocimiento de la maduración del SNC, tanto de su estructura como de los neurotransmisores, está abriendo las *bases neurobiológicas* que permitan comprender el desarrollo de las funciones. El principio enunciado por Fay y Haeckel de que "la ontogenia recapitula la filogenia" sigue siendo válido, en líneas generales.

Normalidad. Variaciones. Disarmonías

Convencionalmente se entiende por normal el desarrollo que permite al niño unas habilidades adecuadas para su edad. Sin embargo, esta definición peca de imprecisa, pues no existe una línea clara que delimite lo normal de lo patológico. Como dice Illingworth, "lo único que se puede decir es que, cuanto más lejos del promedio se encuentre un niño, en cualquier aspecto, es menos probable que sea normal." Pero, además, la progresiva adquisición de funciones normales no se realiza según un programa secuencial rígido y estereotipado, ni con el mismo "tempo" para todas las funciones. Su variabilidad es, no sólo interindividual, sino intraindividual para las diferentes funciones. Esta variabilidad es, según Touwen, una característica fundamental del desarrollo normal. A lo largo de éste aumenta el número de funciones, al mismo tiempo que la posibilidad de variaciones. Incluso regresiones e incoherencias son parte de la variabilidad del desarrollo normal. Por ejemplo, aunque la mayor parte de los niños dominan la sedestación sin apoyo antes de ser capaces de

Cuadro 13.3.1. Algunas variaciones de la normalidad sin carácter patológico

Pinza manual entre el dedo pulgar y el medio
Desplazamiento sentado sobre las nalgas (<i>shuffling</i>)
Marcha de pie sin pasar por la etapa de gateo
Rotación persistente de la cabeza
Marcha de puntillas (<i>tip-toe gate</i>)

ponerse en pie sin ayuda, algunos pueden ponerse en pie antes de dominar la posición de sentado.

Un tipo poco frecuente de variedades o, en cualquier caso, trastornos transitorios del desarrollo se agrupan bajo el nombre de “disociaciones del desarrollo”. Consisten en un retardo cronológico en un área circumscrita del desarrollo, que en las restantes áreas es normal. Este retardo “localizado” se recupera con el paso del tiempo sin dejar secuelas aparentes. Así, en la disociación del desarrollo motor los niños adquieren la motricidad fina (pinza, paso objetos de mano) a una edad habitual y, sin embargo, la sedestación, gateo o marcha se adquieren con gran retardo, todo ello sin signos de disfunción neurológica. Un proceso semejante ocurre con la visión. Aquí se trata de niños aparentemente ciegos durante los 3-4 primeros meses de vida, que luego desarrollan normalmente la función visual. El conocimiento de estas variaciones es importante por el riesgo de ser consideradas como patológicas (Cuadro 13.3.1). Entre las causas más comunes que hacen dudar sobre la normalidad del niño están el retraso en alguna de las áreas del desarrollo como el caminar, hablar o controlar sus esfínteres.

EXAMEN NEUROLÓGICO Y DEL DESARROLLO

Las técnicas de valoración neurológica y los métodos de estudio del desarrollo en el niño son procedimientos diferentes, tanto en el método como en sus objetivos. Como señala Touwen, “el examen neurológico intentaría relacionar sus hallazgos con la calidad de los mecanismos neurales subyacentes. Las técnicas para estudio del desarrollo, por el contrario, aspiran ante todo a evaluar el nivel de adquisición funcional”. Aunque la distinción entre una y otra técnicas es artificial, existiendo aspectos comunes entre ellas, la información que proporcionan se complementa y ambas son imprescindibles para una adecuada valoración del niño. El examen del desarrollo requiere “una cierta aptitud natural, una mente abierta, ojo observador, oído atento y amplia experiencia en el trato de los niños pequeños y de los difíciles”. Quien acumule estas condiciones, poco más precisa. Conociendo sus ventajas y limitaciones puede hacer uso de las pruebas de cribaje o de las escalas de desarrollo.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Anamnesis del desarrollo. Algunos estudios se han dedicado a analizar la fiabilidad de la información que los padres proporcionan acerca de edades y peculiaridades de las adquisiciones en el desarrollo de sus hijos. Esta fiabilidad depende de factores como: lejanía en el tiempo del elemento sobre el que se interroga, número de hijos, uso de un mismo lenguaje entre médico y padres, etc. A pesar de estas dificultades y con las cautelas necesarias, esta información es de gran interés. El valor de la información que los padres proporcionan sobre el estado actual del desarrollo en el momento de la consulta es una cuestión diferente. Parece ser que, debidamente orientados y sensibilizados, la observación de los padres es frecuentemente válida y fiable, si bien la interpretación de sus observaciones sea, a menudo, incorrecta.

Cuestionarios de desarrollo. En la práctica diaria el pediatra se enfrenta al desafío de detectar lo antes posible una alteración del desarrollo en una población aparentemente normal. Puede utilizar para ello varios métodos: 1) esperar que los propios padres le transmitan su preocupación por la anomalía que puedan apreciar. Evidentemente, las familias se interesan cada vez más en tener información acerca del desarrollo, pero la mayoría desconoce qué aspectos del mismo y en qué momento

son indicativos de disfunción; 2) observación clínica en el curso de las visitas periódicas al niño. Teóricamente este método sería válido, pero la realidad muestra que habitualmente el pediatra dispone o destina poco tiempo al examen del desarrollo (véase cap. 1.1) y además las condiciones y medios que usa no son, generalmente, los más adecuados. Las desviaciones llamativas son fácilmente detectables, pero las finas (que representan el 70-80% de la población con retardo) a menudo se escapan a esta sistemática. Existe una tendencia a sobreestimar el nivel de desarrollo del niño con defecto cognitivo y, por el contrario, subestimar el del niño con defecto físico; 3) aplicación rutinaria a edades clave de alguna tabla de desarrollo o prueba de cribado (por ejemplo, el DDST, citado más adelante). Esto consume tiempo y, sobre todo, obliga a una entrevista únicamente por este motivo, la cual los padres no siempre aceptan o comprenden. Por ello se han elaborado diversos cuestionarios de desarrollo (Frankenburg, Katoff, Knobloch, Fernández-Álvarez) que los padres rellenan antes de acudir a la consulta del pediatra. Este valora las respuestas y decide, según las mismas, si el niño debe ser o no sometido a un examen del desarrollo en profundidad. Estos cuestionarios actúan como una prueba de detección precoz. En la práctica pierden eficacia en padres no sensibilizados o con un nivel educativo bajo, aunque para Rosenbaum y cols. mantienen su utilidad, aun en grupos sociales de nivel cultural bajo.

Pruebas de cribado. Son instrumentos de examen del desarrollo destinados a diferenciar, de una manera rápida y sencilla, a niños normales de aquellos con posibles anomalías del desarrollo. No son instrumentos de medida. Son ayudas que permiten una aproximación al estado de desarrollo del niño y, por tanto, pruebas de aplicación sencilla, fáciles de puntuar e interpretar y útiles para repetidas administraciones en el mismo niño. Una prueba de cribaje ideal, además de la consistencia (estabilidad test-retest e interexaminadores) y validez propias de las pruebas debería ser: aceptable (no doloroso, molesto, etc.), sencilla, rápida, barata y apropiada para la función a cubrir. El más divulgado en Estados Unidos y adaptado en algunos países latinoamericanos es el DDST (*Denver Developmental Screening Test*) diseñado, estandarizado y baremado por Frankenburg y Doods. Abarca desde las dos semanas a los 6 años, aunque parece especialmente útil para los 2-3 primeros años. En una gráfica se dan, en forma de barras, los centiles 25, 50, 75 y 90 de 105 elementos (ítems). El tiempo que se precisa para aplicarlo es de 10 a 25 minutos. El *Revised Developmental Screening Inventory* (Knobloch y cols), a base de elementos seleccionados de las tablas de Gesell, es aplicable a niños hasta 36 meses. Su tiempo de administración es de 5 a 15 minutos. Otra prueba de cribaje es el *Stycar* de Sheridan. Por su parte, Egan, Illingworth y Mackeith, han diseñado un *Developmental Screening* que abarca de 0 a 5 años. Las tablas *Llevant* y *Haizea-Llevant* han sido confeccionadas y baremadas para la población española. Es preciso insistir en que el propósito de estos instrumentos es únicamente de detección y no de definir el grado de un retardo. La información que proporcionan puede ser útil como una base para prevenir problemas posteriores. En la mayoría de los casos los lógicos resultados de normalidad que se obtienen con estos test son útiles al pediatra para tranquilizar a padres ansiosos.

Escala de desarrollo. Algunos autores son especialmente críticos frente a las llamadas escalas o pruebas de desarrollo. Conociendo sus limitaciones son de utilidad en la evaluación del desarrollo en la práctica clínica cotidiana e imprescindibles en los estudios de investigación, cuando es preciso hacer estudios comparativos entre poblaciones diferentes. Son muchas. Las más conocidas son la de Brunet-Lezine, que comprende 150 ítems, el BSID (*Bayley Scales of Infant Development*), que comprende 244 ítems desde RN a los 30 meses de edad. Esta última ha sido cuidadosamente elaborada y estandarizada. Dispone de tres áreas complementarias: escala mental, motriz y de la conducta del niño. Las clásicas *Gesell Developmental Schedules* (Gesell, Amatruda) permiten evaluar el grado de desarrollo del niño en cuatro áreas: motriz (postural, locomoción, prensión), adaptativa (capacidad de percibir elementos significativos en una situación y de servirse de las experiencias presente y pasada para adaptarse a situaciones nuevas), verbal (toda forma de comunicación por gestos, sonidos o palabras) y personal-social (relaciones personales y con la cultura social).

Cuadro 13.3.2. Edad de desaparición de algunas reacciones arcaicas

Automatismo de la marcha	1-2 meses
Sinergia tónico-flexora de la mano	3-4 meses
Sinergia de Moro	4-6 meses
Reflejo tónico-labérntico	5-6 meses
Reflejo tónico-cervical simétrico	5-6 meses

Las escalas de McCarthy comprenden 18 test independientes agrupados en seis áreas: verbal, perceptivo-manipulativa, numérica, general cognitiva, memoria y motricidad. Son aplicables a niños de 2 años y medio a 8 años y medio. Una amplia variedad de personas profesionales y no profesionales sanitarios con diversa formación en el conocimiento del desarrollo del niño utilizan las pruebas de desarrollo o de cribado. Esto puede crear problemas en la interpretación de los resultados. Aun el instrumento más sencillo puede dar resultados erróneos y desorientadores en manos de personas no instruidas en su uso. La relación que el niño establece con el examinador puede influir en los resultados. Si éste no es capaz de crear una atmósfera adecuada, o detectar los signos de fatiga, ansiedad o falta de atención del niño, que aconsejen posponer el examen, éste es de poco valor. Todavía se debe insistir en que las tablas de desarrollo no reemplazan el examen neurológico, sino que son generalmente un complemento (véase caps. 22.1 y 23.1).

EVOLUCIÓN DE LAS REACCIONES ARCAICAS

Las reacciones arcaicas (RA), tal como aparecen en el RN, sufren una evolución significativa en el primer año de vida (Cuadro 13.3.2). Su persistencia e intensidad anormales son signos de disfunción del sistema nervioso, especialmente útiles para la detección temprana de trastornos del desarrollo y, especialmente, de la parálisis cerebral. Varios patrones evolutivos han sido identificados. Los reflejos "tónico cervical asimétrico" (extensión de las extremidades hacia las que se ha girado la cabeza del niño y flexión de las contralaterales, posición de "esgrima") y "tónico laberíntico" (en supino la extensión forzada de la cabeza provoca flexión de las extremidades superiores y extensión de las inferiores) alcanzan su máxima intensidad de respuesta entre los 2-4 meses, dejando de ser observables hacia el final del primer año. Tanto una respuesta intensa a cualquier edad como su persistencia más allá del año han de ser considerados como signo de sospecha de alteración en la maduración cerebral. El automatismo de la marcha desaparece precozmente (1-2 meses). Las reacciones de Moro (abducción seguida de aducción y flexión de las extremidades superiores y rotación interna de los pies), "tónico flexor de la mano" (*grasping* o flexión mantenida de los dedos de la mano ante el estiramiento por su parte palmar) y galant (flexión lateral del tronco hacia el mismo lado, ante un estímulo paravertebral) disminuyen progresivamente en intensidad, aunque el último persiste en un 50% aproximadamente más allá de los dos años.

La relación de las RA, en niños normales, con el desarrollo motor posterior no está aclarada. El hecho de que persistan en pacientes con parálisis cerebral hace suponer que su persistencia dificulta el desarrollo motor. Así, mientras persiste la reacción tónico-flexora de la mano, se hace difícil comprender el desarrollo de la manipulación. Otra hipótesis es que estas reacciones persisten en la base de patrones motores con cierto automatismo, como en las posturas deportivas. Finalmente, para otros la desaparición de las RA y el desarrollo motor en niños normales son fenómenos independientes.

EVOLUCIÓN DEL TONO MUSCULAR

El tono muscular progresa desde el predominio flexor en el RN despierto a un equilibrio balanceado en los tonos flexor y extensor de las extremidades. Las extremidades superiores van superando lentamente la situación en flexión con la mano cerrada para permanecer en reposo, paralelamente a lo largo del tronco. Lo mismo ocurre con las inferiores. La extensibilidad de las articulaciones va acrecentándose, como puede verse en el Cuadro 13.3.3, lo que va a permitir una mejor función de las mismas.

Cuadro 13.3.3. Evolución de la extensibilidad (según Stambak, modificado)

	RN	3 m	6 m	9 m	12 m	24 m
Ángulo poplíteo	80	90	110	130-150	170-180	155-180
Ángulo abductores	30	70-80	110	120-130	140-160	140-150

Cuadro 13.3.4. Frecuencia acumulativa de algunas habilidades de motricidad amplia* (Fernández-Álvarez)**

	25%	50%	75%	95%
Paso a sentado: mantiene la cabeza alineada al tronco	1,4	2,0	3,2	4,5
Paso a sentado: flexión activa de la cabeza adelantándose al tronco	3,1	4,1	5,2	6,9
Voltea de supino a prono	4,6	5,9	7,4	8,8
Sedestación estable	6,2	7,0	8,0	9,4
Se mantiene de pie con apoyo	7,3	8,2	9,0	11,0
Gateo	8,2	10,0	11,5	18,8
Marcha apoyado en muebles	8,5	10,5	11,8	13,6
Se mantiene de pie sin apoyo durante más de 10 segundos	10,8	11,6	12,5	14,3
Da más de 5 pasos solo	11,2	12,1	13,0	15,4

*Edad en meses. **Según datos obtenidos de un estudio transversal del desarrollo de 1.702 niños sanos de edades comprendidas entre 0 y 2 años.

EVOLUCIÓN DE LA MOTRICIDAD AMPLIA

Muy esquemáticamente, en su evolución el acto motor voluntario discurre con: 1) progresiva diferenciación de global a individual (dicho de otro modo, desde actos amplios e inderenciados a precisos y refinados); 2) en proyección céfalo-caudal, y 3) de axial a distal. Esta transformación es posible por: a) la evolución del tono muscular (disminución de la hipertonia flexora de extremidades, aumento del tono del tronco, aumento de la extensibilidad articular, etc.), lo que facilita los movimientos; b) la desaparición de las reacciones arcaicas (por ejemplo, la disolución de la reacción tónico-asimétrica-cervical libera la extremidad superior de la actitud "en esgrima" determinada por la posición de la cabeza y permite llevar las manos hacia la línea media); y c) el desarrollo de reacciones de equilibrio, cambios automáticos del tronco y extremidades, que el niño utiliza para balancearse y evitar la caída. Una maniobra útil para apreciar el progreso en el control de la estabilidad cefálica (y del tono cervical) es la de "paso a sentado" (*pull-to-sit*). Partiendo de la posición de decúbito supino, se lleva al niño a la posición de sentado tirando lentamente de sus manos. Se apreciará la posición de la cabeza en relación con el tronco: si permanece retrasada, se alinea con el tronco o se adelanta.

El Cuadro 13.3.4 suma la edad media y la frecuencia acumulativa de la adquisición de algunas habilidades motrices. Como puede apreciarse, la dispersión en la adquisición de las habilidades motrices es grande e indicativa de que sobre éstas intervienen un número considerable de variables, genéticas y ambientales. Así, se ha visto que los primogénitos o los niños de clase social baja adquieren estas habilidades antes del promedio. Por otra parte, su edad de adquisición carece de valor predictivo del nivel motriz o cognitivo que el niño alcanzará de adulto. Según Robson, la mitad de niños con minusvalía conocida (parálisis cerebral hemi o dipléjica, síndrome de Down y distrofia muscular) se sientan, gatean, mantienen de pie y andan a edades estadísticamente normales.

Variaciones de la normalidad. Son abundantes. Previa a la adquisición de la marcha autónoma el niño puede desplazarse (*desplazamiento autónomo inicial*, DAI) de diversas maneras: con el tronco horizontal,

Cuadro 13.3.5. Edad de las adquisiciones motrices según las modalidades de pre-marcha* (según Robson)

	<i>Sedestación (DE)</i>	<i>Gateo (DE)</i>	<i>De pie (DE)</i>	<i>Marcha (DE)</i>
Gateador	7,0 (1,8)	8,0 (2,5)	9,5 (2,4)	13,5 (1,7)
Reptador	9,5 (2,1)	15,5 (2,2)	16,0 (3,5)	20,5 (4,5)
Rodador	9,5 (2,4)	13,0 (2,6)	14,5 (2,8)	17,0 (3,4)
Directamente anda	6,0 (0,5)	—	9,0 (2,2)	11,0 (2,2)
<i>Shuffler</i>	8,5 (2,5)	—	13,5 (3,5)	16,0 (4,0)

*Edad en meses. (DE) cifras entre paréntesis: desviación estándar.

Cuadro 13.3.6. Patrones de pre-marcha (DAI)

	<i>Normotónico</i>	<i>Hipotónico</i>
Gateador	Gateo	Reptador, “rodar”
No gateador	Directamente anda	<i>Shuffler</i>

DAI: desplazamiento autónomo inicial. Fuente: Robson, 1984.

o sea, paralelo al suelo, o con el tronco vertical (perpendicular al suelo). Con el tronco horizontal puede: reptar (cuando el abdomen toca al suelo), gatear (abdomen separado del suelo) o rodar sobre sí mismo. Con el tronco vertical puede desplazarse bien apoyado sobre las nalgas (*shuffling* de los anglosajones), bien sobre la planta de los pies apoyándose con las extremidades superiores en los muebles o barandilla del parque (marcha lateral). Robson observó las siguientes proporciones: “gateadores”: 82%, “*shufflers*”: 9%, “reptadores”: 1%, “rodadores”: 1%, mientras que el 7% restante correspondería a los que “se ponen en pie y andan”. El 10,6% de los niños de nuestra población no hacen el rastreo como etapa previa a la marcha y el 18,8 por ciento no pasan por la etapa de gateo. Es interesante notar que la modalidad de DAI condiciona la edad de adquisición de la marcha autónoma (Cuadro 13.3.5).

También en el tipo de DAI intervienen factores genéticos. Robson encuentra en niños no patológicos que se desplazan en *shuffling* que, frecuentemente, uno de sus progenitores había tenido la misma conducta motriz (evidentemente, el niño no tiene ocasión de aprender de sus padres este patrón). Existirían dos tendencias genéticamente determinadas de DAI: una con gateo y otra sin éste. La existencia de hipotonía determinaría modificaciones en estos esquemas. Si el niño “gateador” presenta hipotonía, entonces se convertiría en rastreador o rodador. Si el no gateador tiene hipotonía, sería un *shuffler* (Cuadro 13.3.6).

EVOLUCIÓN DE LA MOTRICIDAD FINA

Coriat analizó magistralmente el desarrollo durante el primer año de las funciones de la mano en el ser humano. Su complejidad escapa a los objetivos de este capítulo, recordando únicamente que, para que la mano inicie el proceso que ha de llevarle a alcanzar su preeminente función como órgano motriz, sensorial y de comunicación, debe antes: 1) liberarse de la acción de la sinergia tónico-flexora de la mano (reflejo de prehensión palmar), lo que alcanza entre 8-12 semanas de vida; 2) de la reacción tónico-cervical asimétrica; 3) superar la etapa de hipertonía flexora de las extremidades; y 4) establecer una coordinación con el sentido de la vista. Esto ocurre a partir de los 4 meses pero, únicamente a modo de ejemplo, hasta los 4-6 años el niño no logra que el “trípode” manual (postura que adoptan los dedos pulgar, índice y medio para sostener el lápiz) disponga de los movimientos finos de flexión-extensión interfalángica, que permiten el dibujo o la escritura. Las manos permanecen cerradas en los primeros 4 meses. A los 8 ya están abiertas. La prehensión se inicia por el borde cubital y lentamente progresa a prehensión radial. Las habilidades manipulativas más sobresalientes en los primeros años de vida se resumen en el Cuadro 13.3.7.

Cuadro 13.3.7. Frecuencia acumulativa de algunas habilidades manipulativas* (Fernández-Álvarez)

	<i>25%</i>	<i>50%</i>	<i>75%</i>	<i>95%</i>
Dirige la mano al objeto	3,5	4,2	4,9	5,8
Pasa de mano objetos	4,7	5,6	6,3	8,0
Quita el pañuelo de la cara	4,8	5,8	6,5	7,7
Pinza inferior	6,1	7,1	8,2	10,0
Pinza superior	7,6	8,5	10,4	13,0
Pasa las páginas de un libro	11,5	12,4	15,8	20,8
Garabatos sobre papel	12,1	12,5	15,2	22,0
Torre de 2 cubos	12,6	15,0	16,5	21,0
Tapa bolígrafo	14,3	16,2	19,5	26,0
Torre de 4 cubos	15,5	17,2	19,0	23,0

*Edad en meses.

Cuadro 13.3.8. Frecuencia acumulativa de adquisición de algunas habilidades sensoriales (Fernández-Álvarez, 1986)*

	<i>25%</i>	<i>50%</i>	<i>75%</i>	<i>95%</i>
Sigue un objeto hasta la línea media	1,8	3,4		
Sigue un objeto un arco de 180°	2,2	3,3	4,1	6,0
Reacciona a la voz	1,2	3,1		
Dirige su mirada a la voz	1,5	2,5	3,8	5,0

*Edad en meses.

EVOLUCIÓN DE LA PERCEPCIÓN SENSORIAL

Los sentidos son elementos imprescindibles para la recepción de información y adquisición de experiencia perceptiva. Los sentidos capacitados para percibir estímulos distantes, visión y audición, son necesarios para el apropiado desarrollo de múltiples áreas, tanto de función motriz, como cognitiva. Está demostrado que el niño, al nacer, ya está dotado de una serie de capacidades sensoriales y preparado para experimentar la mayoría de las sensaciones fundamentales de nuestra especie. Gottlieb señala que, en contraste con el desarrollo motriz, el ritmo del desarrollo sensorial en el humano es tan acelerado que todos los sistemas sensoriales son capaces de funcionar antes del parto. El perfeccionamiento de su función perceptiva es de un ritmo especialmente rápido (Cuadro 13.3.8).

Desarrollo del lenguaje. Algunos de los elementos de mayor interés están resumidos en el Cuadro 13.3.9.

Esquema corporal. Lateralización. La integración de experiencias a partir de percepciones básicamente propioceptivas (musculares, articulares) y esteroceptivas (táctiles, visuales) permiten al niño adquirir una noción peculiar de su propio cuerpo que se denomina “esquema corporal”. Sobre su composición, estructura y génesis, existe una amplia disparidad de criterios, según la base doctrinal de los diferentes autores. Como etapas previas son de notar la relación entre partes del cuerpo, como son: succión del pulgar (presente incluso antes del nacimiento), frotamiento de la nariz y ojos (iniciados hacia los 6 meses) y la más compleja contemplación sistemática de los movimientos rítmicos de sus propias manos (para Wallon, se inicia alrededor de la 17ª semana). La exploración manual de su cuerpo no se inicia hasta los 5-6 meses y parece comenzar la diferenciación de su propio cuerpo del “objeto” hacia los 6-7 meses, pero parece que sólo a los 18 meses conoce “la noción de un cuerpo unido en un todo independiente y permanente”. Posteriormente, el niño es capaz de imitar gestos y, cuando ya le es posible reproducir en sí mismo posturas a partir de modelos en imagen, cabe afirmar que el esquema corporal está adquirido.

Cuadro 13.3.9. Frecuencia acumulativa de adquisición de algunas habilidades en comunicación* (Fernández-Álvarez)

	25%	50%	75%	95%
Gorgoritos	1,3	2,2	3,2	5,9
Reconoce su nombre	7,4	8,5	10,8	12,0
Mamá o papá específico	9,6	11,2	13,1	15,8
Señala con el índice	10,2	10,8	12,5	16,23
Palabras además de papá/mamá	10,6	13,1	14,5	21,0
Obedece una orden verbal	12,0	13,5	16,2	19,5
Usa el NO	14,2	17,0	18,8	23,8
Combina 2 palabras diferentes	18,5	21,0	23,2	

*Edad en meses.

Aunque un cierto grado de lateralización existe ya desde el nacimiento, la predominancia de la función manual en una extremidad no se alcanza hasta aproximadamente los dos años, estando bien establecida entre los 4 y 6 años. Probablemente guarda relación con la maduración de los hemisferios cerebrales para un conjunto particular de funciones. La preferencia visual se consolida alrededor del tercer año. En el Cuadro 13.3.10 se especifica la frecuencia acumulativa de algunas habilidades en relación con el esquema corporal.

Valoración del examen del desarrollo. Utilizando los medios precedentemente señalados se ha de intentar dar respuesta a las siguientes preguntas con respecto al desarrollo de un niño determinado: ¿puede incluirse dentro de los patrones de normalidad para su edad y sexo? y, si no es así, ¿corresponde a una variación no patológica o a un retardo? y, en este último caso, el retardo, ¿es global, motor, cognitivo, sensorial o sólo de conducta? La respuesta a estos interrogantes es a veces fácil y precisa, pero en otras ocasiones no es posible. Más que en ningún otro campo de la pediatría el médico debe ser sensato. Debe recurrir juiciosamente a los instrumentos de examen y si la duda persiste, esperar la evolución con controles periódicos.

OTROS ASPECTOS DEL DESARROLLO NEUROPSÍQUICO*

Al lado de los conceptos clásicos de filogénesis (evolución de las especies) y de ontogénesis (desarrollo individual de la persona), hay que sumar los de neotenia y epigénesis. La primera es la inmadurez fisiológica del pequeño ser humano en relación con la mayoría de RN del resto de las especies animales, así como la insuficiencia del RN para adaptarse activamente a su entorno, que debe ser suplida por el ambiente durante los primeros años. La epigénesis expresa toda la organización progresiva somática o conductual de la persona, dependiente a la vez del programa genético y de la información puesta a su disposición por el ambiente. La expresión estado de desarrollo (*developmental status*) significa la capacidad de manifestar la suma de los diversos niveles funcionales en cualquier momento de la vida del niño, independientemente de la edad cronológica.

Desarrollo del sistema nervioso central

Tiene lugar de forma ordenada, con un período de tiempo de proliferación específico y limitado, para cada sistema celular; de no “utilizarse” este período, pueden aparecer alteraciones duraderas, que perturban el desarrollo normal del niño. Hay diversos fenómenos controlados por auténticos mecanismos reguladores en la maduración del SNC. Así, por ejemplo, la “determinación” del número total de células que deberá tener un grupo neuronal preciso (entre los 10.000 millones de neuronas del cerebro) viene condicionado, según parece, por la apoptosis o muerte celular espontánea de aquellas que no realizan un contacto periférico fun-

Cuadro 13.3.10. Frecuencia acumulativa de adquisición de algunas habilidades en relación con el esquema corporal* (Fernández-Álvarez)

	25%	50%	75%	95%
Lleva su pie a la boca	5,4	6,2	7,2	9,5
Señala una parte de su cuerpo	13,5	16,0	19,5	23,5

*Edad en meses.

cional suficiente. Posiblemente las células que mueren transmiten la “información” a las supervivientes, por lo que el sistema nervioso en desarrollo necesitará más células que ulteriormente. Existiría una inhibición del crecimiento dependiente de la densidad celular de modo que, una vez cubierta la superficie disponible para el crecimiento por las células proliferativas, las células normales abandonan la actividad mitótica. Otra causa de “muerte celular espontánea” afecta a las neuronas que han establecido conexiones normales; teleológicamente, la formación de sinapsis es el objetivo último de los procesos de desarrollo del SNC en maduración, calculándose que una neurona puede llegar a tener unas 300.000 conexiones con otras. Entre los mecanismos reguladores destaca la nutrición; una desnutrición grave (véase cap. 11.9) durante las etapas de proliferación celular en el ser humano (desde el final del 6º mes de vida intrauterina hasta el 2º año de vida postnatal), especialmente si incide 3 meses antes a 6 meses después del nacimiento, puede provocar un daño cerebral grave e irreversible: el número de neuronas quedaría reducido, sin posibilidad de corregirse más adelante. El mismo factor de malnutrición, actuando durante la etapa de diferenciación (una vez terminada la de proliferación), determina el desarrollo de neuronas de menor tamaño, es decir, se reducirá el volumen neuronal de manera que, en los niños de 1 a 5 años afectados de malnutrición, el crecimiento de su cerebro queda disminuido en un 10-17%; sin embargo, esto sería reversible, normalizando la nutrición. Es también conocida la influencia hormonal (hipofisaria, tiroidea, suprarrenal) sobre el desarrollo del SNC.

Un sistema que se desarrolla con tal rapidez y con estructuras tan complejas es lógico que pueda ser vulnerado con facilidad, existiendo, además, unas etapas de máxima sensibilidad: *períodos críticos* o vulnerables. A su vez, hay una vulnerabilidad selectiva, ya que en el SNC hay regiones más sensibles que otras al mismo agente nocivo (virus, radiaciones, etc.) con situación cambiante en cada etapa madurativa. Para algunos factores nocivos, por ejemplo, la anoxia, las neuronas que sufren más son las que tienen en ese momento un grado de diferenciación más avanzado. En otros casos (por ejemplo, para ciertos virus o fármacos), sucede lo contrario: las neuronas más inmaduras son más vulnerables. La pérdida de neuronas en el mamífero adulto se ha considerado hasta hace poco como insustituible y permanente. No obstante, después de un daño cerebral puede tener lugar una recuperación estructural, es decir, la actividad regenerativa puede recuperar, en cierta medida, la integridad estructural, aunque esto no determina necesariamente una recuperación funcional. La plasticidad y regeneración en el SNC en desarrollo admite enormes posibilidades, mucho mayores que en el SNC maduro. Plasticidad es la capacidad de las neuronas del SNC para crecer más allá del período normal o para volver a establecer antiguas conexiones, desarrollar otras nuevas o regenerarse tras una lesión. El final del crecimiento de los procesos neuronales parece estar relacionado con el establecimiento de conexiones sinápticas maduras; en consecuencia, en tanto esto no haya ocurrido, el desarrollo del SNC puede continuar a través de mecanismos compensatorios más dudosos en el sistema maduro. Es la base de las técnicas de rehabilitación y estimulación precoces. Antes se mencionó la actividad del feto y del neonato. Igualmente, múltiples conjeturas pueden hacerse sobre la calidad de las “percepciones” del embrión.

La primera etapa de formación del tubo neural tiene lugar al final del primer mes de vida intrauterina. Durante los siguientes 4 meses sucede la diferenciación regional. El *córtex cerebral* puede distinguirse ya a los dos primeros meses. A partir del segundo mes, el cerebro aumenta de tamaño a un gran ritmo, que durará hasta después del nacimiento. Se detecta *actividad cerebral* mediante registros EEG intrauterinos, a base de ondas muy lentas, a las 12 semanas de gestación. Al igual que en otros

mamíferos, también en el hombre el *desarrollo del cerebelo* es un fenómeno tardío; el córtex cerebeloso adquiere su propio grosor hacia los 8 meses después del nacimiento. El *ojo* se desarrolla dentro de los dos primeros meses. Aunque el útero sea un receptáculo oscuro, poco apto para estimular la visión, se sabe que a las 16 semanas el feto es sensible a la luz: vuelve la cara si se aplica un foco de luz directamente al vientre de la madre. Durante el segundo mes aparece el *esbozo embriológico auditivo*. Los *nervios olfatorios* llegan al cerebro hacia la 7ª semana; a los 3 meses ya se ha establecido el patrón auditivo adulto. El feto oye sonidos dentro del útero, reaccionando a los ruidos gástricos, intestinales, latido cardíaco y voz de la madre o a los *sonidos* exteriores (voz del padre, electrodomésticos del hogar). Es aceptado que el ritmo cardíaco materno es para el niño RN una melodía tranquilizante y relajante. Incluso el feto tendría un fino oído musical, reaccionando de forma distinta a composiciones disparejas. Inyectando sacarina y colorantes en el líquido amniótico se ha comprobado que el feto tiene gusto, deglutiendo en mayor o menor cantidad según el sabor del líquido. La *sensibilidad táctil* es evidenciada en el tercer mes, comenzando por la región de la cara y de los labios: si se acarician los labios empiezan a succionar, y no tarda en succionar su propio pulgar, lo que acontece hacia las 20 semanas de vida intrauterina. Los *nociceptores cutáneos* comienzan en la semana 7ª en la región perioral y a los 4-5 meses de vida intrauterina ocupan toda la superficie cutánea. Receptores para la sustancia P se conocen en fetos de 12-16 semanas en la médula espinal y los ganglios raquídeos. En suma, la percepción y traslado a centros superiores de los *estímulos dolorosos* ya es posible, a lo que se une una peculiar situación del sistema inhibidor o modulador: en fetos de 12-14 semanas se detectan en la médula péptidos opioides endógenos y a las 15 semanas, en la hipófisis. En el momento del nacimiento se produce una intensa liberación neonatal de estas sustancias, posiblemente por el estrés del parto. De ahí la advertencia actual de que el feto y neonato pueden experimentar el dolor, si bien su expresión será muy diferente (véase cap. 27.4).

Desarrollo de los vínculos y relaciones sociales

Interesa el establecimiento de los primeros vínculos materno-filiales (*attachment*). Parece ser que, entre el segundo y el tercer días de vida, el RN reconoce a su madre por el olor. La importancia del contacto piel a piel madre-hijo, auténtico diálogo corporal, ha sido preconizado, lo mismo que es universalmente reconocido el fundamental papel de la lactancia natural, independientemente de sus ventajas nutritivas, para el establecimiento de estos primeros vínculos o lazos. Se conoce como período sensible materno al breve espacio de tiempo inmediatamente después del nacimiento en el que aflora el apego al niño. Los niños muestran, abiertamente y de manera regular, ya a los siete minutos de haber nacido, un vivo interés y un alto grado de atención frente a todo lo que ocurre alrededor de ellos. Esta situación se mantiene durante un período aproximado de una hora. Después de pasado este tiempo, el niño no alcanza de nuevo tal grado de atención durante los siguientes ocho o diez días. El contacto directo materno-filial durante las primeras 24 horas tendría un beneficioso efecto en el desarrollo de los lazos o vínculos, si bien persistiría durante los primeros 4 años como demuestra la experiencia de algunos padres que adoptan niños después de estos “períodos sensibles”. En todo caso, la maduración psicológica del niño parece depender del desarrollo de los vínculos. Además, en la firmeza de esta unión radicarán luego sus lazos sociales con otros seres humanos, el equilibrio armónico entre agresión y angustia y, con ello, la madurez de la inteligencia. Tal vez, la tendencia actual a fracasar las relaciones en la familia y en la sociedad tiene su origen en la falta de esa confianza original primaria, que se inicia entre padres e hijo en los primeros días de vida del niño. Al final del primer año de vida, el lactante suele haber desarrollado ya fuertes vínculos con los padres, experimentando un malestar profundo al ser separado de ellos. Desde antiguo era conocido este fenómeno, pero no se le prestó una atención seria hasta la difusión de los estudios sobre privación materna (Bowlby), donde se cuantificaron minuciosamente las reacciones del niño al separarlo de su madre, con las conocidas fases de protesta, desesperación y distanciamiento.

En el primer trimestre el lactante puede diferenciar a su madre de otras personas, como requisito previo para el desarrollo de un vínculo selectivo. También es importante resaltar que las relaciones sociales

Cuadro 13.3.11. Cronología del dibujo del niño

15 meses
Garabatos sin sentido
18 meses
Consigue dibujar una línea vertical
3 años
Efectúa un círculo y dibuja monigotes (tipo «renacuajos»)
4 años
Dibuja una cruz
5 años
Dibuja un cuadro y monigotes más elaborados, con cabeza, tronco y extremidades
7 años
Realiza un rombo y dibuja las personas con diferencia de sexo y doble contorno de las extremidades (ya no son simples trazos rectos)
11-12 años
Etapas de máxima creatividad del dibujo infantil

tienen su origen en las primeras semanas y meses de vida, paralelamente a la maduración progresiva de la capacidad del niño para percibir a las personas y discriminar entre ellas. En definitiva, los *vínculos iniciales constituyen la base de las relaciones sociales posteriores*: la presencia de un vínculo hace más fácil que el niño se separe del objeto y explore el medio. Se desarrolla a pesar de los malos tratos y castigos (el estrés refuerza la conducta del vínculo). La ansiedad inhibe el juego, pero intensifica el vínculo. El vínculo se desarrolla a consecuencia de una respuesta materna a conductas innatas durante un “período sensible” del primer año de vida. Así se han descrito gran diversidad de conductas de vínculo: sonrisa diferencial, respuesta de saludo, búsqueda de la persona como refugio de seguridad, etc. También, en algún momento del primer año de vida, con considerables variaciones individuales que van de los 3 a los 15 meses, aparece una nueva etapa en las relaciones sociales: el niño empieza a desarrollar *vínculos específicos con determinadas personas*, mejor con las que realizan una interacción activa con el niño, por ejemplo, con el juego, por lo que los niños muestran con frecuencia vínculos con adultos, que no desempeñan ningún papel en su asistencia cotidiana, como alimentación o vestido. También establecen *vínculos con objetos inanimados*, como una almohada o un muñeco, como se verá más adelante acerca de los objetos transicionales. No obstante, los niños determinan una duradera “jerarquía” entre los vínculos. En conclusión, las correctas relaciones padres-hijo, especialmente la relación madre-hijo, crean la base afectiva e instrumental a partir de la cual el niño pequeño queda capacitado para explorar el mundo social sin malestar ni ansiedad. Más datos pueden obtenerse en el capítulo 1.7 sobre El niño normal.

DESARROLLO MOTOR PASADOS LOS 2 AÑOS

Desde la utilización de la cuchara para comer hasta el manejo del lápiz para dibujar o escribir, el niño ha tenido que pasar por un complejo proceso, que ha ido desde una precaria prensión “de fuerza” a una delicada prensión de “precisión”. El dibujo infantil permite apreciar el nivel de maduración psicomotriz. Al inicio del grafismo, los “garabatos” registran simples descargas motrices; luego pasarán a ser “arabescos” cuando el ojo comienza a guiar la mano; aparecen después las “figuras geométricas” que permiten realizar “monigotes” o “renacuajos”; posteriormente, mediante “estilización” intermedia entre el grafismo puro y la copia del modelo, efectuará hombrecitos, la casa, objetos familiares, etc., para terminar en la etapa más fecunda del dibujo infantil, a los 11-12 años, con el desarrollo del pensamiento abstracto (Cuadro 13.3.11). Como el niño dibuja según un “modelo interno” la realidad que le circunda (realismo intelectual, frente al realismo visual de los adultos), sus documentos gráficos son expresiones de su particular visión del mundo. Asimismo, sus dibujos libres o de familia (*prueba de Corman*) aportan gran información sobre su vida emocional, expresando algo más que su inteligencia o su nivel de desarrollo mental, y son una especie de proyección de su propia existencia y de la ajena.

Cuadro 13.3.12. Cronología de la comunicación humana

1-2 meses	Llanto cada vez más diferenciado (hambre, incomodidad)
3-4 meses	Baluceo (combinaciones de sonidos)
7-8 meses	Soliloquios (se divierte con sus vocalizaciones)
10-11 meses	Empieza a mostrar, dar y apuntar hacia los objetos. Inicia la ecolalia
1 año	Primeras palabras: «tata», «papá», «mamá» (a veces antes)
18 meses	Tiene un vocabulario de unas 15 palabras
2 años	El vocabulario hablado consta de unas 200 palabras. Comienza el uso de palabras-frase: «mamá mala», «nene bueno», etc.
4 años	Frases compuestas por unas 10 palabras. Pregunta frecuentemente «¿por qué?»
6 años	Usa correcta y comprensivamente las oraciones pasivas

Interesa no confundir los términos “lateralidad” y “preferencia” con el de “dominancia”, reservando éste a la especialización lateralizada de los hemisferios cerebrales. Existe equipotencialidad de ambos hemisferios en el momento de nacer, así como una posterior “plasticidad interhemisférica”, con posibilidad de transferir funciones de un hemisferio a otro (lesión hemisférica temprana). Se trata más bien de un reparto de funciones (interacción) entre ambos hemisferios, aunque uno de ellos, el depositario del lenguaje, ha sido considerado como el más importante. Al *hemisferio izquierdo* se le atribuye la elaboración de los conceptos, representaciones mentales a partir de las cuales son establecidos los símbolos del lenguaje escrito y hablado, el pensar lógico, analítico y lineal y las secuencias motoras. En él quedan almacenados el saber y los conocimientos que posibilitan los procesos analíticos del pensamiento. El *hemisferio derecho* está especializado habitualmente en las tareas visuales y espaciales, siendo el responsable del reconocimiento visual de las figuras y su localización en el espacio. Asimismo, identifica los estímulos no verbales y el ritmo musical. También parece ser que alberga la intuición y la imaginación. Precisamente por estas funciones de reconocimiento visual y de identificación de la comunicación no verbal del hemisferio derecho, se cree que éste predomina durante los primeros meses de vida, ya que el niño pequeño necesita discriminar fisonomías y establecer una comunicación no verbal con los adultos (llanto, diálogo tonicogestual). Este predominio hemisférico diestro le permite localizar espacialmente un objeto y alcanzarlo con la mano izquierda, para asirlo luego con la derecha (regida por el hemisferio izquierdo, especializado en la conducta motora).

Desarrollo del lenguaje

La capacidad creadora humana tiene su máximo exponente en la elaboración de un lenguaje simbólico para representar el pensamiento. A los datos básicos expuestos a propósito del desarrollo de los menores de dos años (Cuadro 13.3.9), cabe añadir otros más generales. La incapacidad para hablar no significa necesariamente la ausencia de lenguaje ya que, aunque no exista lenguaje oral, puede existir en el niño una capacidad para comunicarse y responder a los demás, así como una capacidad de pensamiento simbólico o “lenguaje interno”. Por otra parte, es posible hablar, pero carecer de comprensión o capacidad de pensamiento abstracto y lenguaje interior. Así pues, deben diferenciarse los términos “lenguaje” (capacidad básica para comunicarse y capacidad de pensamiento simbólico) y “habla” (capacidad para producir sonidos). Por lo tanto, los trastornos del habla se refieren a los defectos de pronunciación del sonido y a la incapacidad de hablar, mientras que el trastorno del lenguaje supone un déficit central en el procesamiento y uso del lenguaje y otras facultades asociadas a él. En el niño normal, las facultades cognitivas, sociales y lingüísticas, están estrechamente relacionadas, de tal manera que, si una de ellas resulta afectada, a su vez afecta al desarrollo de las demás. También la comprensión de las palabras es siempre anterior a la aparición del habla. Para que el lenguaje aparezca normalmente, el niño debe poseer la facultad de asociar las palabras habladas con el objeto o la persona real a que hacen referencia; por este motivo, los niños sordos y los ciegos tienen retraso en el desarrollo de su lenguaje. Las etapas de comunicación preverbal (llantos, gestos) y verbal (uso de la palabra) están

Cuadro 13.3.13. Cronología del juego

3 meses	Alcanza los juguetes que están cerca (móviles)
3-6 meses	Juega con los propios gestos
6 meses	Interés por los juguetes (manipulación)
1 año	Imita movimientos de personas. Realiza actividades «instrumentales» con los juguetes (golpearlos, agitarlos)
13-24 meses	Imita movimientos de los objetos. Realiza actividades «funcionales» con los juguetes (utilizándolos para lo que sirven: hacer correr un coche, peinar con un peine, etc.)
2 años en adelante	Capacidad de juego en ausencia de objetos (juego simbólico o de fantasía). Empieza a compartir juguetes y actividades con otros compañeros. Auténtico juego compartido con otros niños, a partir de los 3 años y medio

estrechamente ligadas a las del desarrollo sensoriomotor. La comunicación tanto en su etapa preverbal como en la verbal propiamente dicha, sigue una secuencia cronológica que se correlaciona con el nivel madurativo alcanzado (Cuadro 13.3.12).

Desarrollo de la lectura y escritura. No son funciones biológicas para las cuales el cerebro esté singularmente equipado, sino procesos artificiales que dependen de un aprendizaje e instrucción específicos. *Leer* es desentrañar unos signos gráficos y abstraer de ellos un pensamiento. *Escribir* es expresar, por medio de una serie de signos gráficos, un pensamiento. El alfabeto es un instrumento (grafemas) para la representación de los sonidos del habla (fonemas). El “fonema” es una unidad más pequeña que una sílaba y es una abstracción tan artificial, que ha de ser aprendida por el niño como un concepto nuevo y difícil. La cosa se complica, porque la relación tampoco es siempre evidente entre la “fonía” y la “grafía”, ya que hay muy pocos idiomas que presenten una relación estrecha entre la palabra hablada y la escrita. La lectura y la escritura sólo son posibles a partir de cierto grado de madurez de las facultades cognitivas, es decir, con la participación de la percepción, la atención, la memoria y el pensamiento. Por ello, “a la fase de la lectura se llega una vez formada la capacidad de hablar, expresarse y comprender” (Ajuria-guerra). Un niño que presenta un retraso en la lectura es probable que presente problemas perceptivos.

Juego y desarrollo psicológico

El lenguaje, no sólo es importante para la adquisición de vocabulario, sino también para el desarrollo del pensamiento simbólico y del juego social e imaginativo. Los niños con retrasos de lenguaje también tienen alteraciones en el uso de los juguetes y en el juego simbólico; si utilizan un juego adecuado y representativo entre los 9 y 12 meses suelen aprender más rápidamente el lenguaje a los 2 años. Los datos existentes parecen apoyar la idea de que el lenguaje se desarrolla a partir de las actividades sensoriomotoras, de las que el juego es expresión directa. Al pediatra le interesa conocer los fenómenos lúdicos que cubren tanto tiempo en la vida del niño (se calcula que, al año y medio, dedica más de un 60 por ciento de la vigilia a la actitud de jugar), y que además le informarán de la capacidad del niño para manejarse en su entorno, sus facultades lingüísticas y vida emocional. Asimismo, el juego tiene una vertiente terapéutica (ludoterapia) de importancia en el tratamiento de algunos trastornos psicológicos, a partir de sus características propias y desarrollo cronológico (Cuadro 13.3.13).

La función del *juego simbólico* o de fantasía (jugar a la escuela, a papás y mamás, etc.) ayuda al niño a asimilar la realidad. Especialmente entre 3 y 4 años, necesita este tipo de juegos para aceptar la vida con todas sus exigencias, frustraciones y deseos. Sería la forma de pensar del niño, ya que su pensamiento interior (mental) es demasiado inmaduro para “pensar” sobre sus experiencias; debe “representarlas” en su lugar y así adaptarse a lo que pasa (asimilar la realidad). Según Winnicott, el juego se manifiesta en un área intermedia (*espacio transicional*) entre el mundo psíquico interno (el mundo de las sensaciones, emociones, deseos o imágenes) y el mundo exterior, o sea, una zona intermedia entre lo subjetivo y lo que se percibe objetivo. No es el contenido del juego lo que más

cuenta, sino el estado que lo acompaña, un estado de suprema concentración entre el sueño y la realidad, que el niño abandona con dificultad cuando está inmerso en él. Terminada la lactancia, el niño tendrá que buscarse *objetos transicionales* (chupete, succión del pulgar, oso de peluche, muñecos) para de alguna manera “suplir” la ausencia temporal (por ejemplo, nocturna del objetivo amoroso, que es la madre). En esta zona intermedia, espacio transicional, aparecerá toda la creatividad del niño, que al principio se manifestará a través del juego y, luego, en la vida adulta, se traducirá por los logros profesionales, culturales, artísticos o empresariales. El niño sin un sentimiento de confianza es incapaz de jugar, en el sentido de juego creativo y enriquecedor. Así, la actividad lúdica tendría el valor de certificado de salud mental: mientras un niño juegue y encuentre placer en ello, no hay que preocuparse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accardo PJ et al. Advances in pediatrics. Neurodevelopment disabilities in child neurology: the creation of a new subboard. *J Pediatr* 2000; 136: 266-7.
- Amiel-Tison C, Grenier A. Vigilancia neurológica durante el primer año de vida. Barcelona: Masson, 1988.
- Blasco PA. Primitive reflexes. Their contribution to the early detection of cerebral palsy. *Clin Pediatr* 1994; 93: 388.

- Cruz Hernández M. El niño normal. Desarrollo psicosocial. Crecimiento. En: García Caballero. *Pediatría Social*. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Davies E, Gordon N. Children with delayed development of speech and language. En: *Neurological handicapped children: treatment and management*. Oxford: McKinlay Blackwell Scientific Publications, 1986.
- Fernández Álvarez E. Desarrollo psicomotor. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1623 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Fernández Álvarez E. Desarrollo psicomotor. En: Cruz M et al. *Manual de Pediatría*. Madrid: Ergon, 2003. p. 759.
- Gottlieb G. The psychobiological approach to developmental issues. En: Mussen PH. *Handbook of child psychology*. Vol 2. Infant and developmental psychobiology. Nueva York: Wiley, 1983.
- Illingworth RS. El desarrollo infantil en sus primeras etapas normal y patológico. Barcelona: Ed. Médica y Técnica, 1983.
- Kagan J. El niño hoy. Desarrollo humano y familia. Madrid: Espasa-Calpe, 1987.
- Katoff L, Reuter J, Dunn V. The Kent infant development scale manual. Kent, Ohio: Kent Developm Metrics, 1978.
- Knobloch H et al. The validity of parental reporting of infant development. *Pediatrics* 1979; 63: 872.
- Lacerda F. Using a large scale screening method to detect language disability in three-years-olds. *Acta Paediatr* 2000; 8: 7-8.

13.4 Adolescencia. Características fisiopatológicas generales

M. Hernández-Rodríguez

Dentro del proceso de desarrollo humano, la adolescencia es un período de límites mal definidos que comienza con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y termina cuando cesa el crecimiento somático. La *cronología* más admitida es la establecida por la OMS, que considera período de adolescencia propiamente dicha el comprendido entre 14 y 18 años, con una fase de preadolescencia de 11 a 13 años, correspondientes a la pubertad, y otra de postadolescencia o juventud de los 19 a los 24 años. Cada una de estas etapas tiene sus propias características, no ya en cuanto a los cambios somáticos, sino incluso en la patología más frecuente, predominando los problemas cutáneos, psicológicos, ortopédicos y accidentales en la adolescencia, mientras que en la preadolescencia la preocupación máxima está en los cambios puberales, control del crecimiento y enfermedades respiratorias. A lo largo de esta etapa coexisten un elevado ritmo de crecimiento y fenómenos madurativos importantes, que afectan al tamaño, forma y composición del organismo. Este proceso de remodelación morfológica se acompaña de importantes modificaciones funcionales, a través de las cuales se alcanza la expresión completa del dimorfismo sexual, se adquiere la capacidad reproductora y se incorporan nuevos modos de comportamiento que cada vez se aproximan más a los propios del adulto. Las bases fisiológicas y los procesos patológicos relacionados con el desarrollo puberal se han estudiado en el capítulo 13.13. Aquí se tratan otros aspectos de la fisiología y patología del adolescente, agrupados en cuatro grandes apartados: crecimiento somático, nutrición, sexualidad y adaptación psicosocial.

DEMOGRAFÍA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La importancia demográfica es grande, ya que en este período se encuentra entre 1/5 y un 1/8 de la población en la mayoría de los países. En España

hay un colectivo de seis millones de adolescentes (en 1994 la población entre 10 y 19 años era de 6.613.000) que reclaman, no sólo atención educativa y social, sino también sanitaria. Los adolescentes pueden padecer cualquier enfermedad, pero hay una serie de cuadros patológicos que son exclusivos o se observan con mayor frecuencia durante este período, bien porque están íntimamente relacionados con el propio proceso madurativo o porque el conjunto de adaptaciones fisiológicas que tienen lugar durante la adolescencia contribuyen a que adquieran mayor relieve o tengan unas características especiales. Esto, junto a la mayor exposición a determinadas causas, como los traumatismos, la elevada incidencia de suicidios, problemas de inadaptación social y enfermedades de transmisión sexual, a consecuencia del cambio en los hábitos de vida, explican que las estadísticas, tanto de mortalidad como de morbilidad, reflejen diferencias marcadas en relación con otras edades, aunque en general es válida la afirmación: “el adolescente, como el joven, enferma poco y muere mucho”.

Morbilidad

Las cifras de morbilidad son difíciles de establecer y varían según que los datos procedan de hospitales, servicios de urgencia, centros de salud o consultas privadas. En una revisión basada en datos obtenidos de 19 clínicas para adolescentes de los Estados Unidos, los diagnósticos más frecuentes fueron: obesidad, acné, alergia, crisis convulsivas, problemas ortopédicos, enfermedades infecciosas, alteraciones menstruales, deficiencia mental, trastornos del crecimiento y anomalías metabólicas. Entre las alteraciones psíquicas y trastornos emocionales, aparte de las reacciones de inadaptación a los cambios puberales, los principales motivos de consulta fueron: problemas de conducta, alteraciones de la personalidad, reacciones psiconeuróticas, fracaso escolar, enuresis, trastornos psicósomáticos, delincuencia y fobia escolar. La frecuencia relativa de cada uno de estos procesos cambia si la estadística procede de enfermos hospitalizados. Tomando como base el diagnóstico que figura en los informes de alta de distintos hospitales, el primer lugar lo ocupan los accidentes y, además, es muy ostensible la diferencia de sexo, con un predominio de varones. Le siguen en orden de frecuencia la diabetes, problemas ginecológicos, patología hepatobiliar, algunas infecciones y las alteraciones ortopédicas, ocupando el último lugar la hipertensión, pero en pediatría ambulatoria destacan los problemas psicosociales.

Mortalidad

La cifra de mortalidad oscila de 70 a 85 por cien mil habitantes. La primera causa de muerte son los accidentes, de los cuales más de la mitad son de circulación y el resto corresponden a suicidios, homicidios y otras muertes violentas. Le siguen en frecuencia las neoplasias, enfermedades

Fallecidos por 1.000 adolescentes
del mismo grupo de edad

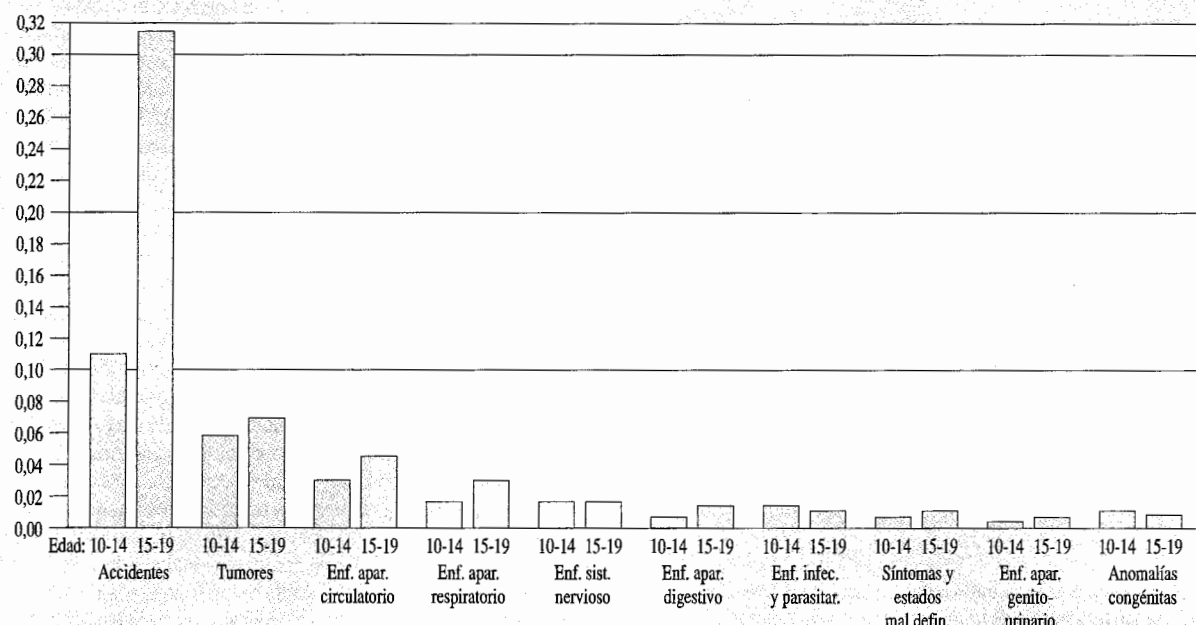


Figura 13.4.1. Mortalidad en la adolescencia por los diversos grupos de enfermedades en España (A. Arbelo).

del aparato circulatorio, respiratorio y del sistema nervioso (Fig. 13.4.1). La evolución de las tasas de mortalidad muestra un descenso de las muertes por causas médicas mientras que se elevan las cifras absolutas y la frecuencia relativa de los accidentes mortales, en los que existe una indudable influencia del consumo creciente de alcohol y drogas (Fig. 13.4.2). Surgen diferencias en distintos grupos de edad y además una diferencia sexual marcada en el grupo de 15 a 19 años, en el cual la mortalidad por accidentes de los chicos es 2,5 veces superior a la de las chicas. Esta diferencia tan llamativa se ha atribuido a que los muchachos son más agresivos, más audaces y más atolondrados y, para una determinada edad, son más inmaduros y biológicamente inferiores. Hay niños y adolescentes especialmente predispuestos a los accidentes y se piensa que, además de una idiosincrasia especial, actúan desfavorablemente los conflictos intrafamiliares. Los miembros pertenecientes a familias en las que se repiten los accidentes deben ser considerados de riesgo elevado y ser objeto de y medidas profilácticas especiales.

CRECIMIENTO Y MADURACIÓN

La adolescencia es un período de cambio acelerado, regulado por unos delicados mecanismos en cuyo centro se encuentra el sistema neuroendocrino, que recibe una serie de "señales" procedentes del exterior y de otras estructuras orgánicas y las transforma en órdenes que ponen en marcha los cambios puberales. El hecho más destacado es el incremento de la síntesis y secreción de esteroides sexuales, cuyos efectos sobre las células sensibles se traducen en cambios importantes, entre los que destacan: a) aceleración del crecimiento longitudinal; b) modificación de las relaciones segmentarias y de la composición de los tejidos; c) desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; d) cambios en la esfera psicoafectiva, que afectan a la construcción de la propia personalidad, desarrollo intelectual, adaptación social y comportamiento.

La aceleración brusca de la velocidad de crecimiento o *estirón puberal* es un fenómeno filogenéticamente reciente, que sólo se manifiesta con claridad en algunos primates y es muy difícil de expresar matemáticamente. En la representación gráfica aparece como una aceleración, que sigue a la fase de crecimiento más lento de la etapa prepuberal. Muestra diferencias en ambos sexos, tanto en su cronología, como en su intensidad. En las niñas es un acontecimiento precoz, que se inicia casi al mismo tiempo que la aparición de los caracteres sexuales secundarios, mientras que en los varones comienza cuando ya está avanzada la pube-

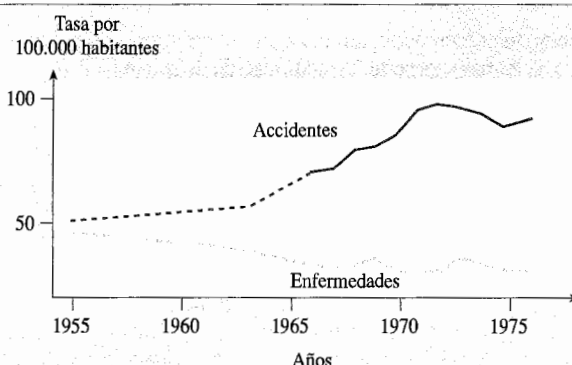


Figura 13.4.2. Evolución de las tasas de mortalidad por accidentes y otras enfermedades de los adolescentes varones de 15 a 19 años.

tad. La repercusión sobre la talla final es pequeña, pero tiene, en cambio, una marcada influencia sobre el proceso de remodelación morfológica, debido a que afecta de una manera desigual a los distintos segmentos corporales, probablemente, porque la sensibilidad de éstos a los andrógenos es también distinta, como consecuencia de la diferente concentración de receptores. El resultado final de este crecimiento diferencial es que el estirón puberal afecta más al tronco que a los miembros y al eje longitudinal de la cabeza más que al transversal (Fig. 13.4.3). Por eso, cuando se interrumpe o acorta el período de crecimiento prepuberal, como sucede en los casos de pubertad precoz, los niños tienen un segmento inferior proporcionalmente disminuido, con miembros cortos, y lo contrario sucede en las situaciones de pubertad retrasada o infantilismo, en las cuales es frecuente la talla alta y el hábito eunucoide. La mayoría de las alteraciones del patrón de crecimiento en la adolescencia van ligadas a trastornos del desarrollo puberal y han sido expuestas en el capítulo 13.12. Otras forman parte de cuadros de hipo o hipercrecimiento de distinta etiología, que se tratan en los capítulos 13.9 y 13.10.

FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA NUTRICIÓN

La nutrición juega un papel crítico en el desarrollo del adolescente, y el consumo de una dieta inadecuada puede influir desfavorablemente sobre el crecimiento somático y la maduración sexual. Los tres hechos,

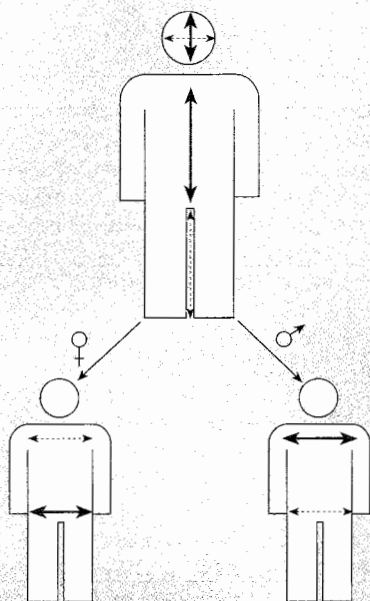


Figura 13.4.3. Representación esquemática del crecimiento diferencial de la adolescencia. En la parte superior de la figura el trazo más grueso de las flechas expresa el predominio del crecimiento del tronco y del eje longitudinal de la cabeza y en la parte inferior el crecimiento más intenso del diámetro transversal de la pelvis en las chicas y de los hombros en los varones.

que tienen una repercusión directa sobre el equilibrio nutritivo, son: el aumento de la masa corporal, la modificación de la composición del organismo y la frecuente perturbación de los hábitos alimentarios. El *importante incremento de peso*, que casi se duplica durante el brote de crecimiento puberal, lleva aparejada una elevación de las necesidades energéticas y proteicas y de algunos micronutrientes, que superan a las de cualquier

otra época de la vida; de tal forma es así, que las necesidades calóricas oscilan en el chico entre 2.600 kcal diarias a los 11 años hasta 3.000 kcal/día a los 18 años. Este exagerado anabolismo hace al adolescente muy sensible a las restricciones calóricas y a las carencias en proteínas y oligoelementos. Además del súbito aumento de las necesidades energéticas se modifica la importancia relativa del aporte calórico y proteico, hasta el punto de que durante la adolescencia el 12-15% del total de las necesidades calóricas deben ser aportadas por las proteínas, frente al 5-6% en la primera infancia. Esta variación en la relación proteína/energía es debida, sobre todo, a las elevadas necesidades proteicas para el brote de crecimiento puberal, mientras disminuyen proporcionalmente los requerimientos calóricos, como consecuencia de la menor relación superficie/volumen. Esto hace que, así como en los primeros años las necesidades proteicas, relativamente bajas, son cubiertas con facilidad si lo están las necesidades calóricas, de los 10 a los 16 años la proteína puede ser el factor limitante del crecimiento. Otra particularidad de la nutrición en este período es la diferencia sexual, debida a la diferente cantidad y composición del tejido sintetizado. Los varones ganan peso con mayor rapidez y lo hacen a expensas, sobre todo, del aumento de la masa muscular, mientras disminuye el tejido adiposo, al contrario de lo que sucede en las chicas, que incrementan progresivamente la cantidad de grasa y a los 20 años tienen, aproximadamente, el doble de tejido adiposo y solamente el 66% del tejido no grasa de los chicos. Asimismo, cabe subrayar la *influencia de las modas y hábitos sociales* sobre los mecanismos intrínsecos que regulan la ingestión de alimentos. En este sentido, la separación parcial o completa del medio familiar, el consumo de alimentos refinados, bocadillos, regímenes desequilibrados y, sobre todo, la irregularidad en los horarios de las principales comidas son causa frecuente de desequilibrios nutritivos, que se acentúan en los casos de dietas vegetarianas, alimentación macrobiótica y, en general, en las denominadas dietas especiales.

Requerimientos nutritivos

El Cuadro 13.4.1 resume las necesidades de energía y de los principales nutrientes señaladas por la Oficina de Alimentos y Nutrición del Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos. Las reco-

Cuadro 13.4.1. Requerimientos nutricionales para adolescentes

		Varones		Mujeres		Embarazadas	
		11 a 14 años	15 a 18 años	11 a 14 años	15 a 18 años	11 a 14 años	15 a 18 años
Peso	(kg)	45	60	46	55	46	55
Energía	(kcal)	2.700	3.000	2.200	2.100	2.500	2.400
Proteínas	(g)	78	92	71	69	76	76
Vitamina A	(µg RE)	1.000	1.000	800	800	1.000	1.000
Vitamina A	(IU)	5.000	5.000	4.000	4.000	5.000	5.000
Vitamina D	(µg)	10	10	10	10	15	15
Vitamina D	(IU)	400	400	400	400	600	600
Vitamina E	(mg TE)	8	10-15	8	10-15	10	10
Vitamina C	(mg)	50	60	50	60	70	80
Folacina	(µg)	400	400	400	400	800	800
Niacina	(mg)	18	18	15	14	17	16
Riboflavina	(mg)	1,6	1,7	1,3	1,3	1,6	1,6
Tiamina	(mg)	1,4	1,4	1,1	1,1	1,5	1,5
Vitamina B ₆	(mg)	1,8	2,0	1,8	2,0	2,4	2,6
Vitamina B ₁₂	(µg)	3,0	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0
Calcio	(mg)	1.200	1.200	1.200	1.200	1.600	1.600
Fósforo	(mg)	1.200	1.200	1.200	1.200	1.600	1.600
Yodo	(µg)	150	150	150	150	175	175
Hierro	(mg)	18	18	18	18	18 +	18 +
Magnesio	(mg)	350	400	300	300	450	450
Cinc	(mg)	15	15	15	15	20	20

mentaciones energéticas se consideran necesidades medias y las cifras indicadas para las proteínas, vitaminas y minerales incluyen un factor de seguridad, para que cubran prácticamente las necesidades de todos los adolescentes sanos. Lo más destacable, además de las elevadas necesidades en energía y proteínas, son los altos requerimientos en algunos minerales, como hierro y calcio, hasta el punto de que las ingestas dietéticas de referencia (DRI), que han complementado y sustituido a las ingestas dietéticas recomendadas (RDA) para algunas vitaminas y minerales, ha elevado los requerimientos de algunos nutrientes, como el calcio. Las necesidades de vitaminas son superiores a las de cualquier otro período pediátrico, ya que el mayor aporte energético eleva los requerimientos de tiamina, riboflavina y niacina para el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono. El aumento de la síntesis celular demanda más folacina y vitamina B₁₂ para el metabolismo del ADN y ARN, y la rapidez del crecimiento óseo exige cantidades elevadas de vitamina D e, igualmente, mayor concentración de vitaminas A, C y E para mantener la normalidad estructural y funcional de las nuevas células formadas (véanse caps. 11.2 y 13.7).

Problemas nutricionales de los adolescentes

Durante la adolescencia se dan una serie de circunstancias que favorecen la aparición de desequilibrios entre necesidades y aportes, que conducen a grados variables de alteración del estado nutricional (véase cap. 13.7). La mayor autonomía para elegir el tipo de alimentos, la influencia de determinados hábitos sociales y la tendencia a rechazar las normas tradicionales son factores que hacen difícil, en ocasiones, cubrir las necesidades de energía o de determinados nutrientes. La mayoría de estos trastornos se exponen en otros capítulos de este tratado, por eso, aquí sólo son referidos brevemente algunos de ellos.

Carencia en calorías o proteínas. En los países desarrollados es muy poco frecuente y únicamente se suele observar en caso de restricción voluntaria de alimentos para perder peso, en dietas desequilibradas o enfermedades que cursan con malabsorción o pérdidas excesivas de proteínas. Cuando existe un déficit de aporte calórico, aunque el proteico sea normal, las proteínas se utilizan para satisfacer las necesidades energéticas y se interrumpe la síntesis de nuevos tejidos y el crecimiento. La manifestación clínica fundamental es la ganancia insuficiente o pérdida de peso, asociada con frecuencia a carencias específicas y alteraciones del metabolismo intermediario, desaparición del panículo adiposo y atrofia muscular, con detención del crecimiento.

Carencia de cinc. Este micronutriente es indispensable para el crecimiento y la maduración sexual al intervenir como componente de numerosas enzimas. Se ha demostrado que hay una estrecha correlación entre el cinc y las proteínas de la dieta. Si son de origen mixto, animal y vegetal, cada 10 g de proteínas contienen aproximadamente 1,5 mg de cinc, mientras que la relación en dietas vegetarianas es menor, porque las legumbres y los cereales integrales son más pobres que los alimentos animales. Por esta razón, los adolescentes que hacen dietas vegetarianas están más expuestos a la carencia de cinc y deben ser controlados más estrechamente. En los varones, la deficiencia grave es responsable de un *síndrome de hipocrecimiento con hipogonadismo*, acompañado de anemia, generalmente intensa, y hepatoesplenomegalia. Es posible que déficit más leves puedan provocar retraso del crecimiento, sobre todo, y de la maduración sexual, por lo que debe ser investigado este oligoelemento en todos los cuadros de hipocrecimiento o retraso de la pubertad de etiología no aclarada (véase cap. 12.22).

Anemia nutricional. Igual que otras estructuras orgánicas, el sistema eritropoyético sufre una serie de cambios adaptativos de los cuales el más importante es el aumento de la masa de eritrocitos, lo que requiere un aporte adecuado de nutrientes, especialmente hierro, proteínas, folatos, vitamina B₁₂ y cobre. Si no se cubren los requerimientos, bien porque la alimentación sea deficiente o por un aumento de las necesidades, como sucede en el embarazo, se producen cuadros de anemia que, sobre todo en su forma leve o subclínica, son muy frecuentes. La más importante de todas es la *ferropénica*, pero también puede ser debida a déficit de folato, vitamina B₁₂, proteínas, cobre y otras vitaminas. El balance

negativo de hierro es habitual, ya que la mayoría de los jóvenes no ingieren los 18 mg recomendados y, sobre todo, los elevados requerimientos de la gestante no pueden ser cubiertos por la dieta y es imprescindible administrar un suplemento diario de 30 a 60 mg. Aporte suplementario de hierro debe darse también al aparecer la menarquia y durante las primeras menstruaciones. La carencia de hierro suele pasar por los estadios de ferropenia latente y larvada hasta que, agotados los depósitos, se instaura la anemia con sus características habituales de microcitosis, descenso del hierro sérico, aumento de la capacidad de saturación de la transferrina y disminución de la ferritina. Clínicamente suele ser poco expresiva y la respuesta al tratamiento con una dosis de 2 a 3 mg por kg de hierro elemental suele ser buena. Las *anemias megaloblásticas* se originan por deficiencia de folato o vitamina B₁₂. Son poco frecuentes en el adolescente sano y solamente se observan cuando existe un factor etiológico específico o circunstancias especiales que favorecen el déficit. La carencia de folatos es frecuente durante la gestación, en situaciones de hemólisis crónica, en los síndromes de malabsorción o secundaria al uso de anticonceptivos, difenilhidantoínas, primidona y fenobarbital, que interfieren en la biodisponibilidad y absorción del ácido fólico. La carencia dietética pura de vitamina B₁₂ solamente se observa en un régimen vegetariano estricto. En todos los casos, el resultado es una anemia megaloblástica que, si es debida a déficit de vitamina B₁₂, se acompaña de manifestaciones neurológicas. El diagnóstico se confirma con la determinación de folato o vitamina B₁₂ en suero y en caso de que esto no sea posible, o persista la duda, se puede hacer una prueba terapéutica con 50 a 100 µg de ácido fólico diarios o vitamina B₁₂ a la dosis de 1 a 5 µg por vía parenteral y ver si se produce la crisis reticulocitaria. Más excepcionalmente pueden producirse *anemias por carencias de otros nutrientes*: proteínas, cobre, algunas vitaminas (vitamina B₆, riboflavina, ácido pantoténico, ácido ascórbico). Para más datos véase el capítulo 18.2.

Anorexia nerviosa. Es un síndrome caracterizado por pérdida de peso acentuada, secundaria a la restricción voluntaria de la ingestión de alimentos. Afecta preferentemente a adolescentes jóvenes y predomina en el sexo femenino, siendo la relación de varones/mujeres de 1 a 10 o incluso inferior. Se trata de un proceso en cuya patogenia influyen factores psicosociales y un porcentaje elevado de enfermos tienen un perfil psicopatológico especial. Desde el punto de vista pediátrico, es conveniente conocer las niñas con alto riesgo de desarrollar anorexia nerviosa (niñas "modelo", bloqueo afectivo, conducta obsesivo-compulsiva, madres sobreprotectoras, dietas de adelgazamiento) ya que, en su fase inicial, es posible una evolución más satisfactoria. Clínicamente, el hecho más destacado es la importante pérdida de peso, superior al 20%, en ausencia de una causa orgánica responsable. En muchos casos, la negativa a ingerir alimentos va precedida o seguida de fases alternantes de bulimia y episodios de vómitos provocados, cambios en los patrones de comportamiento, aumento de la actividad física, repetición de ejercicios ritualizados, preocupación obsesiva por todo lo relacionado con la preparación de las comidas y manipulación de los alimentos, estreñimiento pertinaz y tendencia a la hipotensión y bradicardia. Otro síntoma importante es la amenorrea, que es constante y precoz, precediendo incluso a la pérdida de peso y persistiendo después de la recuperación de los hábitos alimenticios y del peso. La perturbación de la propia estimación y una valoración errónea de la imagen corporal completan el cuadro. La amenorrea, junto a la tendencia a hipotermia, cifras bajas de glucemia e hirsutismo, ha sugerido una alteración endocrinológica; sin embargo, hasta el momento, tanto los estudios bioquímicos, como las pruebas dinámicas, no han demostrado alteración orgánica en el hipotálamo ni en el sistema endocrino y el conjunto de signos y alteraciones funcionales, especialmente la hipofunción tiroidea, se interpretan como secundarios a la malnutrición.

Tratamiento nutricional de la anorexia nerviosa. Debe ir precedido de un diagnóstico cuidadoso para excluir otras enfermedades orgánicas que comparten con ella algunos síntomas: hipopituitarismo, alteración ovárica primaria, síndromes malabsortivos, neoplasias o infecciones crónicas. La terapéutica tiende a lograr dos objetivos: restablecer una nutrición normal y mejorar el sentido de la autonomía y autoestimación del paciente. Se basa en tres tipos de medidas: normas dietéticas, psicoterapia y medidas de apoyo a la familia (véase cap. 22.6).

Cuadro 13.4.2. Resumen sobre enfermedades de transmisión sexual (ETS) en el adolescente

ETS	Agente	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Uretritis no gonocócica	<i>C. trachomatis</i> <i>U. urealyticum</i>	Disuria Secreción uretral	Frotis uretral Aislamiento	Doxiciclina: 100 mg/12 h VO x 7 días Tetraciclina: 500 mg/6 h VO x 7 días
Gonococia	<i>N. gonorrhoeae</i>	Disuria, secreción uretral/vaginal	Frotis y Gram Cultivo	Ceftriaxona: 250 mg IM dosis única + doxiciclina: 100 mg/12 h VO x 7 días
Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Asintomático Exudado endocervical Complicación: E.I.P.	Frotis Cultivo	Igual que gonococia Igual que uretritis no gonocócica
Vaginitis	<i>Trichomona v.</i> <i>Gardnerella v.</i> <i>Candida a.</i>	Asintomático Eritema, prurito Leucorrea	Fresco (<i>Trichom.</i>) Gram (<i>Gardnerella</i>) Cultivo (<i>Candida</i>)	Metronidazol 2 g VO dosis única Metronidazol 500 mg/12 h x 7 días Miconazol o clotrimazol: 100 mg intravaginal x 7 días
Condiloma acuminado	Virus papiloma humano	Excrecencias papulares perianales, vulvovaginales	Clínica	Crioterapia Podofilino al 10%
Herpes genital	Virus herpes simple tipos I y II	Vesículas genitales recurrentes	Clínica Cultivo tisular	Aciclovir: 200 mg VO 5 veces/día x 7-10 días

Para más datos, véase cap. 5.7.

Obesidad. Es uno de los problemas más importantes de los adolescentes. Entre el 5 y el 20% de este grupo de edad tiene un exceso de peso y el 80% aproximadamente de éstos seguirán siendo obesos en la edad adulta. Solamente en un número muy reducido de casos se trata de enfermedades genéticas o endocrinas. El resto corresponde a la denominada obesidad exógena, ligada etiopatogénicamente a un balance energético positivo, al que contribuye como factor fundamental la ingestión de dietas hipercalóricas o hábitos alimentarios desordenados, en menor proporción la escasa actividad física y una predisposición genética para conservar y almacenar la energía. Según esta hipótesis, en los obesos la lipólisis en el adipocito estaría disminuida, mientras que los individuos no obesos tendrían mayor capacidad para incrementar el flujo de sustratos a través de los ciclos metabólicos fútiles y compensar o amortiguar de esta forma el ingreso energético excesivo. Si bien la obesidad es un problema sanitario de primer orden a cualquier edad, durante esta época, en que se establece definitivamente la imagen del yo, puede tener una repercusión muy desfavorable sobre el desarrollo psicológico y la adaptación social. El frecuente rechazo o discriminación por parte de los adultos o de los compañeros, desencadena sentimientos de rechazo, aislamiento, depresión e inactividad, que frecuentemente producen aumento de la ingestión de alimentos, lo que a su vez agrava, o al menos perpetúa, el cuadro de obesidad.

Tratamiento. Se basa en la restricción del aporte calórico, motivación, ejercicio físico, educación nutricional del individuo y de la familia y la aplicación progresiva de técnicas sencillas de modificación conductual. La forma de llevar a cabo el tratamiento ha sido expuesta en el capítulo 11.13. Aquí únicamente interesa insistir en los peligros que entraña el acceder a los deseos de algunos jóvenes de perder peso muy rápidamente mediante regímenes desequilibrados, curas de ayuno o el empleo de fármacos antioréxicos, que en esta edad entrañan un riesgo grave de crear adicción o dependencia.

MADURACIÓN Y ACTIVIDAD SEXUAL

Enfermedades de transmisión sexual

En el momento actual se asiste a una aceleración de la maduración sexual y a la iniciación más precoz de las relaciones sexuales. Esto ha creado una serie de problemas nuevos, entre los que destacan el aumento entre los jóvenes de ambos sexos de enfermedades de transmisión sexual y otros que afectan exclusivamente a las muchachas, como son el embarazo precoz, aborto, contracepción y la mayor frecuencia de algunos procesos ginecológicos: dismenorrea, alteraciones menstruales, displasia cervical, etc. Las relaciones sexuales juegan un papel decisivo en la difusión de un grupo de enfermedades infecciosas denominadas globalmente enfermedades de transmisión sexual; de ahí que siempre deba ser examinada la pareja, para evitar lo que se ha denominado enfermedades en "ping-pong", ya que se siguen transmitiendo de uno a otro de forma repe-

tida. Aunque al menos una docena de procesos se incluyen en esta categoría, las infecciones que por su frecuencia y por los problemas diagnósticos y terapéuticos que plantean tienen mayor importancia en el momento actual son: la infección gonocócica, las infecciones por clamidias, la sífilis, el herpes genital, la infección por VIH y la tricomoniasis (véase cap. 5.7). Va adquiriendo mayor importancia la infección por *Chlamydia trachomatis*. Es responsable de más del 60% de las uretritis no gonocócicas; en las niñas motiva endocervicitis con gran componente inflamatorio a diferencia de la gonocócica, en la que predomina la secreción. Otras enfermedades, como la tricomoniasis, infección por virus herpes, papilomavirus y la infección por VIH, son descritas en sus capítulos correspondientes (Cuadro 13.4.2).

Embarazo en adolescentes

Como consecuencia de la aceleración de los desarrollos físico y sexual, de los cambios morales de la sociedad y el establecer el contacto sexual como equivalente de comunicación entre los jóvenes, hay un incremento constante del embarazo durante la época de la adolescencia. En 1975, en Estados Unidos, uno de cada 5 niños nació de madres menores de 19 años y más de un millón de jóvenes entre 15 y 19 años quedaron embarazadas. En España, en la década de los 1970, se produjo un incremento de la fecundidad de las jóvenes, tendencia que se frenó a partir de 1980 y ha mantenido la tendencia decreciente hasta la actualidad, aunque en el 50% de embarazos de adolescentes se realiza la interrupción voluntaria. Sin embargo, las cifras aún justifican que se considere un problema prioritario de salud, por tratarse de una gestación de alto riesgo, como consecuencia de la mayor frecuencia de gestosis, partos prematuros y el elevado porcentaje de RN de bajo peso. Todos estos peligros son mayores cuanto menor sea la edad cronológica y la edad ginecológica (edad cronológica menos edad de la menarquia). Aunque existen variaciones individuales, el crecimiento total de la adolescente no suele finalizar hasta 4 años después de la menarquia y durante este período la gestación supone una sobrecarga nutricional, al añadir a los elevados requerimientos para su propio crecimiento, las necesidades energéticas y de nutrientes esenciales necesarios para el crecimiento fetal. Esto va a colocar a la adolescente embarazada y al feto en una situación de riesgo nutricional y explica que el 10% de RN de madres de 15 a 19 años tengan bajo peso al nacimiento y la proporción aumente considerablemente si la madre tiene menos de 2 años de edad ginecológica en el momento de la concepción. A todos estos factores, relacionados directamente con la edad y el grado de maduración, hay que añadir otros de tipo cultural, social y económico que son aún más importantes, hasta el punto de que con una atención prenatal adecuada, las complicaciones descienden drásticamente y la mortalidad perinatal se aproxima a la de otros grupos de edad.

Asistencia de la gestante adolescente. Puntos básicos son: iniciar la vigilancia dentro del primer trimestre; valorar adecuadamente en la primera consulta la situación psicológica, las particularidades biológicas (talla, tamaño de la pelvis, estado nutritivo, infecciones, sistema car-

diorrespiratorio) y los factores socioeconómicos que pueden contribuir a crear complicaciones durante el embarazo o en el parto; aconsejar una dieta adecuada; hacer controles frecuentes, como mínimo mensuales, para vigilar el crecimiento y el estado del feto; elegir el tipo de parto, espontáneo o instrumental, más adecuado a la situación individual; llevar a cabo una vigilancia estricta del puerperio para descubrir y tratar las posibles complicaciones, especialmente la anemia y las infecciones urinarias, frecuentes en estas jóvenes.

Aborto y contracepción

El aumento del número de embarazos en adolescentes ha traído como consecuencia el incremento de la interrupción voluntaria. Al margen de las consideraciones éticas, se ha demostrado que, además de complicaciones precoces, como hemorragias, infección, rotura uterina, desgarros de cuello, tiene consecuencias desfavorables para las gestaciones posteriores y se ha señalado un aumento de la frecuencia de partos prematuros, embarazos ectópicos, abortos espontáneos, complicaciones obstétricas y esterilidad. En la situación actual los métodos anticonceptivos son la mejor alternativa para evitar el embarazo en las adolescentes que tienen una vida sexual activa. Igual que la gestación, la contracepción tiene en las chicas jóvenes una serie de riesgos, que deben ser valorados antes de proponer cualquier medida anticonceptiva, que siempre debe ir precedida de una información precisa sobre la sexualidad, la fisiología del ciclo, la fecundación y las ventajas e inconvenientes de los distintos métodos de anticoncepción, para elegir en cada caso el que sea mejor aceptado y tenga menos efectos secundarios. Por eso, es aconsejable para la prescripción de un plan de anticoncepción realizar una consulta ginecológica.

Patología ginecológica

Entre los procesos que suelen ser causa frecuente de consulta por las adolescentes, los más importantes son la dismenorrea y otras alteraciones menstruales, la displasia cervical y las consecuencias de las infecciones de transmisión sexual (véase cap. 21.8 de Ginecología pediátrica).

Dismenorrea. Es muy frecuente en los dos primeros años que siguen a la menarquia. En estas pacientes ha sido demostrada una concentración elevada de prostaglandina F2a en el líquido menstrual y, basados en este hallazgo, son utilizados para el *tratamiento* los inhibidores de la prostaglandina sintetasa o fármacos que actúan directamente sobre los receptores de las prostaglandinas: indometacina, naproxeno, ácido mefenámico y ácido acetilsalicílico. Las pacientes con dismenorrea muy intensa generalmente tienen *endometriosis*.

Enfermedad inflamatoria pélvica. Es producida por la propagación ascendente de microorganismos desde la vagina o cérvix hasta el endometrio. El agente etiológico principal es el gonococo, pero en más del 30% se asocian *Chlamydia* y anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*), no siendo excepcional el meningococo. Clínicamente se manifiesta, bien en forma de cervicovaginitis (localización baja), o por afectación de los genitales internos (formas altas). En estas últimas, la participación de la trompa es un acontecimiento crítico, ya que del grado de alteración de la misma va a depender el pronóstico reproductivo, considerándose actualmente como una de las enfermedades que con más frecuencia produce esterilidad. **Diagnóstico.** Según los criterios establecidos por Hager, debe reunir, como mínimo, tres de los siguientes datos: a) dolor abdominal bajo; b) sensibilidad pélvica (Hager +); c) signos de irritación peritoneal; d) uno o más de los siguientes: temperatura rectal superior a 38°, eritrosedimentación superior a 15 mm, presencia clínica o ecográfica de masa anexial, leucocitosis mayor de 10.000, leucocitos en peritoneo. **Tratamiento.** En las infecciones bajas se hará, de acuerdo con la etiología, en la misma forma que se ha indicado para las gonococias o las infecciones por *Chlamydia*. En las localizaciones altas es imprescindible hacer un tratamiento precoz y correcto para lograr la *restitutio ad integrum* ya que, de lo contrario, evolucionará hacia lesiones residuales: fibrosis de las trompas y pelviperitonitis crónica. En estos casos es aconsejable hacer el tratamiento en el hospital y utilizar asociaciones de antibióticos, teniendo en cuenta el carácter polimicrobiano de la infección y la presencia frecuente de anaerobios: iniciar administra-

ción EV durante 48 horas de cefoxitina (2 g/8 h) y doxiciclina (100 mg/12 h) para después continuar durante dos semanas con doxiciclina (100 mg/12 h) por VO. Si no se obtiene respuesta clínica y existe la posibilidad de rotura de un absceso tuboovárico, hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

Displasia cervical. Es una lesión precancerosa (neoplasia intraepitelial), observada con una frecuencia del 30 al 70 por mil en las adolescentes que llevan una vida sexual activa (posible relación con infecciones por virus del herpes y papiloma), por lo que es recomendable hacer Papanicolaou en todas aquellas que mantienen relaciones sexuales, como parte del examen de salud. La exposición al dietilestilbestrol, un estrógeno de síntesis empleado para el tratamiento y prevención del aborto, parece guardar relación con la aparición de adenocarcinoma de células claras en las adolescentes expuestas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ADAPTACIÓN PSICOSOCIAL

Igual que en el plano estrictamente somático, durante la adolescencia tiene lugar una profunda transformación psicológica, que va a modificar la conducta en su conjunto y puede dar lugar a desajustes de importancia variable. Los principales acontecimientos que tienen lugar en este período son la adquisición plena de la identidad individual y la independencia progresiva de los adultos; en el plano cognoscitivo, la transición de la etapa del pensamiento concreto a la fase de razonamiento abstracto y reflexivo y en el orden afectivo el desplazamiento de la familia como núcleo exclusivo o predominante de las relaciones afectivas y su sustitución por grupos de jóvenes de uno y otro sexo. La dificultad que entraña el propio proceso madurativo se acrecienta cuando existe un entorno que dificulta el ajuste emocional y las interacciones sociales. El resultado, en condiciones desfavorables, es un conjunto de alteraciones que van desde la inadaptación familiar o social hasta la conducta claramente antisocial o delictiva. Los problemas de mayor importancia práctica son los accidentes, la inadaptación o disfunción escolar, el consumo de drogas, la depresión, el suicidio y la conducta antisocial (véanse caps. 13.5 y 13.8).

Accidentes

Son muchos los factores que justifican la inclusión de los accidentes dentro de los fenómenos secundarios a la inadecuada adaptación psicosocial del adolescente. De esta forma se considera que hasta el 75% de los accidentes de circulación, sobre todo nocturnos, van acompañados de alcoholemia elevada o consumo de drogas; por otro lado, estarían la propaganda incorrecta de tipo competitivo, el automóvil o la moto, como signo de éxito social, el sentimiento de invulnerabilidad y la necesidad de nuevas experiencias a esta edad. De ahí que el adolescente esté en alto riesgo de cualquier accidente. Pueden ser de diverso tipo: deportivo, atropello, intoxicación, homicidio, violación y, por supuesto, de circulación, ya como conductor u ocupante. Lógicamente, son los más frecuentes y con unos grandes índices de mortalidad y morbilidad; en nuestra sociedad, la mayoría de lesiones medulares en la edad juvenil son secundarias a accidentes de tráfico. Las lesiones de motos y automóviles son responsables de más del 50% de las muertes entre 16 y 19 años, con un máximo a los 17 años. Se calcula que, a nivel mundial, cada 20 minutos muere un adolescente de accidente (véase cap. 25.7).

Inadaptación o disfunción escolar

Las dificultades y el bajo rendimiento escolar son muy importantes porque, además de ser muy frecuentes, se asocian en muchas ocasiones a otros trastornos y pueden favorecer la presentación de alteraciones de conducta más graves. Recientemente, se han separado del grupo de causas orgánicas, como deficiencia mental, parálisis cerebral o déficit sensoriales, un grupo de causas más sutiles denominadas globalmente deficiencias o dificultades de alta frecuencia y baja gravedad, entre las que se incluyen procesos mal definidos, como dislexia, hiperactividad, disfunción cerebral mínima y otras (véase cap. 22.9).

Clínica. Se expresan por alteraciones de la atención, disminución de la capacidad cognoscitiva, desajuste emocional, agnosia digital, disgrafia

festesia, ligera incoordinación motora y otras alteraciones neurológicas leves. Todas ellas muestran como síntoma o signo guía un retraso escolar de dos a cuatro años en relación con los jóvenes de su edad. El fracaso en los estudios determina una baja autoestima y favorece el contacto con grupos marginales y conducta antisocial.

Tratamiento. Es complejo y los resultados a largo plazo, discutibles. Se utiliza un conjunto de medidas terapéuticas que incluyen programas de enseñanza individualizada, dirigidos a eliminar o compensar los componentes básicos de la incapacidad para aprender, y psicoterapia. El tratamiento farmacológico ha sido muy discutido, sobre todo si se tienen en cuenta los efectos secundarios a largo plazo. Los medicamentos más utilizados son los estimulantes que, paradójicamente, en los niños hiperactivos mejoran la inquietud psicomotriz y favorecen la atención. Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción de estos fármacos, algunos datos neurofisiológicos sugieren que aumentan la concentración de neurotransmisores en las terminaciones de las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas. De acuerdo con una de las hipótesis más aceptadas, se piensa que estos niños estarían en un estado de subvigilia y estos medicamentos, al elevar la tasa de neurotransmisores, aumentarían los mecanismos de vigilia del SNC y la inhibición cortical. Los fármacos no están exentos de riesgos, entre ellos efectos secundarios inmediatos sobre el aparato circulatorio y, más a largo plazo, detención del crecimiento y la posibilidad de inducir tolerancia y drogadicción. Se han utilizado la dextroanfetamina, *metilfenidato*, pemolina y antidepresivos tricíclicos. La dextroanfetamina debe desaconsejarse y se recomienda el metilfenidato, comenzando con 0,3 mg por kg y dosis, sin pasar de 20 mg al día. En cualquier caso, este tratamiento debe ser considerado únicamente una medida complementaria para los enfermos con graves problemas de atención, impulsividad, distracción o desorganización (véase cap. 22.12).

Depresión y suicidio

Una de las características de la adolescencia es la tendencia a las grandes variaciones del estado de ánimo. Los sentimientos de alegría y satisfacción pueden convertirse rápidamente en retraimiento, tristeza e inseguridad, incluso en los adolescentes mejor adaptados. Es importante distinguir estas manifestaciones depresivas fisiológicas de los cuadros psicopatológicos, que pueden acompañarse de conducta o actitudes auto-destructivas y, en último extremo, conducir al suicidio.

Clínica. La depresión puede adoptar distintas variantes: 1) *cambios fisiológicos del estado de ánimo*. Se caracterizan por cambios bruscos del humor, con tendencia a la irritabilidad, a mantenerse aislados y evitar incluso las relaciones con los amigos. Generalmente, son de corta duración, no se afecta el apetito, el sueño ni otras funciones vitales y guardan relación con problemas emocionales y dificultades en las relaciones interpersonales con los padres, profesores o amigos. Deben considerarse fenómenos adaptativos normales y no necesitan tratamiento; 2) *depresiones reactivas agudas*. Igual que las anteriores, son respuestas fisiológicas a experiencias desagradables, que tienen para ellos una gran carga afectiva, como la muerte de un familiar o de un amigo. Se trata de respuestas transitorias que solamente suelen durar días o semanas y, aunque exageradas, son comprensibles psicológicamente; 3) *depresiones neuróticas*. Suelen comenzar como las anteriores y la diferencia fundamental es que fracasan los mecanismos adaptativos y la depresión cada día se hace más intensa. Los síntomas y signos que sirven para identificarlas son la tristeza persistente asociada a sentimientos de desesperanza y desamparo, sentimientos de autoculpabilidad, pérdida de iniciativa y motivación, descenso del rendimiento escolar, disminución del apetito, insomnio, pérdida de interés por cualquier actividad e ideas de suicidio; 4) *depresiones psicóticas*. Son las más graves, aunque afortunadamente mucho menos frecuentes. Además de los síntomas comunes a los otros tipos de depresión se diferencian de ellas, porque no se descubre una causa desencadenante y es frecuente la existencia de historia familiar de cuadros depresivos. A veces alternan o van precedidas de períodos de hiperactividad o verdadera conducta maníaca y se acompañan precozmente de alteraciones más o menos graves del pensamiento: ideas o percepciones delirantes y pensamiento incoherente; 5) *depresiones enmascaradas*. Son relativamente frecuentes y difíciles de diagnosticar. Se trata

en realidad de un subgrupo de depresiones neuróticas, en las cuales los síntomas habituales son sustituidos por síntomas de enfermedad orgánica o alteraciones de conducta, que constituyen verdaderos "equivalentes depresivos". Las manifestaciones clínicas de este tipo de depresión son: cefaleas, dolor abdominal, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos e insomnio. Entre los trastornos de conducta que se observan con más frecuencia están la agresividad, robos, otros actos delictivos, promiscuidad y abuso del alcohol u otras drogas; 6) *suicidio*. Ocupa el cuarto lugar entre las causas de muerte durante la adolescencia en algunos países. Las tasas son bajas en los menores de 14 años, pero aumentan de una forma importante en el grupo de 15 a 19 años. En muchas ocasiones es el final de un cuadro de depresión grave, pero otras veces es el resultado de alteraciones conductuales más complejas (véase cap. 22.5).

Signos de alarma en el suicidio. Estudios bien documentados han puesto de relieve que, en las *semanas que preceden al suicidio*, pueden observarse algunos signos, que permiten sospecharlo. Entre estos signos figuran los equivalentes depresivos y la tendencia a hablar de la muerte como solución de sus problemas. Los datos que tienen mayor valor diagnóstico son: a) presencia de fracasos afectivos, desajustes familiares o problemas de otro tipo, que hayan podido desencadenar un cuadro depresivo; b) enfermedades del sistema nervioso o cuadros psicóticos depresivos o esquizofrénicos; c) historia de consumo de drogas con incremento progresivo de su utilización, sobre todo si se trata de productos que crean dependencia física grande; d) aparición de síntomas depresivos, especialmente si se acompañan de los signos de alarma señalados anteriormente. En todos estos casos el estudio debe completarse con la exploración clínica y las pruebas complementarias necesarias para determinar si se trata simplemente de un cuadro depresivo leve, tan frecuente, una depresión reactiva o, por el contrario, la depresión forma parte de una neurosis de larga evolución o de un cuadro psicótico. En el primer caso, si el medio familiar y el ambiente escolar son favorables, podrá intentarse un tratamiento psicoterápico informal a través de conversaciones o visitas semanales. En las otras situaciones el paciente debe ser enviado al psiquiatra y no intentar nunca un tratamiento farmacológico ambulatorio, que entraña el riesgo de precipitar el suicidio (véase cap. 22.2).

Consumo de drogas

Representa una de las conductas psicopatológicas más extendidas entre los adolescentes. La frecuencia es difícil de estimar; sin embargo, parece demostrado que, así como en los Estados Unidos y en algunos países del norte de Europa, el consumo se ha estabilizado o tiende a disminuir, en España existe un incremento, al tiempo que disminuye la edad de iniciación. Se trata de un fenómeno reciente, que no se puede separar de los cambios socioculturales de los últimos 25 años. Entre los factores que han contribuido al aumento, pueden señalarse la incitación al consumo, la liberalización de las costumbres, la incorporación más tardía a la vida activa y la desaparición de los ritos o normas sociales. En un sentido amplio, droga es toda sustancia capaz de provocar cambios fisiológicos, emocionales o del comportamiento. Un grupo de ellas, además de los efectos agudos o inmediatos y la acción nociva sobre diversos órganos, son capaces de inducir dependencia psíquica o física, hasta el punto de que su supresión origina una serie de síntomas que obligan a un uso continuado. Según la capacidad para crear dependencia o adicción se clasifican habitualmente en "blandas" y "duras". Aunque todas son peligrosas, las más temibles son las últimas; estudios sociológicos han demostrado que, sobre todo en las poblaciones o individuos de riesgo, es muy frecuente el paso de unas a otras, lo que justifica que se estudien conjuntamente. El tabaco y el alcohol, cuyo uso es legal, son las más extendidas y en realidad no son consideradas como drogas, a pesar de que cumplen los criterios expuestos en la definición.

Tabaco. El número de fumadores en la población de 12 a 18 años en los países que han llevado a cabo campañas contra el uso del tabaco ha disminuido en los últimos años, sobre todo en los varones. Siendo el período de enseñanza secundaria el de máximo riesgo, se considera que este grupo debe ser objetivo prioritario en los programas de profilaxis (véase cap. 25.6).

Alcohol. El abuso del alcohol tiende a aumentar entre los adolescentes de todos los países. Además de los conocidos efectos nocivos del etanol sobre diversos órganos (cerebro, hígado, tracto digestivo, aparato respiratorio), las consecuencias más importantes de la ingestión de alcohol en los jóvenes son los accidentes de tráfico, el riesgo de crear dependencia y facilitación de conductas delictivas. A esto hay que añadir la posibilidad de crear en las jóvenes embarazadas la embriofetopatía grave denominada "síndrome de alcoholismo fetal". La facilidad para conseguir bebidas alcohólicas y la aceptación social contribuyen a que el consumo de alcohol haya llegado a ser un grave problema individual y social. La *profilaxis* tiene que basarse en una política educativa, dirigida a señalar los peligros y evitar la propaganda de las bebidas alcohólicas. Además, es necesario disminuir los factores que aumentan el riesgo, como son los hábitos familiares de beber y la relación de los jóvenes con otros chicos alcohólicos o que beben frecuentemente. El *tratamiento* del alcoholismo, una vez establecido, es un problema complejo, que debe realizarse por personal especializado y con un conjunto de ayudas afectivas y psicológicas por parte de la familia y por grupos que estén profundamente motivados por el problema, entre los que ocupan un lugar destacado las asociaciones de alcohólicos rehabilitados.

Otras drogas. Se incluye aquí un conjunto heterogéneo de sustancias que, de acuerdo con sus efectos más destacados se clasifican en los siguientes grupos: sedantes o tranquilizantes, estimulantes, solventes volátiles, alucinógenos y narcóticos. Los *sedantes* reducen la ansiedad e inducen sueño. A este grupo pertenecen los barbitúricos, glutatimida, metacualona y metiprilon. Todos ellos producen tolerancia y dependencias física y psíquica. Los *tranquilizantes* son derivados de la benzodiazepina y fenotiazina. Tienen unos efectos parecidos a los anteriores y su capacidad para producir dependencia es conocida. Los *estimulantes* son drogas que aumentan el estado de alerta, la actividad y el rendimiento físico. Provocan tolerancia y fuerte dependencia psíquica y es probable que algunos de ellos sean capaces de crear un grado moderado de dependencia física. Los productos más empleados de este grupo son: cafeína, anfetaminas, efedrina, metilfenidato, cocaína y las denominadas drogas de diseño. Los *solventes volátiles* (tolueno, nafta y gasolina) tienen un efecto depresor sobre el sistema nervioso parecido al de algunos anestésicos. No provocan dependencia, pero pueden originar tolerancia. Los *alucinógenos*, también denominados psicodélicos, modifican las sensaciones, pensamientos o emociones, y provocan cambios en la percepción y alucinaciones. Los más conocidos son: la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), mescalina, psilocibina, dimetiltriptamina (DMT) y fenidina. A pesar de que no producen dependencia física, su uso entraña un riesgo grave de crear tolerancia y dependencia psicológica. Los *narcóticos* son las drogas más peligrosas, debido a la intensidad de la dependencia física que producen, lo que origina un síndrome de abstinencia muy grave. Pertenecen a este grupo el opio, la morfina, heroína, codeína, ácido paregórico, meperidina y metadona.

La *marihuana* ocupa un lugar especial, ya que posee algunas de las propiedades de los estimulantes, sedantes y alucinógenos. No provoca dependencia física, pero el uso continuado hace que se desarrolle cierto grado de tolerancia y dependencia psíquica. Ocupa el tercer lugar, detrás del tabaco y del alcohol, entre las drogas utilizadas por los jóvenes. No se ha demostrado claramente que su uso favorezca el paso a las "drogas duras"; lo que sucede es que, por tratarse de una droga también ilegal, las vías de comercialización y las personas implicadas en su venta, uso y distribución, con frecuencia tienen otra drogodependencia o interés en difundirla.

Manifestaciones clínicas. Lo mismo que las complicaciones del abuso de drogas, dependen del tipo, dosis, pureza del producto utilizado, vía de administración, número de drogas utilizadas y personalidad del individuo que las usa. Los problemas que plantean son de tres tipos: unos relacionados con sus efectos farmacológicos, otros debidos a la vía y técnica de administración y, finalmente, otros derivados de la forma de vida del usuario de la droga. Entre los accidentes agudos, los más frecuentes son las infecciones y abscesos cutáneos, hepatitis y enfermedades de transmisión sexual, debido a la frecuente promiscuidad y al olvido de las medidas higiénicas elementales. Los cuadros de intoxicación aguda son, sobre todo, síndromes delirantes, agresividad y estados comatosos, que

requieren un tratamiento de urgencia. *Drogas de diseño* como el "éxtasis" provocan infarto cerebral. Pasado el episodio agudo, si se trata de pacientes que utilizan esporádicamente las denominadas "drogas blandas", pueden ser tratados ambulatoriamente. Por el contrario, el tratamiento de la adicción a drogas que crean dependencia física es largo y complejo y debe ser realizado en un centro especializado.

Conducta antisocial

Se incluyen en este apartado una serie de alteraciones del comportamiento que van desde la vida irregular con huidas frecuentes del domicilio familiar, descuido personal y olvido de las normas de convivencia habitualmente aceptadas, hasta la realización de actos delictivos: robos, violaciones, homicidios, etc. Con frecuencia la conducta delictiva se asocia al consumo de drogas, personalidad psicopática y factores ambientales desfavorables (medio familiar hostil, pobreza, educación deficiente, contacto con minorías marginadas). Un estudio epidemiológico ha podido demostrar que existe una correlación positiva entre algunas características psicológicas y ciertas desviaciones de la conducta, definiendo algunos factores de riesgo que hacen a los jóvenes que los presentan más vulnerables a las causas desencadenantes: consumo regular e importante de tabaco y alcohol; ingestión habitual o frecuente de medicamentos psicotropos; actitud muy tolerante en relación con el uso de todo tipo de drogas; actitud permanente de malestar y disconformidad. La combinación de varios de estos factores permite identificar dos tipos de *poblaciones de riesgo*. El primer grupo lo forman jóvenes sociables, alegres, contestatarios y dotados de una gran fantasía. Éstos están expuestos, sobre todo al consumo de drogas blandas, al abuso del alcohol, a frecuentar medios marginales y, finalmente, a hacerse delincuentes. El otro grupo está representado por adolescentes con dificultades para relacionarse, que toman regularmente medicamentos psicotropos y presentan síntomas de depresión enmascarada. El mayor riesgo para éstos es la alteración mental de distinto tipo, el suicidio y la realización de actos violentos de una forma compulsiva. El reconocimiento de estos signos de alarma puede servir para despistar, en una etapa precoz, la tendencia a desviaciones del comportamiento y la posibilidad de llevar a cabo programas preventivos o ejercer sobre estos adolescentes una vigilancia y un tratamiento psicopedagógico adecuado.

OTROS CUADROS PATOLÓGICOS

Además de los expuestos, que confieren personalidad a la patología del adolescente, existen otros procesos, que son más frecuentes durante este período o adquieren matices que no tienen en otras edades. Casi todos han sido estudiados en otros capítulos y únicamente son enumerados los más importantes:

Neoplasias. Constituyen la segunda o tercera causa de muerte en el adolescente, a pesar de que ocupan un lugar modesto en las tasas de morbilidad. El tipo de tumores son distintos de los del niño pequeño. El tumor de Wilms y el neuroblastoma son muy poco frecuentes; las leucemias y linfomas se siguen viendo con frecuencia, el rhabdomyosarcoma tiene un nuevo pico en su incidencia de los 15 a los 20 años y son más frecuentes a esta edad los tumores óseos, especialmente el sarcoma osteogénico y el tumor de Ewing, con incidencia creciente del melanoma.

Enfermedades infecciosas. Además de las ETS, adquieren especial relieve las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, la mononucleosis infecciosa y la hepatitis vírica que, si se trata de una hepatitis B, debe hacer pensar en la posibilidad de drogadicción, ya que aproximadamente el 25% de los drogadicctos que utilizan inyecciones son antígeno positivos. La vacuna antihepatitis B es aconsejada al comienzo de la adolescencia, si no se aplicó antes.

Asma. Durante la adolescencia se presenta a veces de manera solapada, con presencia de síntomas menores, pero persistentes; otras en forma rebelde, con la peculiaridad a esta edad de exigir un tratamiento agresivo y de efecto rápido (prácticamente de forma inhalatoria) o bien como la llamada enfermedad de las pequeñas vías aéreas, caracterizada

por alteraciones de tipo anatomofuncional, diagnosticable por las pruebas de función pulmonar, responsable del asma de sobre-esfuerzo, crisis de broncoespasmo estacionales o por irritantes ambientales. Su frecuencia es elevada del 4-6% en las chicas y del 6-8% en los varones. Tiene implicaciones psicosociales, repercutiendo sobre la maduración psicológica, comportamiento y relaciones sociales del adolescente, con gran influencia sobre la personalidad familiar; todo ello conlleva, en general, a una habituación a la enfermedad, lo cual limita, en la mayoría de ocasiones, la actividad física. Igualmente es posible la repercusión sobre la talla y maduración ósea, sobre todo en los casos de corticodependencia, así como en la maduración sexual, trastorno más llamativo en los varones.

Patología del aparato locomotor. El brote de crecimiento puberal, los cambios morfológicos y el cambio de la relación peso/talla, dan lugar a modificaciones de la estática del tronco y de los miembros, que pueden originar alteraciones musculoesqueléticas o agravar anomalías previas. Los problemas más frecuentes, que exigen una vigilancia y tratamiento adecuados son: la escoliosis idiopática, la epifisitis vertebral (enfermedad de Scheuerman), la enfermedad de Osgood-Schlatter y la epifisiólisis de la cabeza femoral (véase cap. 24.2). Actualmente y como secundario al abuso de deporte (marcha, *footing*) es frecuente el llamado síndrome de mal alineamiento rotuliano o *condromalacia rotuliana*. Se presenta en forma de dolor retrorrotuliano con crepitación que aumenta al subir escaleras o mantener mucho tiempo la rodilla en flexión; a ello se une la desviación de la rótula, en general, de tipo medial. La solución terapéutica inicial es el reposo; después deben hacerse ejercicios encaminados a fortalecer el cuádriceps. También puede iniciarse a esta edad la artritis reumatoide juvenil, las teno-sinovitis y algunos tumores óseos benignos, como el osteoma osteoide, el quiste óseo solitario y el quiste aneurismático, además del osteosarcoma y sarcoma de Ewing, ya mencionados. También pueden existir algias en los miembros inferiores, catalogadas de “dolores de crecimiento” de etiología desconocida y predominio por la tarde y noche; suelen responder bien a medidas locales y ácido acetilsalicílico. Ante la presencia de estos dolores deben descartarse las múltiples causas que pueden motivarlos, sin olvidar la psicósomática.

Patología cardiovascular. En la adolescencia prácticamente todas las cardiopatías congénitas han sido corregidas y, en el momento actual, las valvulopatías reumáticas han descendido notablemente. Hay un problema que cada día tiene mayor importancia: la detección precoz de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, antes de que se establezca el cuadro de aterosclerosis. Para ello, es aconsejable hacer lipidograma, colesterol y triglicéridos especialmente ante la existencia de hipertensión, obesidad, historia familiar de infartos o crisis anginosas o antecedentes de hipercolesterolemia. Aunque las cifras son muy variables, se establece a esta edad como riesgo una concentración sérica de colesterol total superior a 200 mg/dL y LDL superior a 130 mg/dL. Igualmente es útil el control de la TA en un intento de prevenir la hipertensión del adulto. A esta edad, sobre todo en las niñas, con cierta frecuencia, se inician los síntomas clínicos de prolapso de la mitral con palpitaciones, dolor retroesternal, mareos, etc., diagnosticable mediante la ecocardiografía.

Patología gastrointestinal. Destacan los *trastornos psicósomáticos*, que están también presentes en otros órganos y sistemas, como cansancio, lumbalgia, cefaleas o dolor de extremidades. Aquí hay que tener en cuenta la anorexia, los vómitos, el intestino irritable y el dolor abdominal funcional. Son frecuentes en la adolescencia la úlcera péptica y las enfermedades inflamatorias del intestino. La *úlcera gastroduodenal* se presenta habitualmente en forma de dolor abdominal de evolución subaguda o crónica, pero en ocasiones lo hace como un cuadro agudo y, excepcionalmente, con las características de dolor tardío en brotes estacionales. El diagnóstico se basa en una historia compatible y en la exploración radiológica, que debe completarse con el examen endoscópico y el isotópico (véase cap. 15.13). Las *enfermedades inflamatorias del intestino*, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Pueden comenzar con diarrea sanguinolenta, dolor y tenesmo, pero no es excepcional que evolucionen durante algún tiempo con un cuadro inespecífico de anorexia,

laxitud, pérdida de peso o, simplemente, disminución de la velocidad de crecimiento y molestias abdominales vagas. Para más datos, consúltese el capítulo 15.25.

Alteraciones endocrinológicas. Además de los cuadros de pubertad precoz y retraso de la adolescencia, durante estos años son frecuentes los hipotiroidismos por dishormonogénesis y tiroiditis y también crean problemas los enfermos diabéticos que, frecuentemente, con el comienzo de la pubertad, tienen tendencia a descompensarse y necesitan un control muy riguroso.

Afecciones dermatológicas. El *acné* es el proceso dermatológico más frecuente y representa un alto porcentaje de las consultas extra-hospitalarias. La patogenia es mixta y, junto a una predisposición genética multifactorial o poligénica, se añade la acción hormonal, especialmente el aumento de andrógenos. El tratamiento se basa en la aplicación tópica de preparados a base de peróxido benzoico y, en los casos graves, antibióticos por vía general (tetraciclina o eritromicina) para tratar la infección por *Propionibacterium acnes*, cuyo papel en la patogenia del acné ha sido ampliamente demostrado. Otras afecciones, como la dermatitis atópica o seborreica, pitiriasis rosada, dermatomicosis, melanoma, vitiligo y alopecia, se estudian en los capítulos correspondientes (véase cap. 26.2).

ASISTENCIA DEL ADOLESCENTE

Los cambios sociales, las transformaciones epidemiológicas y demográficas (menor mortalidad infantil, aumento de secuelas y enfermedades crónicas, etc.) y la aceleración del desarrollo (por ejemplo, la menarquia a principios del siglo XX, ocurría a los 15,6 años de edad y, en los años 1980, a los 12,8) han establecido la necesidad de configurar el gran capítulo actual de la medicina del adolescente, como una nueva especialidad o área especializada. Si bien existían estudios previos de interés, la primera clínica conocida para adolescentes fue la establecida en 1951 en Boston por R. Gallagher quien, algunos años después, publicó un libro sobre *Atención médica del adolescente*. En 1965 la OMS creó un primer Comité de Expertos sobre problemas de salud de la adolescencia; en 1986 fue creada la *Society for Adolescent Medicine*; en el mismo año nace una Revista dedicada a ella (*Journal of Adolescent Health*) y, más tarde, otra (*Journal of Current Adolescent Medicine*). Luego se suceden con rapidez los congresos, los tratados y monografías, los números monográficos en revistas médicas y pediátricas importantes, etc. Todo ello sirve para recordar el interés docente, científico y asistencial en torno a la problemática del adolescente. Por ahora este “terreno de nadie” en la medicina asistencial está siendo ocupado, ante todo, por los pediatras, ya que existen obligadas responsabilidades, razones y condicionantes para ello. Sería más adecuado hablar de “Pediatria del adolescente” que de “Medicina del adolescente” (M. Cruz). La asistencia médica ambulatoria del adolescente debe ser tarea de un solo médico, mientras que los cuidados hospitalarios corresponderán a un equipo o servicio multidisciplinario con especialista de adolescencia, endocrinólogo, psicólogo, psiquiatra, ginecólogo, ortopeda, dermatólogo y otros especialistas. Este lugar es igualmente el centro donde se puede iniciar o perfeccionar el estudio de la adolescencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cañete Estrada R. La sexualidad del adolescente. En: Del Pozo J et al. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Murcia: Ed. BJ, 2001. p. 686.
- Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM. Medicina de la adolescencia. Madrid: Ergon, 2004.
- Halpern-Felsher BL et al. Preventive services in a health maintenance organization: how well do pediatricians screen and educate adolescents patients? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 173-9.
- Hernández M. Adolescencia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 859 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Hernández M. Adolescencia. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 428.

- Hernández M. Alimentación y problemas nutricionales en la adolescencia. En: Hernández M, Sastre A. Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999. p. 837-54.
- Herrenkohl TI et al. Developmental risk factors for youth violence. *J Adolesc Health* 2000; 26: 176-86.
- Kimm SYS, Glynn NW, Kriska AM et al. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 2002; 347: 709-15.
- Mantz J et al. Le rythme veille-sommeil chez l'adolescent de 15 a 20 ans. *Arch Pediatr* 2000; 7: 256-62.

- Narring F, Michaud PA. Les adolescents et les soins ambulatoires. *Arch Pediatr* 2000; 7: 25-33.
- Payne D, Martin C, Viner R et al. Adolescent medicine in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1133-7.
- Stanton BF et al. Parental underestimates of adolescent risk behavior. *J Adolesc Health* 2000; 26: 18-26.
- Van Ness Ch, Lynch DA. Male adolescent and physician sex preference. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 49-54.

13.5 Desarrollo psicosocial del adolescente

J. Callabed

La medicina del adolescente tiene en cuenta sus profundas transformaciones biológicas, psicológicas y del entorno familiar y social del joven. El adolescente moderno hace su aparición a finales de los siglos XVIII y XIX como lo testimonian producciones literarias (el Emilio de Rousseau) o artísticas (*Le Figaro*, de Mozart). El retrato del adolescente siempre es indeterminado, insatisfecho del mundo en el que vive y en continua oposición con el mundo de los adultos. Rousseau proponía que durante esta etapa se debían adquirir aprendizajes como la escolarización y la socialización. En el siglo XX la adolescencia toma un auge importante y la medicina comienza a preocuparse cada vez más por ella con especial atención a los aspectos de salud más peculiares en esta franja de edad como son: prevención de accidentes. Trastornos de la conducta alimentaria y sus consecuencias. Depresión e intentos de autólisis. Dificultades escolares. Enfermedades de transmisión sexual. Cuidar su salud en los aspectos biológicos, psicológicos y sociales puede ser muy importante para ayudar a atravesar con éxito esta fase importante de la vida de la persona.

En el desarrollo psico-social del adolescente se distinguen las tres etapas ya sabidas: 1) adolescencia inicial (11-13 años). 2) Adolescencia media (14-16 años). 3) Adolescencia superior (17-20 años) En cada una de estas fases existen características comunes y otras no comunes, con las correspondientes ayudas que se pueden ofrecer al adolescente. En las jóvenes se consideran estas cifras con un año de antelación.

DESARROLLO PSICOSOCIAL EN LA ADOLESCENCIA INICIAL

Es la etapa de arranque, con nacimiento de la intimidad, crisis de crecimiento físico y maduración sexual.

Características comunes: a) En la maduración mental, los sentimientos y la imaginación influyen de un modo especial lo que contribuye al cambio frecuente y versatilidad de intereses y opiniones, todo ello en un período de profundos cambios fisiológicos y anatómicos (véase cap. 13.4). b) En la vida afectiva se manifiesta más hacia afuera que hacia dentro. El joven tiene un desequilibrio emocional con un carácter irritable y una sensibilidad exagerada. c) Con relación a la vida social, el rasgo más llamativo es la gran importancia del grupo de amigos, normalmente compañeros de estudio que van tomando importancia.

Características no comunes: a) En algunas ocasiones el crecimiento rápido y disarmonico puede llevarle a una inestabilidad motriz, incluso con torpeza de movimientos. b) La forma habitual de pensar es ahora el ensueño: el soñar despierto. Puede suceder que el ensueño domine su vida. Su inseguridad le lleva en ocasiones a refugiarse en un mundo de

ficción. c) Las excentricidades son tanto un medio de llamar la atención de los demás, como un intento de dominar de algún modo el mundo externo. d) La dificultad de comunicar con los adultos le hace ser excesivamente sumiso al grupo de amigos. No hay que olvidar que a esta edad se describen conductas adictivas y relaciones sexuales precoces. En el grupo de amigos encuentra la aceptación, reconocimiento de éxitos, de comunicación, etc. Esta sumisión pone de manifiesto la necesidad que tiene el adolescente de que se le exija. Sin exigencia no hay progreso en el desarrollo de la libertad personal. Las influencias negativas del ambiente pueden hacer mayores algunas dificultades ya citadas. Por ejemplo, "libertad es hacer lo que te dé la gana", en lugar de explicar que libertad es elegir la opción que más conviene. O bien, "la autoridad es alienante" al confundir el autoritarismo y la autoridad arbitraria con la verdadera autoridad. La acción publicitaria se convierte en ocasiones en manipulación, o sea, una influencia indirecta sobre el joven que fomenta acciones de consumo (productos alimentarios, de sexo, ropa de moda) con decisiones de escasa calidad, a partir de un bajo nivel de reflexión y con una fuerte carga emocional. Los jóvenes son particularmente vulnerables a estos mensajes por su avidez de experiencias, disposición favorable a lo nuevo y falta de matiz en los juicios. La publicidad orientada éticamente tiene mucho camino que recorrer. El técnico publicitario quiere que se gaste más, no mejoría, y alguna de sus armas son comprar "valores" y así, al consumir, conseguirá belleza, poder, éxito, vitalidad, será algo inédito y, además, tendrá ideas propias.

Ayudas positivas

Posibles actuaciones son: informarles acerca de sí mismo y de su entorno. Son las "vacunas familiares". Intentar rebajar su autosuficiencia que manifiesta en no solicitar o no aceptar ayudas. Explicarle qué sucede en su cuerpo y qué sentido tienen los cambios que se producen en él. Estimular la aceptación de sí mismo y la de los demás cuando sea necesario. Conducir y comprender sus sentimientos y la imaginación, facilitando medios de expresión y observando la evolución. Esto también implica darle criterio en lecturas, amistades y diversiones. Fomentar las relaciones sociales y el respeto, tratando con consideración a los demás y agradeciendo las atenciones recibidas. Proporcionar información adecuada sobre algunas influencias negativas del ambiente, como la manipulación publicitaria, sexualidad, violencia, drogas y el silenciamiento de los verdaderos valores. Hay que "abrir los ojos del adolescente" y fomentar su sentido crítico para que no acepte todo. La palabra libertad no es espontaneidad, sino elegir la elección más conveniente en cada momento. Enseñarle a hacer compatible la autonomía personal (en la elección de amigos, en el uso del tiempo libre, en la vestimenta, en las lecturas, en las diversiones) con el diálogo y la orientación de los padres. Darle oportunidades para que se ejercite en la toma de decisiones personales y ponderar las distintas alternativas (caminos de la libertad) entre las que se puede elegir y para que asuma las consecuencias de la decisión adoptada. Es interesante escuchar las soluciones que el adolescente propone. Personas no sanitarias pueden ayudar a solucionar sus problemas por lo que puede resultar necesario el abordaje pluridisciplinario.

DESARROLLO PSICOSOCIAL EN LA ADOLESCENCIA MEDIA

Es una fase de posible conflicto y tendencia al comportamiento negativo hacia los demás.

Características comunes: a) Continúa el crecimiento anatómo-fisiológico pero sin que sea el rasgo predominante. El joven se encuentra mejor en su piel. b) Respecto a la maduración mental, se observa un alto desarrollo de su capacidad intelectual. Hay una mayor reflexión y sentido crítico que en la adolescencia inicial. c) En su vida afectiva (estados de ánimo, deseos personales) confunde muchas veces lo ideal con lo real y lo subjetivo con lo objetivo. Hay un fuerte sentimiento de autoafirmación con obstinación, terquedad y afán de contradicción. También tiene necesidad de amar y en esta fase suele aparecer el primer amor. d) En la esfera social, se observa el paso de la camaradería a la amistad. El grupo social se reduce a la pandilla que reúne a los preferidos y la comunicación es mucho más estrecha. A veces idealiza al amigo y le convierte en modelo.

Características no comunes: a) La desaparición de la preocupación por la falta de atractivo físico que sucedía en la adolescencia inicial es sustituida por una actitud narcisista. b) El sentido crítico puede originar una duda sistemática acerca de la autoridad de los adultos, que son desmitificados. Los nuevos mitos son artistas, amigos o pensadores. A veces coincide con un entusiasmo exagerado por la conquista de la verdad en los temas de su interés junto con el prurito de tener ideas propias. c) En su vida afectiva, el desarrollo de la intimidad supone para algunos adolescentes un exagerado sentido del pudor, no tanto de su cuerpo como de su vida interior. Pueden escribir su diario en una libreta o en el ordenador con claves secretas. En algunos casos la agresividad de esta fase se radicaliza dando lugar a actitudes de rebeldía y trasgresión deliberada de la ley. d) En el aspecto social suele aparecer un mutismo en el ámbito familiar. Son capaces de permanecer durante horas con sus padres sin hablar. No es obligadamente signo de inadaptación familiar, ya que muchas veces no tienen nada que decir o tienen un bloqueo afectivo. El mejor amigo suele ser en estos casos la única persona a la que abren plenamente las puertas de su intimidad.

Ayudas positivas

Resulta difícil la educación, pues la ayuda de los padres se considera una ofensa. Es recomendable poner los medios para que el joven descubra los límites de sus capacidades y despertar el deseo de ser ayudado cuando lo necesite. Su sentido crítico a veces se convierte en dogmatismo. Como a esta edad tienen desarrollado el pensamiento lógico, una "postura radical" se puede desmontar por medio de preguntas sucesivas y relacionadas entre sí que exijan pensar y obliguen a justificar con argumentos las opiniones expresadas. Así se dan cuenta de que están equivocados o existen otros puntos de vista. La agresividad (obstinación, terquedad, malos modos) no se resuelve con "la misma moneda", en cuanto que su raíz no es la maldad, sino falta de madurez, el no poderse valer. Ante una reacción agresiva es conveniente ignorar en un primer momento ese comportamiento. Cuando se calme, se le invita a que analice su conducta y deduzca por sí mismo algunas consecuencias. Una forma de hacer compatibles las amistades del hijo adolescente con su integración en el ámbito familiar es que la casa familiar esté abierta a los amigos. Como al adolescente le siguen moviendo los valores encarnados en personas concretas, es recomendable ayudarles a descubrir modelos que imitar. Los padres pueden contribuir a la labor ofreciendo virtudes que le faltan al joven en ese momento: autodominio, optimismo, fortaleza, sobriedad.

DESARROLLO PSICOSOCIAL EN LA ADOLESCENCIA SUPERIOR

Es la fase de consolidación, aunque sea relativa, de la personalidad descubierta.

Características comunes: a) Es un período de calma y de recuperación del equilibrio perdido. Comienza a comprenderse a sí mismo, está en mejores condiciones de adoptar decisiones personales, de integrarse en el mundo de los mayores. Suele surgir conciencia de responsabilidad en relación con el propio futuro. El joven, de algún modo, durante esta fase de adolescencia está construyendo su vida. La maduración física llega a su plenitud. Se va trazando un cierto plan de vida. b) Alcanza cierto

nivel de maduración y va conociendo sus posibilidades y limitaciones. Va pasando de la reflexión sobre sí mismo a la reflexión sobre las ideas y los valores. Existe un ansia de salir de la situación negativa y beligerante de la fase anterior. Los antiguos ideales más abstractos (libertad, justicia, verdad) van cambiando por otros más concretos y singulares. c) El adolescente posee en esta fase la inteligencia del adulto, progresando en coherencia lógica del pensamiento y pudiendo expresar sus opiniones con objetividad y realismo. El desarrollo del criterio es la piedra de toque de una correcta educación, ya que la calidad de la educación se reduce en la formación de personas libres con criterios propios para enjuiciar la realidad y decidir lo que deben hacer, y con iniciativa y aptitudes prácticas para utilizar y, en su caso, modificar el mundo que le rodea. d) En la maduración afectiva se observa un mayor interés por los jóvenes del otro sexo, unido a la capacidad para salir de sí mismo e ir al encuentro y al trato personal. Puede presentar otras tendencias sexuales. Se observa una integración del instinto y Eros (instinto y sentimiento), que en etapas anteriores estaban disociados. e) Socialmente va superando la timidez y la inadaptación social. Está en condiciones de relacionarse con la familia, con menos dificultades para conjugar la autonomía personal y la dependencia de los padres. f) Aparecen intereses profesionales y puede despertarse una vocación y la elección de un oficio o una profesión.

Características no comunes: a) La maduración no está acorde con la adolescencia superior y se estanca en algunos puntos de inmadurez. b) La maduración física supone comportamientos agresivos o práctica reiterada de deportes de riesgo, que traen altos índices de morbi-mortalidad. c) La maduración mental puede acarrear un apasionamiento por valores culturales, religiosos o políticos. d) La falta de adaptación al ámbito escolar o laboral debe seguirse cuidadosamente. e) Vigilar si existe un nivel de aspiración personal por encima de las posibilidades reales.

Ayudas positivas

Un procedimiento para determinar qué ayudas son más necesarias en la adolescencia superior es el de comparar el nivel de desarrollo alcanzado con algunos fundamentos de madurez, como pueden ser: predominio de extroversión sobre introversión. Control de impulsos. Tener en cuenta a los otros en la vida social y familiar. Objetividad de juicio. Capacidad para tomar y asumir responsabilidades. Capacidad para aceptar los fracasos.

Ayudas que pueden ofrecerse

Afrontar la realidad evitando las evasiones mentales. Ayudar a comprender y aceptar sus debilidades, no para transigir con ellas, sino para superarlas pacientemente, empleando mejor sus recursos. Enseñarles a comprender a los que piensan de forma diferente a ellos o su pequeño grupo. Instruir para soportar las contrariedades que acompañan a cualquier responsabilidad. Convencerles de que querer es poder: se puede lograr más de lo que se cree si uno se lo propone de verdad. La voluntad puede con todo. Conseguir que alcance una autonomía progresiva, que cuente con los demás, que sea ciudadano y solidario.

El pediatra es, en principio, la persona que, por su formación y profesión, atiende a los adolescentes en dificultad sin separar el cuidado del cuerpo, es decir, lo físico de lo mental y psicológico y de lo social. En ocasiones será necesaria la colaboración de otros profesionales, pero el conocimiento del desarrollo psicosocial del adolescente por parte del pediatra puede ser de gran utilidad en la visita integral al adolescente. La información a las familias sobre los diversos aspectos del desarrollo psico-social puede facilitar que la relación adolescente-familia-pediatra sea eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anaut, M. La résilience: surmonter les traumatismes. París: Nathan, 2003.
- Callabed J. Cómo puedo ayudar a un adolescente. Barcelona: Laertes, 2004.
- Callabed J. El entorno social, niño y adolescente. Barcelona: Laertes, 1998.
- García-Caballero C. Tratado de pediatría social. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Jollien A. Eloge de la faiblesse. París: Les Éditions du Cerf, 2000.
- Michaud PA. La santé des adolescents: Approches, soins et prévention. Lausana: Payot, 1997.
- Tomkiewicz S. L'adolescence volée. París: Calmann Lévy, 1999.

13.6 Examen y entrevista del adolescente

J. Cornellà, A. Llusent

La entrevista con el adolescente constituye la primera y más importante parte del acto médico. Puede representar una única y última oportunidad que tiene el médico para orientar, corregir, diagnosticar, asesorar, interpretar o ayudar a la persona en este momento de crecimiento y desarrollo, antes que se estructure como ser adulto. De ahí la importancia de una entrevista bien planteada, que pueda ser satisfactoria tanto para el médico como para su paciente. Se ha discutido bastante sobre las características que debe reunir una consulta específica para adolescentes. A menudo, estas discusiones son una buena excusa para retrasar el inicio de actividades. Sin embargo, en acertada frase de Gallagher, considerado "padre de la medicina del adolescente", el hecho de proporcionar al adolescente un lugar específico no es garantía de su cooperación. Lo que realmente cuenta es la manera cómo el médico habla con él y cómo lo trata: "los adolescentes necesitan un médico, no un compañero".

Consideraciones previas

Se ha defendido que el médico es el especialista más idóneo para atender adolescentes. Por su formación y su práctica clínica, el pediatra reúne unas condiciones de idoneidad para atender adolescentes más allá de los 15 años como marca la normativa vigente. Pero la realidad es que el adolescente no es patrimonio de ninguna especialidad y deberá ser atendido por el profesional que se sienta más capacitado y motivado para ello. Pero, ¿están todos los médicos capacitados y motivados para atender a adolescentes? Se sugiere este pequeño y útil examen de conciencia para quien se anime a atender adolescentes en su consulta: 1) ¿Tengo una correcta y sólida formación clínica en aspectos somáticos (crecimiento y desarrollo) y psicológicos? 2) En caso negativo, ¿estoy dispuesto a reconocer mis áreas deficitarias y a adquirir una formación en ellas? 3) ¿Me siento cómodo y a gusto atendiendo adolescentes? Se impone la sinceridad con uno mismo. 4) ¿Tengo capacidad para trabajar en un verdadero equipo interdisciplinario, aceptando la responsabilidad de seguir siendo el médico de referencia de mi paciente adolescente? 5) ¿Acepto la necesidad de formación continuada y de seguir los cambios que tienen lugar en la sociedad y en el perfil de los adolescentes? 6) ¿He sido capaz de elaborar mi propia historia personal, de manera que estoy en condiciones de encarar los problemas cotidianos (sexualidad, violencia, drogas) con madurez, equilibrio y distancia?

El médico deberá sentirse a gusto con el adolescente. Esta es una premisa muy importante para garantizar su eficacia. Sus ideas no deben influir ni en el tratamiento ni en los consejos que pueda dar. El médico ha de ser capaz de prestar al adolescente un verdadero interés y un sincero respeto, aunque no siempre le sea posible aceptar su enfermedad, sus ideas y su conducta. Comprender no es sinónimo de aceptar.

Papel del médico que atiende a adolescentes. El examen de conciencia previo lleva a analizar cuál debe ser el papel del médico ante el adolescente, para no entorpecer involuntariamente el éxito de la exploración y la entrevista. Se impone el autoanálisis crítico de cada actuación frente al adolescente. El médico puede adoptar uno cualquiera de estos roles incorrectos: 1) Médico aliado del adolescente. Ocurre cuando el médico adopta una actitud de rechazo hacia ciertos padres rígidos, poco contenedores, acusadores o abandonados. La defensa del adolescente "víctima" suele conducir a perder el paciente y las posibilidades de ayudarlo. El médico no debe caer en la tentación de asumir el papel de padre sustituto o salvador. 2) Médico aliado de los padres. La actitud de alianza con los padres va a ser vivida por el adolescente como una alianza con quienes no le comprenden. Se cierra, por lo tanto, toda posibilidad de ayuda o intervención hacia el adolescente. 3) Médico moralizante. Se

trata de otra forma de alianza con los padres a través del sistema de dar consejos ("no hagas", "no pruebes"). El adolescente verá en este profesional un aliado de su familia. Para discursos morales le sobran los de sus padres. 4) Médico afectivamente inmaduro. Hay médicos que no deben atender a adolescentes. Las consultas pueden ser un estrepitoso fracaso si el médico no ha elaborado previamente sus prejuicios, sus convicciones o sus vivencias personales conflictivas.

El perfil adecuado debería incluir estas condiciones: favorecer la cita personal, facilitar la consulta sin padres, dar directamente las explicaciones, ayudarles a comprender su enfermedad, implicarlos en el mantenimiento y recuperación de su salud y desarrollar su autonomía.

RECOMENDACIONES DE TIPO GENERAL

Pueden ayudar al médico a tener éxito en su labor y tener gran trascendencia a la hora de tratar con adolescentes. 1) Para la anamnesis de la historia previa (neonatal, vacunas, enfermedades pasadas) habrá que contar con la colaboración de los padres. Se trata de una excelente ocasión para que el adolescente, ya en esta primera etapa de la anamnesis, conozca algo mejor sus antecedentes personales. Conviene que ya en la primera entrevista quede bien claro que el médico es el médico del adolescente y que no es el médico de los padres, así como establecer la garantía de confidencialidad. 2) Si el adolescente ha acudido acompañado de sus padres, es lógico que sean éstos quienes expongan los motivos de consulta. A menudo pueden no coincidir con los puntos de vista del adolescente. Por ello habrá que informarle de que más tarde tendrá derecho a decir su versión de los hechos y habrá que estar preparado para salvaguardar la buena imagen del adolescente ante unos padres que son críticos al presentar la historia. 3) A continuación, se invita a los padres a volver a la sala de espera y se procede a la entrevista personal al adolescente. La entrevista personal suele ser prolongada y, por lo tanto, habrá que disponer de tiempo, sin prisas, para escuchar las respuestas, a menudo extensas, del adolescente. Cabe recordar que dichas respuestas pueden ser extensas. 4) Pero, además, habrá que tener presentes la confidencialidad, las interrupciones, los comentarios y los juicios de valor, así como evitar escribir en presencia del adolescente.

GUÍA CLÍNICA PARA LA ENTREVISTA CON EL ADOLESCENTE

Son recomendables las Guías Clínicas que han publicado I. Litt y M. Maddaleno.

1. Presentación del médico. El médico deberá presentarse al adolescente de forma agradable. Como que, a menudo, el adolescente no tiene claros los diferentes roles de los profesionales de la salud, se trata de presentar a los diferentes profesionales del equipo e, incluso, a los posibles médicos en formación que están presentes en la consulta.
2. Presentación del adolescente. Conviene interesarse por el nombre o apodo con que quiere ser conocido.
3. Escuchar atentamente al adolescente y atender todos sus problemas, por poco importantes que nos puedan parecer.
4. Registrar mentalmente las impresiones iniciales sobre el adolescente (ropa, gestos, estado de ánimo). Conviene saber que los sentimientos que un adolescente nos provoca guardan relación directa y estrecha con los que él va a sentir ante nosotros (ansiedad, aburrimiento, agresividad).
5. Observar mucho y escribir poco. El lenguaje no verbal puede ser la clave para un buen diagnóstico: el movimiento de las manos, la manera de sentarse, los movimientos oculares y la mirada, el inicio de las lágrimas.
6. Establecimiento de una buena relación entre el médico y el adolescente. Es fundamental. Para ello, y delante de los padres, se debe asegurar la privacidad y la confidencialidad de la entrevista. Asimismo, conviene dejar claros los límites de este "secreto profesional" que no son otros que las situaciones de grave peligro para la vida (ideación suicida) o de gran riesgo social (ideas sobre fugas o sobre daños irreparables).

7. Pérdida del miedo al compromiso de confidencialidad. En la propia experiencia personal, cuando un adolescente ha confiado conflictos importantes de riesgo, se deberían poner en conocimiento de sus padres. Se ha tratado de exponer llanamente al adolescente una opinión bien argumentada sobre la conveniencia que el médico ve en poder mantener una charla con los padres sobre aquellos temas más espinosos. En este caso se le propone al adolescente una reunión a tres partes, en la que el médico va a asumir el papel de abogado defensor del muchacho o muchacha.
8. Utilización de un lenguaje con el que el adolescente se sienta confortable. Hay que evitar usar el "argot" juvenil de moda. Nuestro paciente busca en nosotros un profesional sensible y maduro y no espera que lo atienda otro adolescente.
9. Evitar los silencios prolongados y los comentarios que impliquen un juicio de valor. Nunca hay que tener prisa para enjuiciar las acciones y será siempre preferible conducir la conversación hacia la reflexión personal y la argumentación, a fin de provocar que sea el propio adolescente quien llegue a emitir sus propios juicios de valor. Evidentemente, tendrán mucho más valor, por inmaduros que parezcan, que los que le pueda transmitir el médico.
10. Considerar seriamente todo comentario que el adolescente haga y hacer cuanto sea posible para que se sienta valorado como persona y como adulto. Evitar por todas las maneras que se pueda sentir tratado como un niño y, mucho más, como un caso clínico.
11. Exploración de todos los detalles que interesan de la vida del adolescente, empezando por el motivo de consulta. Más adelante se investigarán los antecedentes personales y familiares, la historia escolar o laboral, o los hábitos y estilos de vida.
Ya que la entrevista con el adolescente puede tender al desorden, es útil *tener presente un guión* sobre todo aquello que interesa saber. En este sentido sirve el acrónimo que propone S. García Tornel: F.A.C.T.O.R.E.S.
Familia: relación con los padres y hermanos, grado de satisfacción.
Amistades: Actividades, deportes, tipo de relaciones.
Colegio-trabajo: rendimiento, grado de satisfacción.
Tóxicos: experimentación-abuso, tabaco, alcohol, drogas.
Objetivos: estudio, trabajo, familia, ideales, ilusiones.
Riesgos: deportes, moto, coche, ambientes violentos, medicaciones, abuso sexual, régimen dietético.
Estima: aceptación personal, autoestima, valoración de la propia imagen.
Sexualidad: información, identidad, actividad, precauciones.
12. El punto de partida de la entrevista debe ser el motivo de consulta. Pero se puede encontrar a un adolescente que refiera síntomas que no son representativos de su verdadero problema. Se trata de una manera de poner a prueba nuestra confiabilidad y nuestro grado de comprensión. Un adolescente de dieciséis años que acude a consulta aquejado de una rinitis persistente puede tener en realidad un problema con el consumo de cocaína. Por lo tanto, debe indagarse, con mucho tacto, el verdadero motivo de la consulta.
13. La estructuración de la entrevista ayudará a establecer una comunicación libre y fluida con el adolescente. Incluso cuando se trata de un paciente seguido en consulta durante la infancia, conviene tener en cuenta que la adolescencia supone un cambio importante en las relaciones con los adultos. Sin que existan fórmulas mágicas, algunas ideas pueden ayudar a estructurar la entrevista con el adolescente: la comunicación es más fácil a base de preguntas abiertas, que permiten una mayor explicación en las respuestas. "Cuéntame más sobre esto", "¿Cómo te sentiste?" o "¿Qué aspectos desearías modificar en la relación con tus padres?". Utilizar respuestas "en espejo", repitiendo sus propias respuestas. Por ejemplo: "¿como te sientes con tu padre?" "Lo odio". Nuestra respuesta en espejo será: "¿Lo odias?" Y, con algo de suerte, el adolescente seguirá la conversación: "Sí, porque..." Ir resumiendo los puntos que aparecen en la entrevista para ayudar al adolescente a la síntesis de sus problemas y, muy a menudo, a ser consciente de sus preocupaciones reales. Preguntar para aclarar algunas afirmaciones o expresiones que puedan quedar en el aire. Por ejemplo, "¿Qué quieres decir con eso?" Cuando se trate de temas embarazosos, usar afirmaciones que faciliten la discusión. Por ejem-

plo: "Muchos chicos de tu edad se masturban o juegan con sus genitales, lo que es normal. Imagino que, a menudo, tu también deseas hacerlo". En casos aún más embarazosos, utilizar ejemplos de terceras personas para permitir la proyección. Por ejemplo: "Me han dicho que sin tomar pastillas es difícil divertirse en las discotecas. ¿Qué opinas de ello?". Dar apoyo a través de respuestas que impliquen el sentimiento de comprensión que el médico tiene de sus problemas. Por ejemplo, "imagino que te lo has pasado muy mal, y sin poder contárselo a nadie".

14. No proyectar los sentimientos de la propia adolescencia en el paciente, a quien le interesan poco los recuerdos o ejemplos del doctor. Pero, a su vez, cabe recordar también que un día el médico fue adolescente: ayudará a comprenderlos.
15. Evitar asumir un papel parental sustituto. El profesional debe actuar como un adulto que pone especial énfasis en escuchar, aconsejar y guiar, evitando los juicios de valor. Se pueden comprender todas las conductas, lo cual no implica aceptarlas y apoyarlas. Recordarle, a menudo, que el auténtico responsable de su salud es él mismo.
16. Reconocimiento de las incomodidades. Cuando el médico se pueda sentir incómodo para tratar algún tema concreto con el adolescente, será mejor dejarlo para el final, cuando se haya establecido ya un buen clima de confianza y comunicación.
17. Actuar siempre como abogado del adolescente. Recaltar sus características positivas y sus habilidades, que a menudo los padres, agobiados por las conductas negativas, no han sabido apreciar. Cabe tener en cuenta que apoyar al adolescente en un período de "bajón" no es lo mismo que apoyar una conducta impropia.
18. Inculcar la responsabilidad. El médico debe tener conciencia de que los adolescentes han de ser los responsables de su propio cuidado. Cuanta más responsabilidad se da, menos problemas de obediencia aparecen.

CUESTIONARIOS Y OBSERVACIÓN

El objetivo de la entrevista es obtención de información sobre el adolescente y su entorno, pero no es fácil. Habitualmente, el adolescente "es traído" a la consulta por sus padres. Y aparece temeroso y desconfiado, o depresivo y preocupado. En otras ocasiones, sus mecanismos de defensa le hacen aparecer expansivo, charlatán, fanfarrón o autosuficiente. Puede ser difícil entrar en la entrevista. Por ello, puede ser útil un sencillo cuestionario, adaptado a su lenguaje, que ofrezca la ocasión para entrar en más detalles. Existen diversos modelos y cada médico deberá elaborar el suyo propio. A modo de ejemplo, se adjunta el utilizado por los autores (Cuadro 13.6.1), especialmente ante adolescentes muy reservados. Como ventajas, el cuestionario es rápido, uniforme y permite hacer comparaciones. Cuando en el cuestionario se incluyen preguntas sobre aspectos psicosociales, sirve como buena carta de presentación de un médico que, no solamente se interesa por los aspectos somáticos, y va a facilitar la comunicación sobre estos temas. Pero hay que tener presente que un cuestionario tiene también sus limitaciones: es impersonal, recuerda los exámenes tipo "test" de la escuela, los padres pueden influir si están presentes, y hay pacientes con dificultades para entender las cuestiones.

No se debe olvidar la *observación*. Ya se ha enfatizado sobre la conveniencia de escuchar, para lo que hay que activar bien el oído. Pero sin olvidar la observación directa del adolescente, de su lenguaje corporal, y aquí interesa abrir bien los ojos para obtener datos interesantes de la vida del adolescente: apariencia (vestido, cuidado personal, aseo, humor), conducta, interacción con los padres.

MANEJO DE LA FAMILIA

En el intento de dar énfasis a la entrevista personalizada con el adolescente, se deja a los padres en la sala de espera. Pero los padres suelen representar a las personas adultas más próximas al adolescente y que, de ninguna de las maneras, el profesional de la salud deberá interferir en la relación entre padres e hijos. Más bien, uno de los objetivos de su actuación será el facilitar el entendimiento y la comunicación. Son puntos a

Cuadro 13.6.1. Cuestionario de salud para adolescentes

	Sí	No
Sobre mi vida		
1. Me siento a gusto conmigo mismo/a	()	()
2. Creo que, en general, los demás tienen buena opinión de mí	()	()
3. Me veo demasiado delgado/a o gordo/a	()	()
4. Me veo demasiado bajo/a o alto/a	()	()
5. Con cierta frecuencia me siento cansado/a	()	()
6. Tiendo a estar triste o deprimido/a	()	()
7. Tengo problemas en la escuela o en el trabajo	()	()
8. Tengo claro lo que voy a hacer más adelante	()	()
9. Me gustaría cambiar las relaciones con mis padres	()	()
10. Sé compartir mis sentimientos con los demás	()	()
11. Considero que los valores espirituales son importantes	()	()
12. Tengo algunos interrogantes sobre la sexualidad	()	()
13. Conozco bien las enfermedades de transmisión sexual	()	()
Sobre mis hábitos		
14. Practico habitualmente algún deporte	()	()
15. Tengo un hobby que me satisface	()	()
16. Sigo un régimen especial de alimentación	()	()
17. A menudo olvido alguna comida durante el día	()	()
18. Duermo suficientemente y bien	()	()
19. Fumo (poco o mucho)	()	()
20. Consumo bebidas alcohólicas (poco o mucho)	()	()
21. He consumido algún tipo de droga	()	()
22. He tenido algún contacto con alguna secta	()	()
Mi salud física		
23. A menudo me duele la cabeza	()	()
24. A menudo tengo molestias abdominales	()	()
25. A menudo siento mareos	()	()
26. A menudo me siento cansado/a	()	()
27. A menudo siento molestias en la espalda o en los huesos	()	()
28. Tengo problemas con la menstruación (muchachas)	()	()
29. Conozco el riesgo de enfermedades y accidentes	()	()
30. Utilizo medios para prevenir accidentes	()	()
31. Un accidente o una enfermedad influyó mucho en mí	()	()
32. Sigo un tratamiento médico	()	()
33. Necesito tomar medicación	()	()
34. Me preocupa mi salud	()	()
35. Anota a continuación otros aspectos que te preocupan o que desearías comentar con el médico	()	()

A fin de atender mejor tu salud, te propongo contestar este sencillo cuestionario. Tus respuestas son confidenciales. Para ello es importante que contestes con absoluta sinceridad.

recordar (M. Maddaleno): 1) Mantener la privacidad del adolescente en la entrevista que se mantiene con padres y adolescente a la vez. 2) Registrar la interacción entre el adolescente y sus padres para evaluar así cuál es la dinámica familiar. 3) Mantenerse neutral, actuando como consejero. Evitar el papel de juez que, a menudo y de forma muy subliminal, piden los padres o el propio adolescente. 4) La entrevista conjunta (padres y adolescente) es imprescindible cuando el problema es de ambos, hay una alteración en la dinámica familiar, se necesita aliviar a los padres de los sentimientos de rechazo o de culpa, cuando se desea lograr cambios en ambos, o cuando lo piden los propios padres. 5) Siempre que sea posible, será interesante entrevistar a los padres a solas, pero informando de ello al adolescente. El médico no puede olvidar que su paciente es el adolescente.

ENTREVISTAS CONFLICTIVAS EN EL ADOLESCENTE

La entrevista con el adolescente puede, a veces, discurrir por cauces no previstos. El médico que asume atender adolescentes deberá tener presente estas situaciones y estar preparado: 1) *Adolescente hablador*. Hay adolescentes que hablan constantemente en un acto defensivo para no entrar en los temas conflictivos. Sus relatos de éxitos intentan desviar la atención del entrevistador. Se recomienda ignorar las exageraciones, evitar entrar en detalles sin importancia y concentrarse en lo que

está intentando decir más que en lo que realmente dice. Habrá que desarrollar habilidad para descifrar los mensajes. Será útil dar más estructura a la entrevista, marcando los límites de la misma. Puede ser útil decir: "Veo que te gusta mucho hablar de tal tema. ¿Por qué?" 2) *Adolescente silencioso*. Hay adolescentes que permanecen mudos durante la entrevista y los hay que, incluso, dan la espalda al entrevistador. Lo más probable es que se trate de adolescentes que hayan sido obligados a acudir a la consulta desde la familia o la escuela y asocian al médico como parte de la estructura del poder adulto. En otras ocasiones, se trata de adolescentes que han sido objeto de malos tratos y son incapaces de expresar sus temores o ansiedades. El médico deberá ser capaz de romper la barrera del silencio. Hay frases que pueden ayudar: "Me imagino que estás muy enojado", "supongo que te obligaron a venir" o "me imagino cómo te sientes". Así como recurrir al tópico: "¿Qué hace un chico como tú en un sitio como éste?". 3) *Adolescente enojado y agresivo*. Aun los médicos más entrenados pueden sufrir la tentación de involucrarse en forma negativa con los pacientes agresivos y terminan agrediendoles también. El médico debe recordar que él no es el motivo de la rabia. La mejor manera para resolver esta situación puede consistir en reconocer los propios sentimientos ("estás muy molesto"), identificar la causa de su enojo (tal vez una larga y aburrida espera en la consulta). En cualquier caso, habrá que intentar ofrecer ayuda o excusas si la falta es del profesional. 4) *Adolescente lloroso*. Hay médicos que se pueden sentir incómodo, ante las lágrimas del paciente. Será recomendable el apoyo silencioso, ya que la mayoría de los pacientes logran controlarse en un período corto de tiempo.

ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Es uno de los aspectos más novedosos y cuya aplicación a la salud integral del adolescente puede ser de gran utilidad ya como inicio del tratamiento. Esta entrevista hace referencia a aquellos aspectos de la relación médico-paciente, en los que el sanitario intenta cambiar las situaciones o formas de conducta, así como los hábitos del adolescente que puedan suponer un riesgo inmediato o a largo plazo para su salud. La intención es aumentar la conciencia de los pacientes sobre sus riesgos de salud y sobre la capacidad para tomar medidas al respecto. Cualquier medida que un adolescente tome por su propia cuenta para la promoción de su propia salud tendrá un perfil de eficacia muy superior a la que le pueda transmitir un adulto. Se trata, por lo tanto, de que el adolescente, a través de la propia argumentación, llegue a unas conclusiones y a unos cambios en sus hábitos. En general se habla de la rueda del cambio para referirse a la actitud de los individuos ante ciertas conductas insanas. Esta rueda del cambio refleja distintas etapas mentales de valoración de la situación individual ante una conducta problema. Las etapas incluyen: *precontemplación*: es la primera fase, cuando existe negación del problema. *Contemplación*: se produce una actitud ambivalente ante la conducta, con mayor conciencia del problema, pero no existe todavía capacidad para el cambio. *Determinación*: aparece la intención de realizar un cambio. *Acción*: se produce el cambio. *Mantenimiento*: la persona debe luchar para mantener y consolidar el cambio. *Recaída*: aparición de recaídas en la conducta problema, volviendo a fases anteriores como la contemplación o la precontemplación.

El profesional debe ser un motor de cambio, facilitando progresivamente el paso del adolescente de una fase a la siguiente. Merece prestar atención a los aspectos relacionados con la motivación al cambio en los adolescentes, grupo de edad especialmente reacio al mismo dadas sus características psicológicas (negación de enfermedad, necesidad de experimentación), y al hecho de que en general se someten a tratamiento por voluntad de sus padres o tutores (en definitiva, figuras autoritarias), lo que no lo facilita. Por ello, es importante que la actitud del profesional no sea moralizadora, sino que la intención de cambio surja del propio paciente (motivación intrínseca), animándolo a sentir que esta decisión es suya (elección y control propios) y que posee la capacidad para cambiar (percepción de autoeficacia). Es muy importante expresar empatía pero, al mismo tiempo, intentar crear discrepancia en el propio paciente respecto a la conducta diana, evitar la argumentación vacía y trabajar las resistencias.

Inspección general

- Aspecto general: vestidos, higiene, facies, sensación de salud o enfermedad
- Piel, mucosas, faneras: acné, hirsutismo, tatuajes, zonas de punción, fibrosis en los nudillos (por inducción al vómito)
- Impresión global sobre el crecimiento y el estado nutricional

Cabeza: morfología, órganos faciales**Cuello:** glándulas salivales, tiroides**Adenopatías****Tórax:** inspección, palpación, auscultación cardio-respiratoria, mamas, ginecomastia**Abdomen:** pensar en la enfermedad inflamatoria pélvica en la adolescente**Genitales**

- Femeninos: inspección de genitales externos, ecografía ginecológica, menos traumática que la exploración de los genitales internos
- Masculinos: varicocele (maniobra de Valsalva), fimosis, hernias, lesiones o exudados anormales

Inspección perianal, dependiendo de la historia clínica**Aparato locomotor:**

- Simetría global del cuerpo
- Columna vertebral: cifosis, escoliosis, sinus pilonidal, fístula lumbosacra
- Pelvis: valorar disimetrías
- Extremidades. Movilidad articular, fuerza muscular, "dolores de crecimiento"
- Marcha

Sistema nervioso: reflejos, pares craneales, coordinación estática, fondo de ojo**Examen bucodental:** halitosis, tejidos blandos, dientes**ORL:** rinitis crónica o lesión del tabique nasal (rinoscopia anterior)**Examen visual:** visión y audición**Somatometría:** peso, talla, índice de masa corporal, tensión arterial

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Ya que el examen clínico es la continuación de la entrevista, las condiciones generales de la anamnesis deben seguir estando presentes durante la exploración. En adolescentes es muy importante mantener el clima de confidencialidad y respeto a la intimidad que se ha creado durante la entrevista (véase cap. 1.4). Asimismo, la exploración debe servir para continuar el diálogo iniciado y resolver aquellas dudas o cuestiones que se puedan plantear a lo largo de la exploración. El médico no debe desaprovechar la ocasión para, a través de la exploración, entrar en contacto "físicamente" con su paciente. Marañoñ afirmaba que una palpación abdominal realizada con tacto y suavidad puede ser una base para establecer una relación médico-enfermo de gran calidad y eficacia.

Las peculiaridades de la exploración del adolescente se basan en el lugar (un lugar que esté apartado y que sea garantía de esta intimidad) y unos utensilios adecuados en tamaño (esfigmomanómetro, fonendoscopio, camilla de exploración) como en especificidad (orquidómetro de

Prader, gráficas adecuadas). No debe ser igual que la que se realiza a un niño prepúbere, ni puede ser la misma que se realiza a un adulto. El orden que se siga en la exploración deberá estar adaptado en cada caso en particular, así como la amplitud con que se explore cada sistema, pero será lo más completa posible (Cuadro 13.6.2); es muy importante que, en cada ocasión, el médico explique lo que hace y los hallazgos con que se encuentre. Durante la adolescencia pueden existir *variaciones de la normalidad* (v. cap. 13.4), causando no pocas preocupaciones a los adolescentes. Por ello no se debe terminar la exploración sin comentar sus resultados con el adolescente.

Como conclusión, se destaca que en la entrevista y en el examen del adolescente lo importante no son las técnicas ni los instrumentos. El pediatra que atiende a adolescentes debe, sobre todo, sentirse cómodo con ellos. Y esta comodidad debe ser percibida por el adolescente como elemento que le da seguridad y confianza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beato Fernández L, Rodríguez Cano T. Aplicación de la técnica de entrevista motivacional en pacientes con un trastorno del comportamiento alimentario. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente* 2002; 1: 42-9.
- Bimbela JL. El Counselling: una tecnología para el bienestar del profesional. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24 (Supl. 2): 33-42.
- Brañas P. Atención del médico al adolescente. *Pediatr Integral* 1997; 2: 207-16.
- Cornellà J, Llusent A. El arte de entrevistar adolescentes. En: *Pediatría Práctica*. Prandi F. Barcelona: Ed. Prous, 2001. p. 83-97.
- Cornellà J, Llusent A. The Clinical Interview to the Adolescent. Comunicación Oral. 11 International Conference in Medical Education. Barcelona, Julio 6-8, 2004.
- Cornellà J, Llusent A. La relación médico-adolescente. La entrevista clínica. En: Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM. *Medicina de la Adolescencia*. Madrid: Ergon, 2004. p. 3-11.
- Elster AB, Zuznets NJ. Guía de la AMA para actividades preventivas en el adolescente (GAPA). Recomendaciones y fundamentos. Versión Española. Madrid: Díaz de Santos, 1995.
- Gallagher JR. Interviewing adolescents and their parents. *J Curr Adolesc Med* 1979; 1: 15-8.
- García-Tornel S, Gaspar J. Control de salud en la población adolescente. *Pediatr Integral* 1997; 2: 285-95.
- Gaspar J, García-Tornel S. Relación médico-adolescente. Técnicas de la entrevista. Aspectos legales. *Pediatr Integral* 2005; IX (1): 13-9.
- Lizarraga S, Ayarra M. Entrevista motivacional. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24 (Supl. 2): 43-53.
- Maddaleno M. La evaluación clínica. En: Silber TJ, Munist MM, Maddaleno M, Suárez Ojeda EN. *Manual de Medicina de la Adolescencia*. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1992. p. 3-12.
- McWhirter PT, Florenzano R, Soubllette MP. El modelo transteórico y su aplicación al tratamiento de adolescentes con problemas de abuso de drogas. *Porto Alegre: Adolesc. Latinoam.* v.3 n.2. 2002.
- Valdés, J. Examen físico del adolescente. En: Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM. *Medicina de la Adolescencia*. Madrid: Ergon, 2004. p. 19-23.

13.7 Nutrición en el adolescente

C. Marina-López

El pediatra, como responsable del cuidado de la salud del ser humano mientras dura su crecimiento y desarrollo, va a tener que hacer frente a una serie de necesidades nutricionales extraordinarias del niño a su cuidado al llegar a esa etapa de cambio o transición entre la infancia y la

edad adulta que representa la *adolescencia*. En ella van a tener lugar conocidas transformaciones físicas, emocionales y sociales, responsables del notable aumento de las necesidades de energía y nutrientes, quizás más elevadas que en ninguna otra etapa de la vida. Al mismo tiempo, los cambios psicológicos del adolescente pueden afectar a los patrones de conducta dietética y conducir a la adquisición de hábitos de nutrición inadecuados de posible mantenimiento en la edad adulta. La adolescencia queda, así, considerada como un período de la vida especialmente vulnerable desde el punto de vista de la nutrición (véase cap. 13.4).

Requerimientos nutricionales

Las necesidades de energía y nutrientes del adolescente dependen de tres hechos con gran influencia sobre su equilibrio nutritivo: 1) *aumento de la masa corporal*. Durante este período va a tener lugar el 20% del crecimiento total. La masa corporal, por otra parte, casi se duplica durante

este período. El pico máximo de las necesidades nutritivas coincide con el momento de máxima velocidad de crecimiento. 2) *Cambios en la composición del organismo*. Hay diferencias manifiestas entre uno y otro sexo: en los varones se incrementan los tejidos libres de grasa (esqueleto y músculo)—los más activos metabólicamente—, mientras en las niñas va a predominar el acúmulo de tejido graso. Durante el brote de crecimiento puberal los requerimientos nutritivos van a ser, por lo tanto, muy superiores en los varones. 3) *Frecuente perturbación de hábitos alimentarios*. Estos años de cambio, dan lugar a dietas de poca calidad y baja cantidad de nutrientes.

Necesidades energéticas. Van a estar determinadas por la suma del metabolismo basal, el gasto unido al ejercicio físico (tan intenso a esta edad), la termogénesis inducida por la ingesta de alimentos y los requerimientos para el acentuado crecimiento. Las necesidades calóricas, que van a superar a las de cualquier otra época de la vida, oscilan en el varón entre las 2.600 kcal/día, a los 11 años, hasta las 3.000 kcal/día hacia los 18 años. Y entre las 2.400-2.200 kcal/día en las niñas. Todo ello con amplias variaciones individuales debidas, sobre todo, al distinto ritmo de maduración entre unos y otros adolescentes, lo que hace difícil establecer normas aplicables a toda la población.

Recomendaciones en macronutrientes

El aporte de los tres principios inmediatos en la dieta del adolescente se distribuirá en la siguiente proporción:

Hidratos de carbono. Son la fuente principal de energía para el rendimiento físico. Deben representar el 50% de la dieta total, sobre todo en forma de carbohidratos complejos o polisacáridos (almidones y fibras) contenidos en los alimentos: granos de cereales, harinas, pan, arroz, maíz, avena, centeno, patatas, legumbres, pastas, frutas y verduras.

Proteínas. Fundamentales para la síntesis de nuevos tejidos y estructuras orgánicas, van a representar un 15-20% de la energía total de la dieta. Proviene de la carne, pescado, pollería, leche y huevos, como proteínas de origen animal; pero no hay que olvidar que hasta un 16-20% del total de proteínas consumidas podrá hacerse con proteínas de origen vegetal contenidas en los granos de cereales y legumbres.

Grasas. Forman parte de los alimentos en forma de triglicéridos, como importante aporte energético; actúan así como facilitadoras de la textura y palatabilidad de los alimentos y con una parte de las mismas, los ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico), desempeñando un papel destacado como grasa estructural en la composición de las membranas celulares. Su fuente más importante se encuentra en los productos cárnicos, la leche y sus derivados y los huevos, así como pescado y vegetales. Representan del 30 al 35% del total de calorías de la dieta, con una adecuada relación ácidos grasos saturados/monoinsaturados/poliinsaturados.

Necesidades en minerales y vitaminas

Aunque el aporte de minerales y vitaminas en los adolescentes de los países industrializados queda asegurado con su dieta habitual, hay que considerar el posible déficit de tres minerales con especial relevancia durante esta etapa de la vida:

Calcio. Fundamental para la mineralización del hueso y prevención de las fracturas y lesiones osteoporóticas de la edad adulta. Se recomiendan de 1.200 hasta 1.500 mg diarios, a través de los oportunos suplementos dietéticos de leche, queso y yogur. La vitamina D, la lactosa y las proteínas, facilitan su absorción, mientras que la fibra, la cafeína y el azúcar la dificultan (véase cap. 12.22).

Hierro. Este nutriente esencial ve aumentados sus requerimientos durante la adolescencia por la necesidad de disponer de una masa mayor de hemáties y de mayor cantidad de mioglobina por el desarrollo muscular en los comienzos de esta etapa de la vida. La mucosa intestinal regula la absorción de hierro, con objeto de mantener constantes los depósitos y, si hay una deficiencia, aumentar su absorción. La mujer ve aumen-

tadas sus necesidades con motivo de la menarquia y lo mismo ocurre durante el embarazo. Las fuentes de hierro a recordar son: carne, huevos, cereales enriquecidos, frutos secos, zumos, legumbres, sardinas en aceite, pan integral y cacao en polvo. Se recomiendan suplementos de 12 a 15 mg/día para los chicos, y, sobre todo, en las muchachas con pérdidas menstruales, hasta 18 mg/día. Se ha observado cómo la suplementación con hierro mejoró el aprendizaje verbal y la memoria, debido a su importante papel en el funcionamiento del sistema nervioso. Además, tanto su deficiencia como su exceso pueden ocasionar un mayor riesgo de padecer procesos infecciosos, por su intervención en el sistema inmune.

Cinc. Se ha comprobado que es un nutriente esencial para un crecimiento y una maduración sexual satisfactorios en el adolescente, por su importante papel en el metabolismo de los ácidos nucleicos (véase cap. 12.23). Se recomienda una ingesta de 15 mg/día. Está descrito un síndrome de deficiencia de cinc en adolescentes varones, caracterizado por retraso del crecimiento, hipogonadismo y alteraciones del gusto. Las carencias leves de cinc pueden dar lugar a hipocrecimientos aislados y otras anomalías. La fuente principal de cinc está en las carnes, pescado y huevos, así como granos enteros de cereales, cacahuets, quesos y legumbres. La fibra dificulta su absorción.

Vitaminas. En la dieta del adolescente sano no deben faltar, en especial las relacionadas con la síntesis de proteínas, el crecimiento y el desarrollo, como son la A, D, ácido fólico, B₁₂, B₆, riboflavina, niacina y tiamina; todas ellas contenidas en el adecuado aporte de los diferentes grupos de alimentos (carnes, leche y derivados, cereales y legumbres, frutas, verduras y hortalizas), haciendo innecesaria la administración de preparados vitamínicos sintéticos.

Riesgos nutricionales de los adolescentes

El adolescente tiene un profundo deseo de ejercer su independencia, de búsqueda de su propia identidad, que le llevan con frecuencia a no aceptar los valores existentes y a querer experimentar nuevos estilos de vida, incluidos los patrones alimentarios. Los amigos, los medios de comunicación y la moda van a influir mucho más que los padres u otros adultos, incluido el pediatra, sobre la selección de alimentos y hábitos dietéticos, siendo fácil que estas influencias lleven a los adolescentes a conductas alimentarias absurdas o erráticas, que pueden comprometer su estado nutricional.

Alteraciones del patrón alimentario. Las más habituales y que con más precocidad habrá que intentar evitar o corregir son: *saltarse comidas*, sobre todo el desayuno, que debe aportar el 25% de las calorías diarias y cuya ausencia disminuye la capacidad de atención del escolar en las primeras clases del día, dando lugar a un escaso rendimiento intelectual y físico, afectando también a la ingesta energética total. *Picoteo entre comidas*. El “consumo de snacks”, tanto sólidos (alimentos ricos en mezclas de grasas y azúcares) de escaso valor nutricional, como líquidos (refrescos y colas), con azúcares fermentables que contribuyen al desarrollo de la obesidad y la caries dental, o incluso si contienen cafeína, pueden producir a la larga efectos negativos sobre el SNC. *Comidas de preparación rápida*. Los *fast food* (hamburguesas, pizzas) son de alto valor calórico, pero con exceso de grasa y sodio y escasez de micronutrientes, como calcio y vitaminas A, B₂ y C. *Consumo de alcohol*. Cada vez ocurre en edades más precoces y sobre todo durante los fines de semana, con grave repercusión social (fracaso educacional, accidentes) y del equilibrio nutricional en cuanto el alcohol disminuye la absorción de ácido fólico, tiamina y vitaminas A, C y B₁₂, a la vez que aumenta la excreción urinaria de calcio, cinc y magnesio. Si se asocia al consumo de tabaco hay alteración del metabolismo de la vitamina C, del folato y aumento de las necesidades de vitamina E. Y si la chica toma *anticonceptivos orales*, además de hiperlipemias, dan lugar a la disminución de carotenos, ácido fólico, B₆, B₁₂, cinc, calcio y magnesio. *Dietas vegetarianas y otras dietas no convencionales*. Todas ellas tienen importante repercusión nutricional, en función de que sean más o menos desequilibradas y con expresión clínica en forma de retraso del crecimiento o existencia de signos carenciales específicos: manifestaciones cutáneas, anemias ferropénicas o megaloblásticas.

Aumento de los requerimientos nutricionales. Hay que señalar dos circunstancias que van a dar lugar a esta situación durante la adolescencia: 1) *embarazo*. La gestación en las adolescentes es una situación de auténtico riesgo nutricional, ya que el crecimiento longitudinal no suele finalizar hasta cuatro años después de la menarquia y la gestación supone una sobrecarga importante, al añadir a los elevados requerimientos para su propio crecimiento los necesarios para el crecimiento fetal. Así, hasta el 10% de RN de madres de quince a diecinueve años van a presentar bajo peso al nacimiento (véase cap. 21.8). Será necesario complementar la dieta de estas jóvenes con las calorías, proteínas y nutrientes esenciales, así como vitaminas y minerales, para conseguir gestaciones a término en las mejores condiciones posibles. 2) *Actividades deportivas*. Habrá que ajustar las dietas de los adolescentes deportistas para mejorar su rendimiento y mantener su normal crecimiento y desarrollo, enriqueciéndolas en proteínas, hidratos de carbono y grasas; así como en vitaminas, minerales y soluciones de electrolitos especialmente diseñadas para deportistas. Se aconseja el consumo de una dieta equilibrada que aporte la energía suficiente. La distribución de las comidas se ajustará a la actividad programada.

Trastornos de la conducta alimentaria. Se trata de un amplio espectro de alteraciones de la conducta alimentaria, típicas de la adolescencia, y que van desde la *anorexia* hasta la *bulimia nerviosa*. Son objeto de estudio en otro lugar (véase cap. 22.6).

Recomendaciones dietéticas

La FAO/OMS y el *Institute of European Food Studies*—Instituto Europeo de Estudios sobre Alimentación— han propuesto las Directrices Dietéticas Basadas en Alimentos (*Food Based Dietary Guidelines*—FBDG—), elaboradas con los datos más recientes sobre el consumo de alimentos de una población, con el objetivo de mejorar las ingestas dietéticas en Europa como medida preventiva y de promoción de la salud. Estas guías están pensadas para ser más fáciles de manejar por parte de los consumidores—los adolescentes en este caso— que los requerimientos de nutrientes.

Patrón alimentario para adolescentes. Establece tres comidas importantes (desayuno, almuerzo y cena) y otras dos de sostén (a media mañana y merienda). Ejemplo de menú equilibrado para adolescentes:

Desayuno: fruta, leche, cereales (20-25% de las calorías totales).

Media mañana: fruta, pan, queso (o similar).

Almuerzo: pasta o verdura o legumbre. Carne o pescado (una ración). Pan. Fruta (30-35% de las calorías totales).

Merienda: pan, tomate, jamón (o similar), fruta (15-20% de las calorías totales).

Cena: verdura o pasta (según la comida). Huevos o pescado (según comida). Pan. Fruta (25% de las calorías totales).

Todo ello acompañado por un consumo de agua de 1,5 a 2 litros (6 a 8 vasos).

Los estudios sobre los *hábitos alimentarios de los adolescentes* de los países occidentales destacan la *ingesta excesiva* de carne, gra-

sas, azúcares refinados y dulces, productos refinados y alcohol; e *ingesta insuficiente* de frutas, verduras frescas, cereales integrales y pescado. Este desequilibrio alimenticio se une a los riesgos dietéticos previamente citados, haciendo imprescindible una permanente educación nutricional.

Educación nutricional del adolescente. Se enfatiza la necesidad de adquisición de buenos hábitos alimentarios desde la infancia (véase cap. 11.1). La *familia* será una vez más el núcleo básico donde poner en marcha los buenos hábitos nutricionales. Durante la edad escolar, a la familia se añade el *centro educativo*, los propios educadores y el buen funcionamiento de los comedores escolares, como elementos básicos para la adquisición de buenos hábitos de alimentación. En la etapa escolar y la adolescencia propiamente dicha la labor de educación sanitaria del *pediatra* en el aspecto nutricional ha de quedar siempre incluida en el cuidado del niño sano. Sin embargo, durante la adolescencia, familia, colegio y pediatra van perdiendo fuerza sobre las decisiones alimentarias, en favor del grupo de amigos, medios de comunicación y modas. Habrá, pues, que esforzarse en saber hacer llegar al adolescente, de la forma más atractiva posible, los buenos hábitos alimentarios imprescindibles para sus adecuados crecimiento y desarrollo y para su mejor estado de salud, tanto actual como futuro. El adolescente necesita una cultura dietética basada en los alimentos que debe comer (como la “dieta mediterránea”), más que en los que debe evitar; es muy importante, en este contexto educativo, que comprenda lo eficaz y saludable que va a ser siempre, a través de una dieta equilibrada, conseguir el control de su peso. El objetivo final es dar la oportunidad de desarrollar buenas prácticas dietéticas, que persistan hasta la vida adulta, poniendo de manifiesto la influencia de la calidad de su nutrición sobre la salud en edades posteriores y prevención de cuadros patológicos como obesidad, hipertensión, cardiopatía isquémica, osteoporosis o tumores de intestino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Bueno M et al. Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 207-16.
- Hernández M. Alimentación Infantil. 2ª ed. Ediciones Díaz de Santos, 1993. p. 69-94.
- Lifshitz F. Children on adult diets: Is it harmful? Is it healthful? *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 84S-90S.
- Muñoz Calvo MT et al. Pediatría Extrahospitalaria. Aspectos básicos en atención primaria. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 76-81.
- OMS. Consultation on iron deficiency: indicators and strategies for iron deficiency control programmes. Ginebra, 1999.
- Pozo Machuca J et al. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Murcia: Libros y Revistas BJ, 2001. p. 97-103.
- Salas J et al. Nutrición y Dietética Clínica. Masson, 2000. p. 90-8.
- Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Doyma, 2001. p. 437-54.

13.8 Trastornos de la conducta en la adolescencia

D. Cruz-Martínez

Los trastornos de la conducta (TC) en el adolescente son un tema de estudio habitual a esta edad. En la actualidad adquieren gran relevancia por el aumento cuantitativo y de su gravedad. Son el principal motivo

de consulta de urgencias psiquiátricas en esta edad y motivan en ocasiones cierta alarma social. Los TC son conductas muy diversas que tienen en común su relación con el desarrollo de su conducta psicosocial (véase cap. 13.5) y la socialización. Afectan a la relación del joven con su entorno, creando conflictos, poniéndolo a prueba, y dando lugar a reacciones que traspasan el ámbito familiar y que pueden llegar, en el caso extremo, al sistema judicial. Estos trastornos no constituyen una unidad psicopatológica en sí, y se pueden encontrar en estructuras de personalidad muy diferentes y dentro de un *continuum* que abarca desde la normalidad hasta las organizaciones patológicas más extremas. Por ello es fundamental tener presentes los aspectos familiares, ambientales y evolutivos en su relación diagnóstica y en la terapéutica. Los TC en el adolescente plantean a menudo el reto del trabajo interdisciplinar tanto con departamentos sanitarios diversos (psicólogos, paidopsiquiatras, pediatras), como con las instituciones escolares, sociales y judiciales.

Como definición previa, el *TC del adolescente* consiste en un *patrón anormal y mantenido del comportamiento*, apartado de las normas sociales propias de la adolescencia y que afecta al mismo tiempo a los derechos básicos de su entorno.

MANIFESTACIONES

Su relación con la sociabilidad es lo que hace agrupar, de forma un tanto arbitraria, a los TC en un mismo conjunto. Las manifestaciones son muy variadas:

Conductas agresivas. Pueden ser auto y heteroagresivas, hacia objetos y hacia personas. También se ha de contemplar, en el otro extremo, la inhibición de las conductas agresivas normales que puede llevar a una situación victimaria o dependiente. Puede incluir amenazas, insultos, rabietas, desobediencia, provocaciones y desafíos.

Conductas de riesgo. Afectan a la salud o integridad de la persona, sin que el adolescente sea necesariamente consciente de ello, ya que muchas veces tiene lugar en un contexto grupal.

Tentativas autolíticas. Requieren un capítulo aparte y destacado. Pueden abarcar desde el gesto impulsivo y de llamada de atención a la gravedad más extrema. En cualquier caso, deben ser siempre objeto de valoración y seguimiento.

Otras manifestaciones. Se trata de mentiras utilitarias, rechazo escolar voluntario, conductas sexuales desviadas, abuso de tóxicos, que también requerirán una consideración aparte que recoja el cambio de patrón producido en el campo de las toxicomanías juveniles en los últimos años (véase cap. 13.4).

ASPECTOS EVOLUTIVOS

Todo trastorno psicopatológico en esta edad guarda relación con las crisis evolutivas propias de la adolescencia, aún más si cabe en el caso de los TC, ya que la adolescencia privilegia la actuación como medio de expresión de los conflictos. La adolescencia, como es sabido, es un período crucial en el desarrollo de la personalidad. Se caracteriza por ser una encrucijada entre los aspectos infantiles y dependientes, y los adultos y progresivos. Se produce un conjunto de fenómenos psicológicos ligados a las transformaciones físicas, fisiológicas, intelectuales y relacionales. La pubertad es una condición necesaria, pero no suficiente, para que se entre en una crisis marcada por aspectos psicosociales ya que, en su búsqueda de una identidad propia, el adolescente se aleja de los modelos familiares que hasta entonces le ofrecían una seguridad y estabilidad. A la vez hay una continuidad con la infancia, pues va a ponerse en juego todo lo que ha ido formando la personalidad desde la primera infancia, incluyendo aspectos psicopatológicos que hasta entonces habían permanecido silenciosos. La crisis introduce, en cierta medida, una ruptura o discontinuidad, cuyo tránsito puede tener tanto un valor organizador de la personalidad como un potencial destructivo cuando conlleva estructuraciones patológicas más o menos definidas. Entre los factores que favorecen el actuar como modo de expresión de los conflictos pueden distinguirse los ambientales y los internos.

Factores ambientales. Comprenden: a) las funciones de imitación y refuerzo recíproco que se dan dentro del grupo de iguales; b) la reacción a presiones externas demasiado rígidas por parte de los adultos, o bien lo opuesto, una ausencia de normas y límites; c) los cambios propios de la etapa incitan a la acción, al poner en juego la autonomía y nuevas capacidades sin tener todavía el suficiente dominio de sí.

Factores internos. Destacan: a) todas las transformaciones que vive pueden generarle angustia al ser un proceso que sucede fuera de su control. Esta angustia puede descargarse con actuaciones, si bien permanecen accesibles las otras vías de expresión de los conflictos, la somatiza-

ción y la expresión mental interiorizada; b) el actuar puede ser reactivo al miedo a la pasividad, vivida por el adolescente en este caso como sumisión y dependencia de las figuras parentales.

FACTORES AMBIENTALES

En los aspectos evolutivos ya ha quedado señalada su relevancia. En la medida en que la adolescencia es una reedición del proceso de separación e individualización de la primera infancia, el entorno juega un papel crucial como facilitador o entorpecedor de dicho proceso. En los TC éste adopta el modelo del oposicionismo, en su doble vertiente de precaria afirmación de sí mismo a la vez que mantiene un apego, aunque sea de signo negativo, sobre las figuras de las que se siente dependiente. Su entorno es agredido en tanto en cuanto el adolescente reivindica alguna respuesta o compensación a lo que percibe como agravios o injusticias. Los fallos en el funcionamiento mental, por la dificultad para tolerar frustraciones o para elaborar psíquicamente las tensiones, impiden otras formas de elaboración de estos conflictos subjetivos. Por eso adquieren especial relevancia los denominados "lugares de vida", centros laborales, docentes, ocupacionales, lúdicos o cívicos que le ayuden a conseguir unas relaciones sociales y unos logros personales para los que no se siente capacitado por sí solo.

Dinámica familiar. Favorece la presencia de TC en el adolescente la presencia de pautas educativas o bien excesivamente rígidas o bien inexistentes, la falta de límites coherentes, los mensajes contradictorios, la identificación con modelos agresivos o impulsivos, las distorsiones de la comunicación o la inversión de los roles de autoridad, entre otras características.

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS

Los TC del adolescente pueden encontrarse dentro de diferentes contextos psicopatológicos:

Crisis de la adolescencia. Comprenden diversas manifestaciones a través de una rápida oposición al medio, con sus originalidades y rarezas, con la búsqueda de una identidad propia que pasa por la inclusión en grupos de pertenencia donde encuentra modelos identificatorios. Estas manifestaciones pueden dar lugar, tanto a conductas de rebeldía y exteriorización de conflictos, como a conductas regresivas de dependencia. En estos casos cabe intervenir más allá del asesoramiento si la evolución del sujeto corre el riesgo de detenerse debido a entrar en una espiral de fracasos repetidos, a comportamientos de riesgo, a un atascamiento de su vida intelectual y afectiva o si la familia muestra una intolerancia tal a las expresiones de la crisis adolescente que corre el riesgo de bloquearla.

Depresión del adolescente. Es una posibilidad a tener presente cuando viene enmascarada por los TC y se expresa a través de la hiperactividad, la irritabilidad y la búsqueda constante de estimulaciones. A diferencia de los cuadros depresivos francos, con sus sentimientos de tristeza e idea de inferioridad, en estas depresiones enmascaradas la evolución se complica al no reconocerse el cuadro como depresivo ni por el adolescente ni por los familiares (véase cap. 22.5).

Trastornos de personalidad. Es una patología importante a tener en cuenta cuando se trata de conductas graves como tentativas autolíticas, conductas violentas, abuso de tóxicos, actos delictivos o ruptura con todo su medio. También puede tratarse de la exacerbación de TC que ya estaban presentes en la infancia. A menudo se comprueban personalidades en las que la exteriorización de los conflictos a través de la conducta se hace de forma radical y sistemática a fin de evitar todo reconocimiento de su propia realidad psíquica interna, lo que supondría enfrentar sentimientos de tristeza, culpa o angustia que le resultan intolerables. No se quejan de un sufrimiento propio, sino que atribuyen siempre a los demás la causa de su malestar. La falta de tolerancia a la frustración y los fallos del funcionamiento mental que les impiden elaborar los conflictos llevan

al comportamiento impulsivo como única vía para la descarga de la tensión. Estos trastornos se remontan a dificultades en la estructuración del aparato psíquico ya en las primeras etapas de la vida, pudiendo eclosionar en esta edad si no se han apreciado las manifestaciones sintomáticas con anterioridad.

Cuadros psicopatológicos. También es posible encontrar que los TC corresponden al inicio de cuadros psicopatológicos propios ya de la edad adulta. Aquí se abre un abanico diagnóstico que puede ir, por ejemplo, desde un trastorno obsesivo compulsivo hasta un trastorno psicótico.

Afecciones neurológicas. Obviamente, es obligado descartar una patología orgánica cuando haya indicios que la puedan hacer sospechar. Las posibilidades son muy variadas, desde un síndrome del cromosoma X-frágil no detectado, parálisis cerebral infantil parcial sintomática y metabopatías, hasta crisis epilépticas, patología del tiroides o tumores intracraneales.

En el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta, además, la repercusión en la conducta del adolescente de la llamada patología psicósomática y trastornos somatomorfos, en cuanto los procesos patológicos somáticos pueden llegar a perturbar el comportamiento, tanto por su intensidad, la manera de reaccionar a la enfermedad crónica, como por la repercusión de la terapéutica. Baste recordar los casos de conducta anómala relacionados con el asma bronquial del adolescente, las cefaleas rebeldes sean por migraña o de otro tipo, la variable respuesta psicológica o sensorial, el controvertido síndrome de fatiga crónica, las enfermedades reumáticas (incluida la fibromialgia), el dolor torácico, el colon irritable, la colitis ulcerosa o la obesidad. Asimismo, en la esfera psiquiátrica se establecerán los límites o concomitancias con trastornos bien definidos, como el síndrome de déficit de atención con hiperactividad (véase cap. 22.10), el trastorno negativista desafiante (véase cap. 22.2), el síndrome del adolescente sometido a maltrato, acoso escolar (*bullying*), abuso y el trastorno disocial.

TERAPÉUTICA

Los TC pueden ser difíciles de abordar debido a la falta de conciencia de morbilidad de estos adolescentes y al estado de tensión de su ambiente. Al igual que todo contacto con adolescentes, debe poder contar con un espacio para hablar él a solas sin la presencia de los padres.

Aunque no lo exprese, es preciso tener presente su recelo a que se emita un diagnóstico que le confirme sus temores de anormalidad propios de esta etapa vital. Otros riesgos a evitar son: banalizar las manifestaciones (antes de tranquilizarlos es preciso realizar una valoración profunda) o el crear alarma (cuando se toman medidas se ha de procurar que sean de una forma negociada y evitar coacción). La derivación al especialista de salud mental (psicólogo clínico o psiquiatra de niños y adolescentes) debe realizarse cuando se aprecie gravedad o ante una petición de ello por parte del interesado o la familia. En este caso, el pediatra puede quedar como referente de un caso que puede requerir la intervención de diversos especialistas de diferentes ámbitos (escolar, laboral, social, judicial, sanitario).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment of children and adolescent with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (5,7): 24-51.
- Braconnier A. Depresiones en la adolescencia. Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Psiquiatría. Paris: Editions Scientifique et Médicales Elsevier, 2001.
- Brown RT. Risk factors for substance abuse in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 247-55.
- Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM. Medicina de la adolescencia. Atención integral. Madrid: Ergon, 2004.
- Fisher M, Golden NH, Jacobson M. Adolescent Medicine. Filadelfia: Hanley-Belfus, 2003.
- Hidalgo Vicario MI, Redondo Romero AM. Consumo de drogas en la adolescencia. *Pediatría Integral* 2005; IX (2): 137-55.
- Jeammet P. Dinámica de la adolescencia. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Psiquiatría. Paris: Editions Scientifiques et Médicales. Elsevier, 2001.
- Jeammet P. La violencia en la adolescencia: una respuesta ante la amenaza de la identidad. Cuadernos de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y del Adolescente. 2002. p. 33-34, 59-91.
- Kernberg P, Weines A, Bardurstein K. Trastornos de personalidad en niños y adolescentes. México: Manual Moderno, 2002.
- Kramer T, Garralda ME. Psychiatric disorders in adolescent in primary care. *British J Psychiatr* 1998; 173: 508-13.
- Neinstein LS. Adolescent. Health care, a practical guide. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2002.
- OMS. Health and health behavior among young people. Ginebra, 2000.

13.9 Niño de baja talla

J. Pozo-Román, J. Argente-Oliver

Distintos tipos de hipocrecimiento se revisan con detalle en los capítulos de la sección de Endocrinología y en las displasias esqueléticas. Sin embargo, parece de utilidad práctica su consideración en conjunto.

El crecimiento humano es un proceso físico que se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. El potencial de crecimiento y el ritmo madurativo de un determinado niño están determinados genéticamente; sin embargo, el resultado final depende de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales (véase cap. 13.1). Una buena nutrición, un adecuado entorno psicosocial y el normal funcionamiento del medio interno, de las estructuras físicas que llevan a cabo el crecimiento y de los mecanismos biológicos que lo regulan, son condiciones imprescindibles para que el potencial de crecimiento se exprese de manera adecuada. La relación entre todos estos factores es muy estrecha y la alteración de cualquiera de ellos

puede condicionar un hipocrecimiento (véanse caps. 13.1 y 13.2). La mayoría de los factores implicados en la regulación del crecimiento actúan simultáneamente durante todo el proceso; no obstante, algunos parecen asumir un papel predominante en determinadas fases o períodos. Siguiendo el llamado modelo "ICP" (*infancy, childhood, puberty*), propuesto por Kalberg, la curva de crecimiento estaría formada por la suma y solapamiento de tres componentes: fetal-primer infancia, prepuberal o segunda infancia y puberal (véase cap. 13.1).

CONCEPTO DE TALLA BAJA O HIPOCRECIMIENTO

La talla es un parámetro que, en condiciones normales varía, dependiendo, como factores principales, de la edad, del sexo y de la etnia de la población analizada; sin embargo, cuando se valora la talla de un niño determinado, deben considerarse también los factores nutricionales, sociales y culturales en los que se desenvuelve. La talla se comporta, a lo largo de todo el proceso de crecimiento, como una variable continua, cuyos valores se distribuyen de forma simétrica en torno a una media; es decir, muestra una distribución "normal" y, como tal, posee todas las propiedades inherentes a este tipo de distribución y puede representarse como una campana de Gauss. Dada la distribución de los valores en torno a una media, no es posible establecer una separación nítida entre lo que es una

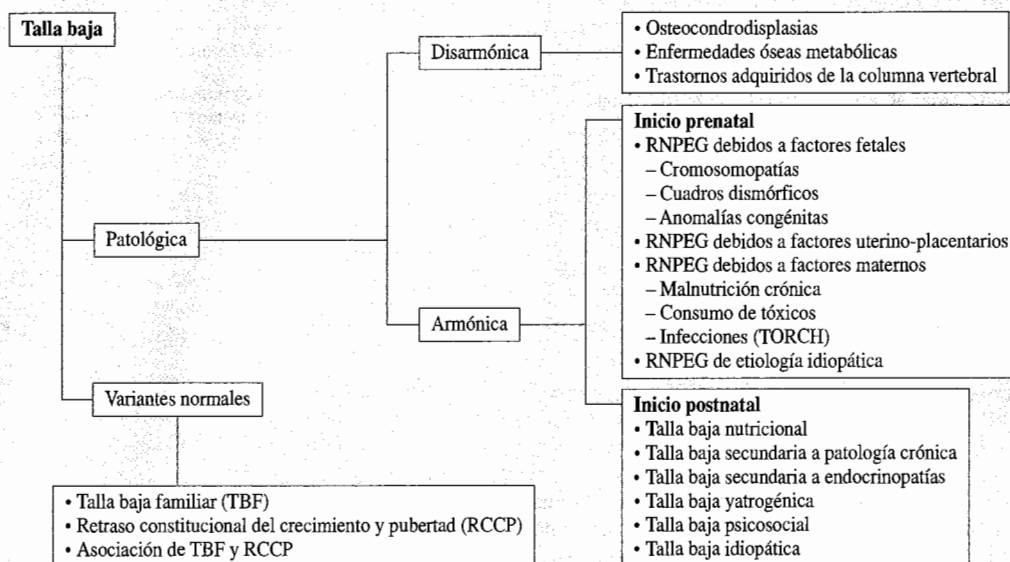


Figura 13.9.1. Clasificación de la talla baja. RNPEG: recién nacido pequeño para su edad gestacional.

talla normal y lo que es una talla baja. El concepto médico de talla baja sigue un criterio estadístico y se aceptan como “normales” las tallas situadas entre ± 2 DE respecto a la media para la edad, sexo y grupo étnico del sujeto. Por lo tanto, se considera que una talla es baja cuando se sitúa por debajo de -2 DE ($\approx$ percentil 3, que correspondería a $-1,88$ DE), reservándose el término de *talla baja extrema* o “enanismo” cuando la talla se encuentra por debajo de -3 DE. Este concepto no implica que una talla inferior a -2 DE sea siempre patológica y, de hecho, la mayor parte de ellas se consideran “variantes de la normalidad”; no obstante, cuanto más alejada esté una talla de la media, mayor será la probabilidad de una causa patológica.

La talla es un parámetro antropométrico estático y el crecimiento, un proceso dinámico; por ello, la observación en un momento dado de una talla dentro de los límites considerados como normales no excluye la posibilidad de que el crecimiento sea anómalo. Una patología que afecte al crecimiento de un niño con una talla normal puede tardar años en conducirlo a una talla inferior a -2 DE. En consecuencia, cuando se analiza la normalidad o anormalidad del crecimiento de un niño, es necesario considerar, además, el ritmo al que está creciendo en ese momento; es decir, su velocidad de crecimiento (VC) o, lo que es lo mismo, el incremento de talla que experimenta por año. Ésta, al igual que la talla, va a depender, en condiciones normales, de la edad, del sexo y de la etnia del niño, pero también de otros factores generales (variaciones cíclicas y estacionales en el ritmo normal de crecimiento) e individuales (ritmo de maduración y componente genético de talla) que van a dificultar su interpretación. Tanto es así, que no se utiliza, habitualmente, el criterio general de normalidad (media ± 2 DE), sino que suele considerarse como posiblemente patológica una VC inferior a -1 DE ($\approx$ percentil 25), especialmente cuando se mantiene durante más de 2-3 años. Este criterio obedece al hecho de que, aunque una VC entre -1 y -2 DE pueda ser normal en un determinado momento, si se mantiene a lo largo de todo el período de crecimiento determinaría una talla baja.

En los últimos años, una excesiva valoración social de la talla y las polémicas repercusiones que el hipocrecimiento puede tener en el desarrollo psicológico del niño y en su adaptación psicosocial ha hecho que se multipliquen las consultas por talla baja y que muchos niños con tallas normales, pero por debajo de la media, sean remitidos para estudio, pese a que la incidencia de patología en este grupo sea extremadamente baja.

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LA TALLA BAJA

Los factores implicados en el proceso de crecimiento son múltiples y, por consiguiente, las causas que pueden determinar su alteración también lo son. Dentro de los hipocrecimientos, cabe diferenciar dos gran-

des grupos: *variantes normales de talla baja* y *tallas bajas secundarias a una causa patológica* (Fig. 13.9.1).

Las *variantes normales de talla baja* resultarían de la variabilidad normal en el proceso de crecimiento y maduración y suponen alrededor del 80% de los hipocrecimientos en la infancia. Se trataría de niños sanos en los que la talla baja es la expresión de un potencial de crecimiento familiar menor que el de la media de la población (talla baja familiar) o de un patrón de maduración más tardío (retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad). El 20% restante de hipocrecimientos resultaría de trastornos patológicos, identificables o no, que alterarían la capacidad de crecimiento intrínseca de los tejidos (osteocondrodisplasias, retrasos de crecimiento intrauterino, cromosomopatías y síndromes dismórficos), sus mecanismos reguladores (hipocrecimientos de causa endocrinológica) o el ambiente interno (patología crónica en diferentes órganos y sistemas) y emocional del niño (hipocrecimiento psicosocial). Dentro de las *tallas bajas de causa patológica*, es importante considerar si se trata de un *hipocrecimiento de inicio pre o postnatal*. Esta distinción obedece a que, en estas dos épocas de la vida, tanto los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso de crecimiento, como las causas que motivan su alteración, son diferentes. Los hipocrecimientos de inicio prenatal suelen ser el resultado de una agresión al ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio postnatal suelen responder, en general, a una agresión iniciada fuera del período de vida intrauterina.

Otro aspecto a considerar en los hipocrecimientos patológicos es, si es un *hipocrecimiento armónico o disarmónico*. La alteración en las proporciones corporales puede manifestarse en múltiples áreas corporales, si bien se refleja, principalmente, en la desproporción entre el crecimiento del tronco y el de las extremidades, lo que en la clínica práctica se evalúa mediante la determinación del cociente entre el segmento superior e inferior del cuerpo y mediante la relación entre la talla y la braza. Una *talla baja disarmónica* es siempre patológica y suele indicar la existencia de una afectación aislada del sistema esquelético, que suele ser congénita, como es el caso de las osteocondrodisplasias, pero que también puede ser adquirida, como es el caso, por ejemplo, de los pacientes que, como consecuencia de recibir radioterapia espinal, experimentan una reducción en el crecimiento del raquis, pero no de las extremidades. Por el contrario, un *hipocrecimiento armónico* puede ser normal o patológico; en este último caso, suele ser la manifestación de una alteración más generalizada, como una deficiencia hormonal o enfermedad crónica.

Variantes normales de talla baja

Son las causas más frecuentes de hipocrecimiento en la infancia (alrededor del 80%). Dentro de ellas, se incluirían: la talla baja familiar (TBF), el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP) y la

Cuadro 13.9.1. Variantes normales de talla baja

Características clínicas	TBF	RCCP	TBF + RCCP
PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
Historia familiar	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja Maduración tardía
Inicio del hipocrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
Ritmo de crecimiento lento	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años Peripuberal	Entre 1-4 años Peripuberal
Inicio de la pubertad	Normal	Tardío	Tardío
Talla final	Baja	Normal	Baja

TBF: talla baja familiar; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; TBF + RCCP: asociación de TBF y RCCP; PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento.

asociación frecuente de ambos patrones de crecimiento. El término de TBF hace referencia a un grupo de niños con talla baja, por otro lado sanos, que maduran a un ritmo normal y cuyos familiares más próximos son de talla baja. Por su parte, los pacientes con RCCP serían sujetos normales que, como consecuencia de un ritmo de maduración más lento que la media de la población, presentan durante la infancia una talla baja e inician la pubertad tardíamente, alcanzando una talla adulta acorde con su contexto familiar (normal, baja o alta), aunque a una edad más tardía que la media de la población.

Clínica. Lo que caracteriza estas formas de talla baja es su patrón de crecimiento (Cuadro 13.9.1, Fig. 13.9.2). El *crecimiento prenatal* es normal, tanto en la TBF como en el RCCP. A partir de los 6-12 meses, cuando el genotipo se hace el principal determinante del crecimiento, la VC disminuye hasta alcanzar, alrededor de los 3 ó 4 años, un carril de crecimiento que, en el caso de la TBF, es acorde con la talla parental y, en el caso del RCCP inferior a ella, habitualmente por debajo o próximo al percentil 3. Otro aspecto clínico que diferencia ambas entidades es que la *maduración ósea* avanza de manera normal en la TBF y se retrasa en el RCCP, de forma que el carril de crecimiento para la edad ósea (EO) se mantiene, en ambos casos, acorde para la talla parental. A partir de los 3 ó 4 años y durante el resto del período de crecimiento prepuberal, ambos grupos de pacientes mantienen el carril de crecimiento alcanzado y una VC normal aunque, habitualmente, por debajo del percentil 50. La EO se mantiene normal en la TBF, mientras que, en el RCCP, permanece retrasada alrededor de uno o dos años respecto a la edad cronológica (EC). A partir de los 11 años en las niñas y de los 12 años en los niños, los RCCP experimentan una marcada deceleración de la VC que los aleja de los límites inferiores de la normalidad y del carril de crecimiento que habían mantenido hasta entonces. Esta caída en la VC representa, únicamente, una acentuación del fenómeno normal de reducción progresiva del ritmo de crecimiento que tiene lugar a lo largo de la infancia y que determina que, en condiciones normales, la menor VC de todo el período de crecimiento se produzca justo antes del estirón puberal, lo que se conoce habitualmente como “depresión prepuberal de la VC”.

La *pubertad* en los niños con TBF se inicia a una EC normal (alrededor de los 11 años en las niñas y de los 12 años en los niños) y la magnitud del estirón puberal es normal; no obstante, como consecuencia de la reducción del crecimiento prepuberal, la talla final es baja, aunque acorde con su talla familiar. Por el contrario, en los RCCP, el inicio de la pubertad se retrasa en la medida en que lo esté la EO y la ganancia puberal de talla es algo menor, compensando así el mayor número de años de crecimiento y alcanzando una talla normal, baja o alta, pero, en la mayoría de los casos, acorde con su contexto familiar.

Etiopatogenia. Las variantes normales de talla baja serían situaciones más o menos extremas dentro de la variabilidad normal del proceso de crecimiento y maduración. Ambos procesos están determinados genéticamente a través de múltiples genes que se localizan tanto en los gonosomas como en los autosomas y cuya expresión puede ser modulada por diferentes factores ambientales, lo que se conoce como un patrón de heren-

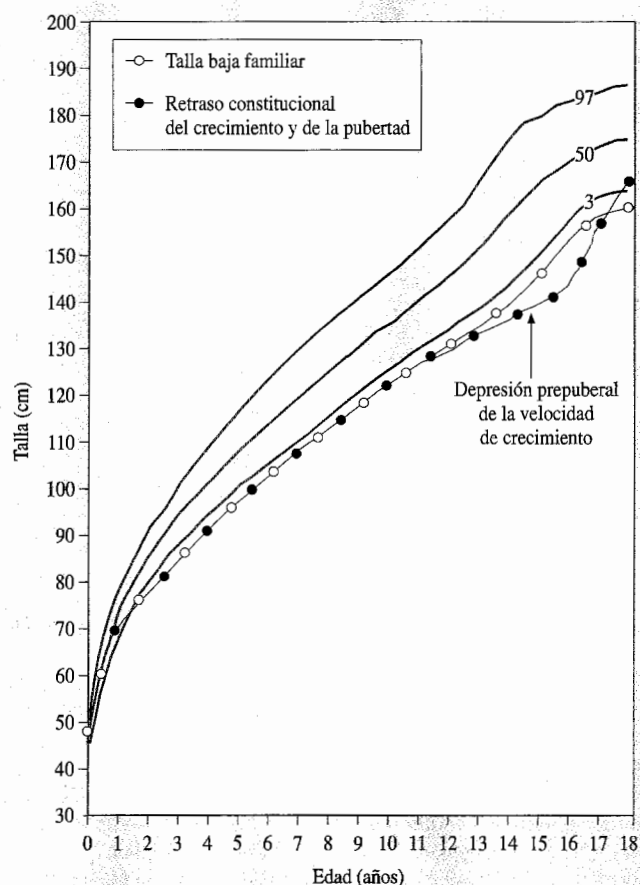


Figura 13.9.2. Patrón de crecimiento característico de las variantes normales de talla baja (véase texto).

cia poligénica y multifactorial. De hecho, la talla es uno de los rasgos hereditarios más claros de la especie humana y la talla media de los padres (TMP), el mejor indicador de la futura talla de un RN. La longitud en el momento del nacimiento se correlaciona mejor con la talla materna; pero, a partir de los 2 años, la correlación de la talla de un niño con la talla de los padres se hace evidente y, al finalizar el crecimiento, el coeficiente de correlación con ésta es del 0,7 (véase cap. 13.1). El ritmo de maduración biológico o, lo que es lo mismo, el tiempo requerido para alcanzar la talla adulta, es también un rasgo genético y varía ampliamente de unos niños a otros. Una clara manifestación de esta variabilidad es el momento en que se inicia la pubertad (véase cap. 13.12). En un 60-90% de los casos de aceleración o retraso madurativo, se encuentran antecedentes familiares concordantes en uno o en ambos progenitores. La EO refleja mejor el ritmo de maduración biológica que la propia edad cronológica (EC); así, por ejemplo, mientras la EC de la primera menstruación en las niñas (menarquía) oscila, en condiciones normales, entre 10 y 16 años, la EO en todas ellas se sitúa, habitualmente, muy cercana a los 13 años.

Durante un tiempo, se creyó que una mayor o menor cantidad de hormona de crecimiento (GH) secretada podría ser la responsable de las diferencias en el ritmo de crecimiento entre diferentes sujetos y, en consecuencia, de las diferencias en la talla; sin embargo, estudios posteriores descartaron, al menos de manera global, esta hipótesis. En cualquier caso, la supuesta “normalidad” de estos hipocrecimientos está siendo cada vez más cuestionada; ya que, por un lado, un pequeño porcentaje de ellos, alrededor del 15%, no alcanzan una talla final acorde con su talla parental y, por otro, se van identificando pequeños subgrupos de pacientes cuyo hipocrecimiento respondería a diferentes alteraciones: nutricionales, hormonales, óseas o genéticas (Cuadro 13.9.2). En el momento actual, se considera que las “variantes normales de talla baja” serían un grupo *clínica y etiopatogénicamente heterogéneo*, en el que, además de niños normales con talla baja, existirían pequeños subgrupos de pacientes con patologías, posiblemente muy diversas, no diagnosticadas o desconocidas

Cuadro 13.9.2. Hipocrecimientos patológicos de causa conocida que son frecuentemente diagnosticados de “variante normal de talla baja” o de “talla baja idiopática”

Hipocrecimientos nutricionales

- Deficiencia calórico-proteica
- Deficiencia aislada de micronutrientes (Zn...)

Hipocrecimientos por privación afectiva

Hipocrecimientos por alteraciones en el eje GH-IGF-I

- Deficiencias “no clásicas” o menores de la secreción de GH
 - Deficiencia transitoria
 - Deficiencia parcial
 - Disfunción neurosecretora
- GH biológicamente inactiva
- Insensibilidad parcial a la GH
- Alteraciones en el gen de IGF-I
- Insensibilidad parcial al IGF-I

Hipocrecimientos por osteocondrodisplasias de escasa expresividad clínica

Hipocrecimientos por alteraciones génicas (SHOX...)

GH: hormona del crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina número 1.

todavía. Un grupo de expertos ha sugerido que sería quizás más adecuado utilizar el término de “talla baja idiopática” para referirse a las variantes normales y, en general, a todas aquellas situaciones de talla baja de etiología desconocida. Ha propuesto como criterios de inclusión en esta categoría: 1) talla inferior a -2 DE; 2) tamaño al nacimiento normal para la edad gestacional; 3) proporciones corporales normales; y 4) falta de evidencia que sugiera enfermedad crónica orgánica, alteración nutricional, privación afectiva o endocrinopatía.

Hipocrecimientos de inicio prenatal

Engloba un amplio y heterogéneo grupo de niños cuyo nexo de unión es que fracasan en su crecimiento prenatal (véase cap. 2.6). El peso (PRN) y la longitud de un RN (LRN) deben ser valorados en función de su edad gestacional (EG) y, aunque no existe un consenso internacional que establezca cuándo un RN es pequeño para su EG (RNPEG), la mayoría de los autores consideran que un RN tiene un PRN y una LRN normales cuando estos parámetros se sitúan entre ± 2 DE para su EG, sexo y etnia; por consiguiente, se considera a un RN como PEG cuando su PRN y/o su LRN se encuentran, al menos, 2 DE por debajo de la media para la EG (≤ -2 DE). Con frecuencia, se confunden y utilizan indistintamente dos conceptos relacionados, pero distintos, como son: RNPEG y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). PEG es un término de estadística descriptiva que relaciona la talla o el peso al nacer con la edad gestacional y no implica, necesariamente, una patología subyacente del crecimiento intrauterino; por el contrario, el concepto de RCIU implica la presencia de un proceso “patológico” que ocurre intraútero y que restringe el potencial de crecimiento fetal. *El fracaso en el crecimiento prenatal puede estar en relación con factores fetales, maternos o uterino-placentarios* (véase cap. 2.6).

RNPEG debidos factores fetales. La mayoría de las anomalías cromosómicas (trisomías, aneuploidías y deleciones), con la excepción de los síndromes asociados a un exceso de cromosomas sexuales (XXX, XYY, XXY), condicionan un déficit más o menos marcado del crecimiento, en la mayoría de los casos de inicio prenatal. Un porcentaje elevado de los RN con anomalías cromosómicas son PEG y alrededor del 5% de los RNPEG lo son por anomalías en el cariotipo. En general, las cromosomopatías se asocian con anomalías somáticas, que pueden ser, en ocasiones, muy sutiles, y con un grado variable de retraso mental. La causa del hipocrecimiento en este tipo de trastornos es, en la mayoría de los casos, poco clara y el sistema GH-IGF-I, no suele verse afectado. Se postula que el defecto cromosómico alteraría el crecimiento tisular normal o afectaría la respuesta de los tejidos a los diferentes factores de crecimiento.

Especial mención, por su frecuencia, merecen el *síndrome de Down* (trisomía 21) y el *síndrome de Turner* (45, XO y sus variantes), que se exponen en los capítulos 3.7 y 3.8. La etiopatogenia de la talla baja en el

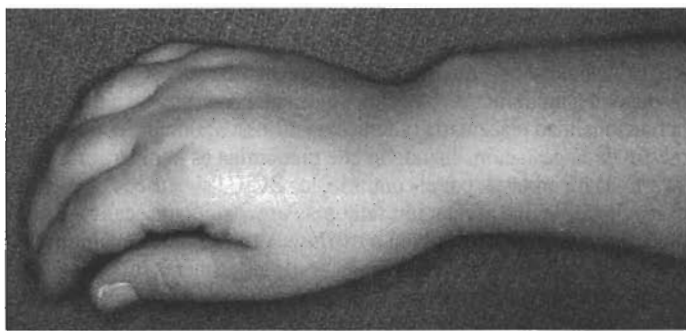


Figura 13.9.3. Deformidad de Madelung en paciente con discondrosteosis o enfermedad de Leri-Weill (mutación en gen SHOX).

síndrome de Turner no está plenamente aclarada, aunque en su génesis, así como en algunos de sus rasgos somáticos, se ha implicado la haploinsuficiencia para un gen recientemente identificado, el SHOX (*short stature homeobox-containing gen*). Este gen, localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X y que, por ello, escapa a la inactivación que sufren muchos de los genes del cromosoma X, es expresado en gran cantidad en el tejido óseo. Mutaciones del gen SHOX parecen ser también responsables de algunos cuadros clínicos de hipocrecimiento idiopático, de la discondrosteosis de Leri-Weill (ostecondrodisplasia que asocia un hipocrecimiento mesomélico y una deformidad característica en el antebrazo –deformidad de Madelung–, Figura 13.9.3) y cuando existe una pérdida de la función de los dos alelos del SHOX, la displasia mesomélica de Langer.

Multitud de *cuadros sindrómicos* (Russell-Silver, Seckel, Noonan, Rubinstein-Taybi), la mayoría de etiología no plenamente aclarada, pero de probable origen genético, presentan, como una de sus principales manifestaciones clínicas, talla baja de inicio habitualmente prenatal. Junto con sus bases genéticas, son revisados en el capítulo 3.10 y descritos con más detalle en OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), una base de datos gratuita en la web (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).

Los RCIU debidos a *defectos genéticos de los mecanismos hormonales reguladores del crecimiento fetal*, en concreto insulina e IGFs (factores de crecimiento semejantes a la insulina), son excepcionales. El número de RCIU debidos a ausencia de insulina (agenesia pancreática) o resistencia congénita a su acción (leprechaunismo) es muy reducido. En el caso de los IGFs, sólo muy recientemente se ha descrito a un paciente con RCIU debido a una delección en homocigosis en el gen de IGF-I (12q22-q24.1), así como algunos pacientes con RCIU por alteraciones en heterocigosis (mutaciones o deleciones) en el gen del receptor de IGF-I (IGFIR; 15q25-q26).

RNPEG por factores uterinos y placentarios. Existe una clara asociación entre el retraso del crecimiento fetal y la disfunción placentaria o las anomalías uterinas y del cordón, ya que la disminución del tamaño de la placenta, la reducción del área de intercambio útil (placenta baja, desprendimiento placentario) o su perfusión insuficiente (arteria umbilical única, hemangioma placentario) pueden determinar una disminución del aporte de nutrientes y de oxígeno para el feto, condicionando así sus posibilidades de crecimiento.

RNPEG por factores maternos. Dentro de los factores maternos, la desnutrición materna crónica es la causa más frecuente de RNPEG en los países subdesarrollados. En los países del llamado primer mundo, su contribución al nacimiento de RNPEG es difícil de establecer; ya que suele ir asociada a otros factores también vinculados con el nacimiento de RNPEG.

La mayoría de los RNPEG experimentarán un “crecimiento de recuperación”, parcial o total, durante el primero o segundo año de vida, tanto si son prematuros como a término, y alcanzarán una talla normal; no obstante, un 10-20% mantendrán la talla baja después de los 2 años y, en al menos un 50% de éstos, la talla final será baja. La importancia de este tipo de hipocrecimiento radica en que, aunque el porcentaje de RNPEG es tan sólo del 4-7%, el antecedente de PEG se encuentra en un 20% de los adultos con talla baja. El pronóstico de talla es mejor en los RCIU

denominados “asimétricos” (afectación aislada del PRN) que en los “simétricos” (reducción de PRN, LRN y perímetro cefálico). En general, los RCIU “asimétricos”, que son los más frecuentes (alrededor del 75%), responden a un déficit de oxígeno y nutrientes, por una disminución de la funcionalidad placentaria (alteración extrínseca) durante el último trimestre de la gestación, cuando lo que predomina es la hipertrofia celular y no la hiperplasia; por el contrario, los RCIU “simétricos” suelen ser el resultado de una afectación fetal más precoz, intrínseca (cromosomopatías o defectos genéticos) o extrínseca (infecciones, malnutrición materna severa y crónica), que limita desde las primeras fases de la gestación el número de divisiones y el crecimiento de las células y, como consecuencia, el potencial de crecimiento. En este tipo de RCIU, es menos frecuente que se produzca un adecuado crecimiento de recuperación y el pronóstico de crecimiento suele ser peor. En cualquier caso, condiciones similares, como el tabaquismo o la malnutrición, pueden producir RCIU simétricos o asimétricos, dependiendo, probablemente, del momento y gravedad de actuación de la noxa.

En los RNPEG que no normalizan su crecimiento en los primeros años de vida, es habitual que durante todo el período prepuberal muestren, además de la talla baja, una EO retrasada. En estos pacientes, el retraso de la maduración ósea no significa que la pubertad vaya a retrasarse y que el potencial de crecimiento se conserve; por el contrario, la pubertad suele iniciarse a una EC normal o incluso ligeramente adelantada, corrigiendo rápidamente el retraso en la EO y alcanzando una talla final baja, que en DE suele ser similar a la que mantuvieron durante el período prepuberal. Este fenómeno tiene gran importancia en la valoración de las expectativas de talla adulta de estos pacientes, ya que la aplicación en estos casos de las fórmulas habitualmente utilizadas para predecir la talla adulta carece de fiabilidad. Los mecanismos fisiopatológicos del fracaso del crecimiento de este pequeño porcentaje de RNPEG que no experimentan un adecuado crecimiento de recuperación son sólo parcialmente conocidos. Se ha descrito una mayor incidencia de deficiencia o de GH, así como fenómenos de resistencia parcial al IGF-I, a la GH y a la insulina de mecanismo no aclarado.

Displasias esqueléticas

Aunque en un pequeño porcentaje de pacientes, pueden existir otras causas (anomalías o deformidades esqueléticas aisladas primarias o secundarias, radioterapia aplicada en columna vertebral), el hallazgo en el examen clínico de un hábito corporal con desproporción entre los distintos segmentos corporales (hipocrecimiento desarmónico) debe hacer pensar en la existencia de una displasia esquelética, también llamada osteocondrodisplasia. Es un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades (véase cap. 24.3) debidas a anomalías intrínsecas del cartílago y/o de los huesos, caracterizadas por: 1) transmisión genética; 2) alteraciones en el tamaño o la forma de los huesos de las extremidades, columna o cráneo; y 3) anomalías radiológicas de los huesos. Conviene precisar la diferencia entre disostosis y displasias óseas. Las disostosis son malformaciones esqueléticas no evolutivas que se presentan aisladamente o en combinación y que se producen durante la blastogénesis, en las primeras 8 semanas de vida; a diferencia de ellas, las displasias óseas a menudo se ponen de manifiesto después de ese período; la afectación esquelética es más generalizada y tienden a evolucionar como consecuencia de la implicación de un gen que está activo a lo largo de la vida.

Para más datos, consultar el capítulo 24.3. Con finalidad diagnóstico-diferencial se adelantan algunos datos:

Acondroplasia. Es la osteocondrodisplasia más frecuente, con una incidencia estimada de 1:20.000 RN vivos. Aunque su herencia es AD, más del 90% de los casos representan mutaciones *de novo*. El diagnóstico molecular suele ser fácil de establecer ya que, en la inmensa mayoría de los casos, la mutación responsable se encuentra en el nucleótido 1138 del *FGFR3* (receptor tipo 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos). En los pacientes homocigotos para esta mutación, la enfermedad es muy intensa y suelen fallecer en la primera infancia por insuficiencia respiratoria secundaria a la estrechez del tórax. En los pacientes heterocigotos (Fig. 13.9.4), las manifestaciones clínicas son evidentes en el momento del nacimiento y se hacen más evidentes con la edad: enanismo rizomélico (talla baja por acortamiento predominante en la raíz de



Figura 13.9.4. Imagen lateral de un niño con acondroplasia.

los miembros), macrocefalia con frente prominente e hipoplasia mediofacial, *genu varum*, mano “en tridente” e hiperlordosis lumbar. Radiológicamente, se caracterizan, entre otras alteraciones, por: estrechamiento caudal de la distancia interpeduncular, alas ilíacas pequeñas y anomalías metafisarias de los huesos tubulares. Una complicación potencialmente grave es la compresión de la médula cervical por estrechamiento del agujero magno, del canal cervical o de ambos, que puede requerir descompresión neuroquirúrgica. La talla adulta suele situarse alrededor de 130 cm en los varones y 125 cm en las mujeres.

Hipocondroplasia. Ha sido descrita como una “forma leve” de acondroplasia; no obstante, aunque ambas enfermedades se heredan de forma AD, no se han descrito familias en las que coincidan ambas entidades. La mutación responsable (Asn540Lys) se encuentra también en el *FGFR3*. Desde el punto de vista clínico, no presentan el aspecto facial característico de la acondroplasia, el hipocrecimiento y la rizomelia son menos marcados y el incurvamiento de las piernas y el *genu varum* son frecuentes. Como en la acondroplasia, es característica la reducción progresiva de la distancia interpeduncular lumbar, de L1 a L5, y las anomalías en la pelvis. La talla adulta se sitúa alrededor de 132-150 cm, pero el hipocrecimiento puede no ser manifiesto hasta los dos años y confundirse, dados los antecedentes familiares, con una forma extrema de talla baja familiar.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas

El fracaso en el crecimiento y la talla baja consiguiente son hallazgos habituales en los niños que padecen enfermedades crónicas; de hecho, prácticamente, cualquiera de ellas puede producirlo si es lo suficientemente intensa y duradera (Cuadro 13.9.3). Los factores etiopatogénicos implicados en el fracaso del crecimiento son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad de la que se trate (Cuadro 13.9.4), pero suelen estar en relación con: alteraciones metabólicas propias de la enfermedad de base, efectos secundarios de la terapia específica, problemas de malnutrición, infecciones sobreañadidas y, posiblemente también, con los trastornos psicológicos que acompañan al padecimiento de una enfermedad crónica. Dentro de ellos, la malnutrición es uno de los factores más importantes y constantes. El porcentaje de hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas resulta difícil de establecer. En los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, la *malnutrición primaria*, asociada casi siempre a las infecciones y parasitaciones gastrointestinales recurrentes, es con mucho la causa más frecuente de hipocrecimiento.

Cuadro 13.9.3. Principales enfermedades sistémicas que pueden ocasionar hipocrecimiento

Malnutrición primaria o secundaria • Malnutrición energético-proteica • Déficit de micronutrientes (Zn, Ca, P, vit. D, etc.)
Enfermedad gastrointestinal • Enfermedad celíaca • Enfermedad inflamatoria intestinal • Lambliasis crónica • Intestino corto • Insuficiencia pancreática exocrina • Enteropatía autoinmune • Malabsorción de cualquier etiología • Insuficiencia hepática • Trasplante hepático
Enfermedad renal crónica • Insuficiencia renal crónica • Síndrome nefrótico • Tubulopatías congénitas o adquiridas • Trasplante renal • Pielonefritis
Infección crónica/inmunodeficiencia • Infección urinaria recurrente • Bronquiectasias • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) • Inmunodeficiencias congénitas
Enfermedad respiratoria crónica • Asma crónica severa • Fibrosis quística • Displasia bronco-pulmonar • Apnea obstructiva
Cardiopatía crónica • Cardiopatías congénitas • Insuficiencia cardíaca
Enfermedad hematológica • Anemia crónica severa • Hemocromatosis
Enfermedades neoplásicas • Leucosis • Linfomas • Tumores sólidos • Trasplante de médula ósea
Enfermedades o lesiones del SNC • Retraso mental
Enfermedades metabólicas crónicas • Diabetes mellitus • Errores innatos del metabolismo
Enfermedades inflamatorias crónicas • Artritis reumatoide • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis

En los países desarrollados, la mayoría de las series sitúan el porcentaje de hipocrecimientos secundarios a *patología crónica* en alrededor del 10-15%. Es probable, no obstante, que este porcentaje esté infravalorado como consecuencia de la dispersión de datos y de la importancia relativa que se da al problema del hipocrecimiento dentro del contexto general de la enfermedad, sobre todo si ésta pone en peligro la supervivencia. En cualquier caso, parece probable que se incremente en los próximos años si se considera la mayor supervivencia que se va consiguiendo en muchas de estas enfermedades.

Las *manifestaciones clínicas* específicas de la enfermedad de base serán las predominantes y el fracaso del crecimiento será sólo un síntoma más; no obstante, en determinadas patologías, como: el hipocrecimiento nutricional, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la acidosis tubular renal, el hipocrecimiento puede ser el único o el principal síntoma de la enfermedad subyacente. El *patrón de crecimiento* suele ser similar en todas ellas. La aparición de la enfermedad va a deter-

Cuadro 13.9.4. Factores fisiopatológicos implicados en el fracaso del crecimiento asociado a patología crónica no endocrinológica

• Malnutrición – Por aportes inadecuados: - Anorexia - Polidipsia - Dietas inadecuadas - Requerimientos aumentados * Fiebre * Aumento del trabajo cardio-respiratorio * Crecimiento – Por pérdidas aumentadas: - Actividad inflamatoria - Vómitos - Fístulas - Malabsorción-maldigestión - Exudación-sangrado - Hipostenuria - Glucosuria-proteinuria-aminoaciduria - Aumento del catabolismo proteico • Infecciones repetidas • Hipoxia tisular • Acidosis • Alteraciones hidroelectrolíticas • Acúmulo de sustancias tóxicas • Osteodistrofia renal • Inflamación crónica • Alteraciones hormonales – Eje GH/IGF-I * Disminución de IGF-I * Resistencia a la GH/IGF-I – Eje hipotálamo-hipófisis-gónada • Efectos secundarios del tratamiento – Corticoterapia – Inmunosupresión – Radioterapia • Psicológicos • Genéticos

GH: hormona del crecimiento; IGF-I: factor del crecimiento semejante a la insulina número 1.

minar, en la mayoría de los casos, un enlentecimiento del ritmo de crecimiento que, dependiendo de la enfermedad, de la virulencia con que ésta se manifieste y de factores genéticos individuales, será más o menos marcado, pudiendo, en ocasiones, provocar una práctica detención del proceso de crecimiento. El hipocrecimiento suele acompañarse de un retraso simultáneo de la maduración ósea y del desarrollo puberal. Este retraso madurativo puede, en muchos casos, permitir la recuperación del retraso de crecimiento. Cuando es posible curar la enfermedad o conseguir una mejoría significativa, se producirá una aceleración en la VC ("crecimiento de recuperación" o *catch-up growth*), que puede permitir recuperar, total o parcialmente, la talla perdida. La medida en que el hipocrecimiento puede ser compensado depende de diferentes factores: edad de inicio, gravedad y duración del fracaso en el crecimiento, etiología y patogénesis de la enfermedad y, también, de factores individuales propios de cada sujeto. En general, cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad que ocasiona la alteración del crecimiento, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente.

Malnutrición. La falta de alimentos (malnutrición primaria), asociada habitualmente a infecciones e infestaciones de repetición, es la causa más frecuente de malnutrición y de hipocrecimiento en el mundo (binomio infección-malnutrición). En los países desarrollados, fuera de determinadas bolsas de pobreza, la escasez de alimentos es una situación excepcional y los hipocrecimientos de causa nutricional suelen ser secundarios a: patologías crónicas que aumentan las pérdidas o las necesidades nutricionales, a dietas inadecuadas en su cantidad (ejercicio excesivo) o composición (vegetarianas estrictas, macrobióticas) o a trastornos más o menos graves de la conducta alimenticia (anorexia nerviosa). El

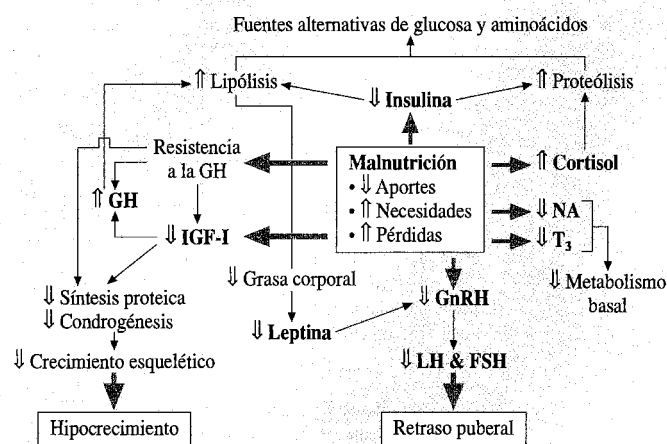


Figura 13.9.5. Respuesta endocrinológica a la malnutrición calórico-proteica. GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina número 1; GnRH: hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas; LH: hormona hipofisaria luteoestimulante; FSH: hormona hipofisaria foliculoestimulante; NA: noradrenalina; T₃: triiodotironina.

resultado final de todas estas situaciones es un aporte insuficiente de macronutrientes (malnutrición calórico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En la *malnutrición calórico-proteica* (véase cap. 11.9), una pérdida o inadecuada ganancia ponderal suele acompañar o preceder a la alteración del crecimiento en uno o dos años. El consumo de nutrientes se desvía al mantenimiento de los tejidos preexistentes en detrimento de la formación de nuevos tejidos; de ahí que la disminución del crecimiento, así como el retraso de la maduración ósea y sexual, representen, en síntesis, mecanismos de adaptación a la escasez de nutrientes. En este proceso adaptativo, el sistema hormonal en su conjunto y, especialmente, la insulina, las hormonas tiroideas, el cortisol y el eje de la GH, se encuentran profundamente implicados (Fig. 13.9.5). De especial importancia en lo que se refiere a la génesis del hipocrecimiento, son las alteraciones a diferentes niveles en el eje GH-IGFs, que se traducen por una resistencia o insensibilidad adquirida a las acciones anabolizantes y estimulantes del crecimiento de la GH, con niveles séricos normales o elevados de GH y disminuidos de IGF-I y de otras proteínas dependientes de GH. En lo referente a los *deficit aislados de micronutrientes*, además de las deficiencias de calcio y fósforo, algunos oligoelementos, como: yodo, hierro, cobre, cromo y cinc, son capaces de provocar cuadros de retraso del crecimiento. En los *deficit vitamínicos aislados*, la alteración del crecimiento no suele ser una manifestación clínica precoz, con excepción hecha de la vitamina D que, al igual que el calcio y el fósforo, está directamente implicada en la mineralización y crecimiento del hueso.

Los signos y síntomas de la malnutrición grave son fácilmente reconocibles, pero no lo son tanto en el caso de la malnutrición leve o cuando la deficiencia afecta a determinados micronutrientes específicos (cinc, hierro). En estos casos, puede llegarse a un equilibrio entre aportes y demandas, en el que el hipocrecimiento sea la manifestación clínica principal, manteniéndose una adecuada relación peso-talla y mínimas o nulas alteraciones en los marcadores séricos de malnutrición. Cuando la malnutrición es corregida, se produce, habitualmente, un crecimiento de recuperación, si bien algunos estudios sugieren que una malnutrición grave durante los dos o tres primeros años de vida podría reducir de forma no recuperable el potencial de crecimiento y la talla final.

Infecciones, parasitosis e inmunodeficiencias. En un contexto de pobreza, subalimentación e higiene deficiente, los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica con la malnutrición en la génesis del fracaso del crecimiento. La malnutrición parece ser el principal mecanismo fisiopatológico del hipocrecimiento en las infecciones recurrentes, ya que la alimentación suplementaria durante los períodos de infección parece evitar o disminuir sus repercusiones negativas sobre el crecimiento. Por otro lado, la mal-

nutrición es capaz de alterar la inmunidad celular y humoral, favoreciendo el desarrollo de infecciones que, a su vez, y como consecuencia del incremento de las pérdidas (diarrea, vómitos y malabsorción, entre otros) y de la anorexia que generan, van a agravar la malnutrición y a cerrar el círculo vicioso de "malnutrición-infección" que conduce al hipocrecimiento. La recuperación de éste es posible si bien depende de la edad de inicio, frecuencia y duración de los episodios infecciosos. Cuando el intervalo entre las infecciones es muy breve, las posibilidades de experimentar un crecimiento de recuperación se reducen y el riesgo de un hipocrecimiento definitivo aumenta.

En los países desarrollados y fuera de las bolsas de pobreza, donde la situación precedente puede reproducirse, las infecciones recurrentes (urinarias, gastrointestinales o respiratorias) son poco frecuentes pero, cuando alteran el crecimiento, suelen reflejar la existencia de malformaciones anatómicas (secuestro pulmonar y reflujo vesicoureteral, entre otros) o inmunodeficiencias subyacentes y contribuir al fracaso del crecimiento asociado a otras patologías crónicas (FQ, cardiopatías congénitas, enfermedad inflamatoria intestinal). El fracaso en el crecimiento es una de las manifestaciones sistémicas más prevalentes en el SIDA. Lo presentan entre el 25 y el 100% de los niños con infección sintomática y es, además, uno de los mejores predictores de progresión de la enfermedad, ya que puede preceder en muchos meses a otras manifestaciones clínicas y se asocia a una menor supervivencia.

Enfermedades gastrointestinales. Tres grupos de enfermedades intestinales crónicas se ven con frecuencia asociadas a alteraciones del crecimiento: 1) las enfermedades que determinan malabsorción de nutrientes, entre las cuales, la enfermedad celíaca es el ejemplo más paradigmático, pero entre las que se pueden incluir otros cuadros clínicos, como FQ, infestaciones por *Giardia lamblia*, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o síndrome del intestino corto; 2) la enfermedad inflamatoria intestinal; y 3) las hepatopatías crónicas.

Enfermedad celíaca. La introducción del gluten en la dieta genera una atrofia intestinal con malabsorción de macro y micronutrientes, que parece ser el factor etiopatogénico fundamental responsable del fracaso del crecimiento. La enfermedad es muy polimórfica (véase cap.15.8) y, junto a la forma clásica de presentación, se han descrito formas atípicas, mono u oligosintomáticas (hipocrecimiento y anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro, entre otras). Estas formas de presentación atípicas son mucho más frecuentes cuando, como consecuencia de la introducción tardía del gluten, la enfermedad se diagnostica fuera del período de lactancia. Cuando el gluten es suprimido, se produce un rápido crecimiento de recuperación, que puede interrumpirse o enlentecerse cuando el gluten es reintroducido. La completa desaparición de la sintomatología, con recuperación inicial del peso y, posteriormente, de la talla y del retraso de la EO, se produce, en la mayoría de los casos, en un período de aproximadamente 2-3 años.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La alteración del crecimiento y el retraso puberal acompañan frecuentemente a la EII (véase cap. 15.25), pudiendo preceder incluso en años al inicio de la sintomatología intestinal. El porcentaje de pacientes con alteración del crecimiento es variable, pero es mucho mayor en la enfermedad de Crohn, donde la talla adulta puede verse comprometida. Los principales mecanismos que median el fracaso de crecimiento en la EII parecen ser: la malnutrición, la inflamación activa y la corticoterapia crónica. El más importante y el responsable de la disminución de los niveles de IGF-I que se observa en estos pacientes parece ser la malnutrición, que tiene en la EII una génesis multifactorial: aportes inadecuados, incremento de las pérdidas intestinales, malabsorción (especialmente en los pacientes con enfermedad de Crohn y afectación del intestino delgado) y aumento de los requerimientos nutricionales.

Hepatopatías crónicas. Estas enfermedades (atresia de vías biliares intra y extrahepáticas, hepatitis crónicas, déficit de $\alpha 1$ -antitripsina) tienen importantes repercusiones sobre el crecimiento, especialmente cuando conducen a situaciones de insuficiencia hepática terminal. La malnutrición secundaria a: anorexia, malabsorción de grasas y vitaminas liposo-

lubles y alteración del metabolismo intermediario, es nuevamente uno de los principales mecanismos etiopatogénicos implicados. Otros posibles mecanismos son las infecciones recurrentes, sobre todo en los casos de atresia de vías biliares, en las que la derivación intestinal favorece el desarrollo de colangitis ascendentes, y la corticoterapia mantenida en el caso de las hepatitis crónicas autoinmunes. El trasplante hepático ha mejorado sustancialmente la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática terminal y la alteración en el crecimiento ha pasado a ser un efecto secundario importante. La talla adulta de estos pacientes, aunque muy heterogénea, tiende a situarse dentro del rango bajo de la normalidad. El factor determinante más importante de la talla adulta suele ser el retraso del crecimiento acumulado antes del trasplante, ya que la mayoría de los pacientes sólo son capaces de recuperarlo parcialmente. Dentro de los múltiples factores implicados en el trastorno del crecimiento postrasplante (nutricionales, funcionalidad del injerto, infecciones), el más relevante sería la necesidad de corticoterapia mantenida (véase cap. 27.11).

Enfermedades renales. La asociación entre enfermedad renal crónica e hipocrecimiento puede observarse tanto en las alteraciones glomerulares como en las intersticiales y tubulares. El grado de afectación del crecimiento es más precoz y más intenso en las nefropatías congénitas que en las adquiridas y, en general, cuanto más precoz es su inicio. Los mecanismos fisiopatológicos implicados son múltiples y pueden variar de unas enfermedades a otras; entre los más importantes destacan: la malnutrición (disminución de aportes e incremento de las pérdidas), la uremia, la pérdida de electrolitos, proteínas e IGF-I por la orina, el estado de acidosis metabólica crónica, la disminución de la producción de 1-25 dihidroxi-colecalciferol, la anemia crónica y la corticoterapia.

Nefropatías tubulares. Dentro de la patología renal, las patologías congénitas que afectan a la función de los túbulos son las que suelen tener una mayor repercusión sobre el crecimiento siendo, en ocasiones, el hipocrecimiento su principal manifestación clínica. Las formas más graves de hipocrecimiento se observan en: la acidosis tubular, la diabetes insípida nefrogénica, el síndrome de Bartter, la hipercalcemia idiopática, el raquitismo hipofosfatémico familiar y en alteraciones tubulares complejas, especialmente en la cistinosis (véase cap. 20.6).

Nefropatías intersticiales. Muy pocos estudios han analizado el crecimiento de pacientes con patología renal intersticial. Los lactantes con infecciones urinarias de repetición pueden mostrar, como manifestación clínica principal y síntoma guía, un fracaso en la ganancia pondero-estatural (véase cap. 21.4). El reflujo vesicoureteral, sobre todo cuando se asocia a infecciones urinarias recurrentes y pielonefritis, puede inducir un retraso de crecimiento con posterior "crecimiento de recuperación" cuando éste es corregido. La enfermedad poliquística renal, el trastorno renal hereditario más frecuente, también se asocia a retraso del crecimiento, principalmente por su tendencia a evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica.

Nefropatías glomerulares. Entre las patologías renales que afectan al glomérulo, el retraso del crecimiento es una manifestación clínica frecuente en los niños con síndrome nefrótico de larga evolución. La corticoterapia mantenida, la malnutrición proteica y la pérdida glomerular de factores del crecimiento son las causas principales.

Insuficiencia renal crónica (IRC). Representa el estadio evolutivo terminal de muchas nefropatías tubulares, intersticiales y glomerulares (véase cap. 20.8). En la actualidad, la mayoría de los niños son trasplantados antes de finalizar su crecimiento y sólo unos pocos finalizan su crecimiento en tratamiento conservador o con diálisis. Aunque existe una gran variabilidad en cuanto al nivel de capacidad funcional renal residual capaz de mantener un crecimiento normal, un filtrado glomerular inferior a 25 mL/min/1,73 m² se asocia invariablemente a retraso del crecimiento. Entre un 40 y un 70% de los niños con diversos grados de IRC presentan tallas inferiores al percentil 3 y muchos de ellos, en especial los varones, no alcanzan una talla final normal, pese al retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad que habitualmente presentan. La

reducción de la talla definitiva en los pacientes con IRC resulta, fundamentalmente, de la pérdida de talla en los dos períodos críticos de máximo crecimiento: los 2-3 primeros años de vida y la pubertad. El tratamiento, cualquiera que éste sea (conservador, hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal), aunque puede en algunos casos normalizar el ritmo de crecimiento, rara vez determina un crecimiento de recuperación y, si lo hace, éste suele ser parcial. El trasplante renal parece ser el tratamiento que ofrece mejores perspectivas en cuanto a crecimiento; no obstante, el resultado final parece depender de diferentes factores, entre ellos: la edad ósea y cronológica en el momento del trasplante, del grado de retraso del crecimiento acumulado, la dosis y pauta de la terapia esteroide y el nivel de función del riñón trasplantado. El pronóstico de talla final es mejor cuando el trasplante se realiza precozmente (antes de los 6 años o, al menos, antes de iniciada la pubertad), el déficit de talla acumulado es menor, el injerto funciona bien y la duración e intensidad de la corticoterapia es menor.

Enfermedades pulmonares. Las dos enfermedades respiratorias crónicas que con más frecuencia han sido relacionadas con trastornos del crecimiento son: el asma y la FQ; no obstante, la alteración del crecimiento puede acompañar a otras muchas enfermedades respiratorias crónicas como, por ejemplo, neumopatías intersticiales, secuestros pulmonares, bronquiectasias, displasia broncopulmonar y apnea obstructiva del sueño, entre otras. Las alteraciones fisiopatológicas que median la afectación del crecimiento en las neumopatías crónicas pueden ser múltiples y variables de unas a otras. Entre las más frecuentes se encuentran: la hipoxemia crónica, la acidosis respiratoria, la malnutrición (especialmente en neumopatías de inicio precoz, como la displasia broncopulmonar) y las infecciones repetidas.

Asma. Un gran número de pacientes con crisis asmáticas de repetición muestran una curva de crecimiento que se encuentra ligera, pero significativamente, por debajo de la media para la EC. Estos niños se comportan, en general, como "maduradores tardíos", es decir, presentan una talla baja relativa durante la infancia, una maduración ósea retrasada y un inicio tardío de la pubertad, alcanzando finalmente, en la mayoría de los casos, una talla adulta normal. Cuando la gravedad del asma determina la necesidad de corticoterapia mantenida, la alteración del crecimiento es mayor y la talla final puede verse comprometida. La utilización de corticoterapia inhalada permite reducir y, en ocasiones suprimir, la corticoterapia oral, minimizando algo sus efectos deletéreos sobre el crecimiento, pero la utilización de dosis muy elevadas o normales en pacientes con especial sensibilidad puede alterar el crecimiento. En consecuencia, la dosis de corticoides inhalados debe ser la mínima necesaria para controlar los síntomas y mejorar la función pulmonar (véase cap. 16.12).

Fibrosis quística (FQ). Su expresividad clínica es muy variable y el retraso pondo-estatural, un hallazgo habitual que puede, en algunos casos, preceder al resto de la sintomatología. Como la mayoría de las enfermedades crónicas, determina una talla baja relativa (20% por debajo de -2 DE) y un retraso de la maduración ósea y del inicio de la pubertad. La talla final suele ser inferior a la de la media de la población y al potencial genético del individuo. El "estirón puberal" está disminuido y, en ocasiones, ausente. La malnutrición, la malabsorción de macro y micronutrientes y la severidad de la neumopatía crónica parecen ser los factores fisiopatológicos fundamentales responsables del retraso del crecimiento; no obstante, otras complicaciones menos habituales de la FQ, como son: la afectación hepática, el desarrollo de diabetes mellitus, especialmente si se retrasa el inicio del tratamiento insulínico, o las alteraciones hidroelectrolíticas (pseudosíndrome de Bartter), pueden también contribuir a empeorar la malnutrición y el retraso del crecimiento en estos pacientes (véanse caps. 15.19 y 16.17).

Enfermedades cardiovasculares. En los niños con cardiopatías congénitas (CC) el crecimiento prenatal está frecuentemente afectado y, aunque sólo alrededor del 15% son RNPEG, el peso medio de los RN con CC suele ser inferior a la media. La etiología del retraso del crecimiento prenatal es incierta y sólo explicable en aproximadamente un 30% de los

casos por trastornos perinatales, anomalías cromosómicas (alrededor del 9%) o asociación a cuadros sindrómicos. El crecimiento postnatal también puede verse afectado especialmente en las CC cianósicas. Como en otras patologías crónicas, el fracaso del crecimiento se acompaña, habitualmente, de un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad. La patogenia del retraso del crecimiento postnatal es habitualmente atribuible a la hipoxemia, a las anomalías hemodinámicas, a la malnutrición y a la presencia de otras anomalías congénitas asociadas (16-30% de las CC), que pueden repercutir negativamente en el crecimiento postnatal de estos niños. El desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados intensivos ha permitido, en la mayoría de los casos, una corrección más precoz y adecuada de las anomalías, así como un mejor pronóstico vital y del crecimiento. No obstante cuando, por la gravedad de la CC, no es posible realizar una corrección completa, ésta debe retrasarse o son necesarias operaciones paliativas previas que permitan la supervivencia, el crecimiento no se normaliza y el pronóstico de talla puede no ser tan bueno. En estos casos, el empleo de un soporte nutricional adecuado (nutrición enteral domiciliaria, nutrición enteral continua o parenteral) puede, además de mejorar el crecimiento a corto plazo, ser una buena opción terapéutica para minimizar los efectos a largo plazo de la enfermedad sobre el crecimiento.

Enfermedades hematológicas. La *anemia crónica grave*, tanto si se trata de una enfermedad hemática primaria (anemia drepanocítica, talasemia), como si acompaña a otra patología crónica, puede favorecer o propiciar la aparición de un retraso del crecimiento, que suele acompañarse de un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad; de esta forma, el retraso madurativo posibilita que la talla adulta, pese a alcanzarse tardíamente, sea normal en la mayoría de los casos. Los mecanismos patogénicos que median el retraso del crecimiento en la anemia crónica grave probablemente son múltiples y diferentes según el tipo de anemia. La hipoxemia crónica intermitente, la nutrición inadecuada para el incremento de las necesidades energéticas (alto ritmo de eritropoyesis e incremento del trabajo cardiovascular), la deficiencia de micronutrientes como el cinc y los efectos secundarios del tratamiento son, probablemente, algunos de los factores implicados. La corticoterapia crónica puede alterar el crecimiento en algunas de las formas de anemias hemolíticas autoinmunes o anemias aplásicas. Los pacientes que requieren transfusiones frecuentes para mantener los niveles de hemoglobina, como es el caso de la talasemia mayor o la anemia de Blackfan-Diamond sufren, pese al tratamiento con quelantes del hierro, una sobrecarga de hierro con la consiguiente hemosiderosis. El depósito férrico en el hígado puede reducir los niveles séricos de IGF-I y el depósito en las glándulas endocrinas, ocasionando a veces deficiencias endocrinológicas múltiples (hipotiroidismo, hipogonadismo e hipoparatiroidismo, entre otros) que pueden estar implicadas en el retraso del crecimiento.

Enfermedades neoplásicas. En el caso de los tumores craneales (astrocitomas, craneofaringiomas, meduloblastomas, gliomas) o de la histiocitosis de células de Langerhans, la afectación del área hipotálamo-hipofisaria puede producir una deficiencia de GH con hipocrecimiento como manifestación inicial y única o puede acompañar a otros síntomas. Durante la fase de tratamiento, varios factores pueden asociarse para condicionar el fracaso en el crecimiento, entre ellos: las secuelas de la cirugía (deficiencias hormonales en el caso de los tumores craneales), la malnutrición, las infecciones recurrentes secundarias a la inmunosupresión, a la terapia esteroidea y a la toxicidad multiorgánica de la quimioterapia y radioterapia. Posteriormente, la afectación de la talla adulta va a depender primordialmente de la radioterapia, aunque efectos adicionales de la quimioterapia intensiva (disminución de la producción o acción de la IGF-I en el cartílago) y factores genéticos individuales, pueden ser también importantes. La *radiación corporal* puede inducir el fracaso del crecimiento de dos maneras. En primer lugar, alterando de forma directa el crecimiento y la vascularización de los huesos, un fenómeno que es dosis-dependiente, más pronunciado cuanto menor es la edad del paciente y especialmente grave para el crecimiento cuando implica a la columna vertebral (irradiación espinal). En segundo lugar, la radiación puede alterar de manera indirecta el crecimiento afectando a órganos implicados en su control, como es el caso de la irradiación craneal. Ésta puede afec-

tar al área hipotálamo-hipofisaria y al tiroides, provocando deficiencias de GH, déficit primario o secundario de hormonas tiroideas y trastornos en el inicio de la pubertad (pubertad precoz/acelerada con dosis bajas de irradiación e hipogonadismo hipogonadotrópico con dosis elevadas). La incidencia de afectación hipotálamo-hipofisaria se incrementa con la dosis y con el tiempo. La asociación de pubertad precoz o adelantada y alteración de la secreción de GH es especialmente grave para el crecimiento, ya que induce un cierre precoz de las epífisis sin un adecuado estirón puberal.

Enfermedades del sistema nervioso central. El papel del SNC en el control del crecimiento no es todavía bien entendido, pero los datos existentes sugieren que interviene de manera decisiva en el control del tamaño corporal. Las enfermedades crónicas que afectan al cerebro en su conjunto o a determinadas áreas específicas (hidrocefalia, tumores, malformaciones o lesiones) se acompañan con frecuencia de trastornos del crecimiento, que no siempre están relacionados con deficiencias hormonales, al menos demostrables. Así, por ejemplo, los niños con retraso mental tienden a ser de menor talla y peso que los niños de la misma edad con inteligencia normal; si bien es difícil descartar otras causas que podrían alterar el crecimiento, como: la malnutrición, la propia causa que ha producido la deficiencia mental, la alteración de los patrones del sueño y la privación sensorial o afectiva, entre otras. En los cuadros de parálisis cerebral, el crecimiento y la maduración ósea están retrasados, habiéndose atribuido con frecuencia estos trastornos a factores nutricionales; sin embargo, el hecho de que, en pacientes con parálisis cerebral hemipléjica, el retraso en la maduración ósea sólo se produzca en el lado afecto indica que, en estos pacientes, otros factores aparte de los nutricionales (daño cerebral *per se* o la escasa actividad física) están implicados.

Enfermedades metabólicas. Las más relacionadas con la alteración del crecimiento son la diabetes mellitus tipo 1 y los ECM:

Diabetes mellitus. El llamado *síndrome de Mauriac*, un cuadro clínico caracterizado por alteración grave del crecimiento, retraso puberal y hepatomegalia secundaria a depósitos excesivos de glucógeno, es el ejemplo más claro de cómo la hipoinsulinización y el mal control metabólico de la enfermedad repercuten gravemente sobre el crecimiento. En la actualidad, las pautas convencionales de tratamiento consiguen, al menos en la mayoría de los casos, un aceptable control de la enfermedad, por lo que la presentación del síndrome de Mauriac es excepcional. Entre los mecanismos fisiopatológicos que han sido implicados en la alteración del crecimiento en la diabetes mellitus se encuentran: factores nutricionales (dietas restrictivas, mala utilización de los nutrientes y pérdidas aumentadas por orina), enfermedades asociadas (celiaquía e hipotiroidismo) y la hipoinsulinemia relativa, con disminución de sus efectos anabolizantes y alteración del eje GH-IGF-I.

Errores congénitos del metabolismo (ECM). Un gran número de ECM se asocian con hipocrecimiento (cistinosis, acrodermatitis enteropática, glucogenosis, glicoproteínosis) y muchos con afectación esquelética (raquitismo hipofosfatémico familiar, mucopolisacaridosis). La alteración del crecimiento depende de la síntesis de un tóxico o de un metabolito anormal (cistinosis, mucopolisacaridosis). En otros, la alteración se produce por incapacidad de sintetizar o retener un metabolito esencial para el crecimiento (raquitismo hipofosfatémico familiar, acrodermatitis enteropática).

Enfermedades inflamatorias crónicas del tejido conectivo. La alteración del crecimiento es una complicación frecuente de artritis idiopática juvenil, LES y otras, lo que parece estar en relación con el estado inflamatorio crónico, la malnutrición, las lesiones óseas y articulares y, especialmente, con la necesidad frecuente de corticoterapia.

Hipocrecimiento por patología endocrinológica

El porcentaje es relativamente escaso, alrededor de un 5% del total. Las principales anomalías que producen un fracaso del crecimiento son: la deficiencia o insensibilidad a la acción de la GH, el hipotiroidismo, el exceso de glucocorticoides, el exceso de esteroides sexuales (pubertad y

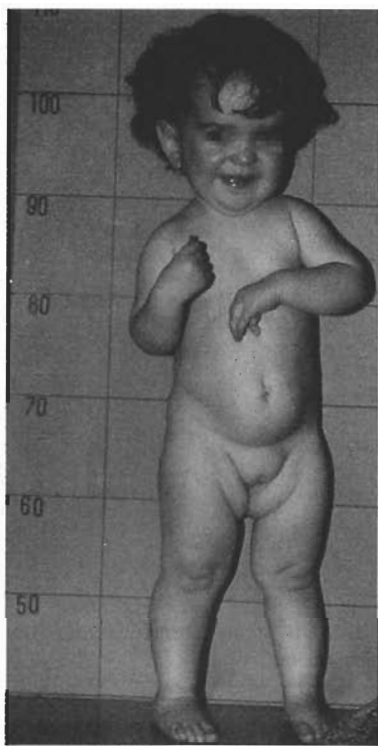


Figura 13.9.6. Deficiencia congénita de hormona del crecimiento secundaria a delección del gen de GH (*GHI*). Nótese la facies de "muñeca" y el acúmulo de grasa en abdomen y cara interna de ambos muslos.

pseudopubertad precoz) y el pseudohipoparatiroidismo. Se exponen en otros capítulos, adelantando algunos datos básicos.

Deficiencia de GH-IGF-I. La GH es la principal hormona reguladora del crecimiento en el período postnatal (véase cap. 14.1). Durante la vida intrauterina, sus efectos sobre el crecimiento son escasos y la LRN de los niños con deficiencia congénita de esta hormona, aunque puede ser ligeramente inferior a la media, se encuentra, habitualmente, dentro del rango de normalidad. Parte de los efectos de la GH sobre la placa de crecimiento son directos, aunque en su mayoría son mediados por el IGF-I circulante (mecanismo endocrino), de origen predominantemente hepático, y por el IGF-I producido localmente en la placa de crecimiento (mecanismo paracrina y autocrino), que estimulan el crecimiento longitudinal del hueso incrementando la actividad de los osteoblastos y la síntesis de colágeno. En el suero y también en los tejidos, el IGF-I se une a proteínas de transporte de alta afinidad, las IGF-BPs (*insulin-like growth factors binding proteins*), que sirven para aumentar la vida media de los IGFs, transportarlos a las células diana y modular su interacción con sus receptores celulares. Se conocen al menos seis IGF-BPs, cuya concentración varía en los diferentes fluidos biológicos. La *manifestación clínica* más característica de la deficiencia de GH es el fracaso del crecimiento, que se acompaña de una marcada disminución de la VC y de retraso en la maduración ósea. Para más datos véase el capítulo 14.1. En las formas congénitas o graves de inicio muy precoz, el hipocrecimiento puede estar presente ya a los 6 meses de vida y acompañarse de un fenotipo característico (Figs. 13.9.6 y 13.9.7). La deficiencia intensa de GH en el período perinatal puede acompañarse de hipoglucemia e hiperbilirrubinemia conjugada, así como de micropene en los varones que, en la mayoría de los casos, sugiere una deficiencia asociada de gonadotropinas. En las formas adquiridas de inicio más tardío, el hipocrecimiento puede ser la única manifestación clínica.

La *insensibilidad a la GH* se define como la ausencia de una apropiada respuesta metabólica y de crecimiento a la GH endógena o a la GH administrada a dosis fisiológica de sustitución. La *insensibilidad adquirida* es una situación clínica relativamente frecuente que se relaciona, habitualmente, con cuadros de malnutrición de una u otra etiología y patologías crónicas. Por el contrario, la *insensibilidad congénita* por anomalías en el receptor de GH, salvo en determinadas poblaciones con alto



Figura 13.9.7. Incisivo superior único, manifestación en el paciente de un defecto de línea media asociado a deficiencia congénita de hormona de crecimiento.

grado de consanguinidad o grupos étnicos, siempre se ha considerado extraordinariamente infrecuente. En la mayoría de los casos, se trata de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen del receptor de GH, de herencia AR, que darían lugar a una insensibilidad total a la acción de la GH. Desde el punto de vista clínico se caracterizarían por un hipocrecimiento acentuado, acompañado de un fenotipo característico (*síndrome de Laron*), similar al de la deficiencia completa de GH, pero con niveles séricos normales o elevados de GH, variables (habitualmente disminuidos) de GHBP (proteína transportadora de GH: *growth hormone binding protein*) y disminuidos de IGF-I e IGF-BP-3 (proteína transportadora de IGFs número 3; dependiente de GH). Se han descrito, también, formas congénitas de insensibilidad parcial a la GH, debidas a mutaciones en heterocigosis del receptor de GH que dan lugar a hipocrecimiento menos acusado, que podría representar un pequeño porcentaje de los hipocrecimientos considerados idiopáticos. Asimismo, se han descrito situaciones excepcionales de insensibilidad a la GH por alteración de los mecanismos postreceptor encargados de la transmisión del mensaje de GH (mutaciones en STAT-5), así como por deficiencia congénita de IGF-I (mutaciones en el gen de IGF-I: deficiencia primaria de IGF-I) o resistencia a IGF-I (mutaciones en el receptor de IGF-I).

Hipotiroidismo. En la actualidad, representa menos de un 1% del total de los hipocrecimientos (véanse caps. 14.4 y 14.5). Ello ha sido debido a la aplicación generalizada del *screening* neonatal, que permite detectar y tratar precozmente las formas congénitas (1:4.000 RN), habitualmente debidas a defectos estructurales glandulares (agenesia, hipoplasia o ectopia tiroidea), al mejor control y prevención del hipotiroidismo en las áreas de bocio endémico y a la mejoría, en general, en el diagnóstico y tratamiento de los hipotiroidismos adquiridos, entre los que la tiroiditis linfocitaria crónica es la forma más frecuente en la infancia y adolescencia.

Hipercortisolismo. La alteración del crecimiento en situaciones de hipercortisolismo crónico (*síndrome de Cushing*) es un fenómeno prácticamente constante y suele ser, junto con la obesidad, la manifestación clínica más precoz (véase cap. 14.14). El *síndrome de Cushing* es debido en la mayoría de los casos a una hipersecreción de ACTH, a un tumor suprarrenal o a la administración exógena y mantenida de glucocorticoides. Salvo en este último caso, el hipercortisolismo es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia. Los tumores adrenales suelen producir, además de cortisol, cantidades excesivas de andrógenos, lo que puede enmascarar los efectos inhibidores de los glucocorticoides sobre el crecimiento. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración del crecimiento son múltiples (Fig. 13.9.8). El efecto "tóxico" de los glucocorticoides sobre la placa de crecimiento puede persistir, al menos en parte, una vez suprimida su fuente y comprometer definitivamente la talla final; de forma que, en general, cuanto mayor sea la duración y la intensidad de la exposición, menos posibilidades hay de que el crecimiento de recuperación sea completo. La utilización de gluco-

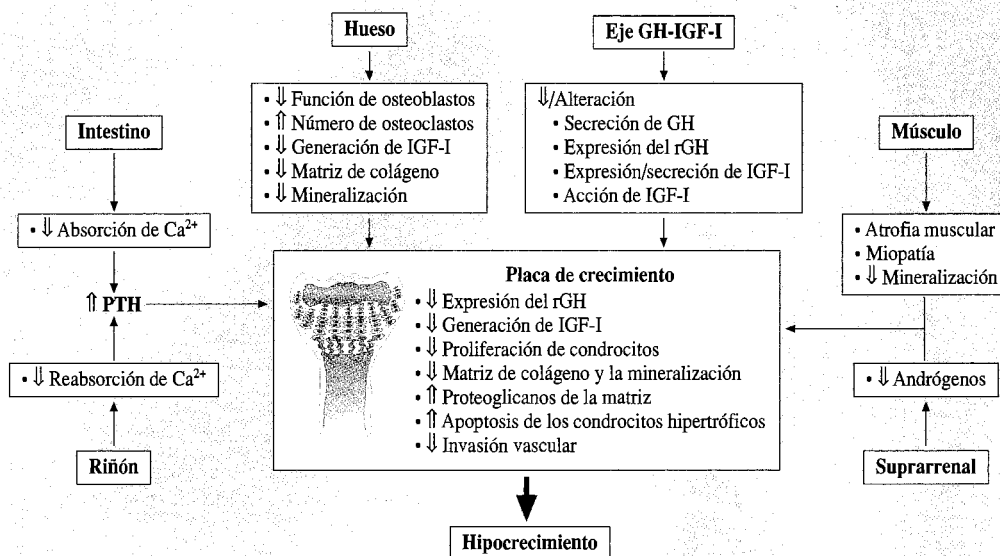


Figura 13.9.8. Mecanismos implicados en la alteración del crecimiento asociada a hipercortisolemia crónica. GH: hormona del crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina nº 1; rGH: receptor de GH; rIGF-I: receptor de IGF-I; PTH: paratohormona.

corticoides en terapia a días alternos, si es posible, puede minimizar, al menos parcialmente, sus efectos deletéreos sobre el crecimiento.

Exceso de esteroides sexuales. El exceso de esteroides sexuales durante el período prepuberal determina una aceleración anormal del ritmo de crecimiento y de la maduración ósea y un hipercrecimiento transitorio, ya que la estimulación desproporcionada de la maduración epifisaria conduce a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y a una disminución de la talla final. El incremento de esteroides sexuales durante la infancia puede obedecer a numerosas causas y puede resultar de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (*pubertad precoz verdadera*), o puede producirse independientemente de las gonadotropinas hipofisarias (*pseudopubertad precoz*). Para más datos, véanse los capítulos 13.13 y 14.13.

Pseudohipoparatiroidismo (PHP). Representan un grupo heterogéneo de enfermedades, extremadamente infrecuentes, que se caracterizan por una resistencia en los órganos diana (hueso y riñón) a la acción de la paratohormona (PTH). Desde el punto de vista bioquímico, se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles supranormales de PTH, que no se acompañan de incremento de 1-25 (OH)₂ vitamina D ni de hiperfosfatemia. Clásicamente, se dividen en dos grupos, según que la producción renal de AMPc en respuesta a la PTH sea baja/ausente (PHP tipo I) o normal (PHP tipo II). Para más datos, véase cap. 14.11. El PHP tipo I se produce cuando los tejidos que poseen adenil ciclase sensible a PTH son incapaces de generar AMPc tras la exposición a la PTH. Un subgrupo de estos pacientes (PHP tipo Ia), los más frecuentes y mejor conocidos, presentan un fenotipo peculiar caracterizado por: talla baja, obesidad, cara redonda, raíz nasal deprimida, retraso mental leve-moderado (50-70% de los casos), calcificaciones subcutáneas y anomalías óseas; éstas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo (osteodistrofia hereditaria de Albright -OHA-). Existiría en esta enfermedad, heredada de forma AD, un *imprinting* parental que modificaría la expresión de la enfermedad. Si la mutación inactivante del GNAS1 (gen de la subunidad alta de las proteínas G de la membrana) es heredada de la madre, se produciría un PHP tipo Ia típico; por el contrario, si la mutación es heredada del padre, los pacientes presentarían únicamente el fenotipo característico de la OHA pero sin las anomalías bioquímicas características del PHP, es lo que se conoce como pseudopseudohipoparatiroidismo (pseudo-PHP).

Hipocrecimiento de causa psicosocial

Se define el hipocrecimiento de causa psicosocial como: “un síndrome de talla baja y/o retraso puberal que se produce en niños y ado-

lescentes en situaciones de hostigamiento psicológico o deprivación afectiva y para el que no se encuentra otra explicación”. Los mecanismos fisiopatológicos que median esta forma de hipocrecimiento no son bien conocidos, aunque en algunos casos se han implicado alteraciones en el eje de la GH-IGF-I. Se han reconocido tres subtipos diferentes, de los que los tipos I y II son los más frecuentes (véase cap. 25.12):

Hipocrecimiento psicosocial de tipo I. Es característico del lactante, por debajo de los 2 años; la talla baja se asocia a dificultad para ganar peso (“falta de medro”). No suele haber evidencia de alteración hormonal. Tiende a observarse en familias desorganizadas y con muchos hijos, en las que éstos no reciben ni la alimentación ni la atención que precisan (véase cap. 25.12).

Hipocrecimiento psicosocial de tipo II. Se observa en niños mayores, el hallazgo de trastornos endocrinológicos es frecuente (50-60%) y el componente psicológico es mucho más marcado. La deficiencia transitoria de GH es la alteración endocrinológica más característica, pero se han descrito también disminución de los niveles de ACTH, cortisol y tiroxina. El ambiente familiar de estos niños suele estar muy deteriorado y es frecuente el rechazo y el maltrato psicológico, e incluso físico y sexual, por parte de los padres. Además del hipocrecimiento, pueden presentar: polifagia, polidipsia, enuresis, encopresis, esteatorrea, vómitos y trastornos de la conducta. La malnutrición y las anomalías endocrinológicas, especialmente el déficit de GH, han sido implicadas como posibles causas; si bien, el tratamiento con GH exógena no ha demostrado ser efectivo. La disfunción endocrinológica y el fracaso del crecimiento revierten cuando el paciente es separado del ambiente psicológico adverso.

Hipocrecimiento psicosocial de tipo III. Se observa también en niños mayores, pero, al contrario que en el tipo II, existe un marcado componente depresivo, los trastornos de conducta son menores y no se observa rechazo o maltrato psicológico por parte de los progenitores.

Una talla baja de causa psicosocial debería ser considerada ante cualquier hipocrecimiento de etiología desconocida o cuando un tratamiento con GH resulta ineficaz en un paciente con presunta deficiencia.

Hipocrecimiento idiopático

Este término englobaría, en sentido estricto, a los niños con talla baja “patológica” en los que no es posible encontrar la causa. El diagnóstico último se sustenta en la incapacidad para encontrar una patología conocida. Suelen incluirse en esta categoría, además de causas verdaderamente desconocidas, hipocrecimientos secundarios a causas conocidas, pero no diagnosticadas (escasa expresividad clínica, carencia de medios), entre las que suelen encontrarse: variantes normales extremas de talla baja, hipocrecimientos nutricionales, alteraciones menores en el eje de GH-IGF-I y osteocondrodisplasias de escasa expresividad clínica. Su inci-

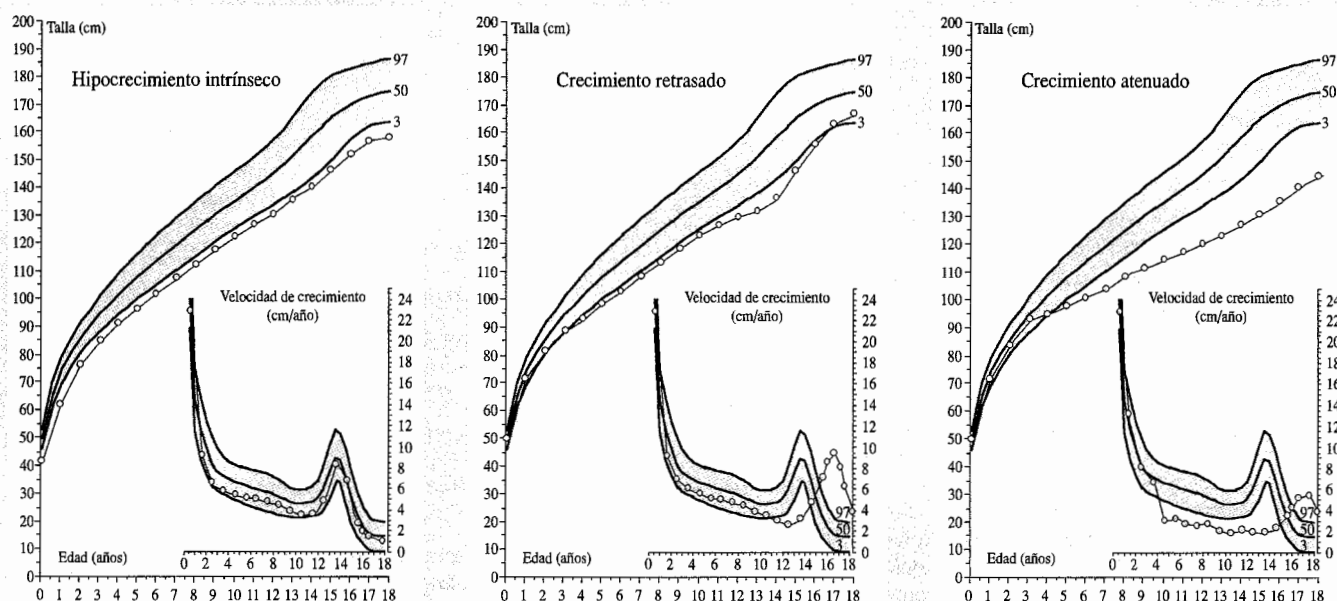


Figura 13.9.9. Patrones clínicos básicos de hipoprecimiento. *Patrón de hipoprecimiento intrínseco:* se observa en aquellas situaciones en las que existe una limitación inherente del tejido esquelético, lo que va a condicionar una talla final baja. *Patrón de crecimiento retrasado:* se traduce en una pubertad retrasada con una prolongación del periodo de crecimiento y una talla final, en la mayoría de los casos, normal. *Patrón de crecimiento atenuado:* se caracteriza por un velocidad de crecimiento disminuida de forma mantenida en el tiempo, que condiciona un alejamiento progresivo de la talla de los percentiles normales.

Cuadro 13.9.5. Patrón de crecimiento en las distintas causas de talla baja

Patrón de crecimiento	Relación EC-EO-ET	Ritmo de crecimiento	Diagnóstico diferencial
Hipoprecimiento intrínseco	EO $\approx$ EC > ET	Habitualmente normal	- Talla baja familiar - Cromosomopatías - Osteocondrodismplasias - Síndromes dismórficos - Malnutrición fetal grave - Irradiación espinal
Crecimiento retrasado	EO $\approx$ ET < EC	Habitualmente normal	- Retraso puberal constitucional - Subnutrición - Enfermedades crónicas leves
Crecimiento atenuado	EO $\approx$ ET < EC	Disminuido	- Endocrinopatías - Alteraciones ácido-base - Enfermedades crónicas graves - Malnutrición

EC: edad cronológica; EO: edad ósea; ET: edad talla (edad para la que la talla del niño estaría en la media de la población para su edad y sexo).

dencia, difícil de establecer por la ausencia de uniformidad en los criterios diagnósticos, parece escasa, probablemente menos de un 5% de los hipoprecimientos. En los últimos años, bajo la denominación de talla baja idiopática (*idiopathic short stature*), se tiende a incluir también las “variantes normales de talla baja”, en cuyo caso esta forma de hipoprecimiento sería la más frecuente de todas.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA ANTE UNA TALLA BAJA

El diagnóstico diferencial de un hipoprecimiento es complejo y si se considera la mostrada multiplicidad de posibles etiologías, uno de los más amplios de la Pediatría. La evaluación inicial de todo paciente que consulta por hipoprecimiento incluirá, como en cualquier otra patología, una historia clínica exhaustiva y un examen clínico completo, al que debe añadirse una valoración auxológica, en la que hay que incluir la determinación de la maduración ósea y, si es posible, el análisis del patrón de crecimiento (Fig. 13.9.9 y Cuadro 13.9.5). Los datos obtenidos de esta evaluación inicial y un seguimiento adecuado permitirán, en la mayoría de los casos, establecer el diagnóstico de “variante normal de talla baja”. En un pequeño número de pacientes, orientarán hacia la existencia de un

proceso patológico concreto, en cuyo caso se realizarán las pruebas específicas encaminadas a la confirmación de ese diagnóstico. Una tercera posibilidad, frecuente en la práctica clínica, es que no se encuentre una causa aparente que justifique el hipoprecimiento. En estos casos, será necesario practicar, junto con un seguimiento estrecho de la evolución clínica y auxológica del paciente, una serie de pruebas de laboratorio que permitan descartar, al menos con un alto margen de seguridad, aquellas causas de hipoprecimiento que, por su frecuencia o escasa expresividad clínica, puedan tener una mayor relevancia. Se aplicarán las normas de *exploración del crecimiento*, expuestas en el capítulo 13.2.

Orientación diagnóstica y pruebas complementarias

El objetivo inicial ante un niño que consulta por talla baja consiste en dilucidar si se está ante una variante normal de talla baja o, por el contrario, ante un hipoprecimiento patológico. La asociación de talla baja familiar y de RCCP representa la causa más frecuente de hipoprecimiento. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la talla del paciente se encontrará próxima al percentil 3 (entre -2 y -3 DE) y existirán antecedentes familiares de talla baja o de maduración tardía en alguno de los progenitores o familiares más próximos; estos hallazgos, junto con la existencia de un patrón de crecimiento característico y una predicción de talla

Cuadro 13.9.6. Datos sugerentes de patología subyacente en paciente con talla baja

- Talla igual o inferior a -3 DE
- Talla baja disarmónica
- Talla inadecuada para la talla familiar
- Disminución mantenida de la velocidad de crecimiento
- Retraso de la maduración ósea superior a 2 años
- Predicción de talla inferior en más de 5 cm a la talla diana
- Detención del crecimiento
- Presencia de rasgos sindrómicos

definitiva acorde con la talla familiar, permitirán establecer un diagnóstico provisional de variante normal de talla baja. La constatación, a los 6 y 12 meses, de la existencia de un ritmo de crecimiento normal, confirmará el diagnóstico. Si es lento, el diagnóstico y la realización de más estudios complementarios deben ser reconsiderados.

Si el hipocrecimiento es más intenso (talla ≤ -3 DE; $< 0,2\%$ de la población) o existen otros datos sugerentes de patología (Cuadro 13.9.6), independientemente del patrón de crecimiento previo o de la existencia de antecedentes familiares de talla baja o de maduración tardía, deberá realizarse un estudio completo. En un porcentaje importante de estos hipocrecimientos, probablemente patológicos, la evaluación clínica y auxológica inicial permitirá establecer un diagnóstico de sospecha y orientar las pruebas complementarias específicas. En otros casos, las características armónicas o disarmónicas del hipocrecimiento, así como su inicio pre o postnatal, pueden permitir, al menos, orientar el diagnóstico hacia un determinado grupo de hipocrecimientos.

Cuando el hipocrecimiento es disarmónico, debe sospecharse una displasia esquelética. En estos casos, una parte fundamental del diagnóstico residirá en el estudio radiológico de todo el esqueleto. La radiología es imprescindible para determinar qué partes del esqueleto están más afectadas y permite la búsqueda de signos específicos de determinadas displasias. A menudo, y dada la aparición tardía de algunas de las anomalías radiológicas, es necesario repetir el examen a lo largo de la infancia. El estudio anatomopatológico del cartilago y hueso puede ser también de utilidad; no obstante, dado que requieren la realización de una biopsia ósea, en la mayoría de los casos sólo se realiza durante la autopsia, en los casos de muerte perinatal, o aprovechando una intervención quirúrgica en el contexto de una complicación ortopédica. Cuando el defecto genético es conocido y la metodología está disponible (acondroplasia, hipocondroplasia, discondrosteosis, entre otras), pueden realizarse estudios bioquímicos o moleculares (estudio del ADN) que confirmen el diagnóstico, lo que permitirá, también, un adecuado consejo genético y un diagnóstico prenatal precoz.

Si el hipocrecimiento es de inicio prenatal, no existe constancia de patología materna o placentaria, y especialmente si el niño presenta retraso mental o psicomotor, alguna malformación, un fenotipo peculiar o algún rasgo sindrómico, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una cromosomopatía o de un síndrome dismórfico, por lo que estaría indicada la realización de un cariotipo. Si se ha diagnosticado un síndrome de base genética conocida y la metodología está accesible, es recomendable confirmar molecularmente el diagnóstico clínico, lo que permitirá establecer un diagnóstico de certeza, orientar sobre la futura evolución y realizar un adecuado asesoramiento genético.

Si el hipocrecimiento es de inicio postnatal, la patología orgánica y, en segundo lugar, las endocrinopatías, son las etiologías más frecuentes. En las patologías orgánicas, es relativamente frecuente la presencia de cierto grado de malnutrición o de un estacionamiento o caída en la curva ponderal; mientras que, en las endocrinopatías, el peso en relación con la talla, no sólo no suele disminuir, sino que incluso aumenta. La sintomatología específica, propia de cada enfermedad, es lo que determinará el tipo de pruebas complementarias a realizar. En la mayoría de los hipocrecimientos patológicos, el ritmo de crecimiento experimenta un enlentecimiento progresivo. Si se constata que se ha producido una detención brusca del crecimiento en un niño que previamente crecía de manera normal, debe sospecharse la presencia de una deficiencia de GH secund-

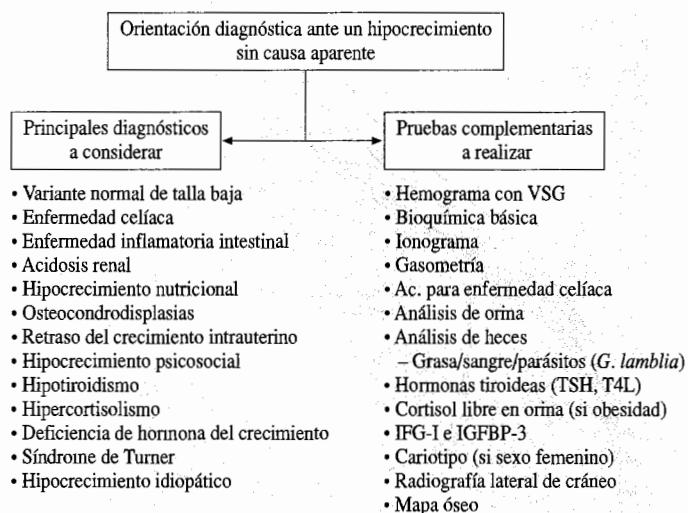


Figura 13.9.10. Principales diagnósticos a considerar y pruebas complementarias a realizar ante un paciente con hipocrecimiento sin causa aparente.

daria a una patología orgánica intracraneal (craneofaringioma, germinoma, astrocitoma), por lo que es obligada la realización de TC o RM craneal.

Cuando la evaluación inicial del paciente no permite establecer un diagnóstico de sospecha y existan datos sugerentes de que se trata de hipocrecimiento patológico (Cuadro 13.9.6) estarán indicadas pruebas complementarias encaminadas a descartar las patologías más frecuentes que pueden cursar de forma silente o poco expresiva (Figs. 13.9.10 y 13.9.11). Un hemograma completo con VSG, así como los niveles plasmáticos de hierro y ferritina, pueden descartar una enfermedad intestinal oculta. La anemia microcítica por déficit de hierro puede ser debida a malabsorción intestinal por enfermedad celíaca o a pérdida oculta crónica de sangre en heces. La VSG elevada puede revelar la existencia de un proceso inflamatorio crónico secundario, por ejemplo, a una enfermedad inflamatoria intestinal. Una bioquímica básica en sangre (incluyendo ionograma y gasometría) y orina puede ayudar a descartar o revelar la presencia de una patología orgánica. Los niveles de urea y creatinina permiten valorar la función renal. Una acidosis metabólica en presencia de un pH urinario desproporcionadamente elevado puede sugerir la existencia de una acidosis tubular renal que, con frecuencia, se acompañará de otras anomalías tubulares. Una alcalosis hipoclorémica con hipopotasemia puede sugerir la presencia de una tubulopatía, como el síndrome de Bartter. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, permitirán excluir anomalías del metabolismo del calcio, del Zn, de la vitamina D, de la paratohormona, hipofosfatasa o raquitismo hipofosfatémico. Albúmina sérica, aminotransferasas y tiempo de protrombina, ayudarán a revelar situaciones de malnutrición o enfermedad hepática. Anticuerpos antigliadina, antirreticulina, antitransglutaminasa y antiendomisin son orientadores en formas paucisintomáticas de enfermedad celíaca.

Una radiografía lateral de cráneo puede revelar anomalías en el área de la silla turca (ensanchamiento, doble contorno del suelo, erosiones de las clinoides, calcificaciones) que sugieran la existencia de un craneofaringioma u otra lesión intracraneal. Siempre es obligado evaluar la función tiroidea para descartar un hipotiroidismo. Si existe sobrepeso puede ser también útil determinar el cortisol en orina de 24 horas para excluir la posibilidad de un síndrome de Cushing. Un cariotipo que descarte un síndrome de Turner es necesario en toda niña con hipocrecimiento no filiado. La presencia de niveles séricos disminuidos de IGF-I e IGFBP-3, puede, una vez descartadas otras patologías, sugerir la existencia de una deficiencia de GH o de un hipocrecimiento nutricional.

Si toda esta batería de pruebas es normal y el deterioro del crecimiento continúa, puede estar indicado estudiar el eje de la GH. El déficit de GH o las situaciones de resistencia a su acción son unas patologías poco frecuentes y su diagnóstico, en ocasiones difícil que, en

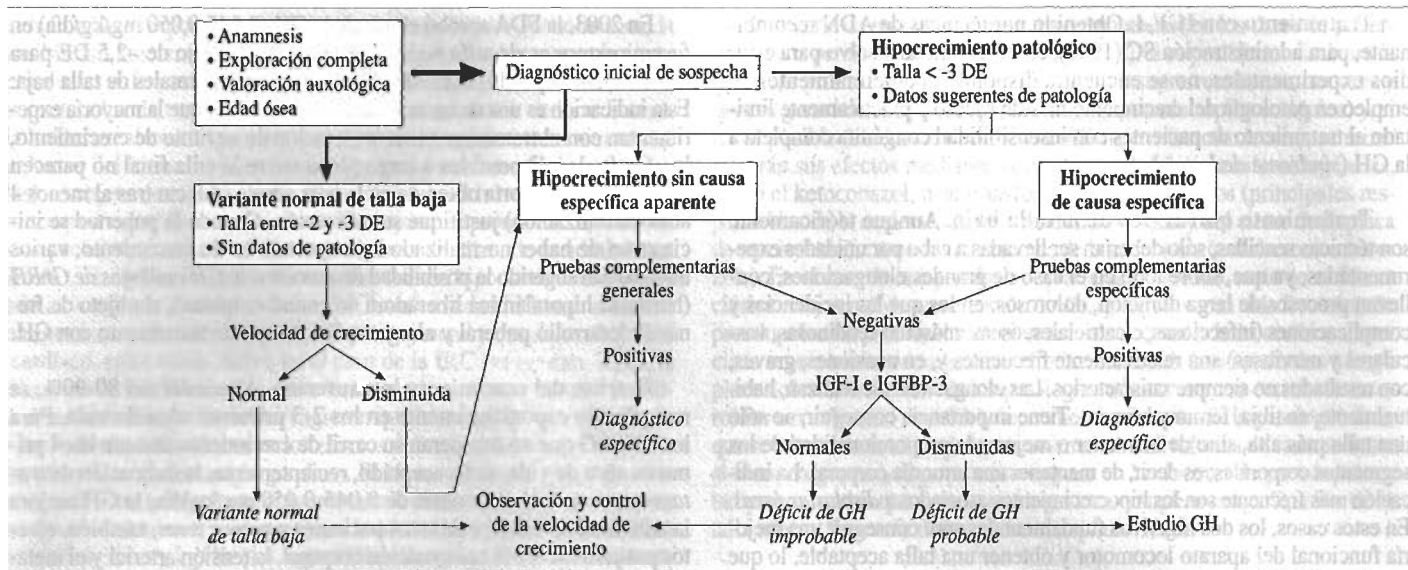


Figura 13.9.11. Algoritmo diagnóstico de talla baja.

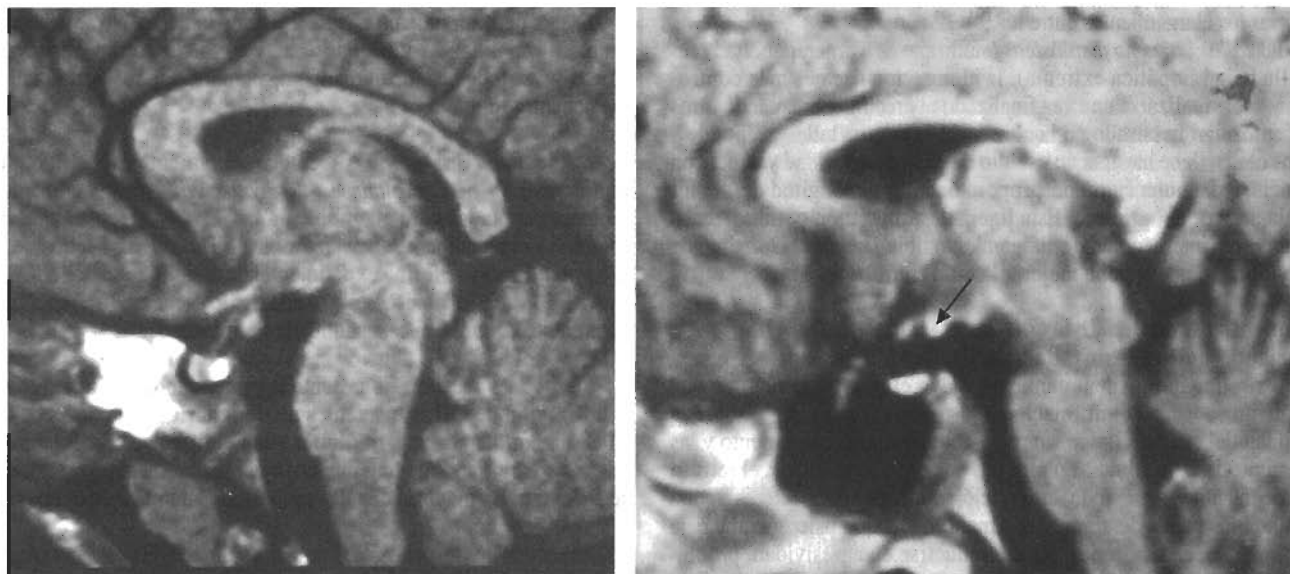


Figura 13.9.12. RM centrada en el área hipotálamo-hipofisaria. A) imagen de un sujeto normal. B) imagen correspondiente a un paciente con deficiencia hipofisaria múltiple asociada a "síndrome de sección del tallo hipofisario": hipoplasia hipofisaria, ausencia del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica. La neurohipófisis está marcada con una flecha y situada en la base del hipotálamo.

cualquier caso requiere de pruebas (test de estimulación farmacológica, estudios de secreción espontánea en 12-24 horas, análisis de proteínas GH-dependientes) complejas y no exentas de efectos secundarios. Si se comprueba la existencia de una deficiencia de GH, es obligada la realización de *RM craneal* que descarte una patología orgánica o la presencia de signos, como el llamado "síndrome de sección del tallo hipofisario" (hipoplasia hipofisaria, sección del tallo y neurohipófisis ectópica) o el hallazgo aislado de una hipoplasia hipofisaria, que apoyen el diagnóstico (Fig. 13.9.12). En situaciones de consanguinidad, de defectos graves y precoces o de deficiencias hipofisarias múltiples, está indicada la realización de *estudios moleculares* que permitirán diagnosticar las formas de deficiencia de GH asociadas a defectos genéticos conocidos.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA TALLA BAJA

Orientación general

En muchos casos, el tratamiento no es necesario; en otros, consistirá únicamente en el tratamiento de la enfermedad responsable y, por último, en algunos puede ser necesaria la utilización de tratamientos específicos.

Dejando aparte la utilización de polivitamínicos, minerales, anabolizantes, "estimulantes de la secreción de GH" (clonidina, arginina, ciproheptadina) y otros supuestos "promotores del crecimiento", sólo se dispone de tres terapias capaces "teóricamente" de mejorar el crecimiento: la GH biosintética, el IGF-I recombinante y el alargamiento óseo, pero las tres están sujetas a limitaciones.

Tratamiento con GH. Las indicaciones para el tratamiento con GH en España, además de la deficiencia de GH, tanto en la infancia como en la edad adulta, son: síndrome de Turner, hipoprecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, falta de recuperación de una talla normal en los RNPEG y el síndrome de Prader-Willi. No obstante, existen otras muchas potenciales indicaciones, algunas de las cuales han sido aceptadas como indicación de tratamiento en algunos países (talla baja idiopática, acondroplasia), aunque la mayoría de ellas se encuentran en fase experimental. Las dosis de GH utilizadas en estos casos suelen ser mayores que las empleadas en los pacientes deficitarios, 0,04-0,05 mg/kg/día en vez de 0,025-0,035 mg/kg/día, y, por consiguiente, con un mayor riesgo de potenciales efectos secundarios. La GH se administra, habitualmente, en una dosis diaria por vía SC antes de acostarse. Para más datos, véase cap. 14.1.

Tratamiento con IGF-I. Obtenido por técnicas de ADN recombinante, para administración SC (1990), en la actualidad y salvo para estudios experimentales, no se encuentra disponible comercialmente. Su empleo en patología del crecimiento ha sido escaso y prácticamente limitado al tratamiento de pacientes con insensibilidad congénita completa a la GH (*síndrome de Laron*).

Tratamiento quirúrgico de la talla baja. Aunque teóricamente son técnicas sencillas, sólo deberían ser llevadas a cabo por unidades experimentadas, ya que, sobre todo en el caso de grandes elongaciones, conllevan procesos de larga duración, dolorosos, en los que las incidencias y complicaciones (infecciosas, cicatriciales, óseas, músculo-tendinosas, vasculares y nerviosas) son relativamente frecuentes y, en ocasiones, graves, con resultados no siempre satisfactorios. Las elongaciones se realizan, habitualmente, en tibia, fémur y húmero. Tiene importancia conseguir, no sólo una talla más alta, sino de mantener o mejorar la proporcionalidad de los segmentos corporales; es decir, de mantener una armonía corporal. La indicación más frecuente son los hipocrecimientos asociados a *displasias óseas*. En estos casos, los dos objetivos fundamentales son: conseguir una mejoría funcional del aparato locomotor y obtener una talla aceptable, lo que conlleva alcanzar elongaciones globales de 30-35 cm en las extremidades inferiores y de 10-12 cm en las superiores. Donde se dispone de más experiencia es en el grupo de la acondroplasia e hipocondroplasia. Se aconseja iniciar los alargamientos entre los 9 y 12 años.

En las *tallas bajas no displásicas* (síndrome de Turner, pubertad precoz, talla baja idiopática extrema), la elongación ósea es más controvertida y suele realizarse una vez finalizado el crecimiento, cuando otros tratamientos han fracasado en la consecución de una talla "aceptable". En estos casos, debe hacerse un estudio de proporcionalidad ya que, con frecuencia, existe una cierta desproporción entre la longitud del fémur y la tibia a favor del primero. Esta ligera desproporción permite, realizando una sola intervención de alargamiento tibial, igualar la longitud de fémur y tibia, lo que supone mejorar la talla entre 10 y 14 cm.

Tratamiento específico de las distintas formas de talla baja

Variantes normales de talla baja y talla baja idiopática. No suelen requerir ningún tipo de tratamiento, salvo el apoyo psicológico y el aporte de una adecuada información a los padres y al paciente sobre la normalidad del cuadro clínico, su previsible patrón de crecimiento y las expectativas de talla adulta. En algunos pacientes con RCCP, el retraso en el crecimiento y, sobre todo, la aparición tardía de los caracteres sexuales secundarios puede determinar una mala adaptación psicosocial y baja autoestima que, en ocasiones, puede traducirse en agresividad, problemas familiares y fracaso escolar. En estos casos puede estar indicada la utilización durante un corto período de tiempo de *esteroides sexuales a dosis bajas*. En los varones, donde este tipo de problema es más frecuente, suelen administrarse entre 1 y 3 ciclos, de 3-6 meses de duración cada uno, de *enantato de testosterona depot* (50-100 mg/mes, IM), con intervalos de 3-4 meses sin tratamiento. Típicamente, los pacientes experimentan una aceleración en su ritmo de crecimiento e inician el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios. Este breve curso de tratamiento no parece acelerar significativamente la maduración ósea, lo que comprometería la talla adulta, ni suprimir el desarrollo puberal; más aún, parece que estos ciclos de tratamiento, a través de mecanismos no aclarados, son seguidos frecuentemente de una progresión rápida y espontánea de la pubertad. La mayoría de los autores consideran que su administración debería restringirse a pacientes *con EO mayor de 12 años* (edad cronológica mayor de 14 años) ya que, por debajo de esta edad, rara vez es necesario, desde el punto de vista psicológico, y el riesgo de acelerar la maduración ósea y comprometer la talla definitiva podría ser mayor. Si tras dos o tres ciclos la pubertad no se ha puesto espontáneamente en marcha, debe considerarse la posibilidad de que se trate de un verdadero hipogonadismo y no de un simple retraso en el inicio de la pubertad (véase cap. 13.14).

En niñas, dada la menor frecuencia de retrasos puberales y la mayor precocidad en el inicio normal de la pubertad, rara vez es necesario utilizar este tipo de tratamiento. En situaciones similares puede emplearse un ciclo de *estrógenos a dosis bajas*, hasta alcanzar un desarrollo mamario equivalente a un estadio III de Tanner.

En 2003, la FDA aprobó el uso de la GH (0,045-0,050 mg/kg/día) en *formas extremas de talla baja idiopática* (por debajo de -2,5 DE para la media), incluyendo dentro de ellas las variantes normales de talla baja. Esta indicación es una de las más controvertidas. Aunque la mayoría experimentan con el tratamiento una aceleración de su ritmo de crecimiento, los resultados disponibles a largo plazo sobre la talla final no parecen indicar que la mejoría obtenida en la talla adulta (4-8 cm tras al menos 4 años de utilización) justifique su utilización. Cuando la pubertad se inicia antes de haber normalizado las expectativas de crecimiento, varios trabajos han sugerido la posibilidad de *asociar a la GH análogos de GnRH* (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas), al objeto de frenar el desarrollo puberal y alargar así el tiempo de tratamiento con GH.

Retraso del crecimiento intrauterino. Alrededor del 80-90%, se recuperarán espontáneamente en los 2-3 primeros años de vida. Para los RNPEG que no recuperan su carril de crecimiento durante los 4 primeros años de vida, se ha aceptado, recientemente, la indicación de *tratamiento con GH*. A la dosis de 0,045-0,050 mg/kg/día, la GH mejora la talla final de muchos de estos pacientes y parece tener, también, efectos positivos sobre la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico. Los resultados a largo plazo, tanto en lo referente a talla final como a posibles efectos secundarios, son todavía limitados. Varios ensayos clínicos han utilizado dosis mayores, por encima incluso de 0,067 mg/kg/día, demostrando un efecto dosis-dependiente. No se descarta, por tanto, la posibilidad de utilizar dosis mayores de las recomendadas actualmente, sobre todo cuando el tiempo disponible para mejorar la talla final se encuentra limitado.

Síndromes. En general carecen de tratamiento específico. Sólo el *síndrome de Turner* y el *síndrome de Prader-Willi* son actualmente indicaciones aceptadas para el empleo de la GH. Los efectos beneficiosos obtenidos, especialmente en el síndrome de Turner, han hecho que la GH se haya utilizado de forma experimental en otros muchos de ellos, como Down, Noonan, Silver-Russell y Aarskog. En general, los beneficios del tratamiento con GH en estas entidades son escasos.

Síndrome de Turner. Representó la primera indicación aceptada para la utilización de GH en pacientes no deficitarios. A la dosis de 0,045-0,050 mg/kg/día (1,4 mg/m²/día) acelera el ritmo de crecimiento y permite, tras varios años de tratamiento, una mejoría media de la talla adulta de 5-7,5 cm. La mayoría de ellas requerirán, además, estrógenos.

Síndrome de Prader-Willi. La utilización de GH (0,035 mg/kg/día; 1 mg/m²/día) en estos pacientes, pese a estar internacionalmente aceptada, es controvertida. A su favor estaría, no sólo la mejoría de la talla, sino también que la GH parece reducir la obesidad, mejorar la hipotonía y aumentar la fuerza muscular. Sin embargo, no está claro que una mejoría media de 5-7 cm en su talla final pueda mejorar la calidad de vida de estos niños. No se contempla la continuidad del tratamiento fuera del período de crecimiento, con lo que los beneficios se perderían con el tiempo y, lo que es más grave, se han descrito varios casos de muerte repentina tras la utilización de GH en estos niños, lo que ha hecho poner en duda la inocuidad del tratamiento en esta indicación y su clara contraindicación en casos de obesidad muy intensa o presencia de apnea obstructiva del sueño.

Displasias esqueléticas. El tratamiento de la mayoría de las osteocondrodisplasias es sintomático y principalmente de tipo ortopédico. Si el hipocrecimiento se produce sobre todo a expensas del acortamiento de las extremidades inferiores y la calidad del hueso lo permite, el *alargamiento óseo* puede ser una alternativa, como se expuso antes. La GH se ha utilizado en algunas formas de acondroplasia e hipocondroplasia, pero los beneficios obtenidos parecen ser escasos. En otros tipos de osteocondrodisplasia, la experiencia es aún más limitada: discondrosteosis de Leri-Weill, raquitismo hipofosfatémico, osteogénesis imperfecta. En esta última, el tratamiento con GH parece reducir la frecuencia de fracturas patológicas.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas. Los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a mejorar y, si es posible, curar la enfer-

medad de base responsable del hipocrecimiento. En los últimos años, la sensibilidad creciente respecto a las secuelas que sobre el crecimiento tienen estas enfermedades ha conducido a la modificación de muchos de los protocolos de tratamiento (reducción o eliminación de la radioterapia holocraneal en las leucemias linfoblásticas agudas, tratamiento con quelantes del hierro en las anemias que requieren transfusiones múltiples), al objeto de minimizar dichas secuelas e, incluso, a que se instauran terapias específicas encaminadas a mejorar el pronóstico de talla de estos pacientes, como es el caso, en algunas de ellas, de la administración de GH. Esta se ha utilizado en pacientes con hipocrecimiento secundario a: *insuficiencia renal crónica* (IRC), enfermedad inflamatoria intestinal, corticoterapia crónica, artritis idiopática juvenil y trasplantes hepático y cardíaco, entre otros. Salvo en el caso de la IRC (véase cap. 20.8), la utilización de la GH en estas situaciones es todavía experimental y, aunque los resultados preliminares sugieren que la velocidad de crecimiento se incrementa, se desconocen los efectos sobre la talla final y los posibles efectos secundarios a largo plazo. El hipocrecimiento de los pacientes con IRC en tratamiento convencional, diálisis o trasplante, puede corregirse o, al menos, mejorarse, con la administración de GH a la dosis de 0,045-0,050 mg/kg/día (1,4 mg/m²/día). Su utilización en el trasplante renal requiere una monitorización especial ya que algunos datos sugieren potenciales efectos adversos sobre la función renal, la incidencia de rechazo, la osteodistrofia renal o el metabolismo de la glucosa.

Hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica. La mayoría de los hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica tienen un tratamiento específico.

Deficiencia de GH. El tratamiento específico es la administración de GH y, durante el período de crecimiento, es una indicación universalmente aceptada. La GH debe administrarse tan pronto como sea posible, una vez establecido el diagnóstico, al objeto de normalizar lo antes posible la talla del niño y poder alcanzar una talla adulta acorde con su contexto genético o, al menos, dentro de los rangos de normalidad. Para más datos, véase cap. 14.1. La dosis recomendada se basa en el ritmo normal de producción hormonal endógeno y en su potencial degradación parcial en el tejido subcutáneo, oscilando entre 0,025-0,035 mg/kg/día.

Insensibilidad congénita a la GH. Sería útil el tratamiento con IGF-I recombinante, si bien algunas formas de insensibilidad parcial podrían responder a dosis elevadas de GH.

Hipotiroidismo. La normalización del crecimiento en situaciones de hipotiroidismo congénito o adquirido requiere la administración de *levotiroxina sódica*. El tratamiento determina un espectacular crecimiento de recuperación, pero también puede ocasionar una marcada aceleración de la maduración ósea que puede, limitar la talla adulta (véase cap. 14.4).

Hipercortisolismo crónico. Su tratamiento requiere suprimir la fuente de cortisol (véase cap. 14.14), habitualmente mediante la extirpación del tumor productor de ACTH (adenoma hipofisario) o del tumor suprarrenal productor de cortisol (suprarrenaloma). En casos de hipercortisolismo yatrogénico, se debe intentar administrar los corticoides a días alternos y reducir, en la medida de lo posible, tanto la duración como la dosis. Si ello no es factible, se ha propuesto utilizar dosis elevadas de GH para intentar minimizar los efectos negativos de la corticoterapia sobre el crecimiento. Aunque este tratamiento parece mejorar a corto plazo el ritmo de crecimiento sin interferir con sus efectos antiinflamatorios, no es capaz de prevenirlos ni revertirlos completamente y sus efectos a largo plazo, sobre la talla final, son desconocidos.

Excesiva producción de esteroides sexuales. Es necesario suprimir, o al menos reducir, la producción o los efectos biológicos de los esteroides sexuales, al objeto de impedir una excesiva aceleración de la maduración ósea que comprometa la talla final. Si se trata de una pubertad precoz central (por activación precoz del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal), habitualmente idiopática o secundaria a un hamartoma hipotálamico, el tratamiento de elección son los análogos de GnRH, que son capaces de inhibir la secreción de gonadotropinas y, por consiguiente, de esteroides sexuales,

en la mayoría de estas situaciones. Por el contrario, en los casos de pubertad precoz periférica (pseudopubertad precoz), si es posible se eliminará la fuente de producción (cirugía en los casos de suprarrenomas, tumores y quistes gonadales o tumores productores de gonadotropina coriónica) y, si no es posible (síndrome de McCune-Albright o testotoxicosis), se minimizarán sus efectos mediante fármacos que inhiban la esteroidogénesis, como el ketoconazol, o su transformación a estrógenos (principales responsables de la aceleración de la maduración ósea y del cierre de la placa de crecimiento), como los inhibidores de la aromataza (testolactona o letrozole). En el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita, tanto en su forma clásica como en el de presentación tardía, que es la causa más frecuente de pseudopubertad precoz, el tratamiento de elección es la hidrocortisona, asociada o no a mineralocorticoides (fludrocortisona). Los resultados a largo plazo sobre la talla final de las patologías que cursan con exceso de esteroides sexuales son variables dependiendo, no sólo de la patología de la que se trate, sino también de las características individuales de cada paciente si bien, en general, el pronóstico es peor en las formas de pseudopubertad precoz, en las que rara vez se logra una completa normalización de la talla adulta. Para más datos, véase el capítulo 13.13.

Pseudohipoparatiroidismo. Su tratamiento conlleva la administración de calcio y vitamina D para mantener la normocalcemia, evitando la hipercalcemia; no obstante, el pronóstico de talla adulta de las formas asociadas a osteodistrofia de Albright no es bueno, con una pérdida aproximada de talla adulta de unos 20 cm (véase cap. 14.11).

Hipocrecimiento psicosocial. En algunos casos, será suficiente con mejorar el aporte nutricional y modificar las actitudes familiares para conseguir un adecuado crecimiento de recuperación pero, en la mayoría de los casos, sólo un adecuado tratamiento psicológico y la separación del niño del ambiente familiar, no siempre posible, permitirá una normalización del crecimiento (véase el capítulo 25.12 sobre síndrome de falta de medro).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2211-22.
- Argemí J, Cruz M. El niño de talla baja. Hipocrecimiento. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 797-809 (con citas bibliográficas de años previos).
- Argente J, Carrascosa A, Gracia R et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma. 2000.
- Argente J. Tratamiento del retraso de crecimiento intrauterino. *Hormona y Factores de crecimiento* 2003; VI(2): 21-5.
- Benito-Sanz S, Thomas S, Huber C et al. PAR1 deletions excluding the SHOX gene are found in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). *Am J Hum Genet* 2005; 77: 533-44.
- Blair JC, Savage MO. The GH-IGF-I axis in children with idiopathic short stature. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 325-30.
- Campos-Barros A, Heath KE, Argente J. Genetic basis of proportional short stature. En: Varela-Nieto I, Chowen JA. The Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor axis during development. Nueva York: Ed Springer Science, 2005. p. 341-83.
- Martos-Moreno GA, Soriano Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática. *An Ped Cont* 2005; 3: 214-20.
- Millar DS, Lewis MD et al. Novel mutation of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat* 2003; 21: 424-40.
- Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M et al. Idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (Suppl 2): 967-74.
- Pombo M. Tratado de Endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana de España, 2002.
- Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Baillière's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 73-90.
- Pozo J, Martos-Moreno GA, Argente J. Talla baja armónica. *An Ped Cont* 2005; 3: 205-13.
- Pozo J, Martos-Moreno G, Barrios V et al. The IGF system in childhood: clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 38-42.
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1402-6.

13.10 Hipercrecimientos

M. Hernández-Rodríguez

El crecimiento excesivo es un problema menos frecuente que el hipocrecimiento debido a que diversos factores socioculturales han contribuido a que la talla alta sea considerada como un índice de buena salud. Por eso, es excepcional que los padres de un niño acudan a la consulta porque éste sea excesivamente alto, a no ser que se trate de un hipercrecimiento o gigantismo dismórfico. Sin embargo, al lado de situaciones que representan variaciones extremas de la normalidad, existen cuadros patológicos en los cuales la talla alta puede ser una manifestación de enfermedades graves o forma parte de síndromes complejos, que asocian crecimiento excesivo, visceromegalia, alteraciones sistémicas y tendencia a padecer tumores malignos. Desde el punto de vista estadístico, el 2,5% de la población tiene una estatura por encima de 2 desviaciones estándar o del 97,5% de la media.

Delimitación conceptual. En la práctica se habla de hipercrecimiento cuando la talla supera en más de dos desviaciones estándar la talla media correspondiente a la edad cronológica. Si rebasa los límites de la tercera desviación estándar se trata casi con seguridad de una alteración patológica. También deben incluirse en el concepto de hipercrecimiento a los niños que en el momento de la observación tienen una talla normal pero cuya velocidad de crecimiento presenta una acusada aceleración (superior al P75). El crecimiento excesivo o desproporcionado de una parte del cuerpo se denomina hipercrecimiento dismórfico o gigantismo parcial y, a pesar de que la talla sea normal, debe considerarse, conceptualmente, como una alteración del crecimiento por exceso y estudiarse dentro de los hipercrecimientos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El hipercrecimiento es siempre consecuencia del fracaso de los mecanismos responsables de mantener el tamaño y la forma dentro de los límites considerados normales para una determinada población (véanse caps. 13.1 y 13.2). Se debe a la ruptura del equilibrio entre el conjunto de factores genéticos y ambientales que regulan la multiplicación y crecimiento celular. Según el papel que desempeñan en los procesos de crecimiento, diferenciación y morfogénesis, estos factores pueden agruparse en cuatro categorías: factores determinantes, permisivos, reguladores y realizadores (Fig. 13.10.1), que permiten una sistemática de los hipercrecimientos.

Factores determinantes: son genéticos y van ligados al propio sistema de información celular. Su importancia es decisiva, ya que condicionan la talla adulta y son responsables de las diferencias del patrón de crecimiento en los individuos normales y en los afectos de alteraciones cromosómicas.

Factores permisivos: todas aquellas condiciones que hacen posible un adecuado intercambio energético y un metabolismo celular normal. Comprenden un conjunto muy heterogéneo de factores, que abarcan desde el aporte equilibrado de nutrientes hasta la normalidad de los órganos y sistemas que intervienen en el mantenimiento de un medio interno adecuado para las funciones celulares.

Factores reguladores: hormonas y factores de crecimiento locales, que regulan los procesos bioquímicos responsables de la diferenciación, división y crecimiento celular.

Factores realizadores: se denominan habitualmente órganos efectores, y su función es llevar a cabo el incremento de tamaño y la remodelación morfológica del individuo, de acuerdo con el plan previsto en los genes y la acción de los factores permisivos. El representante más importante de este grupo de factores es el esqueleto, principal ejecutor del crecimiento en longitud.

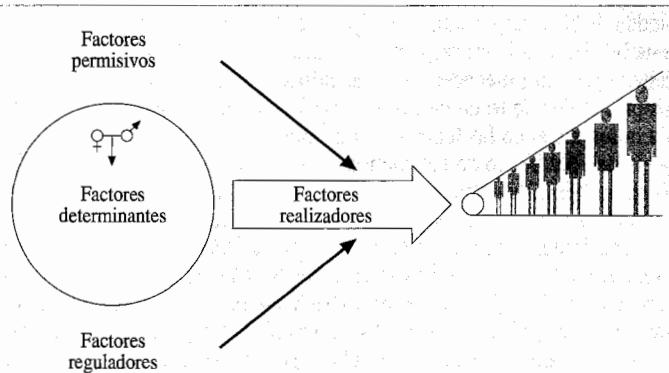


Figura 13.10.1. Recuerdo de los factores que condicionan y regulan el crecimiento.

De acuerdo con el factor o grupo de factores preferentemente afectados en los hipercrecimientos se puede hacer una *clasificación* siguiendo criterios patogénicos y fisiopatológicos, en cuatro grandes grupos: hipercrecimientos por alteración de los factores determinantes, permisivos, reguladores y realizadores. Además, por su distinto significado clínico, es conveniente separar las variantes normales de talla alta de los cuadros patológicos, ya que la expresión clínica, el pronóstico y la actitud terapéutica, son distintos (Cuadro 13.10.1). Esta clasificación tiene la ventaja de su sencillez; sin embargo, en la práctica hay que utilizarla con flexibilidad, ya que en muchos casos la alteración no es única y resulta difícil encuadrar una determinada entidad clínica en uno u otro grupo. En estos casos lo mejor es intentar averiguar cuál es la alteración primaria e incluirlos en el grupo correspondiente a ésta. También se puede plantear una sistemática de acuerdo con el momento de aparición, separando, por ejemplo, los hipercrecimientos fetales, como son los síndromes de Sotos, Beckwith-Wiedemann y Weaver, la hiperproducción de IGF II o la embriofetopatía diabética. Igualmente se verá cómo unos hipercrecimientos producen talla alta en la edad pediátrica y en otros perdura en el adulto.

VARIANTES NORMALES

La mayoría de los cuadros de hipercrecimiento corresponden a dos variantes del patrón de crecimiento normal: la talla alta familiar o constitucional y la maduración acelerada.

Talla alta familiar

Es un cuadro determinado poligénicamente que representa el límite superior de la distribución normal de la talla. Se trata de niños que tienen un patrón de desarrollo caracterizado por talla alta a lo largo de toda la infancia, ritmo de maduración normal o ligeramente retrasado, que finalizan su período de crecimiento a la edad habitual y alcanzan una estatura adulta superior a dos desviaciones estándar por encima de la media (Fig. 13.10.2). En la historia familiar se comprueba la misma tendencia y la talla media de los padres suele ser superior al promedio de la población. Los estudios sobre la secreción de hormona del crecimiento y la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-I no han permitido llegar a ninguna conclusión sobre la etiología y patogenia del hipercrecimiento en estos casos. Clínicamente, son niños altos, sin alteraciones morfológicas asociadas, que conservan unas relaciones segmentarias normales y en los cuales las únicas manifestaciones patológicas son las derivadas de las dificultades que algunos tienen para la adaptación social.

Estos problemas psicológicos justifican los intentos terapéuticos encaminados a acelerar la maduración ósea y limitar la talla adulta. En las niñas se han utilizado los estrógenos, logrando una reducción media de la talla entre 3,2 y 7,5 cm. Aunque no hay un acuerdo absoluto, de los datos publicados por diversos autores puede deducirse que la edad más adecuada para iniciar el tratamiento es de los 11 a los 12,5 años o cuando la edad ósea, valorada por el método TW II-RUS, se sitúa entre los 12 y los 13,5 años. En el momento actual se da preferencia al etinilestradiol por vía oral, a la dosis diaria de 0,15 ó 0,30 mg, asociado a noretisterona administrada a la dosis de 10 mg durante 5 ó 7 días cada cuatro semanas.

Cuadro 13.10.1. Principales formas clínicas de hipercrecimientos

Variantes normales de talla alta

Talla alta familiar
Maduración acelerada

Cuadros patológicos

1. Por alteración de los factores determinantes

Alteraciones cromosómicas

Trisomía X (47XXX)
Síndrome de Klinefelter (47XXY, 48XXYY)
Varones 47XYY
Síndrome del cromosoma X frágil
Trisomía 8

Otros síndromes dismórficos

Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Síndrome de Weaver
Síndrome de Sotos
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Síndrome de Partington
Síndrome de Nevo
Síndrome de Elejalde
Síndrome de Teebi

2. Por alteración de los factores permisivos

Gigantismos parciales

Hemihipertrofia congénita
Displasia epifisaria hemimélica
Síndrome de Klippel-Trenaunay
Síndrome de Maffucci
Síndrome de Sturge-Weber
Neurofibromatosis tipo I
Linfedema congénito

3. Por alteración de los factores reguladores

Gigantismo hipofisario

Hipertiroidismo
Hipersecreción de hormonas sexuales
Deficiencia o resistencia a la acción de las hormonas sexuales
Hiperinsulinismos

4. Por alteración de los factores realizadores

Síndromes con aracnodactilia

Síndrome de Fragoso
Síndrome de Marfan
Síndrome de Achard
Síndrome de Lupian
Homocistinuria
Síndrome marfanoide con hiper movilidad (Walker)
Aracnodactilia congénita con contracturas (Beals)
Síndrome de Mirhosseini

El mecanismo de acción de los estrógenos no se conoce completamente. Se piensa que suprimen la actividad de la IGF-I y, además, aceleran la maduración ósea de manera indirecta, al inducir la secreción de andrógenos por las suprarrenales mediante la inhibición de la síntesis de algunas enzimas, principalmente la 3 beta-hidroxidehidrogenasa.

En los niños se plantea con menos frecuencia la necesidad de tratamiento con *testosterona*, logrando una reducción media de 5,4 cm. Los efectos colaterales de la terapéutica han sido poco importantes y transitorios, pero faltan aún controles suficientes para poder excluir con seguridad efectos secundarios a largo plazo. En consecuencia, el tratamiento debe reservarse para aquellas situaciones en las que el exceso de talla provoque una afectación psicológica grave, informando claramente al paciente y a los familiares de las limitaciones, duración y posibles riesgos. Cuando exista riesgo de trombosis u otra contraindicación para el uso de los esteroides sexuales, se puede utilizar, como tratamiento alternativo, el octreótido o, mejor, el lanreótido, un nuevo análogo de la somatostatina de acción prolongada.

Maduración acelerada

Se trata de una situación fisiológica que representa el límite superior de la variación normal pero no para la estatura adulta, como en la talla alta familiar, sino para la velocidad de maduración. Es un cuadro fami-

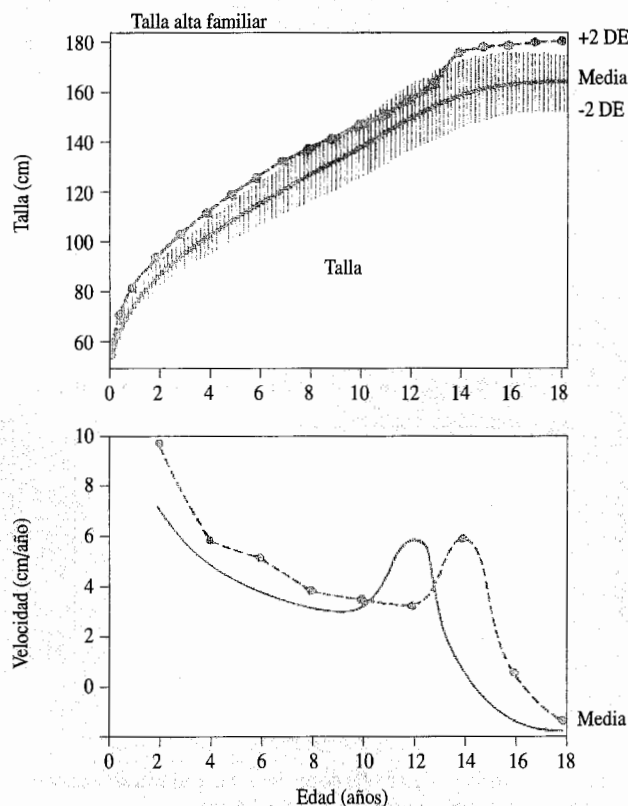


Figura 13.10.2. Patrón de crecimiento de una niña con talla alta familiar. Maduración lenta, estirón puberal tardío y talla final superior a +2 DE.

liar caracterizado por una curva de velocidad de crecimiento situada por encima de la media, que se acompaña de aceleración de la maduración ósea y del desarrollo puberal (Fig. 13.10.3). El crecimiento finaliza a una edad temprana y la talla adulta es normal. En el Cuadro 13.10.2 se resumen las diferencias clínicas más importantes entre la talla alta familiar y la maduración acelerada.

HIPERCRECIMIENTOS PATOLÓGICOS

Alteración de los factores determinantes

Se corresponden, en general, con los denominados hipercrecimientos genéticos o primarios. En ocasiones, se transmiten de acuerdo con las leyes de la herencia poligénica o multifactorial; otros siguen el patrón de herencia mendeliana y algunos, aunque genéticos, no son hereditarios y se producen al azar. El rasgo común a todos ellos es que son hipercrecimientos dismórficos en los cuales la talla alta se asocia a otras anomalías fenotípicas y, en ocasiones, a un elevado riesgo para padecer neoplasias de distinta localización.

Anomalías cromosómicas. Lo habitual es que las alteraciones cromosómicas cursen con un cuadro de hipocrecimiento, pero existen cuatro anomalías numéricas de los cromosomas sexuales (las aneuploidías 47,XXX, 47,XXY, 48,XXYY y 47,XYY) en las cuales los enfermos suelen tener talla alta y hábito eunucoide (Fig. 13.10.4). En el momento actual existen pruebas de que en las tres primeras, tanto la talla alta como el crecimiento más marcado de los miembros inferiores, se deben a la sobreexpresión del gen SHOX, codificado en la región pseudoautosómica de los brazos cortos del cromosoma X (PAR-1). En el síndrome 47,XYY, el hipercrecimiento se atribuye a la duplicación del gen CGY (gen del control del crecimiento del cromosoma Y) situado en la porción proximal del brazo largo del cromosoma Y, cerca del centrómero. También en una alteración estructural de los gonosomas, el síndrome del "cromosoma X frágil" en el que coexisten una repetición anormal del trinucleótido CGG con una metilación anormal de segmentos del cromosoma X (seg-

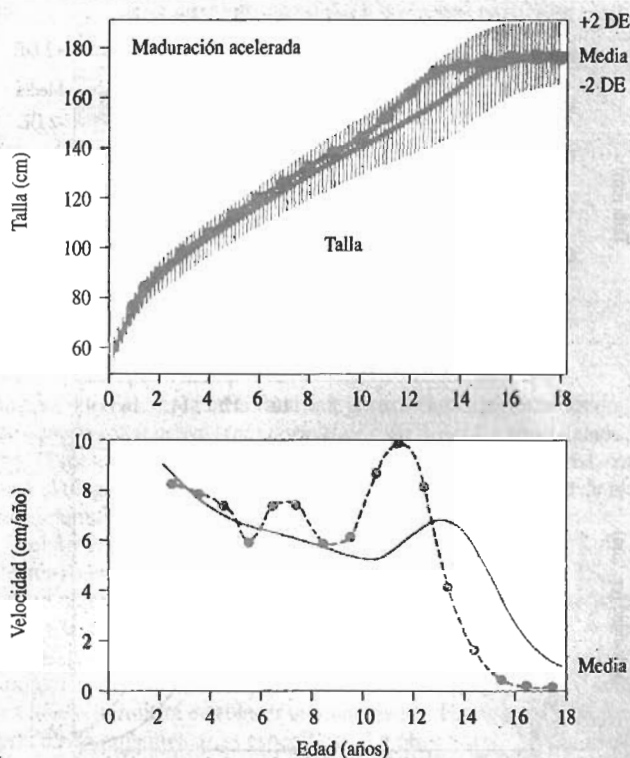


Figura 13.10.3. Patrón de desarrollo de un niño con maduración acelerada. Pico de crecimiento puberal precoz y talla final normal.

mentos aislados o islas CpG), es frecuente una aceleración del crecimiento junto a otras anomalías: deficiencia mental, trastornos de conducta, macroorquidismo, etc. Entre las alteraciones de los autosomas solamente la trisomía completa o de los brazos cortos del cromosoma 8 se asocia a una talla superior a la media, anomalías congénitas múltiples, facies dismórfica y contracturas articulares.

Otros síndromes dismórficos con hipercrecimiento. Comprenden un grupo de procesos, determinados genéticamente, en los cuales el crecimiento excesivo se acompaña de diversas anomalías fenotípicas, esqueléticas o viscerales, que han servido para su identificación. Los ejemplos más representativos son:

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Presenta como síntomas principales macrosomía, macroglosia, anomalías faciales, visceromegalia y onfaloceles. Se acompaña de alteraciones metabólicas importantes, principalmente hipoglucemia por hiperinsulinismo en el período neonatal e hiperlipidemia. Posteriormente, algunos de estos enfermos evolucionan hacia una diabetes crónica o un cuadro de intolerancia a los hidratos de carbono y un número relativamente elevado padecen tumor de Wilms y otras neoplasias lo que hace aconsejable controlarles periódicamente. Los estudios moleculares han demostrado que este síndrome está originado por la sobreexpresión de los genes de origen paterno que codifican para el IGF-II, situados en los brazos cortos del cromosoma 11, bien porque exista una disomía uniparental o una trisomía parcial del cromosoma 11 heredado del padre. En algunos casos se asocia la pérdida del efecto inhibitorio de los genes maternos, especialmente del gen H19, que puede actuar como supresor del crecimiento y del desarrollo de algunos tumores. De hecho la delección o metilación excesiva de este gen es responsable de un cuadro de hipercrecimiento sin signos fenotípicos del síndrome de Wiedemann-Beckwith pero que comparte con él la nefromegalia y la tendencia a desarrollar tumor de Wilms.

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel. Se trata de un trastorno con patrón de herencia recesiva ligado al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas más características son: hipercrecimiento, rasgos faciales inusuales, macrocefalia, hipertelorismo, nariz ancha, boca grande, macroglosia, anomalías del paladar y sindactilia o polidactilia. Además sue-

Cuadro 13.10.2. Principales diferencias entre la talla alta familiar y la maduración acelerada

Datos clínicos	Talla alta familiar	Maduración acelerada
Talla de los padres	Alta	Normal
Maduración ósea	Normal	Avanzada
Desarrollo puberal	Normal	Precoz
Ritmo de crecimiento	Normal	Acelerado
Talla final	Alta	Normal



Figura 13.10.4. Paciente con polisomía del cromosoma Y (47XYY) fotografiado junto a un niño normal de su misma edad. Son evidentes la talla alta y el hábito eunucoide.

len presentar visceromegalia, hiperplasia de las células de los islotes y predisposición a padecer tumores embrionarios, es decir, manifestaciones similares a las observadas en los pacientes afectos de síndrome de Beckwith-Wiedemann. La etiología se ha aclarado recientemente y hoy se sabe que es debido a microdeleciones del gen glipicano-3 (GPC-3) localizado en el brazo largo del cromosoma X (X26), que interactúa con el IGF-II para limitar su actividad en determinados tejidos.

Síndrome de Weaver. Es un hipercrecimiento de comienzo prenatal, que se acompaña de aceleración de la maduración ósea, facies peculiar, hipertensión y camptodactilia. Las anomalías cráneo-faciales más destacadas son: pabellones auriculares grandes, frente ancha con hipertelorismo, filtrum largo, boca pequeña y micrognatia. Se describen también: retraso mental, hirsutismo generalizado, cardiopatía y cutis laxa. La causa es desconocida y la mayoría de los casos son esporádicos.

Síndrome de Sotos. Fue descrito por este autor en 1964. Aunque habitualmente es esporádico, se han publicado casos familiares compatibles con una herencia AD. Suele asociar a la talla alta cierto grado de dismorfia facial y retraso mental. El cuadro se inicia ya en la vida intrauterina y al nacimiento son niños grandes, con talla y peso superiores al percentil 97. Durante toda la infancia mantienen un ritmo de crecimiento acelerado que se acompaña de edad ósea avanzada. El diagnóstico se basa en los datos somatométricos y algunos rasgos fenotípicos peculiares: cabeza grande con cráneo dolicocefalo, frente prominente, hendiduras palpebrales con ligera oblicuidad antimongoloide, orejas grandes, paladar ojival y, en muchas ocasiones, asimetría facial (Fig. 13.10.5). Tam-

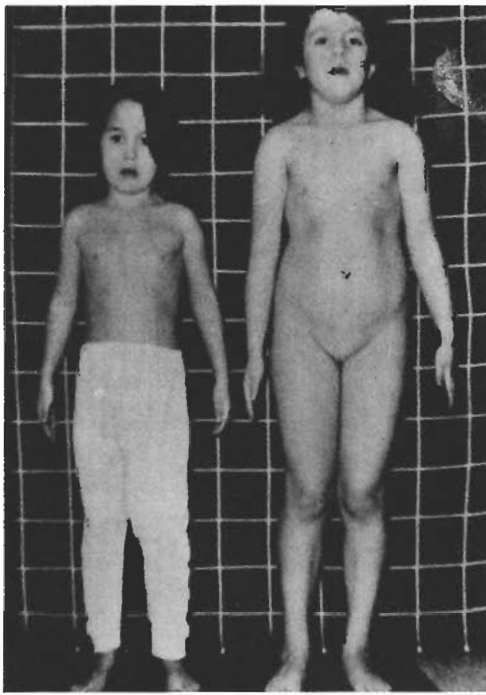


Figura 13.10.5. Enferma con síndrome de Sotos junto a una niña de su misma edad. Son evidentes la talla alta, el aspecto tosco y los rasgos acromegaloides.

bién existe hipercrecimiento de partes acras con manos y pies grandes y con dermatoglifos anormales. Los estudios bioquímicos no han mostrado anomalías ni ha podido demostrarse elevación de la concentración de hormona del crecimiento. Es constante una dilatación ventricular cerebral (TC), que a veces se asocia a otras anomalías del SNC.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Se transmite con un patrón de herencia AD y se caracteriza por macrocefalia e hipercrecimiento de comienzo prenatal, hamartomas múltiples, manchas pigmentarias en el pene y pseudopapiloedema. Recientemente se ha localizado el gen responsable de este síndrome en el cromosoma 10 (10q23), en la misma región del gen PTEN identificado en la enfermedad de Cowden.

Síndrome de Partington. Descrito en 1997, se caracteriza por hipercrecimiento generalizado, retraso mental moderado y engrosamiento de los tejidos blandos de la cara, con aumento del perímetro craneal y aspecto tosco. Los estudios moleculares han permitido localizar la alteración responsable en la región 4p16.3, y atribuirle a mutaciones del locus que codifica para el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos número 3 (FGFR3). No se sabe con seguridad si el hipercrecimiento es debido a sobredosis del gen, a la existencia de mutaciones inactivadoras del gen o a otros genes localizados en 4p16.3.

Síndrome de Nevo. El primer estudio sobre este tipo de síndrome se publicó como un caso de gigantismo cerebral, pero posteriormente se ha demostrado que es un síndrome independiente. Los rasgos más destacados son: hipercrecimiento de comienzo prenatal, edema congénito y dorsiflexión de los pies.

Síndrome de Elejalde. Se denomina también displasia con acrocefalopolidactilia. Se trata de un gigantismo prenatal con craneosinostosis y polidactilia. Algunos pacientes presentan, además, hiperplasia del tejido conectivo en los riñones, páncreas, pulmones y piel, lo que genera alteraciones glomerulares, dilatación de los túbulos, enfermedad renal quística, hipoplasia pulmonar e insuficiencia pancreática.

Síndrome de Marshall-Smith. Síndrome de hipercrecimiento por alteración intrínseca de tipo estructural o bioquímico del cartílago, hueso o tejido conectivo. Se acompaña de maduración ósea acelerada, retraso mental con hipotonía, ojos prominentes con escleróticas azules, falanges proximales y medias anchas, hipertriosis y hernia umbilical.



Figura 13.10.6. Crecimiento excesivo de la mitad izquierda del cuerpo en un paciente con hemihipertrofia congénita.

Otros síndromes descritos tienen menos interés porque el número de casos es reducido y se encuentran peor definidos.

Trastornos de los factores permisivos

Se incluyen en este apartado los cuadros originados por alteración de los órganos y sistemas responsables de mantener un adecuado intercambio energético y un metabolismo celular normal. Como el organismo posee mecanismos de control para adaptar en cada momento el aporte energético a las necesidades celulares, es excepcional que se produzcan por este mecanismo crecimientos excesivos, a no ser que existan anomalías del sistema nervioso o del aparato circulatorio capaces de alterar la distribución de los nutrientes y, secundariamente, la regulación del índice mitótico. La característica clínica más destacada es que el crecimiento excesivo suele afectar a una parte del cuerpo, dando lugar a gigantismos parciales o hiperplasias regionales con escasa o nula repercusión sobre la talla. Con frecuencia se asocian angiomas y otras anomalías vasculares, manchas cutáneas y alteraciones neurológicas. Los síndromes más importantes son:

Hemihipertrofia congénita. Es el ejemplo más representativo del grupo: el rasgo definitorio es el mayor desarrollo de un hemicuerpo (Fig. 13.10.6) que se asocia con frecuencia a anomalías cardiovasculares, del aparato urinario, hamartomas y tumores malignos del hígado, suprarrenales (que a su vez pueden producir cambios patológicos del crecimiento) y riñón.

Displasia epifisaria hemimélica (enfermedad de Trevor). Cuadro de gigantismo parcial más frecuente en el varón, que afecta preferentemente a uno de los miembros inferiores y en el que la alteración patológica más destacada es el crecimiento exuberante de las epífisis distales de fémur y tibia, que muestran un aspecto muy irregular con un crecimiento excesivo y fragmentación (Fig. 13.10.7).

Síndrome de Klippel-Trenaunay. Asocia hemihipertrofia completa o segmentaria, angiomas cutáneos y anastomosis arteriovenosas o dilataciones venosas (Fig. 13.10.8).

Síndrome de Maffucci. Existen angiomas ya presentes en el nacimiento y encondromas, que motivan fracturas frecuentes, con tendencia a la degeneración sarcomatosa.

Síndrome de Sturge-Weber. Se diferencia del anterior porque, tanto el angioma como la hipertrofia, suelen quedar limitados a la cara y se acompañan de lesiones en el hemisferio cerebral homolateral.



Figura 13.10.7. Displasia epifisaria hemimélica. Asimetría por crecimiento excesivo del miembro inferior izquierdo y aspecto hipertrófico e irregular de las epífisis.



Figura 13.10.8. Síndrome de Klippel-Trenaunay con hemihipertrofia y angioma cutáneo.

Neurofibromatosis tipo I. Se combinan en distinta proporción (véase cap. 23.24) tumores de origen ecto y mesodérmico, localizados preferentemente en el tejido subcutáneo y en los nervios periféricos, manchas cutáneas, lesiones oculares y alteraciones esqueléticas, responsables de las deformidades y los crecimientos dismórficos de distintas partes del organismo. Está originado por mutaciones en el gen NF1, localizado en el cromosoma 17 (17q11.2). El producto del gen, la neurofibromina, tiene una homología parcial con la proteína activadora (GAP) de la GTPasa y se considera un regulador negativo del protooncogén RAS.

Linfedema congénito. Se localiza preferentemente en los miembros inferiores y origina una marcada deformidad con elefantiasis o gigantismo marcado de las extremidades. Hay dos formas, el tipo I o enfermedad de Milroy, de comienzo precoz y transmisión AD, y el tipo II, que se inicia hacia los 20 años y se hereda como un carácter AR.

Hipercrecimientos por alteración de los factores realizadores

Comprenden un conjunto de enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo y de las estructuras derivadas de él que intervienen como órganos efectores, en la realización del patrón de crecimiento. Clínicamente, comparten una serie de rasgos que configuran el denominado *fenotipo o hábito marfanoide*, caracterizado por talla alta, facies alargada, miembros gráciles y dedos largos y finos (Fig. 13.10.9). Desde la descripción por Marfan, en 1896, del síndrome que lleva su nombre se han ido delimitando una serie de cuadros que, aunque exhiben los dos signos fundamentales del síndrome (dolicoestenomelia y aracnodactilia), se diferen-

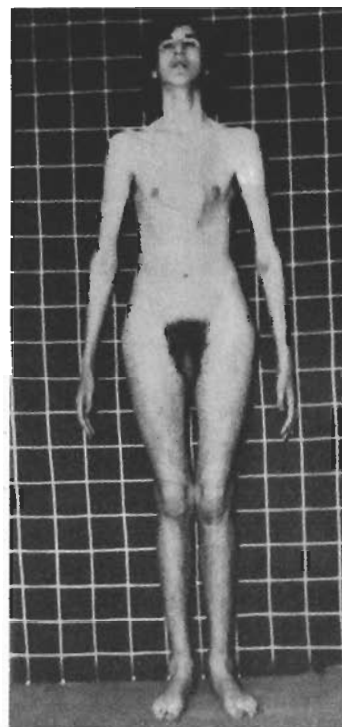


Figura 13.10.9. Enfermo con síndrome de Marfan. Talla alta, miembros largos, deformidad torácica y aracnodactilia.

cian entre sí por la evolución, el patrón de herencia y el tipo de anomalías asociadas. Sobre todo en la última década ha habido una viva polémica y en el momento actual se aceptan hasta ocho cuadros diferentes de aracnodactilia (Cuadro 13.10.3).

Síndrome de Marfan. Enfermedad AD que clínicamente se caracteriza por la talla alta, dolicocefalia, extremidades desproporcionadamente largas (dolicoestenomelia), aracnodactilia, *pectus excavatum* y *pectus carinatum*, laxitud articular, luxación del cristalino y predisposición a padecer dilatación y aneurisma disecante de la aorta, disritmias, así como posible insuficiencias aórtica y mitral. Como se indicó al tratar de los síndromes polimalformativos, se trata de un síndrome displásico por alteración congénita del tejido conectivo, originado por una mutación en el gen de la fibrilina (FBN1), localizado en el cromosoma 15 (15q21.1). La alteración de la fibrilina, que es una proteína del tejido conectivo muy abundante en los tejidos afectados en los pacientes con enfermedad de Marfan, sería responsable de la sintomatología. El tratamiento va dirigido a evitar las complicaciones oculares y cardiovasculares. Para ello es aconsejable hacer una revisión anual del diámetro aórtico mediante ecocardiografía y cuando exceda el 50% de los límites normales considerar la posibilidad de tratamiento quirúrgico, antes de que se produzca la disección y rotura aórtica. Se ha aconsejado también el empleo de propranolol para reducir la fuerza de eyección ventricular en un intento de disminuir el ritmo de progresión de la dilatación aórtica y la profilaxis de la endocarditis bacteriana mediante antibioterapia previa a las extracciones dentarias o intervención del tracto urinario. Debe practicarse también una exploración oftalmológica anualmente e instruir adecuadamente a los pacientes para que acudan inmediatamente cuando se presenten los primeros síntomas de desprendimiento de retina, complicación frecuente además de la habitual subluxación o luxación del cristalino. En las formas asténicas, e incluso en las que cursan sin deformidades graves de la columna vertebral, se han utilizado las hormonas sexuales, en la misma forma que en la talla alta familiar, para inducir la pubertad con lo que se logra una reducción de la talla y del grado de escoliosis.

Síndrome de Achard. Descrito como idéntico al publicado por Marfan, se diferencia por la presencia de disostosis mandibulofacial, con braquicefalia y micrognatia y la ausencia de anomalías oculares y cardiovasculares.

Cuadro 13.10.3. Procesos con hipercrecimiento, aracnodactilia y hábito marfanoide

Denominación	Descripción inicial	Herencia	Laxitud articular	Luxación cristalino	Lesiones cardiovasculares	Otras anomalías
Síndrome de Marfan	Marfan, 1896	AD crom. 15	+ / ++	+	+	Hipotonía muscular
Síndrome de Achard	Achard, 1902	?	+ / ++	No	No	Braquicefalia Retrognatia Retraso mental
Homocistinuria	Carson, 1962	AR	No	+	+	Cutis laxa
Síndrome marfanoide con hipermovilidad	Walker, 1969	?	++	No	No	Contracturas Orejas displásicas
Aracnodactilia congénita con contracturas	Beals, 1971	AR crom. 5	No	No	No	Retraso mental Cataratas
Síndrome de Mirhosseini	Mirhosseini, 1972	AR ?	+ / ++	No	No	Macrocefalia Agenesia c. calloso Retraso mental
Síndrome de Lupian	Lupian, 1984	Crom. X	++	No	Sí CIA	Facies anormal Retraso mental
Síndrome de Fragoso	Fragoso, 1984	?	+	No	No	Retraso mental Facies anormal

Síndrome de Lupian. Es un cuadro similar al de Marfan, con herencia ligada al cromosoma X, que cursa con retraso mental, macrocefalia e hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso; la cardiopatía suele ser una comunicación interauricular.

Síndrome de Fragoso. Fue identificado por este autor en 1984. En él destacan, junto al hábito marfanoide y retraso mental, las alteraciones faciales: grandes pabellones auriculares con telangiectasias, hipertelorismo, estrabismo, sinofridia, base nasal ancha, cara aplanada, filtro corto y paladar alto.

Homocistinuria. Es revisada en el metabolismo de los aminoácidos al ser debida a un déficit de cistationina-beta-sintetasa, que se transmite a través de un mecanismo autosómico recesivo. Es frecuente en estos enfermos la existencia de retraso mental, trombosis de distinta localización, esferofaquia y luxación del cristalino parecida, pero no idéntica, a la del síndrome de Marfan.

Síndrome marfanoide con hipermovilidad. Está caracterizado por hábito marfanoide, marcada laxitud articular e hiperextensibilidad de la piel, similar a la observada en el síndrome de Ehlers-Danlos.

Aracnodactilia congénita con contracturas. Descrita por Beals y Hecht, se diferencia del síndrome de Marfan por la presencia de contracturas articulares, pabellones auriculares displásicos y ausencia de anomalías oculares y cardiovasculares (Fig. 13.10.10). La expresión clínica es variable. Los enfermos con cifoescoliosis intensa tienden a empeorar progresivamente; en cambio, los que no presentan escoliosis evolucionan favorablemente y las contracturas mejoran espontáneamente. De forma reciente se ha demostrado que la causa es la existencia de una mutación en el segundo gen de la fibrilina (FBN2), localizado en el cromosoma 5 (5q23-31).

Síndrome de Mirhosseini. Asocia aracnodactilia, cataratas, retinitis pigmentosa y deficiencia mental.

Hipercrecimientos por alteración de los factores reguladores

Son debidos a la ruptura del equilibrio entre los elementos que regulan la velocidad de crecimiento y maduración. Se incluyen en este apartado los denominados hipercrecimientos o gigantismos neuroendocrinos.

Gigantismo hipofisario. Casi siempre es debido a un adenoma secretor de GH o a hiperplasia de la adenohipófisis. Sólo excepcionalmente se debe a la producción ectópica de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH). Clínicamente se manifiesta por un hipercrecimiento armónico que suele comenzar en la pubertad y prosigue hasta

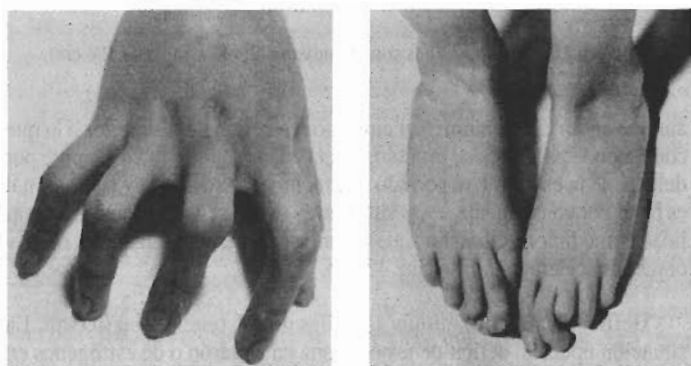


Figura 13.10.10. Manos y pies característicos en la aracnodactilia congénita con contracturas.

los 25 ó 30 años. Poco a poco se van haciendo ostensibles los rasgos acromegaloides, alargándose la nariz, el mentón y adquiriendo las manos y los pies un tamaño excesivo. La silla turca suele estar agrandada y es frecuente que, por compresión sobre las zonas vecinas, se origine un déficit de las restantes hormonas hipofisarias y aparezcan progresivamente síntomas de hipofunción. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la demostración de alteraciones de la silla turca en la radiografía de cráneo, mediante TC o RM y la existencia de hiperglucemia resistente a la insulina. La confirmación se establecerá demostrando la elevación en plasma de IGF-1, así como un exceso de secreción de GH y la ausencia de descenso de los niveles séricos de GH a valores inferiores a 2 ng/mL, después de la sobrecarga oral de glucosa (Fig. 13.10.11). Para más datos véase el capítulo 14.2.

Hipertiroidismo. Predomina en la edad escolar y en la adolescencia. La repercusión sobre el crecimiento es menos importante que el resto de las manifestaciones clínicas: taquicardia, intranquilidad, pérdida de peso, exoftalmos y posible presencia de bocio. En el estudio antropométrico son característicos la aceleración de la maduración ósea y el déficit de peso en relación a la talla (véase cap. 14.7).

Hipersecreción de hormonas sexuales. El exceso de hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos o esteroides afines) provoca aceleración del crecimiento en longitud y de la maduración esquelética además de cambios en el desarrollo sexual. La expresión clínica va a variar de acuerdo con el sexo, la edad de comienzo, el mecanismo etiopatogénico y el carácter iso o heterosexual de la alteración. En cualquier caso, el rasgo común es que existe siempre una acción más intensa sobre la maduración ósea que sobre el crecimiento en longitud y, por esta razón,

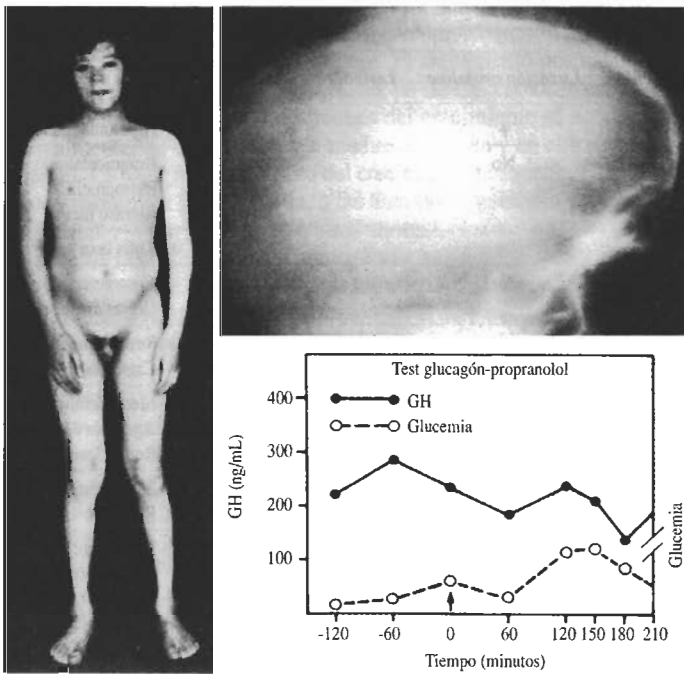


Figura 13.10.11. Niño de 13 años con gigantismo hipofisario (talla 190 cm).

aunque en un examen único el enfermo tenga una talla superior a la que corresponde para su edad cronológica, la edad esquelética va siempre por delante de la estatural, el período de crecimiento se acorta y la talla final es baja. Por consiguiente, estas situaciones deben ser consideradas en realidad como hipercrecimientos que pasan por un período transitorio de crecimiento acelerado (véase cap. 13.13).

Deficiencia de hormonas sexuales o resistencia a su acción. La situación opuesta, déficit de testosterona en el varón o de estrógenos en

la mujer, provoca retraso de la maduración ósea, prolongación del período de crecimiento, talla alta y proporciones eunucoides. La causa puede ser la deficiencia de gonadotropinas, anomalías en la síntesis de testosterona y estrógenos o alteraciones del receptor (véase cap. 13.14).

Hiperinsulinismos. Todas las situaciones de hiperinsulinismo tienen tendencia a provocar hipercrecimiento. Algunas son transitorias y reversibles, como sucede en la obesidad, en cambio en otros casos la secreción excesiva de insulina coexiste o es mantenida por un grado variable de resistencia a la insulina. En estos casos se produce una ausencia parcial o generalizada de grasa subcutánea (lipodistrofia), hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes no cetósica. Se han descrito varias formas clínicas: formas generalizadas, congénitas o adquiridas, y formas parciales, esporádicas o hereditarias.

Lipodistrofia generalizada congénita o síndrome de Berardinelli. Se hereda según un patrón AR y se caracteriza porque, además de crecimiento acelerado y excesivo, existe hipertrofia muscular, que contrasta con la pérdida del tejido adiposo. Estos pacientes tienen una marcada resistencia a la insulina, hiperlipidemia tipo IV o V y, en la segunda década de la vida, desarrollan diabetes tipo II (véase cap. 12.20).

Lipodistrofia total adquirida. Es casi indistinguible clínicamente de la congénita, excepto porque el inicio de la lipodistrofia comienza al final de la etapa prepuberal o en la adolescencia y el hipercrecimiento suele ser más moderado.

DIAGNÓSTICO DE LOS HIPERCRECIMIENTOS

El primer problema que se plantea ante un niño con talla alta es saber si se trata de una variante normal o de un hipercrecimiento patológico. Para intentar aclararlo, el primer paso es valorar el patrón de crecimiento a través de la historia clínica, la exploración física y el estudio antropométrico. Después de esta evaluación inicial, si se trata de una variante normal se evitarán exploraciones innecesarias, y únicamente se hará una

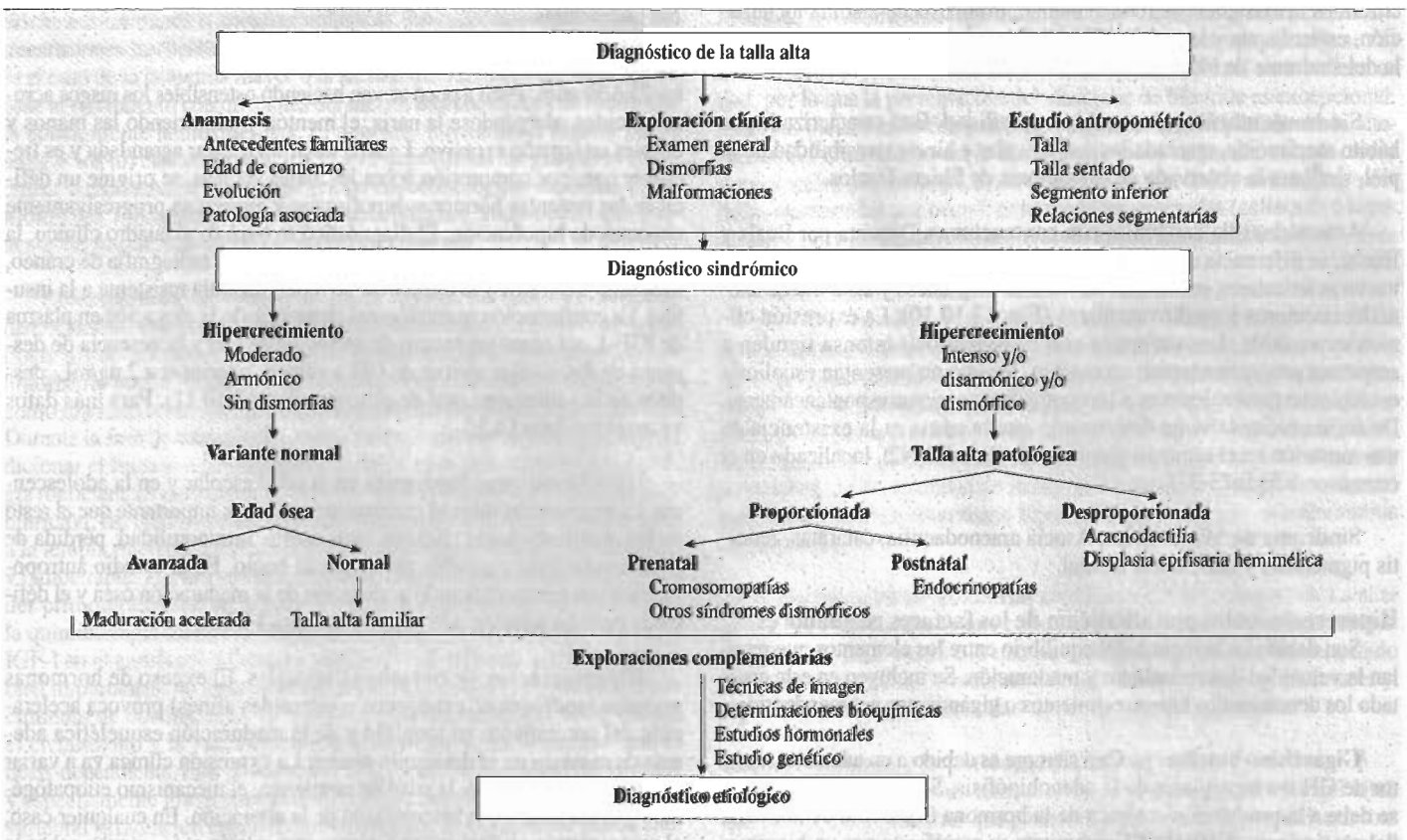


Figura 13.10.12. Sistemática diagnóstica en los hipercrecimientos.

estimación de la talla final. En caso contrario, se seleccionará el tipo de estudios complementarios más adecuados para aclarar el mecanismo patológico y la etiología. Los datos más útiles para encuadrar al paciente en uno de los grandes grupos patológicos son: el carácter armónico o disarmónico del hipercrecimiento, su gravedad, el comienzo pre o postnatal y la presencia o no de anomalías asociadas. En una última etapa se intentará establecer el diagnóstico etiológico mediante la utilización selectiva de diversas exploraciones complementarias: pruebas de imagen, determinaciones bioquímicas y estudio genético.

La sistemática diagnóstica se resume en la Figura 13.10.12.

TRATAMIENTO

En los cuadros secundarios se debe intentar el tratamiento etiológico y en las alteraciones con dismorfia o gigantismos parciales la corrección quirúrgica u ortopédica. En las variantes normales de talla alta, la aceptación social, cada día más amplia, para la estatura excesiva, hace innecesario el tratamiento en la mayoría de los casos. No obstante, algunos, preferentemente las niñas, tienen dificultades psicológicas que justifican los ensayos terapéuticos encaminados a acelerar la maduración ósea y limitar la talla final, tal como se expuso en el apartado dedicado a su estudio clínico. La misma conducta se debe seguir en el síndrome de Marfan, síndrome de Sotos, síndrome de Klinefelter y otros cuadros en los que la predicción de talla y la repercusión sobre la estática del aparato locomotor lo haga aconsejable. En los hipocrecimientos de origen endocrino el tratamiento es el correspondiente a la enfermedad que los origina y se expone en los capítulos correspondientes. Aunque el tratamiento con esteroides sexuales en general es bien tolerado, deberá evitarse en

pacientes con riesgo de trombosis, razón por la cual está contraindicado en la homocistinuria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bamard ND, Scialli AR, Bobela S. The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescents girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 23-6.
- Drop SL, Greggio N, Cappa M et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 423-30.
- Drop SLS, DeWaal WJ, De Munick Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocr Rev* 1998; 19: 540-58.
- Garagorri JM, Hernández M. Talla alta. En: Ferrández A, Pombo M, Rodríguez F, Yturriaga R. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en endocrinología pediátrica. Madrid: Semfar 1998. p. 131-44.
- Hernández M. Hipercrecimientos. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 810 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Hernández M. Hipercrecimiento. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 405.
- Hernández M. Hipercrecimientos. Clasificación y estudio clínico. En: Garagorri JM. Cuadernos de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Semfar, 1996. p. 7.
- Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of NSD 1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30: 365-6.
- Pombo M. Tratado de Endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw Hill, 2002. p. 377.
- Sotos J, Argente J. Hipercrecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 433.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-7.

13.11 Síndromes de ambigüedad genital

F. Ballesta, L. Ibáñez-Toda

La presencia de genitales ambiguos en un RN se considera una urgencia neonatal dado que puede asociar riesgo vital como en el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita y porque el conocimiento etiológico ayuda a tomar la decisión sobre la asignación de su sexo o género. Las características anatómicas y la capacidad funcional futura de los genitales son los principales parámetros a considerar para asignar un determinado sexo al RN y esto debe hacerse pronto ya que, cuando el paciente tiene más de dos años de edad, la inversión del sexo le ocasiona trastornos psicológicos graves; por otra parte, imperativos legales obligan en los primeros días de vida a asignar un determinado sexo o género, masculino o femenino, a todo RN. Muchos son los genes (gonosómicos y autosómicos) que intervienen en el desarrollo sexual, regulando la determinación del sexo y la diferenciación de las gónadas y de los genitales internos y externos. Las alteraciones de estos genes, bastantes todavía sin identificar, son causa de algunos casos de ambigüedad genital y constituyen un capítulo nuevo de la patología del desarrollo sexual.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Se entiende por estado intersexual a una situación de discordancia entre los criterios que definen el sexo (Cuadro 13.11.1). En sentido estricto la ambigüedad genital se refiere al aspecto inespecífico de los genitales

externos que no permite asignar al niño un determinado sexo (Fig.13.11.1). Su origen puede estar en una alteración de la determinación de la gónada indiferenciada en ovario o testículo y/o en la posterior diferenciación masculina o femenina de los conductos de Wolff y de Müller y de los genitales externos durante la vida fetal. Atendiendo al sexo gonadal se aceptan tres grandes grupos (Cuadros 13.11.2, 13.11.3 y 13.11.4):

1. *Anomalías de la determinación de la gónada.* Se incluyen aquí el hermafroditismo verdadero, las disgenesias gonadales y los agonadismos en los que no se encuentran gónadas. En todos ellos hay un compromiso del tejido gonadal del feto.
2. *Pseudohermafroditismo femenino.* Hay genitales externos ambiguos o masculinos, ovarios y genitales internos femeninos normales y fórmula cromosómica de 46,XX.

Cuadro 13.11.1. Criterios que definen el sexo masculino y femenino

Sexo	Masculino	Femenino
Cromosómico	XY	XX
Cromatínico	Masa X (-) y masa Y (+)	Masa X (+) y masa Y (-)
Génico	Genes determinantes de la diferenciación testicular	(-)
Gonadal	Testes	Ovario
Gamético	Espermatozoides	Óvulos
Genital	Pene, bolsas, cordón, vesícula seminal, etc.	Trompas, útero, vagina, etc.
Hormonal	Testosterona	Estrógenos
Somático	Distribución masculina de vello y grasa, voz grave, etc.	Distribución femenina de vello y grasa, etc.
Psíquico	Conducta viril	Conducta femenina
Social	Aceptación por la sociedad como tal	Ídem
Civil	Según registro civil	Ídem

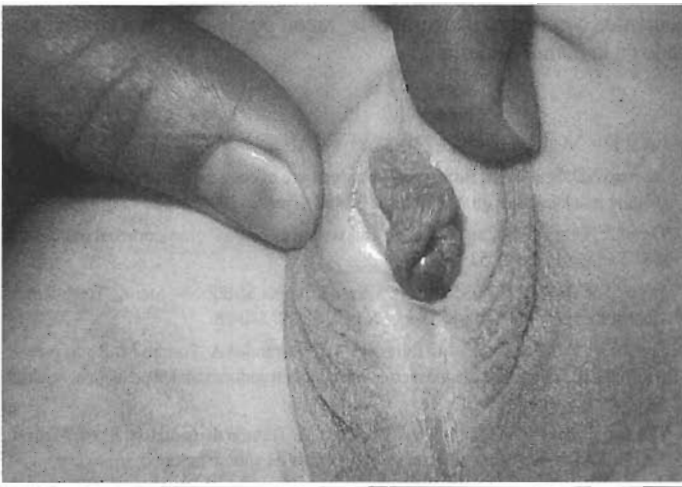


Figura 13.11.1. Aspecto inespecífico de los genitales externos en la ambigüedad genital.

Cuadro 13.11.2. Tipos de disgenesia gonadal

Diferenciación o mantenimiento anormal del ovario

- Síndrome de Turner y sus variantes
- Disgenesia ovárica XX

Diferenciación o mantenimiento anormal del testículo

- Disgenesia de los túbulos seminíferos
 - Síndrome de Klinefelter
 - Polisomías X del varón
 - Varones XX
- Disgenesia gonadal pura XY
- Disgenesia gonadal parcial XY

Disgenesia gonadal en genopatías y en otras cromosomopatías

- Síndrome de Denys-Drash y síndrome de Frasier
- Enanismo camptomélico
- Síndrome de hipoplasia suprarrenal y disgenesia gonadal
- α -talasemia con retraso mental ligada al X
- Duplicaciones microscópicas del brazo corto del cromosoma X (Xp21,3)
- Síndrome WAGR (microdeleción en 11p13)
- Otras cromosomopatías

Síndromes de regresión testicular

- Anorquia congénita
- Síndrome de testículos rudimentarios
- Agonadismo

Hermafroditismo verdadero

3. *Pseudohermafroditismo masculino.* Los genitales externos son ambiguos o femeninos, la gónada es un testículo normal o parcialmente diferenciado, la fórmula cromosómica incluye el gonosoma Y o material del mismo y los genitales internos pueden presentar diferentes alteraciones dependiendo del mecanismo patogénico. En este grupo se pueden incluir algunas formas de disgenesia gonadal cuando cursan con ambigüedad genital.

ETIOPATOGENIA

Los estados intersexuales tienen su origen en un trastorno del desarrollo sexual, proceso complejo en el que se produce, tras la determinación genética, la diferenciación: de la gónada en testículo u ovario; de los conductos de Müller y de Wolff en los genitales internos femeninos y masculinos, respectivamente; y los pliegues y relieves genitales, en los genitales externos femeninos y masculinos. La comprensión clínica y etiopatogénica de los estados intersexuales requiere el conocimiento de este proceso.

Diferenciación de la gónada. Hasta la 7ª semana (los 42 días de gestación), en un embrión de unos 12 mm, la gónada embrionaria es indife-

Cuadro 13.11.3. Causas de pseudohermafroditismo femenino

Virilización por andrógenos

1. De origen fetal

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Déficit de citocromo P450c21
 - Déficit de citocromo P450c11
 - Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Carencia de aromatasa placentaria
- Tumor fetal virilizante

2. De origen materno

- Tumores ováricos virilizantes
- Tumores suprarrenales virilizantes
- Hiperplasia suprarrenal congénita insuficientemente tratada
- Tratamiento durante el embarazo (andrógenos, progestágenos de síntesis, etc.)

3. De origen desconocido

Sin hiperandrogenismo conocido

- Formas inespecíficas
- Síndromes polimalformativos

Cuadro 13.11.4. Causas de pseudohermafroditismo masculino

Disgenesia gonadal (pseudohermafroditismo masculino disgenético)

Alteración molecular de la LH

Agenesia de células de Leydig (o alteración del receptor de la LH)

Maduración tardía de las células de Leydig

Errores congénitos de la síntesis de la testosterona

- Déficit de citocromo P450sc
- Déficit 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Déficit de citocromo P450c17
- Déficit de 17-cetosteroide reductasa

Síntesis reducida de 5 dihidrotestosterona

- Déficit de 5 α -reductasa

Resistencia periférica a los andrógenos

- Formas completas: con receptor (+) o (-)
- Formas incompletas: con receptor (+) o (-)

Errores en la síntesis, secreción o respuesta a la hormona antimülleriana:

- Síndrome de persistencia de estructuras müllerianas

Formas no clasificables etiopatogénicamente

- Síndromes polimalformativos
- Anomalías urogenitales esporádicas
- Síndrome de extrofia-epispadias
- Exposición intrauterina a fármacos (antiepilépticos, progesterona)

renciada. En ese momento las células germinales, que se originan en el endodermo del saco vitelino, migran hacia la cresta gonadal.

Testículo. A partir de la 7ª semana (entre los 43-50 días de gestación) y si la determinación genética del sexo es masculina, se inicia la diferenciación testicular: los cordones sexuales primitivos de origen epitelial penetran en la porción medular de la gónada, rodean las células germinales indiferenciadas, con aparición de las células de Sertoli y las de Leydig, hacia la 8ª y 9ª semanas, respectivamente. Esta diferenciación es un proceso de *base genética* (determinación genética del sexo), relacionado con el gen SRY (*sex-determining region Y*), con locus en Yp11.2 que codifica un factor de transcripción, factor determinante testicular (TDF), responsable de la diferenciación de la gónada en testículo. Este gen es claramente distinto de los genes HY que controlan la síntesis del antígeno menor de histocompatibilidad H-Y, cuyo papel en la diferenciación sexual parecía, hace unos años, fundamental.

Ovario. En ausencia del SRY, la gónada indiferenciada se transforma en ovario hacia los 77-84 días del proceso preferentemente pasivo o espontáneo. Los gonocitos indiferenciados entran en la profase meiótica lo que marca el comienzo de la diferenciación ovárica. En este momento ya los conductos de Müller se han fusionado, perdiendo su capacidad para responder al inhibidor mülleriano, aunque éste apareciese. Para que la estructura ovárica normal se mantenga son precisos genes de los dos gono-

somas X intactos; en caso de faltar uno, completo o no, los oocitos degeneran, no se forman folículos y se pierde la estructura normal, pudiendo llegar a la fibrosis total, como es propio del síndrome de Turner. Posiblemente genes autosómicos sean también necesarios para mantener la función ovárica.

Diferenciación de los genitales internos. En la 6.^a semana coexisten en el embrión los conductos de Wolff precursores de los genitales internos masculinos (epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales) y de Müller, precursores de los genitales internos femeninos (trompas, útero y dos tercios superiores de la vagina).

Diferenciación en sentido masculino. Es un proceso inducido activamente por dos sustancias producidas en el testículo embrionario: una es la *testosterona*, producida por las células de Leydig que inicialmente funcionan de forma autónoma, posteriormente activadas por la gonadotropina coriónica y, finalmente, por la LH fetal; ya es detectable hacia la octava semana y es responsable de la transformación de los conductos wolffianos en epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales y la otra sustancia es la glicoproteína conocida como hormona antimülleriana producida por las células de Sertoli, cuya función es inhibir el desarrollo de los conductos de Müller (Fig. 13.11.2). Tanto la testosterona como el factor inhibidor mülleriano tienen acción homolateral, es decir, las secreciones del testículo derecho actúan sobre los conductos derechos y las del izquierdo sobre los del lado izquierdo y tienen, además, un "tempo" de actuación muy preciso y fuera de él su acción es deficiente o no se realiza. En caso de ausencia o de lesión del testículo en la época del desarrollo ductal, los conductos de Wolff no sufren su proceso normal de desarrollo, mientras persisten los de Müller. En los trastornos de síntesis de testosterona o de insensibilidad periférica a ella los conductos de Wolff no se desarrollarán. Asimismo, cuando falta la hormona antimülleriana persistirán las estructuras derivadas del conducto de Müller junto a las de Wolff. Si no se desarrolla el testículo tendrá lugar la diferenciación en sentido femenino, que es un fenómeno pasivo y espontáneo: involucionan los conductos de Wolff y se desarrollan los de Müller.

Diferenciación en sentido femenino. Es un proceso pasivo y espontáneo; en ausencia de secreciones testiculares, exista o no ovario, los conductos de Wolff involucionan y los de Müller se desarrollan. Es decir, no hay genitales internos masculinos, pero sí genitales internos femeninos.

Diferenciación de los genitales externos. Hasta la 8.^a semana de la vida fetal los genitales externos de ambos sexos son idénticos y están representados por unas estructuras bipotenciales: tubérculo, hendidura, pliegues y relieves genitales, así como por el seno urogenital, capaces de diferenciarse, tanto en sentido masculino, como femenino.

Diferenciación en sentido masculino. Si existe testículo, la testosterona (T) fetal induce activamente la diferenciación en sentido masculino. A nivel intracelular la T es reducida por la 5 α -reductasa a 5-dihidrotosterona (DHT) la cual, actuando antes de la 10.^a-11.^a semanas condiciona la morfología de los genitales externos masculinos: glande, pene con su uretra peneana y cuerpos cavernosos y escroto, a partir, respectivamente, del tubérculo genital, pliegues genitales y relieves genitales. Si no se producen T o DHT o existe insensibilidad periférica a estas hormonas, no será posible el desarrollo de los genitales externos masculinos.

Diferenciación en sentido femenino. Si no existe testículo se forma clitoris, labios menores y labios mayores a partir, respectivamente, del tubérculo, hendidura, pliegues y relieves genitales. El proceso se alterará si entre la 10.^a y 12.^a semanas llegan andrógenos de origen fetal (suprarrenal) o ambiental (maternos), con virilización de los genitales externos.

Diferenciación psicosexual. Conviene distinguir: a) una *identidad sexual*, definida como la identificación de una persona a sí misma como varón o mujer; b) un *papel sexual*, que es la conducta, forma de actuar en la que un sexo difiere de otro en un tiempo y cultura determinados; y c) una *orientación sexual*, según el sexo del compañero para las relaciones sexuales (heterosexual u homosexual). La identidad sexual y el papel sexual están condicionados por el ambiente externo y el tipo de educación. Por ello, a la hora de decidir el sexo que debe asignarse a un niño con ambigüedad genital no debe primar sólo la genética o el tipo de gónada.

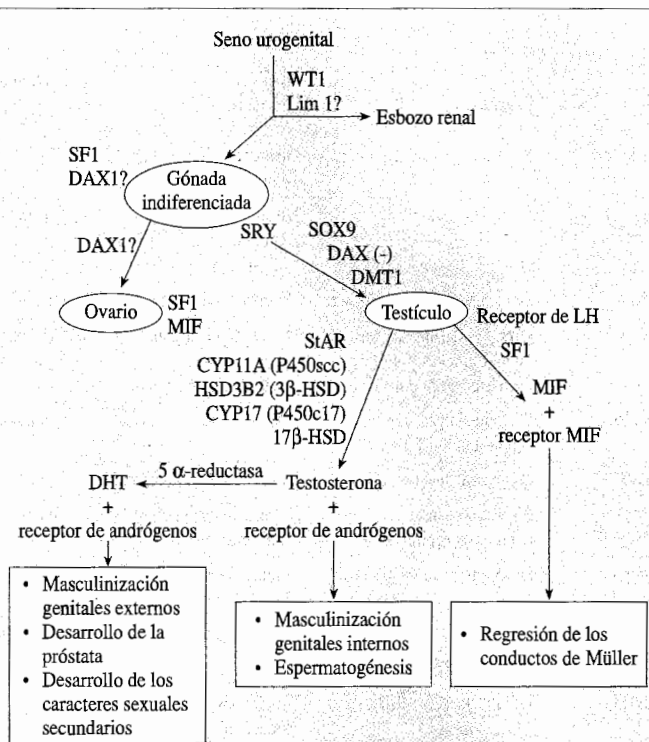


Figura 13.11.2. Secuencia de la diferenciación gonadal y de los genitales externos e internos y genes conocidos que intervienen. Para más datos véase texto.

Genes implicados en la diferenciación sexual

En los últimos años se han descubierto numerosos genes que controlan la diferenciación de la gónada y de los genitales (Fig. 13.11.2).

En la diferenciación del testículo interviene el gen *SRY* ya citado, que se localiza en el límite inferior de la región pseudoautosómica del cromosoma Y; este gen codifica una proteína que tiene homología estructural con otras proteínas que se unen al ADN y que contienen un dominio denominado *box HMG (high mobility group)* y se comportan como factores de transcripción nuclear; al parecer actúa uniéndose a elementos reguladores de determinados genes entre los que se encuentran el gen para el MIF (factor inhibidor mülleriano) y para la aromatasa (P450arom). Además de este gen, intervienen otros genes localizados en el cromosoma X y en los autosomas que son imprescindibles para la diferenciación testicular; posiblemente todos ellos actúen de forma escalonada. En la región Xp21.3-p21.2 se encuentra el *locus DSS (dosage sensitive sex reversal)* que regula la diferenciación ovárica y que, en caso de duplicación, impide la formación de testículo aunque el cariotipo sea XY y exista un gen *SRY* normal. En este *locus* se encuentra el gen *DAX1*, que es necesario para el desarrollo de la corteza suprarrenal y de las células gonadotropas hipofisarias, considerado como un antagonista del gen *SRY*. Es probable que este gen participe, además, en la diferenciación del ovario y del testículo. El papel específico de algunos de estos genes no es bien conocido, aunque la presencia de mutaciones en cada uno de ellos se ha asociado con diferentes anomalías de la diferenciación gonadal. Entre los genes autosómicos se encuentran el *WT-1* (gen del tumor de Wilms-1) situado en el cromosoma 11p13 y el *SOX-9* localizado en el cromosoma 17q24.3-q25.1, las mutaciones del primero son responsables de los síndromes de Denys-Drash y de Frasier, y las del segundo de la displasia camptomélica. Se ha identificado, además, el gen *SF1 (steroidogenic factor-1)*, localizado en 10q26, que tiene un papel fundamental en el desarrollo de las gónadas, las suprarrenales y la hipófisis y el gen *DMT1* con *locus* en 9p24.3 implicado en la diferenciación testicular y cuya hemicioisidad (deleciones de 9p) causa haploinsuficiencia y fallo en el desarrollo del testículo, feminizando al individuo XY. En la misma región 9p24 está el gen *SRA2*, un factor determinante testicular AR (TDFA) que se duda si es el mismo que el anterior dado que, en el caso de deleciones del alelo normal (por ejemplo, en anillos del cromosoma 9) causa inversión del sexo en niños XY. Otro gen, el *WNT4* con *locus*

Cuadro 13.11.5. Genes activos durante la diferenciación sexual, y anomalías derivadas de su alteración

Gen	Trastorno	Función	Alteraciones gonadales	Alteraciones genitales externos	Alteraciones genitales internos	Otras alteraciones
WT1	S. de Denys-Drash	Diferenciación gonadal y renal	Fibrosas/disgenéticas	Femeninos/ambiguos	Estructuras müllerianas y wolffianas presentes	Nefropatía
SF-1	? (ratón <i>knock-out</i>)	Diferenciación gonadal ¿Regulación del MIF? ¿esteroidogénesis ovárica?	Ausentes	Femeninos	Estructuras müllerianas presentes	Suprarrenal ausente
SRY	Disgenesia gonadal 46,XY	Determinación testicular	Disgenéticas	Femeninos	—	—
DAX1	Hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipergonadotrófico	Diferenciación gonadal y suprarrenal ¿Determinación ovárica?	Testes disgenéticos Hipogonadismo	Femeninos Masculinos	Masculinos normales	Insuficiencia suprarrenal
DSS locus	Disgenesia gonadal 46,XY (duplicación DSS)	¿Determinación ovárica?	Fibrosas/disgenéticas	Femeninos/ambiguos	Estructuras müllerianas presentes	—
SOX9	Displasia camptotónica	Diferenciación testicular	Disgenéticas	Femeninos/ambiguos	—	Anomalías esqueléticas
Receptor MIF/MIF	S. persistencia conductos müllerianos	Regresión estructuras müllerianas	Testes disgenéticos	Masculinos	Estructuras müllerianas y wolffianas presentes	—
Receptor de LH	Hipoplasia células Leydig	Diferenciación células Leydig	Testes, células de Leydig inmaduras	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes Estruct. wolffianas presentes	—
P450scc	?	Biosíntesis testosterona	Testículo	—	—	—
3 β -HSD tipo II	Déficit de 3 β -HSD	Biosíntesis testosterona	Testículo	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes	Virilización puberal
P450c17 α	Déficit de 17 α -HSD 17,20- <i>liasa</i>	Biosíntesis testosterona y cortisol	Testículo	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes Estruct. wolffianas presentes	Hipertensión
17 β HSD3	Déficit 17 β HSD	Biosíntesis testosterona	Testículo	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes Estruct. wolffianas presentes	Estructuras wolffianas
5 α -reductasa tipo 2	Déficit 5 α -reductasa	Biosíntesis DHT	Testículo	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes Estruct. wolffianas presentes	Ausencia próstata Virilización puberal
Receptor de andrógenos	S. insensibilidad a los andrógenos	Transmisión señal andrógenos	Testículo	Femeninos/ambiguos	Estruct. müllerianas ausentes	—

en 1p35, se considera también un gen determinante sexual; su duplicación causa inversión del sexo en individuos XY y parece colaborar con el DAX1 para controlar el desarrollo ovárico y prevenir la formación de testículo.

Además de los genes que intervienen en la diferenciación gonadal, deben considerarse los que regulan la síntesis del factor liberador de gonadotropinas, de testosterona, de dihidrotestosterona, del factor inhibidor mülleriano (MIF) y de los correspondientes receptores celulares de estas hormonas. En el Cuadro 13.11.5 se relacionan algunos de estos genes, su función conocida y las alteraciones gonadales, de los genitales internos o externos y las anomalías asociadas que se presentan, cuando se produce su alteración.

DISGENESIAS GONADALES

Se incluyen en este apartado una serie de cuadros difíciles de clasificar, que cursan con un compromiso mayor o menor del desarrollo de la gónada fetal, lo que comporta con frecuencia alteración de los genitales internos y externos, conduciendo a un estado de ambigüedad sexual. En sentido estricto, el término “disgenesia gonadal” se aplicaría exclusivamente a los casos que cursan con la presencia de tejido fibroso en sustitución de la gónada (cintilla gonadal), quedando excluidos los hermafroditismos verdaderos, las formas asimétricas y algunos cuadros que cursan con un importante compromiso gonadal.

Síndrome de Turner y variantes

Son, sin duda, los cuadros de disgenesia gonadal mejor conocidos y han sido considerados en el capítulo de cromosomopatías (véase cap. 3.6).

Disgenesia ovárica XX

Es un grupo heterogéneo de disgenesia gonadal con fórmula 46,XX y cintillas gonadales de tejido fibroso; hay formas familiares y esporádicas y cursan con hipogonadismo hipergonadotrófico. La forma más carac-

terística es la que se conoce como disgenesia gonadal pura (ODG1) que cursa sin alteraciones asociadas ni estigmas turnerianos, el crecimiento prepupal es normal y los genitales externos e internos son femeninos normales, aunque al llegar la edad puberal la falta de gónadas ocasiona infantilismo sexual y ausencia del estirón de crecimiento puberal. La incidencia se estima en 1 por 8.000 RN. La herencia es autosómica recesiva y se relaciona en algunos casos con mutaciones en el gen del receptor de la hormona foliculostimulante (FSHR) con locus en 2p21-p16; en alguna observación se presentan con herencia ligada al X por mutaciones en el gen BMP15 con locus en Xp11.2 (ODG2). Se han descrito diversas entidades en las que la disgenesia ovárica se asocia a otras alteraciones y que siguen herencia AR: disgenesia ovárica y sordera en el *síndrome de Perrault*; las mujeres presentan disgenesia ovárica y sordera neurosensorial, tienen además talla baja y algunos estigmas turnerianos y, a veces, síntomas neurológicos, aunque algunas pacientes tienen únicamente disgenesia ovárica; en los varones de la familia el síndrome se manifiesta sólo con sordera; disgenesia ovárica asociada a microcefalia y aracnodactilia; disgenesia ovárica con talla baja y acidosis recurrente; disgenesia ovárica asociada a hiperplasia suprarrenal, hipertensión, insuficiencia renal y sordera neurosensorial; disgenesia ovárica con distintas alteraciones neurológicas, como ataxia cerebelosa, retraso mental y miopatía. Una forma de disgenesia ovárica con herencia AD limitada al sexo femenino es el síndrome BPES tipo I, que asocia ptosis palpebral, epicanthus inverso, blefarofimosis y disgenesia ovárica con esterilidad; los varones son fértiles y ello se relaciona con mutaciones en el gen FOXL2, con locus en 3q23. Los autores han estudiado una disgenesia ovárica total XX asociada con enfermedad de Wilson.

Clínica. No suelen asociar alteraciones en genitales externos, de ahí que el diagnóstico se haga ante una amenorrea primaria o en casos de menopausia precoz, dependiendo de que la disgenesia ovárica sea total o parcial, o que presenten síntomas en las formas asociadas. Las formas con disgenesia total cursan con infantilismo sexual y amenorrea primaria mientras que en las parciales el desarrollo puberal se produce con nor-

malidad, pero aparece pronto una amenorrea secundaria. El crecimiento prepupal es normal, por lo que la presencia de un retraso debe sugerir otra causa como, por ejemplo, carencia de GH; postpuberalmente algunas pacientes adquieren proporciones eunucoideas. En ocasiones se observan signos de hiperandrogenismo debido a que algunas células de las cintillas gonadales pueden producir andrógenos al ser estimuladas por los niveles elevados de gonadotropinas.

El estudio hormonal señala la existencia de un hipogonadismo hipergonadotropo. En los casos familiares el diagnóstico es fácil; en los esporádicos la disgenesia debe confirmarse por ecografía, laparoscopia o RM y ha de hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas de insuficiencia ovárica: parotiditis, ooforitis autoinmune, galactosemia, carencia de 17 α -hidroxilasa y/o 17,20 liasa, FSH biológicamente inactiva.

Tratamiento. Consiste en tratar el infantilismo sexual de forma similar a como se hace en el síndrome de Turner; no es necesaria gonadectomía, pues el riesgo de neoplasia gonadal es pequeño.

Disgenesias testiculares

Comprenden el síndrome de Klinefelter y la polisomía X del varón, estudiados en el capítulo de cromosopatías (véase cap. 3.8). Ambas entidades y sus variantes pueden cursar con ambigüedad de genitales externos, especialmente el síndrome de Fraccaro (49,XXXXY) cuyos genitales suelen ser hipoplásicos con pene pequeño, escroto hipoplásico y criptorquidia (en ocasiones anorquia); otras veces son realmente ambiguos, pudiéndose incluir en el grupo de los estados intersexuales disgenéticos.

Varones XX

Se incluye en este apartado el varón XX (inversión del sexo en el varón) debido a la alteración histológica de las gónadas, semejante a la existente en el síndrome de Klinefelter (se puede considerar como una variante) y que les hace estériles. La etiopatogenia se relaciona en el 80% de casos con alteraciones del *crossing over* entre las regiones pseudoautosómicas Yp y Xp durante la meiosis paterna, de forma que el gen SRY pasa al cromosoma X. En otras observaciones el gen SRY se transloca a un autosoma o hay un mosaico. Finalmente, en algunos pacientes no se encuentra el gen SRY y se piensa que mutaciones de genes localizados en los autosomas o en el cromosoma X permiten la determinación del testículo en ausencia de SRY.

Cuadro clínico. Es similar al del síndrome de Klinefelter; tras la pubertad se observa hipogonadismo, azoospermia, ginecomastia y testículos pequeños, con reducción del tamaño y del número de túbulos seminíferos en los que sólo hay células de Sertoli (ausencia de células germinales), fibrosis intersticial y peritubular e hiperplasia de células de Leydig. El pene puede ser corto y se observa una distribución femenina del vello pubiano. Puede haber criptorquidia. Los genitales internos masculinos son normales, pero poco desarrollados. La talla puede ser baja, normal o alta con proporciones eunucoideas. Son raros los casos con trastornos de conducta psicosexual o con retraso mental. No es habitual la presencia de graves malformaciones. En algunos casos con presencia del gen SRY puede haber ambigüedad de genitales lo que facilita el diagnóstico precoz en el niño. El diagnóstico se hace habitualmente en la pubertad al consultar por hipogonadismo, ginecomastia o esterilidad y se encuentra que el cariotipo es 46,XX. Los estudios hormonales confirman un hipogonadismo hipergonadotropo con cifras elevadas de gonadotropinas y bajas de T.

Disgenesia gonadal XY

Es un trastorno de la determinación y diferenciación sexual que incluye formas completas e incompletas en niños XY, cuyas gónadas tienen elevado riesgo de transformación neoplásica, alteraciones histológicas variables que pueden ir desde testículos diferenciados a cintillas fibrosas, y cuyos genitales pueden ser ambiguos o completamente femeninos dependiendo de la intensidad de la disgenesia testicular.

Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)

Se conoce en la actualidad como "disgenesia gonadal XY con fenotipo femenino". Se caracteriza por cariotipo 46,XY, sin mosaicismo, y la

ausencia total de determinación testicular: la gónada fetal no se diferencia y queda reducida a una cintilla fibrosa sin folículos ni restos testiculares, y sin actividad endocrina. Los genitales internos y externos son femeninos y el fenotipo es igualmente femenino normal, por lo que a veces son llamados "mujeres XY". La falta de determinación de la gónada bipotencial indiferenciada en testículo se produce preferentemente por mutaciones o deleciones del gen SRY, pero se han descrito casos con alteraciones en el cromosoma X, en la región Xp22.3-p21, en presencia del SRY normal y, por mutación, pérdida o duplicación de otros genes implicados en la normal determinación y diferenciación testiculares, que son responsables de la inversión del sexo (*sex reversing loci*) como el WT1, SOX9, SF1, DAX1, WNT4, cuya alteración bloquea la diferenciación testicular de la gónada fetal a pesar de la integridad del gen SRY.

Clínica, diagnóstico y tratamiento. En la forma típica los pacientes con disgenesia gonadal XY pura tienen fenotipo femenino normal, sin estigmas turnerianos ni malformaciones graves, la talla es normal o algo elevada y con proporciones eunucoideas, por lo que rara vez se hace el diagnóstico antes de la edad puberal. La talla alta se atribuye al cierre tardío de los cartílagos de crecimiento por la falta de esteroides sexuales y a la presencia de un gen promotor del crecimiento en el cromosoma Y. Al llegar la pubertad se observa la ausencia de caracteres sexuales secundarios y de menarquia, que suelen ser el motivo de consulta; el laboratorio muestra un hipogonadismo hipergonadotropo. Ocasionalmente los niveles de andrógenos pueden estar ligeramente elevados debido a su producción por las células tecales presentes en las cintillas gonadales bajo el estímulo de la LH aumentada y pueden ser los responsables de la clitoromegalia que presentan algunos pacientes. El hallazgo de una franca clitoromegalia o de signos de estrogenización debe sugerir la existencia de un tumor gonadal. Cuando ha sido posible medir en suero la hormona antimülleriana se han encontrado niveles indetectables.

Existe un elevado riesgo de aparición de *tumores gonadales* (20-30%), especialmente después de la pubertad (gonadoblastomas, disgerminomas, coriocarcinomas, teratomas). El gonadoblastoma, con frecuencia bilateral, es el más frecuente, no metastatiza y puede considerarse benigno, aunque a veces se transforma en un disgerminoma maligno.

Existen *formas atípicas* en la que, junto a un cariotipo XY y gónadas disgenéticas, se presentan síntomas asociados no presentes en la forma típica. Así, hay casos descritos en los que existen múltiples *pterygium*, formas con nefropatía e insuficiencia renal, y otras en las que aparece desarrollo puberal y menstruaciones, lo que debe sugerir la presencia de un tumor productor de estrógenos. En algunos casos debidos a mutaciones de genes autosómicos o gonosómicos o de alteraciones cromosómicas la disgenesia gonadal forma parte de cuadros sindrómicos (véase más adelante).

El riesgo de aparición de tumores en las cintillas gonadales obliga a la *gonadectomía precoz*, que puede hacerse por laparoscopia. Una vez que la maduración ósea alcanza los 12 años, se hace tratamiento hormonal sustitutivo, como en el síndrome de Turner.

Disgenesia gonadal XY parcial o atípica

La forma más característica es la que cursa con el mosaico 45,X/46,XY, presencia de cintilla fibrosa en un lado y tejido testicular más o menos disgenético en el otro (de ahí el término aplicado de disgenesia gonadal mixta o asimétrica), genitales externos ambiguos y los internos con derivados wolfianos y müllerianos. El testículo disgenético tiene túbulos seminíferos desorganizados mezclados con estroma ovárico; puede tener algunas células de Sertoli y Leydig y su capacidad secretora está reducida tanto de testosterona como de hormona antimülleriana, lo que justifica la ambigüedad genital de grado variable. Menos frecuente es la presencia de diferentes mosaicos, en ocasiones con alteraciones estructurales del gonosoma Y. Se ha sugerido que estas gónadas disgenéticas fueran ovotestes en la primera fase del desarrollo. Algunas observaciones que presentan testículos disgenéticos en ambos lados y fórmula 46,XY se pueden incluir en el pseudohermafroditismo masculino disgenético. Para explicar la aparición de estas formas se han invocado mutaciones de los genes conocidos que intervienen en la determinación testicular, si bien recientes trabajos parecen excluir las mutaciones en los genes WT1 y SRY. En el Cuadro 13.11.6 se relacionan algunas diferen-

Cuadro 13.11.6. Diferencias entre el pseudohermafroditismo masculino disgenético (PHMD) y la disgenesia gonadal asimétrica (DGA), formas clínicas de la disgenesia gonadal parcial XY

	PHMD	DGA
Cariotipo	46,XY aparentemente normal	45,X/46,XY con cromosoma Y normal o anormal
Estigmas somáticos	No	Fenotipo turneriano
Genitales externos	Ambiguos	Ambiguos
Gónadas	Testes disgenéticos	Teste disgenético en un lado y "cintilla" en el otro lado
Genitales internos	Gonaductos masculinos y gonaductos femeninos completos o parciales	Gonaductos asimétricos o bilateralmente gonaductos masculinos y femeninos

cias entre estas dos formas anatomoclínicas de disgenesia gonadal parcial XY, que algunos autores consideran entidades distintas.

Clínica. Los genitales externos son ambiguos, varían de casi completamente femeninos a casi completamente masculinos; generalmente existe seno urogenital y las gónadas suelen localizarse intraabdominalmente, pero a veces están en escroto y obligan al estudio neonatal; a veces existe una franca asimetría y en un lado hay una formación de aspecto labial y en la otra, una formación de aspecto escrotal (Fig. 13.11.3). Los genitales internos son una combinación de derivados müllerianos (trompas, útero, tercio superior de la vagina) y wolffianos (epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales); en general, existe cierta correlación entre el desarrollo de los genitales internos y el de la gónada homolateral. En un porcentaje elevado, especialmente si en el cariotipo se encuentra la línea 45,X, aparecen estigmas turnerianos de intensidad variable. Postpuberalmente existe aumento de gonadotropinas y una producción de andrógenos muy variable, que determina una virilización de intensidad también muy variable. Las formas parciales con fórmula 46,XY tienen testículos parcialmente diferenciados, bajos niveles de testosterona, genitales ambiguos y persistencia de derivados müllerianos dependiendo de los niveles de hormona antimülleriana.

Diagnóstico diferencial. Con la *disgenesia gonadal pura* es fácil, pues en esta entidad el cariotipo es siempre XY, no existe diferenciación alguna en sentido testicular, los genitales no son ambiguos, sino femeninos normales. El diagnóstico diferencial con el *hermafroditismo verdadero* es más difícil y exige el estudio anatomopatológico de la gónada.

Tratamiento. El riesgo de tumores gonadales, al igual que ocurre en la disgenesia gonadal pura, es muy elevado, por lo que está indicada la gonadectomía preventiva. Cuando los pacientes son criados como mujeres es necesario hacer la gonadectomía precoz, para evitar el riesgo de tumores, y porque pueden producir virilización, y la exéresis de estructuras wolffianas y al llegar la pubertad se deben administrar estrógenos y progestágenos de forma cíclica, como en el síndrome de Turner. Cuando los pacientes se han educado como hombres deben eliminarse los restos müllerianos y las gónadas que sean únicamente cintillas fibrosas, los testículos disgenéticos deben bajarse al escroto y explorarlos regularmente para detectar precozmente la aparición de un tumor; al llegar la pubertad puede ser necesario administrar testosterona.

Disgenesia gonadal en genopatías y en otras cromosomopatías

Previamente se han señalado los genes conocidos que están implicados en la diferenciación gonadal. Las mutaciones de estos genes son causa de síndromes más o menos complejos en los que uno de sus componentes es la disgenesia gonadal.

Síndrome de Denys-Drash. Se caracteriza por la presencia de pseudohermafroditismo, nefropatía (esclerosis mesangial difusa) y tumor de Wilms. El cariotipo más frecuente es 46,XY, y en estos casos los genitales externos se corresponden con un pseudohermafroditismo masculino (ambiguos) y los internos presentan gónadas disgenéticas con restos



Figura 13.11.3. Genitales en la disgenesia gonadal XY parcial asimétrica. Se aprecia el aspecto escrotal en el lado que tiene testículo.

de ovario y testículo que no se suelen relacionar con el aspecto de los genitales externos. En algunas observaciones con cariotipo 46,XX, los genitales externos son ambiguos y los internos muestran disgenesia gonadal o restos de ambas gónadas. Se han encontrado mutaciones muy diversas del gen supresor del tumor de Wilms (WT1), siendo muy difícil la correlación genotipo-fenotipo incluso con la ayuda de medios informáticos. La mayoría de casos son esporádicos, pero se acepta una herencia AD y posible mutación somática. La nefropatía es constante, pero han sido descritos muchos casos con sólo dos elementos de la tríada e incluso en algunos casos la esclerosis mesangial difusa puede ser la única expresión del síndrome, y esto último ocurre especialmente en mujeres, lo que señala que el gen WT1 es más importante en el desarrollo de la gónada masculina que en la femenina ya que, en los varones, no suele faltar la malformación gonadal. Las manifestaciones clínicas de la nefropatía son variables, la mayoría de los pacientes presentan un síndrome nefrótico con proteinuria intensa, pero otros presentan un síndrome nefrítico con hematuria; en general, la nefropatía se manifiesta precozmente, a veces en las primeras semanas de vida, y progresa a insuficiencia renal terminal usualmente asociada a proteinuria, hematuria e hipertensión arterial; el tumor de Wilms suele ser bilateral y se desarrolla, generalmente, antes de los dos años. Ante un niño o niña con una esclerosis mesangial difusa debe buscarse la presencia de mutaciones en el gen WT1. Si están presentes, el riesgo de tumor de Wilms es muy alto.

Síndrome de Frasier. Es clínicamente parecido al anterior, asocia disgenesia gonadal XY e insuficiencia renal crónica, pero no existe tumor de Wilms. En este síndrome se ha encontrado una mutación específica del exón 9 del gen WT1 y la nefropatía es característicamente una glomerulosclerosis segmentaria focal. Existen formas en las que la única manifestación de la mutación genética es la nefropatía y ello ocurre con más frecuencia en pacientes XX pues, como se ha señalado antes, el gen WT1 es crítico para el desarrollo de la gónada masculina.

Displasia camptomélica. Es un cuadro semiletal de enanismo de extremidades cortas de inicio prenatal que asocia dismorfia craneofacial, desviación y angulación de huesos largos, junto a otras manifestaciones del esqueleto y extraesqueléticas. Está causado por haploinsuficiencia del gen SOX9 y en los dos tercios de casos los niños con fórmula 46,XY presentan inversión del sexo con ovarios y derivados müllerianos. La herencia es AD y en la mayoría de casos son mutaciones *de novo*. La secuencia de ADN de este gen muestra una gran similitud con la secuencia del ADN del gen SRY y, como él, tiene un caja-HMG, además, ambos son miembros de la misma familia de proteínas que se unen al ADN para ejercer su función. Este gen regula la transcripción del gen del colágeno II que se expresa a nivel de los condrocitos del cartílago del creci-

miento y de genes masculinizantes no totalmente conocidos. Las mutaciones de este gen, en ausencia de alteraciones del esqueleto, no se acompañan de inversión del sexo. A diferencia de lo que ocurre con el gen SRY, las mutaciones no se concentran en la región del box-HMG, sino que se distribuyen a lo largo de todo el gen. Se ha encontrado que alteraciones en las regiones próximas a este gen también producen un cuadro similar de displasia campomélica e inversión de sexo. Posiblemente la alteración de estas regiones tenga un efecto negativo sobre la expresión del gen SOX9.

Síndrome de hipoplasia suprarrenal y disgenesia gonadal (gen Ftz/F1). El gen Ftz/F1 localizado en 9q33 codifica el factor SF1 (*steroidogenic factor 1*), que es un factor transcripcional crítico en la regulación del desarrollo y función suprarrenal y gonadal, tanto testicular, como ovárica, actuando en diversos niveles: expresión de los genes de las hidrolasas esteroideas, regulación del gen de la subunidad de las gonadotropinas, desarrollo embrionario de los órganos de la esteroidogénesis, desarrollo del núcleo ventromedial del hipotálamo y regulación del gen del factor inhibidor mülleriano. La alteración del gen ocasiona hipoplasia suprarrenal congénita asociada a disgenesia gonadal XY.

Alfa-talasemia con retraso mental ligada al X (ATR-X). El gen XH2 de la familia de las helicasas tiene su *locus* en Xq13 y sus mutaciones son responsables del síndrome. Este gen parece muy importante para la síntesis de la α -globina de la hemoglobina y para la determinación gonadal; sus mutaciones causan un cuadro de α -talasemia con disgenesia gonadal. Los pacientes presentan, junto a la anemia hemolítica, retraso mental, microcefalia, rasgos dismórficos (hipoplasia mediofacial, telecantus, boca de carpa con labios gruesos que recuerdan el síndrome de Cofin Lowry), alteraciones del esqueleto y, en los varones, hipogonadismo. Los pacientes con 46,XY presentan genitales ambiguos. El patrón de herencia es compatible con la forma dominante ligada al X.

Duplicaciones microscópicas del brazo corto del cromosoma X (Xp21.3). Estudiando a pacientes XY con inversión de sexo, se ha delimitado una región de 160 kb situada en la región Xp21.3. Su duplicación ocasiona inversión del sexo y por eso se llama DSS (*dosage sensitive sex reverse*), ya que una doble dosis DSS parece impedir que el gen SRY haga su efecto. En la región DSS existen dos genes que son dos candidatos a causar inversión de sexo cuando están duplicados: el gen DAX-1 (*dosage sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenital on the X chromosome gene 1*) y el gen MAGE Xp. El gen DAX-1 es, al parecer, un factor transcripcional que interviene en el desarrollo del córtex suprarrenal y del eje hipotálamo hipofisogonadal. Diversas mutaciones del mismo ocasionan una hipoplasia congénita de la suprarrenal asociada a hipogonadismo hipogonadotrofo de herencia ligada al X. Una doble dosis de este gen podría causar inversión de sexo en pacientes XY. El gen MAGE Xp tiene gran homología con la familia de los genes MAGE que está localizada en Xq27-qter y se expresa sólo en los testículos, mientras que los otros miembros de la familia MAGE también lo hacen en los tejidos tumorales. En general, los pacientes XY con duplicación de DSS tienen una inversión del sexo total. Además de los problemas de la inversión de sexo, presentan síntomas comunes con otras trisomías, como retraso del crecimiento, retraso mental, rasgos displásicos, cardiopatías congénitas.

Síndrome WAGR (microdeleción en 11p13). Se caracteriza por tumor de Wilms (W), aniridia (A), disgenesia gonadal, ambigüedad genital (G) y retraso mental (R); además, los pacientes presentan una facies peculiar con cara estrecha y larga, nariz prominente y achaparrada, orejas de implantación baja con lobulación escasa, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, filtro alargado y poco marcado, y labio superior delgado. Con frecuencia el síndrome no está completo y faltan algunos de sus componentes. Se debe a una microdeleción en 11p13, y es un síndrome de genes contiguos que da lugar a fenotipos distintos según los genes afectados. En algunos pacientes, en lugar de microdeleción, existe una translocación más o menos equilibrada con punto de rotura en p13 y pérdida de material genético. La región cuya pérdida causa este síndrome se encuentra entre los genes CAT (gen de la catalasa) y FSHB (gen de la

subunidad de la hormona FSH) e incluye los genes responsables del tumor de Wilms (WT1), aniridia (PAX6), anomalías genitourinarias (posiblemente el WT1) y retraso mental (genes aún no identificados). Las anomalías genitourinarias predominan en los varones y son muy diversas: genitales ambiguos y disgenesia gonadal a veces asociada a gonadoblastoma, o malformaciones menores, como criptorquidia e hipospadias. En las mujeres puede aparecer clitoromegalia.

Otras cromosomopatías. En varias cromosomopatías, como *deleción 9p*, *deleción terminal de 10q*, *deleción 18p* y *duplicaciones de 1p* y *17p*, existe disgenesia gonadal e incluso inversión del sexo junto a un cuadro polimalformativo, lo que sugiere que en estas regiones cromosómicas pueden encontrarse genes que participen en la diferenciación gonadal. En las duplicaciones de 1p31-p35 el gen WNT-4 puede estar sobre expresado y aumentar, a su vez, la expresión del gen DAX1, lo que explicaría la ausencia de testículo. Los síntomas asociados son variables, como deformidades craneofaciales, retraso mental, cardiopatía congénita y paladar hendido. Se pueden incluir aquí otros síndromes en los que a la disgenesia testicular se asocian alteraciones menores de la diferenciación de los genitales externos masculinos, como hipospadias con o sin criptorquidia, como el síndrome de Opitz y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, entre otros.

Síndromes de regresión testicular

Son niños con cariotipo 46,XY en los que inicialmente se formaron testículos intraútero, pero que luego regresaron prematuramente. Se acepta para este cuadro una herencia AR limitada al sexo. Aunque de forma artificial se pueden admitir tres formas clínicas de intensidad creciente:

Testes rudimentarios. El fenotipo es masculino normal. Los genitales externos son masculinos normales, pero los testes son pequeños y de situación con frecuencia intraabdominal, aunque a veces son palpables. Histológicamente existen algunos túbulos, células pre-Sertoli, células de Leydig y algunas espermatogonias. Los genitales internos son masculinos normales.

Anorquia congénita o síndrome de testículos evanescentes. Los genitales externos son normales, aunque el pene puede ser pequeño y la bolsa escrotal es hipoplásica y está vacía. Si los genitales externos son totalmente normales, incluido el tamaño del pene, se estima que la involución del teste ocurrió después de la 20ª semana de gestación. Si la morfología de los genitales es normal, pero el tamaño del pene es pequeño, se estima que la involución ocurrió entre las semanas 16ª y 20ª. Los genitales internos son masculinos normales y no existen estructuras müllerianas. No parecen existir alteraciones del gen SRY. Habitualmente el cuadro se presenta de forma esporádica, pero existen descritos algunos casos familiares.

Agonadismo. Llamado también agenesia gonadal XY. La involución de la gónada se produjo en las primeras 15 semanas de gestación. Si la regresión fue muy precoz los genitales externos e internos son totalmente femeninos y el cuadro corresponde a la disgenesia gonadal XY pura pero, si la diferenciación testicular llegó a iniciarse, también se inició la virilización de los genitales externos, aunque fue incompleta, originando ambigüedad sexual. La presencia de estructuras müllerianas depende de si se llegó o no a sintetizar la hormona antimülleriana. La causa es, posiblemente, heterogénea: accidente vascular, alteración génica, agente teratógeno. En una observación familiar de dos "hermanas" afectas de agonadismo, genitales externos femeninos normales, derivados müllerianos hipoplásicos y distinto cariotipo, 46,XY y 46,XX, los padres eran consanguíneos lo que sugiere una herencia AR.

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Es una forma poco frecuente de inversión del sexo, definida por la presencia en un mismo individuo de tejido ovárico y testicular maduro, con presencia de folículos y túbulos. Es una forma de disgenesia gonadal con una gran heterogeneidad genética.

Etiopatogenia. La mayor parte de los casos descritos son esporádicos, pero ocasionalmente se presenta en forma familiar con una herencia AR. Cerca del 60% de hermafroditas tienen cariotipo 46,XX, un 30% tienen mosaicos con una línea celular que contiene el gonosoma Y justificando el desarrollo testicular (46,XX/46,XY; 46,XX/47,XXY; 45,X/46,XY, entre otros) y el 7% restante son 46,XY. Los estudios moleculares detectan el gen SRY sólo en el 10% de casos con fórmula 46,XX (por translocación durante la meiosis paterna del SRY al X o a un autósoma), y en ocasiones mosaicos con el SRY limitado al tejido gonadal; para el 90% restante se invoca la existencia de mutaciones en genes autosómicos o ligados al X determinantes del sexo, implicados en el desarrollo testicular. Los casos 46,XX/46,XY suelen ser quimeras resultantes de la fusión de dos óvulos fertilizados o de la doble fertilización de un óvulo. Otros mosaicos podrían originarse por error en la meiosis (no disyunción o anafase lenta). En observaciones 46,XY se han encontrado mutaciones en el SRY y no se descarta la existencia de quimeras no detectadas.

Clasificación. Atendiendo al tejido gonadal se aceptan tres tipos de hermafroditismo: 1) *alterno*: cuando existe ovario en un lado y testículo en el otro; 2) *bilateral*: cuando existen ovotestes (tejido ovárico y testicular unidos) o testículo y ovario separados en ambos lados; y 3) *unilateral*: cuando ambos tejidos están en un solo lado; cuando en el otro lado no hay gónada el hermafroditismo se llama unilateral incompleto y si hay gónada, testículo u ovario, se llama unilateral completo. El *ovotestes* es la estructura gonadal más frecuentemente encontrada (más del 60% de los casos) y habitualmente es bilateral; el hermafroditismo alterno es, en cambio, la forma más rara de hermafroditismo.

Las *gónadas* se pueden localizar en las formaciones labioescrotales, en el conducto inguinal o intraabdominalmente. Casi siempre es palpable al menos una de las gónadas en la formación labioescrotal o en el área inguinal. A veces al palpar la gónada se advierte una parte dura unida a otra más blanda, lo que puede indicar que se trata de un ovotestes o de una trompa o un útero unido a una gónada. El descenso gonadal implica, casi siempre, contenido testicular y es más frecuente en el lado derecho.

La diferenciación de los *genitales internos* es variable, se encuentran conjuntamente derivados müllerianos y wolffianos y habitualmente el grado de diferenciación es asimétrico; la presencia de estructuras müllerianas es casi constante, mientras que la de estructuras wolffianas es más rara y depende de la cantidad de tejido testicular presente. Existe una cierta correlación entre la estructura anatómica de la gónada y el grado de desarrollo de los conductos genitales del mismo lado.

Cuadro clínico. El diagnóstico requiere la histología gonadal. El motivo de consulta habitual es un RN que presenta *ambigüedad genital*. El órgano pene-clitorideo aparece bien como un clitoris hipertrofico bien como un pene hipoplásico, hipospádico, incurvado y con el orificio uretral en su base o desplazado a escroto o periné. Las formaciones labioescrotales pueden presentarse como un escroto bifido, en ocasiones sin gónadas palpables, otras veces tienen el aspecto de labios mayores con un contenido que es la gónada; por último, es frecuente que en un lado el aspecto sea escrotal y en el otro, labial. Con frecuencia se encuentra un solo orificio genitourinario situado entre la formación peneclitoridea y el ano, formando, así, un seno urogenital. Otras veces, los genitales externos son masculinos o femeninos casi normales, y la presencia de hipospadias, criptorquidia, micropene o de hipertrofia de clitoris, son los motivos de consulta. A veces un cirujano, al intentar descender un testículo criptorquídico, encuentra, inesperadamente, la existencia de estructuras femeninas: útero, trompas u ovario. Al llegar la pubertad pueden aparecer signos de virilización en un paciente considerado niña (aumento del tamaño del clitoris, hirsutismo) o signos de feminización en un paciente considerado varón (ginecomastia, hemorragia uretral), o desarrollo puberal escaso en pacientes considerados varones o mujeres normales; todas estas formas son de diagnóstico tardío.

En un RN con ambigüedad genital, si el cariotipo es 46,XX y los niveles de 17-OH progesterona y de andrógenos suprarrenales son normales, el diagnóstico más probable es hermafroditismo; en los 6 primeros meses el hallazgo de niveles de testosterona superiores a los habituales de una niña señala la presencia de tejido testicular; posteriormente, para valorar la producción de testosterona es necesario hacer el test de hCG. La deter-

minación de hormona antimülleriana identifica la presencia de tejido testicular con células de Sertoli. La ecografía combinada con la genitografía puede revelar la existencia de estructuras müllerianas y es imprescindible para el posterior tratamiento quirúrgico.

Tratamiento. Para la *elección del sexo* debe valorarse la edad, el grado de virilización de los genitales externos, la capacidad de producir testosterona y la presencia de útero y trompas. En el período neonatal se puede elegir el sexo masculino si existe formación peneana de tamaño adecuado, el hipospadias es corregible y el tejido testicular puede descenderse hasta el escroto, donde se vigilará periódicamente por el riesgo de degeneración. Con preferencia se escoge el sexo femenino, pues la cirugía feminizante es más fácil y ofrece mejores resultados que la virilizante. Cuando existen genitales internos femeninos y tejido ovárico bien diferenciado la elección de sexo debe ser el femenino, teniendo en cuenta que incluso puede existir fertilidad. La cirugía plástica debe encargarse de la mejor reconstrucción posible de los genitales externos. Cualquiera que sea el sexo elegido, todo tejido gonadal que no corresponda con el sexo asignado debe ser eliminado y en cambio debe mantenerse el tejido gonadal que corresponda con el sexo asignado: puede adquirir capacidad funcionante. Al llegar la pubertad puede ser necesario administrar un tratamiento hormonal complementario adecuado (T o estrógenos) para lograr un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (VIRILIZACIÓN DE UNA MUJER 46,XX)

Está *definido* por la presencia de genitales externos ambiguos o totalmente masculinos en pacientes con sexo cromosómico femenino (46,XX), ovarios y genitales internos femeninos normales. Siguiendo a Prader, los distintos grados de virilización se muestran en la Figura 13.11.4.

Mecanismo patológico. Suele ser la presencia de andrógenos en un feto 46,XX, en la etapa en que en los genitales externos se diferencian y son altamente sensibles a los mismos. El grado de virilización depende del momento en que actúan los andrógenos y de su nivel en la circulación fetal. A partir de la 12ª semana de gestación, momento en que la vagina se ha separado de la uretra, los andrógenos lo único que pueden hacer es hipertrofiar el clitoris, capacidad que conservarán toda la vida. El desarrollo de las estructuras müllerianas (útero y trompas) es normal pues los andrógenos no interfieren en este proceso y el ovario nunca produce hormona antimülleriana. El desarrollo de los conductos de Wolff es mínimo, dado que este proceso es específico de la testosterona fetal. Ocasionalmente, el aspecto ambiguo de los genitales externos no puede atribuirse a un hiperandrogenismo conocido, pudiendo presentarse asociado a síndromes malformativos. En el Cuadro 13.11.3 se resumen los distintos *tipos etiopatogénicos* de pseudohermafroditismo femenino:

Virilización por andrógenos fetales

Hiperplasia suprarrenal congénita. El déficit de tres enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal, P450c21, P450c11 y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, puede ocasionar virilización fetal. Estos trastornos serán estudiados en el capítulo 14.13.

Déficit de P450arom placentaria. Está causado por mutaciones en el gen CYP19 con locus en 15q21.1, y sigue una herencia autosómica recesiva. La aromatasa cataliza la conversión de los andrógenos con 19 átomos de carbono (C-19) (16-OH androstenodiona, androstenodiona y testosterona) a estrógenos (C-18) (estrone, estradiol y estríol). Durante el embarazo la deficiente conversión placentaria de esteroides C19 a estrógenos aumenta el nivel de testosterona, lo que puede producir la masculinización fetal y materna. En las RN están elevados los niveles de andrógenos y reducidos los de estrógenos, pero en el postparto disminuyen rápidamente los niveles de andrógenos. Esta enzima no actúa a nivel suprarrenal y las pacientes no presentan ningún síntoma de insuficiencia suprarrenal. En algunos casos el déficit parece limitarse a la aromatasa placentaria, pero en otros casos el déficit también afecta a la aromatasa ovárica y ocasiona un hipogonadismo hipergonadotropo: al llegar la puber-

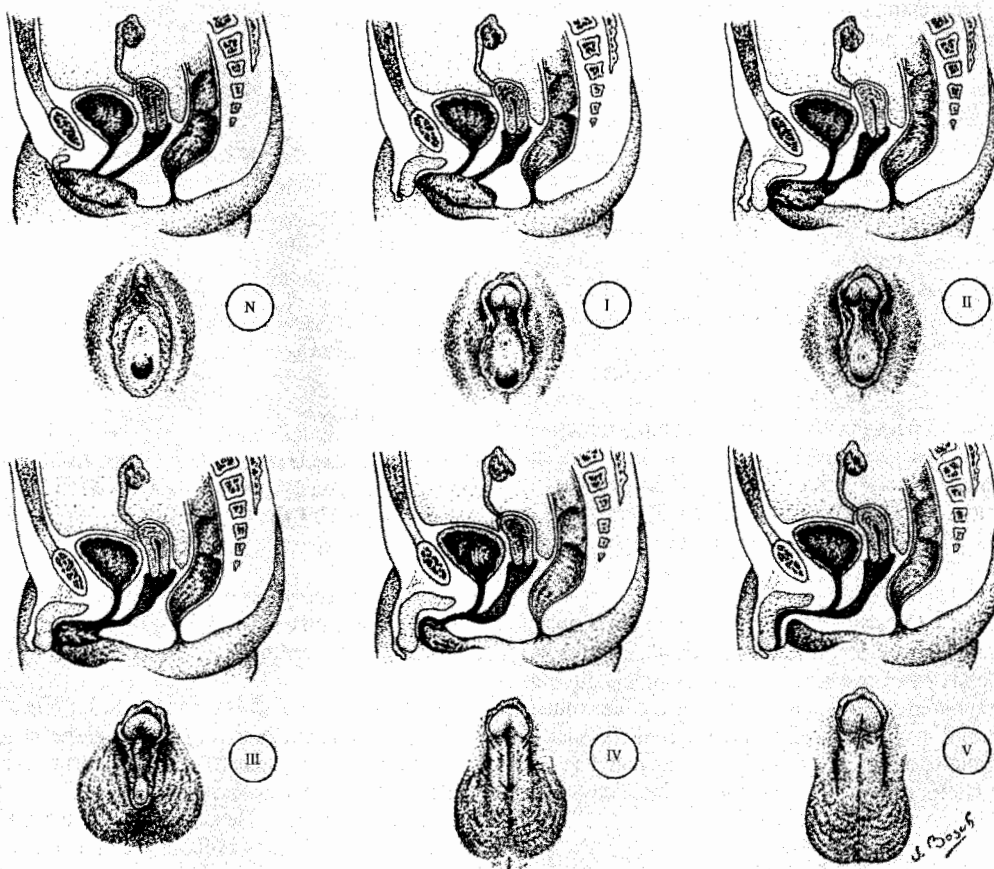


Figura 13.11.4. Grados de masculinización de los genitales externos (pseudhermafroditismo femenino) según A. Prader. N: mujer normal. I: hipertrofia simple de clitoris. II: mayor hipertrofia de clitoris y fusión posterior de labios. III: los conductos se unen en un seno urogenital. IV: formación de un conducto urogenital con orificio de salida en la base del pene simulando un hipospadias con criptorquidia. V: orificio urogenital en la punta del glande, escroto desarrollado pero vacío. Simula varón con criptorquidia.

tad la incapacidad de aromatizar la testosterona y la androstenediona a estrógenos reduce los niveles séricos de estas hormonas y eleva los de andrógenos precursores.

Tumor fetal virilizante. Es una causa muy rara. Se produce cuando el feto es portador de un tumor suprarrenal o, más rara vez, ovárico virilizante. Los pacientes al nacer muestran una eliminación urinaria elevada de 17 cetosteroides que puede incluso disminuir tras el tratamiento con cortisona lo que puede sugerir erróneamente que se trata de una hiperplasia suprarrenal congénita. El estudio individualizado de los andrógenos en plasma, la falta de supresión con dexametasona y el curso clínico de virilización progresiva sugerirá la existencia de un tumor.

Virilización por andrógenos maternos

Tumores ováricos. Algunos tumores ováricos secretores de andrógenos (arrenoblastoma, tumor de Krukenberg, tumor de células hiliares, tumor de células lipoideas y otros), ocasionan, cuando aparecen durante el embarazo, no sólo la virilización de la mujer gestante, sino también la de los fetos femeninos. El tumor ovárico que más frecuentemente ocasiona pseudhermafroditismo femenino es el *luteoma del embarazo*, en realidad un pseudotumor constituido por células tecales luteinizadas, que se atribuye a una hiperproducción de hCG o a una hiperrespuesta de las células del estroma a la hCG y que desaparece espontáneamente después del parto. En general, el grado de virilización fetal es muy discreto y se limita en la mayoría de los casos a una hipertrofia de clitoris.

Tumores suprarrenales. Se han descrito unos cuantos casos de adenomas suprarrenales maternos que han virilizado fetos femeninos; en general, la virilización ha sido más intensa que la producida por los tumores ováricos.

Hiperplasia suprarrenal congénita materna. También se conocen algunos casos de madres con hiperplasia suprarrenal congénita que, insuficientemente tratadas durante el embarazo, han dado a luz hijas con signos de virilización.

Virilización por fármacos. Administrados a la madre durante la gestación pueden virilizar a los fetos femeninos. Estos efectos se han advertido tras la ingesta de andrógenos, como la metil-testosterona; de progestágenos sintéticos, como la 19-nortestosterona y derivados, danazol, empleado para tratar la endometriosis y la infertilidad e incluso de estrógenos. En la mayoría de los casos la virilización ha sido escasa, apareciendo generalmente hipertrofia de clitoris y, excepcionalmente, fusión posterior de los labios mayores. En la actualidad el pseudhermafroditismo femenino por esta causa es excepcional.

Virilización sin hiperandrogenismo conocido

Comprende los pseudhermafroditismos femeninos en los que no es posible encontrar un hiperandrogenismo de origen fetal o materno, aunque cabe la posibilidad de un hiperandrogenismo atenuado o transitorio no identificado, debido, en ocasiones, a luteomas del embarazo, no habiendo virilización durante el embarazo. Se incluyen los pseudhermafroditismos femeninos que, junto a la anomalía genital, presentan malformaciones anatómicas groseras de las regiones vecinas (pared abdominal anterior, región anorrectal, parte distal del sistema urinario y estructuras müllerianas) o de regiones anatómicas más lejanas (agenesia renal, malformaciones cardíacas u óseas), y que serían la consecuencia de factores teratógenos. Se ha propuesto el término de pseudhermafroditismo femenino inespecífico.

También en diversos síndromes polimalformativos se pueden encontrar anomalías de los genitales externos femeninos. El hallazgo más frecuente es clitoromegalia; algunos síndromes, como el de VATER o

Carencia de P450scc. Se conoce también como hiperplasia lipoidea de la suprarrenal y se debe a mutaciones en el gen STAR con *locus* en 8p11.2, si bien se ha descrito un caso con mutaciones en el gen CYP11A con *locus* en 15q23-q24. Se produce el bloqueo de la síntesis de todas las hormonas corticales y de sus precursores. En los casos de carencia total los RN 46,XY tienen al nacer unos genitales externos femeninos normales (Fig. 13.11.6). Los testículos, que son histológicamente normales, se localizan en el conducto inguinal o intraabdominalmente. En los días que siguen al nacimiento aparece un cuadro de hiperplasia suprarrenal congénita con deshidratación hiponatémica e hiperkaliémica, debido a la carencia de mineralocorticoides. En plasma es característica la ausen-

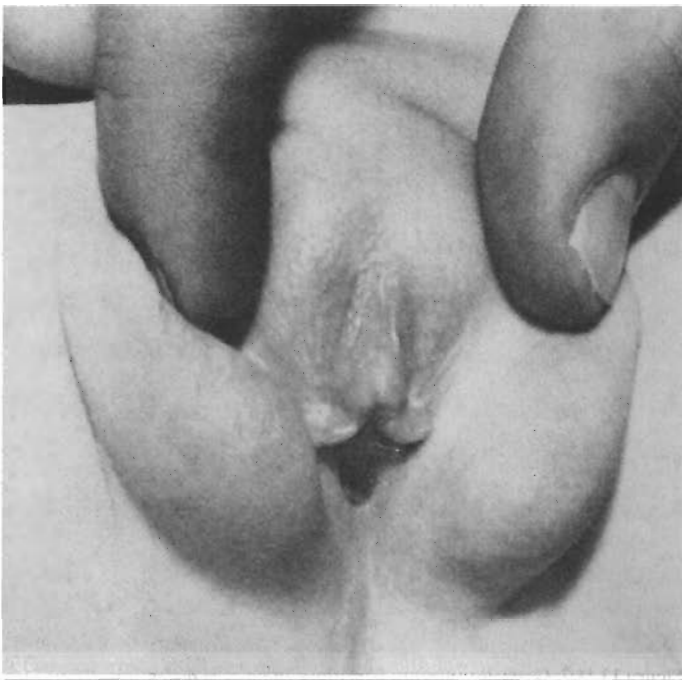


Figura 13.11.6. Genitales externos totalmente femeninos en un paciente con cariotipo 46 XY, testículos normales y bloqueo de la síntesis de la testosterona por deficiencia de P450scc.

cia de todos los esteroides suprarrenales y de sus precursores a pesar de los niveles muy elevados de ACTH. Por ecografía se comprueba que las suprarrenales están aumentadas de tamaño y con el tiempo, en los pacientes tratados, pueden aparecer calcificaciones suprarrenales. Es frecuente la hiperpigmentación cutánea.

Carencia de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se atribuye a mutaciones en el gen HSD3B2 con locus génico en 1p13.1. El déficit de esta enzima altera la síntesis de estrógenos y andrógenos, persistiendo la dehidroepiandrosterona (DHA); es la única enzima cuyo déficit causa pseudohermafroditismo en ambos sexos. El descenso de testosterona determina la hipomasculinización de los genitales externos, que suelen ser ambiguos. En los fetos femeninos, se puede apreciar cierto grado de virilización, como hipertrofia de clitoris y fusión de los labios mayores. La ambigüedad genital que muestran los fetos masculinos y femeninos se atribuye a que la DHA, que no se puede metabolizar, se eleva anormalmente y se transforma periféricamente en T, que en los varones es insuficiente para una normal virilización y en las niñas es suficiente para una leve virilización. En ambos sexos la pubertad es incompleta y en los varones aparece ginecomastia. Se ha sugerido que formas parciales o tardías de esta enzima pueden ocasionar en el sexo masculino simplemente un hipospadias. Junto a las alteraciones genitales el cuadro asocia un síndrome de pérdida salina.

Carencia de P450c17. El citocromo P450c17 es una enzima codificada por el gen CYP17 con locus en 10q24.3 que interviene en la actividad de dos enzimas, la 17α -hidroxilasa y la 17,20 desmolasa (liasa), permitiendo a la suprarrenal y a la gónada sintetizar los glucocorticoides y los esteroides sexuales. En algunos pacientes existe deficiencia de ambas actividades enzimáticas, mientras que en otros se afecta sólo la actividad de la 17,20 desmolasa (liasa). Cuando el déficit enzimático es completo no se sintetiza ni cortisol ni esteroides sexuales, como consecuencia de lo primero aumenta la producción de ACTH y de mineralocorticoides y, como consecuencia de lo segundo, en los fetos varones la virilización de los genitales es escasa o nula.

En los pacientes en que se afecta únicamente la actividad de la 17,20 desmolasa (liasa), la síntesis de cortisol es normal, pero no la de los esteroides sexuales, que es deficiente; en consecuencia, no existe aumento de ACTH ni de mineralocorticoides, por lo que no aparece hipertensión, pero el déficit de andrógenos conduce a una virilización deficiente de los

fetos masculinos. Los varones tienen al nacer genitales externos ambiguos o femeninos normales, carecen de estructuras müllerianas y las estructuras wolffianas o faltan o están deficientemente desarrolladas; los testículos son criptorquídicos y se encuentran intraabdominalmente, o en el conducto inguinal o en los pliegues labiales; al llegar la pubertad, la virilización es incompleta y con frecuencia aparece ginecomastia. Las niñas tienen al nacer genitales externos femeninos normales y se consideran sanas pero, al llegar la edad puberal, presentarán un impuberismo debido a la falta de producción de estrógenos, ya que no se forman sus precursores y aparecen en clínica, como hipogonadismos hipergonadotropos. Los casos con déficit aislado de 17α -hidroxilasa muestran genitales ambiguos de gravedad variable y un síndrome adrenogenital con hipertensión, si bien en los varones la hipertensión es menos frecuente.

En los casos en que existe déficit de las dos actividades enzimáticas se encuentran niveles séricos elevados de pregnenolona, progesterona, DOC, 18-OH-DOC y corticosterona y también se puede comprobar que la actividad de la renina plasmática y los niveles de aldosterona son bajos. Cuando existe únicamente déficit de 17,20 desmolasa se encuentran niveles elevados de 17-OH-pregnenolona y 17-OH progesterona, mientras que son normales los niveles de DOC, corticosterona, cortisol y aldosterona.

Carencia de 17β -cetosteroide reductasa (17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa). Causa un pseudohermafroditismo masculino por mutaciones en el gen HSD17B3 con locus génico en 9q22. Esta isoenzima actúa sólo a nivel gonadal y reduce la androstenodiona en testosterona y la estrona en estradiol. La síntesis de cortisol y de aldosterona es normal. La androstenodiona se eleva considerablemente, en cambio otros esteroides precursores de ella, como la 17-OH progesterona y la DHA, son normales. También está elevado el nivel de estrona. Los fetos varones no se pueden masculinizar y lo habitual es que al nacer los genitales externos sean femeninos normales o muy ligeramente virilizados. El epidídimo es normal y los vasos deferentes acaban en fondo de saco; no hay derivados müllerianos. Al llegar la pubertad se produce, al igual que ocurre en el déficit de 5α -reductasa, una marcada virilización, tanto de genitales externos (aumenta el tamaño del falo, los pliegues laterales crecen y se hacen rugosos semejando un escroto bifido), como somáticos (desarrollo muscular, hirsutismo, acné, tono grave de la voz), aunque a veces aparece también una moderada ginecomastia.

Carencia de 5α -reductasa

Se conoce también como hipospadias perineoescretal pseudovaginal (PPSH) y como pseudohermafroditismo masculino familiar incompleto tipo 2. El cuadro se debe a mutaciones en el gen SRD5A2 con locus en 2p23 que codifica la isoenzima 2 que convierte la testosterona (T) en 5α -dihidrotestosterona (DHT), permitiendo su paso a la célula y virilizando los genitales externos masculinos. Tiene una herencia AR limitada al sexo con un riesgo de recurrencia de 1 en 8.

Cuadro clínico. Los RN varones muestran una marcada ambigüedad genital, tienen una formación media que simula un clitoris hipertrófico, en la base del cual se abre un seno urogenital con dos orificios, el anterior conduce a la uretra y el posterior a una bolsa vaginal ciega y dos pliegues laterales que simulan los labios mayores, que, generalmente, están vacíos aunque pueden albergar los testículos. Con frecuencia los testículos se encuentran en el conducto inguinal. Los genitales internos son masculinos normales pues su diferenciación depende de la T y no de la DHT. No existen genitales internos femeninos, pues la hormona antimülleriana se segrega normalmente. La mayoría de estos pacientes son considerados al nacer como niñas. Al llegar la pubertad se produce una virilización genital, somática y psíquica: el pene crece moderadamente de tamaño, los testículos aumentan de tamaño y descienden a los pliegues laterales si no lo habían hecho ya, se inicia la espermatogénesis, el hábito corporal toma aspecto masculino, y la libido se inclina hacia el sexo femenino. El vello corporal y facial, el tamaño de la próstata y la recesión frontal del cabello son menores que en las personas no afectadas.

El diagnóstico se basa en la existencia de niveles plasmáticos de T normales o en el límite alto de la normalidad y de niveles de DHT muy bajos. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con las formas incom-

pletas de feminización testicular, que suelen seguir una herencia ligada al X con riesgos diferentes de recurrencia.

Resistencia o insensibilidad periférica a los andrógenos

Incluye una forma de pseudohermafroditismo masculino en el que todos los pasos previos a la actuación de la testosterona (determinación genética en sentido masculino, testículo, secreciones testiculares) están íntegros y, pese a ello, no se produce la masculinización genital por existir una insensibilidad o falta de respuesta a los andrógenos (AIS). Su etiopatogenia se relaciona con diferentes mutaciones en el gen que codifica para el receptor de andrógenos (AR), también conocido como receptor de la dihidrotestosterona; su locus está en Xq11-q12 y se hereda de forma recesiva ligada al X (mutaciones en este gen también están relacionadas con la atrofia espinobulbar de Kennedy). En algunas observaciones se ha sugerido que se puede presentar otra forma de resistencia a los andrógenos por la alteración de un coactivador, que interacciona con la región AF-1 del AR, necesario para que el receptor transmita su señal. Desde el punto de vista clínico se observan formas completas (CAIS) y formas parciales (PAIS).

Resistencia completa. Se conoce también como *feminización testicular o síndrome de Morris*. La mutación génica más frecuente consiste en la aparición de un codón “stop” en el receptor. La incidencia del trastorno se estima en 1/20.000 a 1/64.000 RN varones. Hay dos tipos de pacientes, en unos no existe unión DHT-receptor y se denominan receptores negativos, mientras que en otros se produce la unión y se denominan receptores positivos. En los *pacientes receptores negativos*, o bien no se sintetiza el receptor, o bien se sintetiza, pero existen alteraciones cualitativas tan importantes que no se puede unir a los andrógenos. En los *pacientes receptores positivos* se sintetiza el receptor y se produce la unión andrógeno-receptor, pero existen defectos cualitativos del receptor (afinidad disminuida para los andrógenos, termolabilidad aumentada, no ser estabilizable por el molibdato sódico, rápida disociación de la unión andrógeno-receptor, o incapacidad de la activación transcripcional del ADN nuclear diana) que reducen la respuesta hormonal.

Cuadro clínico. Son niños 46,XY con testículos normales que exhiben al nacer unos genitales externos femeninos totalmente normales: el clítoris es de tamaño y aspecto normales, el introito vaginal es normal, aunque la vagina termina en fondo de saco, los labios mayores son normales, aunque a veces son rugosos y pueden presentar un contenido que resulta ser el testículo (Fig. 13.11.7). No existen genitales internos femeninos, ya que la hormona antimülleriana hizo que no se desarrollaran estas estructuras, ni tampoco genitales internos masculinos, porque la insensibilidad a la T impidió el normal desarrollo de los conductos de Wolff, que a lo más están reducidos a unos pequeños vasos deferentes próximos a los testículos. Los testículos se localizan en el abdomen o en el conducto inguinal, y a veces aparecen en los labios mayores como “hernias”. Los pacientes son considerados niñas y como tales son criados hasta la pubertad; sólo en el caso de que los testículos den lugar a tumores intralabiales se hace el diagnóstico en la primera época de la vida, pues al operarlos se advierte que el contenido de la hernia es un testículo. Al llegar la pubertad aparece desarrollo mamario normal, aunque a veces el tamaño de las aréolas y del pezón es inferior a lo habitual. El motivo de consulta suele ser *amenorrea primaria*. La exploración muestra ausencia o escasez marcada de vellos púbico y axilar. La vaginoscopia demuestra que la vagina es corta y termina en fondo de saco y la ecografía abdominal que no existen genitales internos, ni masculinos ni femeninos, y que existen testículos de localización ectópica.

En los 2-3 primeros meses de vida los niveles de T, de LH y FSH se encuentran en el límite alto de la normalidad o algo por encima de estos niveles, y el test de GnRH muestra también una respuesta aumentada de LH. Al llegar la pubertad, como el hipotálamo y la hipófisis no son sensibles a la retroacción negativa de los andrógenos, la amplitud y la frecuencia de los “picos” de LH son mayores de lo normal y los niveles de T son también superiores a lo normal. Está aumentada la transformación periférica de testosterona a estradiol, por lo que los niveles plasmáticos de estradiol son superiores a los de los varones normales y son causa del desarrollo mamario de estos pacientes y de la existencia de



Figura 13.11.7. Genitales externos femeninos en un caso de feminización testicular completa 46,XY. Se aprecia la hernia con el testículo en su interior.

un nivel elevado de SHBG (*sex-hormone-binding-globuline*) lo que aumenta, a su vez, los niveles de T total.

Antes de la pubertad los testículos son normales. A partir de la pubertad se encuentran algunas alteraciones: los túbulos seminíferos son pequeños, el número de espermatogonias está reducido, la espermatogénesis está bloqueada y existe azoospermia y, sobre todo se aprecia una hiperplasia de las células de Leydig. Después de la pubertad pueden aparecer tumores gonadales.

La enfermedad prepuberal no se suele diagnosticar; a veces se puede sospechar por la clínica (hernias intralabiales que son testículos) o se diagnostica si se busca intencionadamente en niñas en cuya familia ya existen casos; en esta época la vaginoscopia (vagina corta que acaba en fondo de saco), la ecografía ginecológica (ausencia de genitales internos, tanto masculinos como femeninos) y el estudio citogenético (cariotipo 46,XY) sugieren el diagnóstico, mientras que los estudios hormonales suelen ser normales y carecen de utilidad diagnóstica. A partir de la pubertad, la clínica, amenorrea primaria y ausencia de vello sexual, sugiere el diagnóstico que se confirma con los datos exploratorios, ecográficos, citogenéticos y analíticos (LH, T y estradiol elevados). Cuando en un paciente se han encontrado alteraciones génicas es posible hacer el diagnóstico de heretocigotos y el diagnóstico prenatal en su familia.

Resistencia parcial. Conocida como *pseudohermafroditismo masculino tipo 1*, está relacionada con mutaciones del gen del receptor androgénico. En los casos en los que no se identifican mutaciones se piensa en la posible alteración de un coactivador necesario para que la región AF-1 del receptor pueda actuar. El receptor citosólico de andrógenos se sintetiza, pero existen alteraciones cuantitativas o cualitativas del mismo, que hacen que la T tenga únicamente una acción parcial, lo que en la época fetal disminuye la masculinización de los genitales externos y durante el desarrollo puberal ocasiona virilización insuficiente. Al nacer los pacientes presentan distintos grados de virilización. En esta forma se incluyen los diferentes cuadros de intersexualidad conocidos históricamente como entidades distintas y que en realidad son diversas expresiones clínicas de una misma entidad (Cuadro 13.11.7). Las alteraciones hormonales son semejantes a las encontradas en la resistencia total a los andrógenos.

Persistencia de estructuras müllerianas en el varón

Este síndrome puede presentarse por mutaciones en el gen que codifica la hormona antimülleriana con locus en 19p13.3-p13.2 (tipo I) o por mutaciones en el gen que codifica su receptor, con locus en 12q13 (tipo

Cuadro 13.11.7. Síndromes clínicos de resistencia periférica parcial a los andrógenos

Síndrome de Lubs	Escroto bifido, pilosidad pubiana de tipo masculino
Síndrome de Gilbert-Dreyfus	Pene pequeño e hipospádico, ginecomastia
Síndrome de Reinfenstein	Hipospadias, escroto bifido, ginecomastia
Síndrome de Rosewater	Ginecomastia, esterilidad
Síndrome de Aiman	Esterilidad

II); el primero regula la síntesis del factor inhibidor mülleriano, aunque posiblemente tenga otras funciones pues se expresa en varones durante muchos años después de la regresión del conducto mülleriano. El segundo posiblemente esté relacionado con alteraciones de la sensibilidad periférica a la hormona antimülleriana. Sea por el mecanismo que fuere, no se produce la normal regresión del conducto de Müller y en los varones se desarrollan las estructuras derivadas del mismo (útero, trompas y tercio proximal de la vagina). No existe ambigüedad de genitales externos. Los RN varones muestran genitales externos masculinos normales, aunque generalmente hay criptorquidia uni o bilateral; genitales internos masculinos normales y además tienen genitales internos femeninos, es decir, útero y trompas; en el 90% de los pacientes estas estructuras müllerianas se alojan en una hernia inguinal en la que también se encuentra el testículo criptorquídico. Esta forma es llamada hernia útero inguinalis o “forma masculina” del síndrome. En el 10% de los pacientes restantes las estructuras müllerianas se alojan intraabdominalmente, es la llamada “forma femenina” del síndrome. Ambas formas clínicas han sido descritas en una misma familia y se interpretan como la distinta expresión del mismo trastorno génico. Si no existe criptorquidia la fertilidad no está comprometida. El riesgo de tumores testiculares parece mínimo. La herencia es AR limitada al sexo masculino.

El diagnóstico lo suele hacer el cirujano al intervenir una hernia y encontrar inesperadamente en su interior restos uterinos o el ecografista al hacer una ecografía abdominal y encontrar estructuras müllerianas intraabdominales. La posibilidad actual de medir la hormona antimülleriana en el suero y el hecho de que los varones sanos tengan durante años niveles apreciables de esta hormona en suero sugieren que su determinación pueda ser útil para la identificación analítica de este trastorno.

Formas no clasificables

Síndromes polimalformativos. En numerosos síndromes polimalformativos de tipo génico o cromosómico existen alteraciones en la diferenciación de los genitales externos que a veces se limitan a un hipospadias, pero que en otros casos llegan a la ambigüedad genital (Cuadro 13.11.8). En la mayoría de estos casos la causa de la virilización incompleta es una disgenesia testicular demostrable mediante exploración hormonal y biopsia testicular.

Malformaciones urogenitales esporádicas. Algunos pacientes presentan complejas malformaciones congénitas urogenitales como, malposición renal, agenesia renal, hidronefrosis, hipospadias y genitales más o menos ambiguos, que no pueden considerarse como un síndrome polimalformativo, sino más bien como la alteración del desarrollo intrauterino de estas estructuras.

Síndrome de extrofia-epispadias. Una alteración del desarrollo embriológico de las estructuras de la cloaca con la ruptura precoz de la membrana cloacal fetal puede ocasionar diversas malformaciones de esta área anatómica de intensidad muy variable: epispadias, extrofia vesical, alteraciones del recto. En los casos más graves la estructura fálica no se llega a formar y restos de la misma aparecen a cada uno de los lados de la pelvis.

Exposición intrauterina a fármacos y drogas. Se ha comprobado que el dilantin y la trimetadiona pueden ocasionar una compleja embriopatía (alteraciones óseas, faciales, cardíacas, renales) de la que pueden formar parte alteraciones de la diferenciación de los genitales externos.

Cuadro 13.11.8. Síndromes polimalformativos en los que la diferenciación de los genitales masculinos puede estar alterada y existir ambigüedad genital

S. de Opitz	Hipospadias, hipertelorismo
S. de Opitz-Frías	Hipospadias, hipertelorismo, anomalía esofágica
S. de Smith-Lemli-Opitz	Microcefalia, alteraciones faciales, sindactilia, cardiopatías congénitas, hipocrecimiento, retraso mental
S. de Rieger	Alteraciones oculares, malformaciones faciales
Asociación CHARGE	Coloboma con microftalmia, cardiopatía congénita, atresia de coanas, alteraciones genitales, anomalías auriculares, retraso del crecimiento
S. de Denis-Drash	Disgenesia gonadal XY, insuficiencia renal, tumor de Wilms
S. de Frasier	Disgenesia gonadal, insuficiencia renal, genitales femeninos
Asociación WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, disgenesia gonadal, retraso mental
S. de Meckel-Gruber	Encefalocele posterior, polidactilia, riñones poliquísticos
Enanismo camptomélico	Dismorfismo craneofacial, extremidades cortas, hipoplasia de tráquea
S. de Gardner-Silengo-Watchel	Micromandíbula, hendidura palatina, malformaciones del tronco, retraso del crecimiento intrauterino
Cromosomopatías diversas	Deleciones (13 q-, 4p- y 9p-) Triploidías (4, 13, 18, 21) Aneuploidías gonosómicas (XXY, XXXY, XYY)

La administración de progesterona ha ocasionado en algunos casos la aparición aislada de hipospadias. Igualmente se ha señalado que la ingesta materna de otros dos tipos de preparados hormonales, el estrógeno sintético dietilestilbestrol y el antiandrógeno acetato de ciproterona, puede ocasionar un pseudohermafroditismo masculino. Entre las diversas sustancias químicas de acción teratógena se presta atención a los pesticidas como disruptores hormonales (véase cap. 3.4).

DIAGNÓSTICO DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES

Se plantea, fundamentalmente, en dos momentos de la vida: al nacer, cuando los genitales externos son ambiguos o existen rasgos fenotípicos turnerianos, y en la pubertad, cuando no se desarrolla con normalidad. En el momento del nacer los genitales externos pueden ser claramente ambiguos o mostrar signos mínimos de ambigüedad, pero suficientes para señalar la conveniencia de estudiar otros parámetros del sexo del RN: varón con hipospadias, micropene o criptorquidia bilateral, niña con hipertrofia de clitoris, hernias labiales o inguinales, labios rugosos o signos turnerianos como edema de extremidades, *pterigium colli*, etc. Aunque no sea frecuente, conviene advertir que hay casos que cursan sin ambigüedad genital (Cuadro 13.11.9). En la época puberal se pueden observar alteraciones que sugieren la existencia de un estado intersexual. A veces adolescentes considerados y criados como niñas no presentan signos puberales (amenorrea primaria, no desarrollo de mamas), o bien presentan una marcada virilización (hirsutismo, aumento de tamaño del clitoris), otras veces considerados y criados como varones no presentan signos puberales (genitales infantiles) o bien muestran signos de feminización (ginecomastia) o bien únicamente esterilidad (Cuadro 13.11.10).

Historia clínica. Constituye una orientación inicial sobre la causa. Interesa conocer si existe consanguinidad de los padres y si hay antecedentes familiares de afecciones génicas que hayan ocasionado o puedan ocasionar ambigüedad genital, por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita. Los datos de la gestación: ingesta de fármacos por la madre, como progesterona, andrógenos, anticonvulsivantes o padecimiento por la misma de tumores suprarrenales o simplemente de signos de androgenización durante el embarazo, pueden tener utilidad diagnóstica. La existencia de hermanos fallecidos por cuadros de deshidratación en la primera época de la vida sugerirá hiperplasia suprarrenal congénita.

Cuadro 13.11.9. Estados intersexuales en pacientes con genitales externos femeninos o masculinos, normales o casi normales, al nacer

Genitales externos femeninos e intersexualidad

- Síndrome de Turner y variantes
- Disgenesia gonadal pura
- Hermafroditismo
- Agenesia de células de Leydig
- Alteración del receptor LH de las células de Leydig
- Maduración tardía de las células de Leydig
- Síndrome de resistencia completa a los andrógenos
- Hiperplasia suprarrenal congénita en varones (46,XY y testes)
 - Déficit de P450sc
 - Déficit de P450c17
- Deficiencia de 17 β -cetosteroido reductasa en varones (46,XY y testes)

Genitales externos masculinos e intersexualidad

- Hiperplasia suprarrenal congénita en niñas (46,XX y ovarios)
 - Déficit de P450c21
 - Déficit de P450c11
- Síndrome de persistencia del conducto de Müller
- Hermafroditismo
- Varones XX

Cuadro 13.11.10. Datos clínicos que en la pubertad sugieren un estado intersexual y sus posibles causas

Consideradas niñas no maduran al llegar la pubertad

- Síndrome de Turner y variantes
- Síndrome de resistencia completa a los andrógenos
- Déficit de aromataasa (P450arom)
- Agenesia de las células de Leydig
- Alteración del receptor de la LH en las células de Leydig
- Déficit de citocromo P450c17

Consideradas niñas al llegar la pubertad sufren una marcada virilización

- Maduración tardía de las células de Leydig
- Déficit de 5 α -reductasa
- Déficit de 17 β -cetosteroido reductasa

Considerados niños no maduran al llegar la pubertad

- Agonadismos
- Síndrome de testículos evanescentes

Considerados niños al llegar la pubertad presentan feminización (ginecomastia)

- Síndromes de resistencia parcial a los andrógenos
- Disgenesias testiculares
- Errores congénitos de la biosíntesis de la testosterona
- Hermafroditismo

Exploración clínica general. Con cierta frecuencia la ambigüedad genital forma parte de síndromes complejos. La cuidadosa exploración clínica general ayuda a identificarlos: bien conocidos son los estigmas turnerianos en el período neonatal; la existencia de signos de deshidratación hiponatrémica orientará hacia patología suprarrenal con deficiencia de mineralocorticoides, y el hallazgo de hipertensión arterial orientará hacia patología suprarrenal con exceso de mineralocorticoides. A menudo los pacientes tienen alteraciones congénitas nefrourológicas asociadas, por lo que siempre es obligado practicar una ecografía renal y de vías urinarias.

Exploración de los genitales externos. Interesa en especial la búsqueda de las gónadas. En principio, si las gónadas son palpables se debe considerar que son testículos, aunque pueden ser disgenéticos: cuando ambas gónadas son palpables se considerarán, en primer término, los pseudohermafroditismos masculinos y, en segundo término, el hermafroditismo verdadero; cuando sólo se palpa una gónada o existe asimetría en el periné se pensará en disgenesia gonadal mixta y en hermafroditismo verdadero. Las gónadas no palpables pueden ser ovarios, testículos no descendidos u ovotestes; por ello, si no se palpan las gónadas se debe pensar en primer lugar en el pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita, aunque ello ocurre también en el hermafroditismo verdadero y en los pseudohermafroditismos masculinos con gónadas intraabdominales. En la Figura 13.11.8 se presenta un algoritmo diagnóstico teniendo en cuenta como punto de partida la existencia de

gónadas palpables o no. La exploración clínica de los genitales se dirigirá después a valorar la intensidad de la virilización de acuerdo con la clasificación de Prader (Fig. 13.11.5). La existencia de una vagina que termina en fondo de saco es propia de los pseudohermafroditismos masculinos por resistencia periférica a los andrógenos o por errores de la biosíntesis de la T.

Exploración de los genitales internos. Se realiza mediante ecografía genital, genitografía con contraste, endoscopia del seno urogenital, laparoscopia y biopsia gonadal.

Ecografía genital. Aporta datos sobre la presencia, localización y anomalías morfológicas de las estructuras müllerianas (útero y trompas) y de las gónadas. En los primeros días de la vida el útero y el cérvix suelen ser prominentes, lo que facilita su identificación. En la mayoría de los casos si existe útero éste será visible, pero su no visualización no debe llevar a la conclusión segura de su ausencia pues existen falsos negativos. El hallazgo de estructuras müllerianas indica que durante la vida fetal faltó o fue anormal la hormona antimülleriana, lo cual ocurre cuando no hubo testículo (pseudohermafroditismos femeninos), cuando el testículo era disgenético (disgenesia gonadal pura XY, disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo masculino disgenético y hermafroditismo), o cuando el testículo no produjo hormona antimülleriana (síndrome de persistencia del conducto de Müller). La ausencia de estructuras müllerianas indica que durante la vida fetal existió la hormona antimülleriana y ello ocurre en todos los pseudohermafroditismos masculinos con tes-

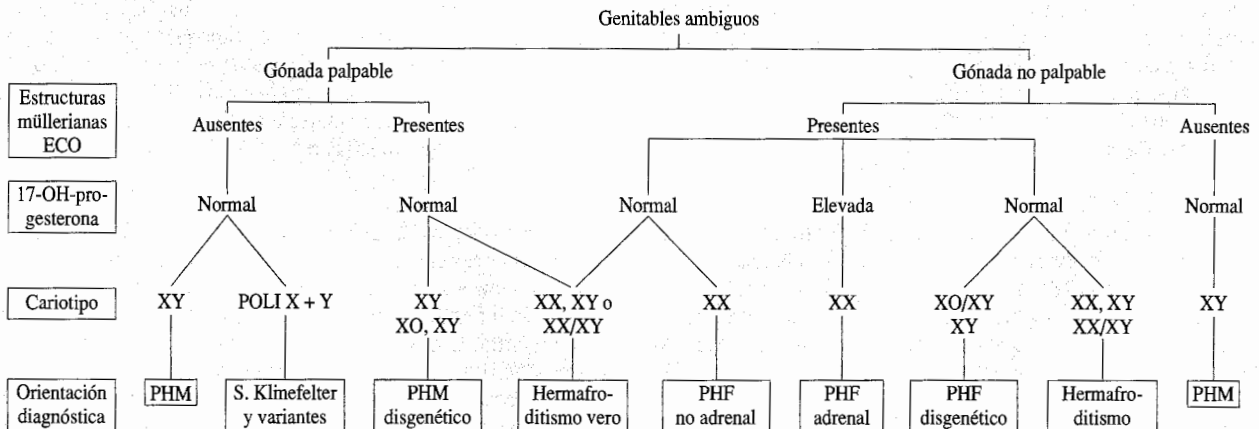


Figura 13.11.8. Algoritmo diagnóstico en los intersexos, según la gónada sea palpable o no palpable. PHM: pseudohermafroditismo masculino; PHF: pseudohermafroditismo femenino.

Cuadro 13.11.11. Principales alteraciones hormonales en los estados intersexuales

Alteraciones hormonales	
Pseudohermafroditismo femenino	
• Déficit de P450c21	↑ 17-OH progesterona y androstendiona
• Déficit de P450c11	↑ 11 desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
• Déficit de 3β-hidroxiesteroide	↑ 17-OH pregnenolona y DHA
• Déficit de P450aroma	↑ testosterona y androstendiona. En la pubertad además ↑ de LH y FSH y ↓ estrógenos
Pseudohermafroditismo masculino	
• Alteración molecular de la LH	Al nacer ↓ testosterona, en la pubertad ↓ testosterona y ↑ LH
• Agenesia de células de Leydig	↑ LH y ↓ testosterona. Test de hCG sin respuesta
• Déficit de P450scc	↓ todos los esteroides suprarrenales. Deshidratación hiponatrémica
• Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	↑ 17-OH pregnenolona y DHA
• Déficit de P450c17	↑ pregnenolona, progesterona, DOC, 18-OH-DOC y corticosterona y ↓ renina y aldosterona
• Déficit de 17,20 desmolasa	↑ 17-OH-pregnenolona y 17-OH progesterona y N de DOC, corticosterona, cortisol y aldosterona
• Déficit de 17β cetosteroides reductasa	↑ androstendiona y ↑ de androstendiona/testosterona
• Déficit de 5α-reductasa	↑ testosterona y ↓ dihidrotestosterona
• Resistencia a los andrógenos	↑ testosterona ↑ LH
Disgenesias gonadales	↑ LH y ↓ testosterona
↑: aumento; ↓: disminución; N: normales.	

título no disgenético (alteraciones de la síntesis de la testosterona, resistencia a los andrógenos, principalmente).

Genitografía con contraste. Aporta datos muy valiosos sobre la existencia y características de los genitales internos, del seno urogenital y, sobre todo, informa sobre las relaciones anatómicas entre la uretra y la vagina. Todos los orificios perineales deben ser estudiados.

Laparoscopia y/o laparotomía exploratoria y biopsia gonadal. La laparotomía está indicada en los hermafroditismos, en los pseudohermafroditismos masculinos y cuando exista duda sobre la existencia y características de la gónada intraabdominal, pero carece de toda utilidad en los pseudohermafroditismos femeninos. La biopsia gonadal resulta imprescindible para sentar el diagnóstico de hermafroditismo verdadero y para identificar tejido testicular en las disgenesias gonadales. En manos expertas la laparoscopia puede resultar muy útil y es menos agresiva que la laparotomía.

Estudios citogenéticos. Ante la presencia de genitales ambiguos la práctica de un cariotipo debe considerarse imprescindible; el estudio de la cromatina sexual está en desuso. El hallazgo de un cariotipo 46,XX es propio del pseudohermafroditismo femenino y, más rara vez, del hermafroditismo verdadero y de varones XX. El hallazgo de un cariotipo 46,XY sugerirá pseudohermafroditismo masculino, o bien disgenesia gonadal pura 46,XY. La presencia de alteraciones numéricas o estructurales en los gonosomas sugiere la existencia de disgenesias gonadales.

Análisis hormonales. Son muy útiles en el período neonatal en el que normalmente existe función del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y, además, permiten el diagnóstico precoz de la hiperplasia suprarrenal congénita. En el Cuadro 13.11.11 se relacionan las principales alteraciones hormonales encontradas en los estados intersexuales.

Biopsia cutánea. Se utiliza para estudiar la existencia o ausencia del receptor de andrógenos; tiene una utilidad limitada, pues es de ejecución larga y el hallazgo del receptor no excluye el diagnóstico de resistencia periférica a los andrógenos, pues algunos pacientes con insensibilidad a los andrógenos tienen alteraciones postreceptor. También en fibroblastos de la piel puede estudiarse la actividad de la 5α-reductasa.

Estudios de biología molecular. Mediante diversas técnicas de genética molecular se pueden detectar mutaciones en los diferentes genes identificados implicados en los estados de intersexualidad (gen del SRY, de la 5α-reductasa, de la hormona antimülleriana, de la mayoría de las enzimas del síndrome adrenogenital, de la 17β-cetosteroides reductasa, de la aromatasa, del receptor de andrógenos, etc.). Su estudio permite identificar la etiología especialmente si existen antecedentes familiares que

orienten hacia el tipo de gen implicado. Cuando se encuentra, permite el diagnóstico prenatal y el de heterocigotos en su familia.

Valoración de la identificación sexual. Cuando el niño es mayor interesa conocer el sexo psicosocial y las repercusiones que ha producido en él su ambigüedad sexual. El informe de un psicólogo puede ser muy conveniente a la hora de decidir la actuación terapéutica.

Diagnóstico prenatal. Es únicamente posible en las familias en las que ya existe un miembro afecto de una afección que ocasiona o puede ocasionar un estado intersexual. Algunas formas se limitan al sexo masculino (por ejemplo, carencia de 5α-reductasa, errores de la síntesis de la testosterona, resistencia a los andrógenos) o al femenino (por ejemplo, pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal); en estos casos la determinación del sexo fetal mediante el cariotipo de células del corion identifica a los fetos de riesgo. El cariotipo es diagnóstico para las disgenesias gonadales debidas a alteraciones gonosómicas. En los síndromes adrenogenitales el diagnóstico prenatal es posible determinando la elevación en líquido amniótico de diversos metabolitos (17-OH progesterona en el déficit de P450c21 y 11 desoxicortisol en el déficit de P450c11) o haciendo el tipaje HLA de las células fetales y comparando los haplotipos del feto con los de un familiar afecto. Niveles reducidos de estríol en suero u orina materna sugieren carencia de P450scc. En los casos de resistencia a los andrógenos receptor negativos se puede estudiar el receptor en células fetales. En los casos en que ha sido posible llegar al diagnóstico génico puede buscarse la misma alteración génica en las células del corion. La ecografía fetal descubre los cuadros polimalformativos, pero en los estados puede conducir a error ante genitales ambiguos.

NORMAS GENERALES DE TRATAMIENTO

Elección de sexo. Debe ser precoz, a ser posible en la etapa neonatal. El niño debe ser inscrito en el Registro Civil con el sexo o género asignado, una vez completadas las etapas diagnósticas necesarias, ya que la inversión posterior del sexo, sobre todo si han pasado dos o más años, crea problemas psicológicos al niño, trastornos diversos a la familia y trámites burocráticos engorrosos. Los criterios más importantes para la elección de sexo son las características anatómicas de los genitales externos y la posibilidad de que en el futuro puedan servir para una vida sexualmente activa, independientemente de que el paciente sea fértil o no, valorando, asimismo, la constitución gonosómica y gonadal.

En general, a todos los pseudohermafroditismos femeninos, cualquiera que sea el grado de virilización, se les asignará el sexo femenino, pues las pacientes tienen ovarios normales, genitales internos femeninos normales e incluso son fértiles. En algunos pseudohermafroditismos

masculinos (agenesia de células de Leydig, maduración tardía de las células de Leydig, carencia de P450scc, resistencia total a los andrógenos) los genitales externos son, al nacer, femeninos prácticamente normales y los pacientes son criados y educados como niñas; cuando posteriormente se descubre la intersexualidad, el sexo femenino ya está elegido y asumido por el paciente, por lo que la conducta consistirá en reafirmar el sexo femenino, realizar el tratamiento quirúrgico y hormonal necesario para feminizar lo mejor posible y parece conveniente no dar al paciente demasiadas explicaciones sobre su cariotipo o sobre el carácter testicular de sus gónadas, pues ello puede crearles dudas sobre su identidad sexual. En los pseudohermafroditismos masculinos en que al nacer los genitales son ambiguos debe tenerse siempre presente que la virilización quirúrgica es más difícil que la feminización, y que cuando la causa es una resistencia periférica a los andrógenos el tratamiento posterior con estos fármacos será poco eficaz, por lo que el sexo de elección será, generalmente, el femenino. La respuesta del aumento del pene al tratamiento con hCG puede ayudar a tomar una decisión. La experiencia muestra que algunos pacientes con *hermafroditismo verdadero* y con *pseudohermafroditismo masculino por disgenesia gonadal* que al nacer tenían unos genitales externos masculinos casi normales y a los que se les asignó el sexo masculino al llegar la edad adulta fueron incapaces de desempeñar un papel masculino en las relaciones sexuales, pues en ellos fue necesario hacer una gonadectomía por el riesgo de tumores y el tratamiento androgénico sustitutivo fue de utilidad muy limitada, por lo que retrospectivamente parece que hubiera sido más adecuado asignarles al nacer el sexo femenino y proceder a su feminización. En algunos *pseudohermafroditismos masculinos (déficit de 5 α -reductasa y déficit de 17 β -cetoesteroide reductasa)*, los pacientes tienen al nacer genitales de aspecto femenino y se crían habitualmente como niñas pero, al llegar la pubertad, experimentan una clara virilización, por lo que puede ser aconsejable asignarles el sexo masculino y virilizarlos con andrógenos para aumentar el tamaño del pene.

Intervenciones plásticas correctoras. Es conveniente que, ya en la edad escolar, los genitales externos sean lo más parecidos posible a los del sexo asignado. La longitud del pene y la salida de la uretra deberían permitir al niño miccionar de pie pues, en caso contrario, surgen problemas de identidad sexual. En los pacientes con el síndrome de persistencia del conducto de Müller la exéresis quirúrgica de los restos müllerianos puede comprometer la integridad anatómica de los vasos deferentes y conducir a esterilidad, por lo que es necesaria la cuidadosa disección de los deferentes antes de realizar la histerectomía.

Gonadectomía. Se realiza atendiendo a dos circunstancias: a) cuando el sexo asignado no corresponde con el sexo gonadal; y b) cuando existe riesgo aumentado de tumores gonadales.

Tratamiento hormonal substitutivo. Los *pacientes feminizados*, si carecen de gónada normalmente funcionante (disgenesias gonadales, agonadismos por castración) deben recibir, al llegar la pubertad, estrógenos para conseguir el desarrollo mamario; si tienen útero recibirán un tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos a fin de que tengan menstruaciones regulares (véase cap. 13.14). Las pacientes con pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita no requieren tratamiento con estrógenos, pues sus ovarios funcionan con normalidad. Los pacientes con resistencia total a los andrógenos no necesitan tampoco estrógenos, pues desarrollan espontáneamente mamas por la conversión periférica de la T y, como carecen de útero, la menstruación es imposible. En los *pacientes masculinizados*, la administración de T en forma *depot* puede aumentar los signos de virilización; como es de suponer, la respuesta es más intensa en las disgenesias gonadales y en los casos de errores congénitos de la biosíntesis de la T que en los pacientes con resistencia parcial a los andrógenos.

Cuidados psicológicos. Es fundamental el apoyo psicológico, primero a los padres, que no comprenden la patología de su hijo y, después,

a los pacientes que, con frecuencia, deben sufrir repetidas intervenciones quirúrgicas y otras minusvalías. Una vez asignado el sexo, no deben dejarse dudas sobre el mismo ni a los padres ni al propio paciente. El sexo cromosómico y el gonadal tienen una importancia secundaria sobre el papel sexual futuro; en cambio, la forma de educar al niño en sentido masculino o femenino y, más adelante, el tratamiento hormonal adecuado, tienen mucha mayor importancia.

Tratamiento de afecciones asociadas. Los pacientes con pseudohermafroditismo masculino o femenino por *hiperplasia suprarrenal congénita* deben recibir el correspondiente tratamiento substitutivo con cortisol y con mineralocorticoides o sólo con cortisol. Las frecuentes *malformaciones asociadas*, digestivas o renales, así como los posibles tumores renales o gonadales asociados, recibirán el correspondiente tratamiento.

Asesoramiento genético. Se basará en el conocimiento de la etiología, así como en el tipo de herencia. En algunos casos los estudios de genética molecular permitirán el diagnóstico de los heterocigotos.

Tratamiento preventivo. En el pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita es posible una terapéutica preventiva prenatal: la administración de dexametasona por VO a la madre gestante (0,5 mg/día desde la semana 10ª hasta el parto) frena la suprarrenal fetal evitando la virilización androgénica de los genitales externos, en el feto femenino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adachi M, Takayanagi R, Tomura A et al. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 856-62.
- American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138-42.
- Audi Parera L. Genitales ambiguos: qué factores debemos valorar antes de asignar el sexo definitivo. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 219-21.
- Hiort O, Holterhus PM. The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur J Endocrinology* 2000; 142: 101-10.
- Islas Domínguez L, Jiménez Jiménez JR, Verduzco Gutiérrez M. Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 74-7.
- Margarit E, Coll MD, Oliva R et al. SRY gene transferred to the long arm of the X chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite. *Am J Med Genet* 2000; 90: 25-8.
- Martin RM, Lin CJ, Costa EMF et al. P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 5739-46.
- McPhaul MJ, Griffin JE. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3435-41.
- Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AE et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 3241-50.
- Meyer-Bahlburg HFL. Gender assignment and reassignment in 46, XY pseudohermaphroditism and related conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3455-8.
- Muroya K, Okuyama T, Goishi K et al. Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3094-100.
- Pastor JA, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Genitales ambiguos. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 827.
- Rodríguez Hierro F, Ballesta F, Ibáñez L. Síndromes de ambigüedad genital. Estados intersexuales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88.
- Van den Akker ELT, Koper JW, Boehmer ALM et al. Differential inhibition of 17-alpha-hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450c17 deficiency. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 5714-21.

13.12 Pubertad normal

M.V. Marcos, A. Ferrer, L. Ibáñez-Toda

La pubertad es una fase crítica en el desarrollo de los seres vivos. Está desencadenada por el “despertar” de una compleja maquinaria neuroendocrina que provoca la maduración anatómica y funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La pubertad se manifiesta por cambios físicos y psíquicos provocados por cambios hormonales, cuya finalidad es conseguir la capacidad de reproducirse, alcanzar el tamaño adulto y vivir en sociedad. Los cambios puberales se van a producir siguiendo esquemas variables en cuanto a la edad de inicio, secuencia de acontecimientos y duración total de los mismos. Por lo cual el conocimiento de “la fisiología normal” evita diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios. El avance en la edad de inicio de la pubertad observado en diferentes países y especialmente en niñas está creando alarma entre la comunidad científica por la posibilidad de encontrar patología, por la repercusión negativa sobre la talla final, y por la discrepancia entre edad mental y edad sexual. El aumento en la prevalencia de sobrepeso infantil en países industrializados, la presencia de sustancias contaminantes con actividad estrogénica y los llamados disruptores hormonales (en alimentos, agua, pesticidas organoclorados, cosméticos) se valoran como factores responsables.

FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

Se consideran diferentes niveles anatómicos y funcionales:

Hipotálamo. Productor de la hormona liberadora de gonadotropina o gonadolibarina (GnRH). Es un péptido de diez aminoácidos sintetizado por las neuronas de la eminencia media en la parte inferior del hipotálamo que, a través del sistema porta hipofisario, alcanza la adenohipófisis. Su síntesis y liberación está sometida a complejos procesos de regulación en los que intervienen neurotransmisores capaces de sintetizarla y enzimas para degradarla; esta regulación depende de centros nerviosos suprahipotalámicos.

Adenohipófisis. Secreta las gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). La primera estimula la progresión de la ovulación, la función del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona en la mujer. En el varón favorece la maduración y capacidad secretora de las células de Leydig, y la consiguiente producción de testosterona (T). La segunda (FSH) estimula el crecimiento y maduración de los folículos y la secreción de estrógenos en la niña, y en el varón regula la espermatogénesis.

Gónadas. En ambas se van a desarrollar las células germinales y se secretan diferentes péptidos gonadales específicos. El testículo produce testosterona y el ovario produce estrógenos y progesterona. La determinación de la inhibina B, un péptido de producción gonadal, durante la pubertad, nos informará de la función de las células de Sertoli y del estado de la espermatogénesis en el niño y de la cantidad de masa folicular activa en la niña. El esquema general de este eje se muestra en la Figura 13.12.1.

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal durante la infancia

Las neuronas productoras de GnRH tienen su origen fuera del cerebro, en el epitelio de la placoda olfatoria, formado por unas 2.000 neuronas; éstas migran a lo largo de los nervios olfatorios hasta el hipotálamo. En el ser humano, este proceso ocurre hacia las 9 semanas de gestación y, una vez situadas, proyectan sus axones hacia la eminencia media-baja donde se supone que comienza su secreción pulsátil de GnRH, incluso antes de disponer de conexión vascular con la hipófisis. La secre-

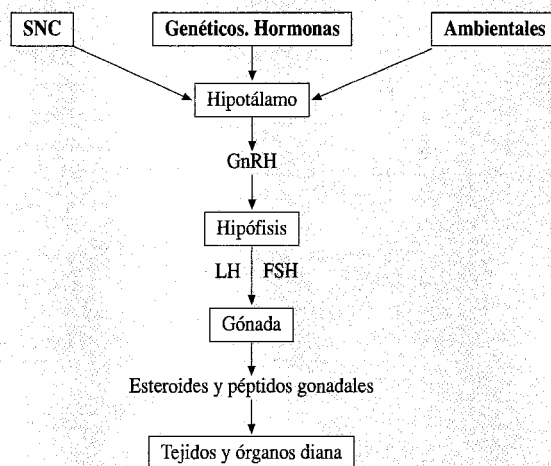


Figura 13.12.1. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadas.

ción de LH y de FSH por parte del embrión humano se detecta a partir de las 12 semanas de gestación y alcanza un máximo entre la 25 y 29 semanas. En el varón, las gonadotropinas actúan sobre el testículo embrionario y estimulan la producción de sustancias hormonales de gran trascendencia en la diferenciación genital. Durante el primer año de vida persiste una gran actividad del eje; los valores de esteroides sexuales (testosterona y estradiol) son tan elevados como durante la pubertad; posteriormente, el eje se frena hasta el inicio de la pubertad.

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal durante la pubertad

Para que se inicie la pubertad es necesario que aumente la secreción de gonadotropinas. Este aumento no está provocado por cambios intrínsecos de la adenohipófisis, sino por un aumento de la secreción de GnRH hipotalámico. El centro generador de pulsos de GnRH se reactiva y el aumento de producción y liberación de dicha hormona con carácter intermitente o pulsátil es fundamental tanto para la maduración como para el mantenimiento de la función gonadotropa de la hipófisis. A nivel de actividad hipofisaria lo primero que podemos detectar es la secreción pulsátil de LH durante el sueño; a continuación, este patrón se extiende a la FSH y finalmente se instaura un sistema de liberación fluctuante durante el día y la noche de ambas. En la Figura 13.12.2 se muestran la secreción de LH en los diferentes períodos del desarrollo puberal y en la edad adulta.

En varones, el aumento de LH y FSH es simultáneo. Durante la pubertad masculina se produce mayor cantidad de isoformas acidófilas de ambas gonadotropinas.

El aumento de liberación de la LH y FSH conlleva una estimulación de las gónadas, provocando la maduración de las células germinales y la formación de esteroides sexuales. Clásicamente, se asignaba a la LH la hormonosíntesis, y a la FSH la gametogénesis, pero actualmente se sabe que actúan de forma sinérgica; así, la FSH aumenta los receptores para la LH en las células de Leydig y la testosterona producida por estas células incrementa la acción de la FSH sobre la espermatogénesis. Durante la pubertad, aumenta la sensibilidad de la gónada a la acción de las gonadotropinas, las cuales ejercen su acción en combinación con otros péptidos gonadales (inhibinas, activina y péptidos específicos de crecimiento), que actúan localmente de forma autocrina o paracrina sobre el crecimiento y la maduración gonadal.

En la mujer, el esteroide cuantitativamente más importante secretado por el ovario es el *estradiol*, cuyos niveles plasmáticos aumentan progresivamente durante la pubertad. Los niveles en la adulta son 7 veces superiores a los niveles prepuberales. Los estrógenos son responsables del desarrollo de las mamas, de los cambios sobre genitales externos e internos, de la distribución de la grasa corporal, del cierre del cartílago de crecimiento, y en combinación con la LH y la FSH, intervienen en la maduración de los folículos primordiales. Cuando se establece el ciclo menstrual, se aprecian dos picos de estradiol, uno al final de la fase folicular y otro, de menor intensidad, al comienzo del período lúteo. Las

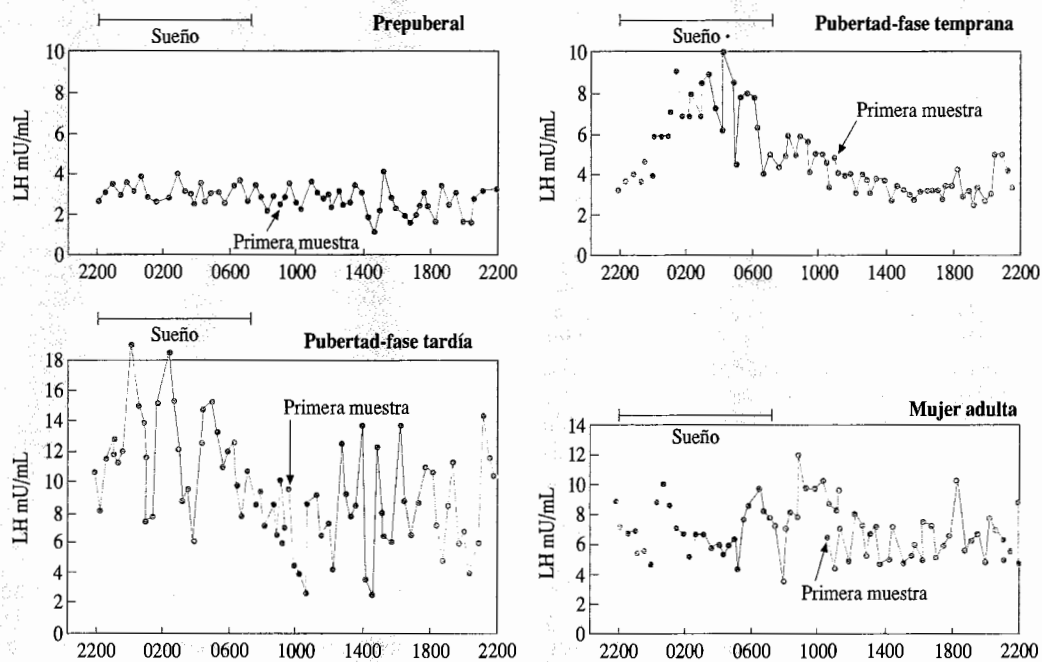


Figura 13.12.2. Cambios en la secreción de LH en diferentes periodos de la vida.

primeras elevaciones preovulatorias de LH aparecen varios meses después de la primera menstruación. Otra hormona secretada por el ovario es la *progesterona*: en la fase premenarquia sus valores plasmáticos son semejantes a los prepuberales, mientras que en los meses postmenarquia, aumenta paulatinamente reflejando la actividad del cuerpo lúteo. Los progestágenos inducen la hiperplasia del endometrio y permiten la anidación del óvulo fecundado.

En el varón, al comenzar la pubertad se incrementa el volumen testicular, y se eleva la T plasmática de forma paulatina; los niveles de esta hormona al final de la pubertad son entre 20 y 30 veces superiores a los niveles prepuberales. La T es la responsable del estirón puberal, del aumento de la masa muscular, del desarrollo de los genitales externos e internos, y de la aparición del vello sexual y del pelo facial. Actuando de forma sinérgica con la FSH, regula el crecimiento y la maduración de los túbulos seminíferos. Además, el testículo produce otros esteroides (androstendiona, estrona, estradiol); en las células diana la T se transforma en dihidrotestosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa.

En ambos sexos los andrógenos estimulan el crecimiento del vello corporal y del pelo pubiano, aceleran la maduración ósea y modifican la conducta.

Mecanismo regulador

Existe un mecanismo de retroalimentación o de *feed-back* entre los esteroides gonadales y la producción de gonadotropinas y de su factor de liberación (GnRH). En las de diferente longitud, larga, corta y ultracorta de tal forma que, antes de iniciarse la pubertad, el hipotálamo tiene una gran sensibilidad a los niveles mínimos, e incluso indetectables, de hormonas gonadales. Posteriormente, esta sensibilidad se reduce a medida que aumentan los niveles plasmáticos de dichas hormonas y se establecen los mecanismos de regulación citados. A los mecanismos de control clásicos se van añadiendo nuevos factores hormonales (inhibinas, activinas, péptidos de crecimiento) que intervienen en la secreción de las gonadotropinas. Esquemáticamente se resumen en la Figura 13.12.3. En adolescentes post-menárquicas se establece un control de los estrógenos sobre la liberación masiva de LH, relacionado con la ovulación.

Mecanismos neuroendocrinos en el inicio de la pubertad

Años atrás se creía que el factor más importante era un cambio en la sensibilidad del hipotálamo al efecto inhibitor de los esteroides gonadales. Hoy día esta teoría ha sido reemplazada por otra que mantiene que el cambio en la actividad central deriva de un proceso intrínseco del SNC, independiente de los esteroides.

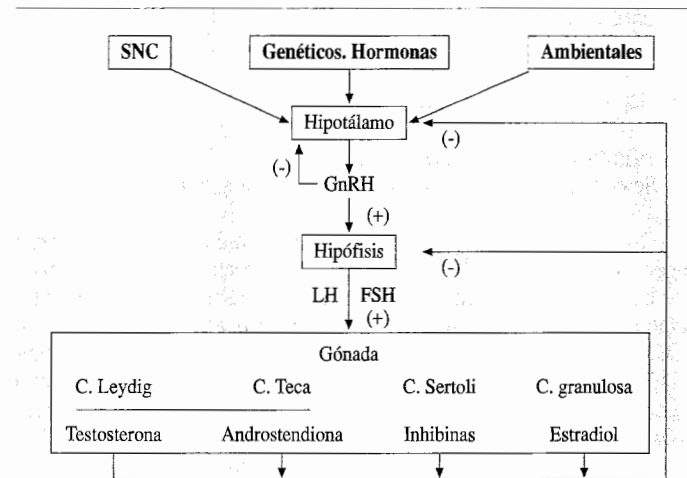


Figura 13.12.3. Factores que regulan la pubertad y mecanismo de contrarregulación.

El mecanismo de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales se instaura durante la vida fetal y funciona durante toda la infancia. Una disminución de la respuesta del hipotálamo al efecto inhibitor provocaría un aumento de secreción de las gonadotropinas y la puesta en marcha de la "cascada" de acontecimientos de la pubertad. Recientes investigaciones han demostrado que tal cambio en la sensibilidad del hipotálamo es real pero no ocurre antes de la pubertad, sino posteriormente y en tal caso parece consecuencia del proceso puberal. Pacientes que nacen sin gónadas presentan una elevación de las gonadotropinas en la edad en la cual normalmente se inicia la pubertad en individuos sanos. En este caso, la pubertad es iniciada por cambios en el SNC y modulada por las hormonas gonadales.

Otro punto a destacar sería la existencia de un centro "generador de pulsos o gonadostato", activado por aminoácidos utilizados como neurotransmisores que provienen de sistemas neuronales superiores. Uno de ellos, que actúa como activador es el glutamato (AAE), y el otro es el ácido gamma aminobutírico (GABA), que actúa como inhibidor. En animales de experimentación tratados con análogos de AAE, se produce un adelanto de la pubertad y, si se utilizan antagonistas de los receptores de GABA, también se adelanta el proceso puberal. En resumen, el inicio

de la pubertad parece depender de un equilibrio entre la actividad de los neurotransmisores estimuladores e inhibidores sobre las neuronas productoras de GnRH, actuando directa e indirectamente.

Otro sistema que interviene en la regulación de la actividad de las neuronas productoras de GnRH son las células gliales y sus productos, conocidos como factores de crecimiento, uno de ellos es el factor de crecimiento de transformación alfa ($TGF\alpha$). Este factor se une a receptores específicos de las células astrogiales, induce la liberación de prostaglandina E2 y ésta, a su vez, actuando sobre las neuronas productoras de GnRH, provoca la secreción del neuropéptido. Sumando estos hallazgos se puede concluir que la activación puberal de la secreción de GnRH depende de un cambio coordinado de impulsos transinápticos y astrogiales. Finalmente hay que tener en cuenta que existen otros factores permisivos que pueden modificar la edad de inicio de la pubertad como son el estado de nutrición fetal y postnatal, la situación geográfica, la altitud, la luminosidad o la etnia.

Maduración de otros sistemas endocrinos

Activación del eje hipotálamo-hipófisis-IGFI. A medida que se pone en marcha la pubertad, el sistema GH-IGFI modifica su actividad y se puede demostrar un aumento en la producción y en la liberación de GH. La secreción de GH se modifica aumentando: los niveles basales, la frecuencia y amplitud de los picos secretorios tanto espontáneos como estimulados. La secreción integrada de 24 horas llega a triplicarse en relación a la secreción integrada en período prepuberal. No se acompaña de un aumento de la proteína transportadora de GH (GHBP), lo cual indica que hay una mayor cantidad de GH circulante en estado libre o biológicamente activa. La mayor actividad de este sistema hormonal se relaciona con la elevación de los esteroides gonadales, siendo los estrógenos los que estimulan la secreción de GH en ambos sexos. En varones, estos estrógenos proceden de la aromatización de los andrógenos en tejidos periféricos. También se produce un aumento del nivel plasmático de IGFI, IGFBP3 y BP-1. Para un correcto desarrollo de las gónadas es imprescindible una secreción de GH normal.

Otras hormonas. Es necesaria una función tiroidea normal para que la pubertad se ponga en marcha y progrese adecuadamente. En cuanto a la maduración suprarrenal parece que la adrenarquia no modifica la evolución de la pubertad. La leptina es otra de las hormonas implicadas en el inicio y progresión de la pubertad. La leptina es una proteína con características de citocina sintetizada por los adipocitos que actúa sobre el hipotálamo para producir saciedad, inducir actividad simpática, aumentar el gasto energético e, indirectamente, provocar la liberación de GnRH. Hace años se pensó que la leptina podía ser la sustancia periférica que desencadenase la pubertad, ya que sus niveles plasmáticos aumentan en la fase precoz de la misma, pero posteriormente se ha comprobado que los niveles plasmáticos se relacionan mejor con la cantidad de masa grasa corporal. La prolactina plasmática aumenta de forma progresiva y alcanza niveles tipo adulto un año después de la menarquia.

CAMBIOS PUBERALES

Caracteres sexuales secundarios en la niña

El primer signo externo de pubertad es la aceleración de la velocidad de crecimiento, dato difícil de valorar, ya que requiere mediciones seriadas de talla de las que, en general, no se dispone. A efectos prácticos, se considera el primer signo de pubertad la aparición de un *nódulo mamario*, limitado a la zona areolar, hipersensible y frecuentemente unilateral izquierdo. La evolución se produce en dos tiempos: primero regresa, para reaparecer unos meses después. En este segundo tiempo será bilateral y progresivo. Se invierten de 4 a 5 años para el desarrollo mamario completo. El *vello pubiano* suele aparecer unos meses después del desarrollo de la mama, aunque en un 20% de las niñas es el primer signo de inicio de la pubertad. Se ha establecido una progresión hacia vello pubiano adulto en 5 estadios. Se invierten entre 2 y 3 años en su desarrollo completo. El *vello axilar* aparece uno o dos años después del inicio del vello pubiano y en pocas ocasiones puede ser el primer signo de pubertad.

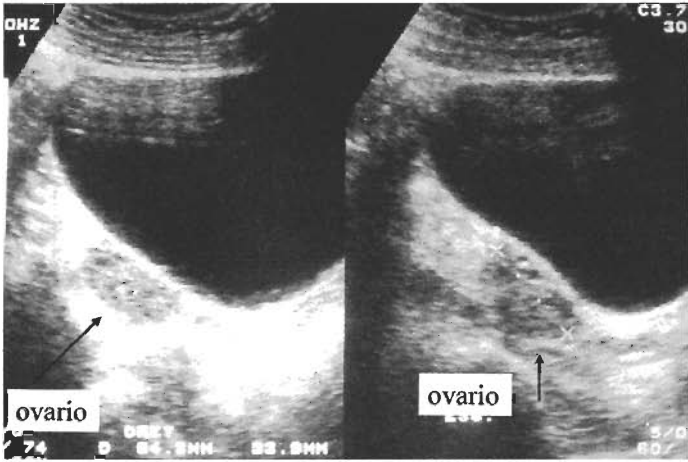


Figura 13.12.4. Ecografía ovárica.

Cuadro 13.12.1. Volumen ovárico en la infancia y durante la pubertad

Edad	Volumen
Recién nacida	0,2 mL
0-2 años	0,2-1 mL
2-8 años	1-2,5 mL
8-14 años	2,5-5 mL

En *genitales externos* se produce un aumento de tamaño y pliegues de los labios mayores y menores con frecuentes asimetrías, aparece leucorrea y el estudio citológico de vagina muestra diferentes grados de estrogenización.

La ecografía es el método de elección para el estudio de la morfología y del tamaño ovárico (Fig. 13.12.4). Los *ovarios* aumentan progresivamente de tamaño, considerando que tienen un volumen puberal cuando superan los 2,5 mL (fórmula para cálculo de volumen ovárico = 1/2 longitud x anchura x altura). Aumenta el estroma y se desarrollan los folículos primordiales y, al cabo de unos meses, se produce ovulación y formación del cuerpo lúteo. En el Cuadro 13.12.1 se recogen los *valores del volumen ovárico en la infancia y durante la pubertad*.

El *útero* es un tejido diana muy sensible a la acción estrogénica. Durante la infancia crece de forma lenta alcanzando una longitud máxima de 35 mm a expensas del cuello, siendo la relación cuerpo/cuello de 1:2. Durante la pubertad, aumenta más el cuerpo y la relación se invierte, adquiere una forma de “pera” y aparece una línea central de endometrio claramente visible en la fase premenstrual. En la Figura 13.12.5 se muestran los cambios en la morfología de útero y vagina a lo largo de la infancia y durante la pubertad, y en el Cuadro 13.12.2. se muestran *valores de longitud uterina en la infancia y durante la pubertad*.

La *menarquia* es un punto clave en el desarrollo puberal, en general es un fenómeno tardío, ocurre entre 2 y 3 años después del inicio del desarrollo mamario.

Caracteres sexuales secundarios en el niño

El primer signo externo de pubertad es el aumento de tamaño del *testículo*. Se considera que la pubertad se ha iniciado cuando el volumen testicular es igual o superior a los 4 mL. Posteriormente, sigue aumentando, alcanzando un volumen de 25-30 mL en el adulto. Dicho aumento de tamaño se inicia por término medio a los 12 años y precede en un año a los demás caracteres sexuales. Histológicamente se desarrollan los túmulos seminíferos que se hacen más gruesos, más tortuosos y con luz, y se diferencian las células de Sertoli y de Leydig. La espermatogénesis se inicia hacia los 13 años, suele preceder al estirón puberal y se produce cuando el testículo alcanza un tamaño de 10 mL. El escroto se desarrolla precozmente, la piel se hace rugosa y adquiere un color rojizo. El *pene* tiene una longitud prepuberal entre 4 y 5 cm, y alcanza los 13 cm en el adulto, aunque hay variaciones individuales. El *vello pubiano* aparece unos meses después del aumento en longitud del pene y durante dos años

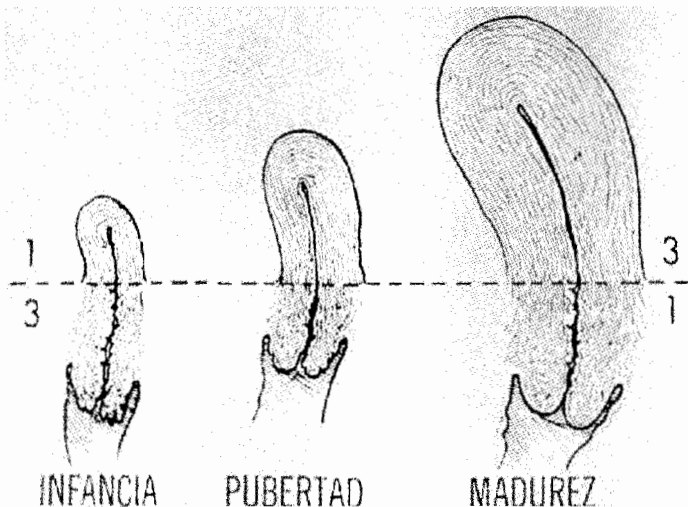


Figura 13.12.5. Morfología de genitales internos femeninos.

Cuadro 13.12.2. Longitud uterina en la infancia y durante la pubertad

Edad	Longitud
Recién nacida	35 mm
0-2 años	20-30 mm
2-8 años	10 mm
8-14 años	35-55 mm

adopta una distribución triangular de base superior, y posteriormente adquiere una forma romboidal, aunque existen grandes diferencias individuales. El *vello axilar* se inicia dos años después del comienzo del vello pubiano y en pocas ocasiones le precede. El *vello facial* se inicia en el labio superior unos dos años después del aumento de tamaño del testículo y alcanza la distribución adulta cuando se ha completado el desarrollo genital. Las *mamas* aumentan de tamaño de forma visible y transitoria en el 60% de los varones púberes sanos; su aparición es motivo de gran preocupación. En general se presenta en el segundo año de desarrollo puberal, unilateral o bilateral, de 2 a 3 cm de diámetro, sensible al tacto y pocas veces con dolor espontáneo. Desaparece en unos meses (ginecomastia puberal fisiológica).

Otros caracteres sexuales masculinos (tono grave de voz, desarrollo de la fuerza muscular, aumento de la anchura escapular, acné, seborrea), son fenómenos tardíos y de mayor variabilidad en su instauración.

Un estudio longitudinal reciente (Zaragoza, 1980-2002) recoge la edad media de inicio del desarrollo mamario de $10,6 \pm 1,0$ años, edad media de inicio del desarrollo testicular de $12,3 \pm 1,1$ años, y edad media de menarquia de $12,7 \pm 0,9$ años; en consecuencia, se debe sospechar que existe una anomalía en el desarrollo de la pubertad cuando en un niño concreto los caracteres sexuales secundarios se presentan a una edad situada a -2 desviaciones estándar (DE) o a +2 DE del promedio.

Se ha producido una *aceleración secular* de la edad en la cual aparece la menarquia. La reducción de la edad en la cual ocurre la primera regla es variable, oscila entre 0,3 años por década en Noruega a 0,17 años por década en Francia a lo largo del siglo XX. Existen amplias diferencias en la *edad de la menarquia* en diferentes latitudes, nivel de desarrollo del país, raza, etc., que conviene valorar en circunstancias especiales como son las niñas adoptadas que provienen de países en vías de desarrollo, o las niñas inmigrantes de otras etnias. En las niñas con bajo peso al nacimiento la edad de la menarquia se adelanta a los $11,3 \pm 0,3$ años y se reduce la talla definitiva en cinco centímetros.

Inicio de la pubertad

Durante décadas se han utilizado como edades "normales" de comienzo de los caracteres sexuales secundarios, los datos obtenidos de los estudios del grupo de Tanner, puestos en marcha en Harpenden,

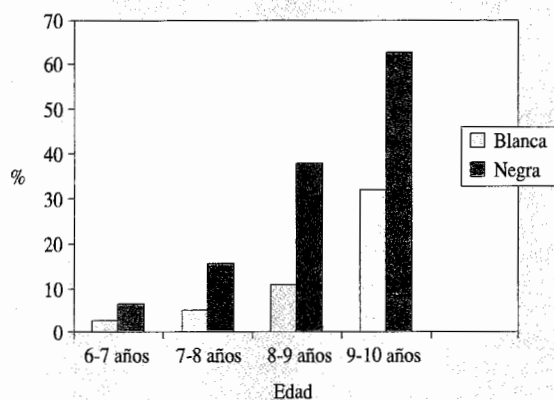


Figura 13.12.6. Inicio de la pubertad (estadio S2) en niñas americanas.

pequeña población de Inglaterra en el año 1948. Los datos obtenidos fueron publicados en los años 1970. Muestran una edad promedio de inicio del desarrollo mamario de 11,15 años y de inicio de desarrollo testicular de 11,6 años.

Amplios estudios más recientes, en diferentes estados norteamericanos (Fig. 13.12.6), han mostrado un inesperado e inexplicable avance en la aparición de los caracteres sexuales, especialmente en las niñas (edad promedio de desarrollo mamario: 9,9 años en raza blanca y 8,8 años en raza negra), que han motivado una gran alarma en la comunidad científica. Aunque se han constatado graves errores de método, tales como presencia de sobrepeso (adipomastia), falta de seguimiento (telarquias transitorias), valoración exclusiva por inspección, reclutamiento por demanda espontánea, etc.; el gran número de participantes, más de 17.000 niñas, hace que la aportación de dicho estudio sea importante. En cambio, la edad media en la cual aparece la menarquia, en este estudio es de 12 años, similar a la citada hace 20 años, por lo cual cabe pensar que existen contaminantes ambientales con actividad estrogénica (disruptores hormonales), con capacidad suficiente para iniciar el desarrollo mamario pero insuficiente para modificar la edad en la cual aparece la menarquia. Además se introduce el concepto de un gradiente de sensibilidad a los estrógenos diferente para hipotálamo, útero o mamas. Este hecho ha sido demostrado por los trabajos de Martí Henneberg en nuestro país, en los cuales, a medida que se avanzaba la edad de inicio del desarrollo mamario, se prolongaba el tiempo entre este hecho y la aparición de la primera regla.

Secuencia y duración

En los estudios clásicos de Tanner, ya citados, se ha establecido una secuencia promedio que se expone en la Figura 13.12.7, en la cual se muestran las edades de inicio y finalización de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. Como secuencia en la cual aparecen los caracteres sexuales secundarios tiene plena validez en la actualidad, pero no podemos utilizar los márgenes de edades publicados para cada acontecimiento puberal, ya que se basan en trabajos con 40 años de antigüedad.

Otros cambios físicos

Aumento de talla. Durante la pubertad se consigue alrededor de un 25% de la talla definitiva. la ganancia puberal de talla oscila entre 26 y 31 cm. Por este motivo, todas las enfermedades que ocurren durante la pubertad comprometen seriamente la talla final.

En los años prepuberales el crecimiento longitudinal anual es de 4 a 6 cm. Durante la pubertad se acelera, alcanzando un "pico" que se conoce como "estirón puberal"; posteriormente el crecimiento anual se reduce hasta llegar a la talla definitiva. La cuantía del estirón puberal es variable, en general oscila entre 7 y 11 cm. En los chicos el pico de máxima velocidad de crecimiento suele ocurrir cuando los genitales han alcanzado un estadio 2-3 o cuando el volumen testicular es de 12-15 mL. En las chicas la aceleración en la velocidad de crecimiento precede en muchos casos al desarrollo mamario y alcanza su "pico" en el estadio S2.

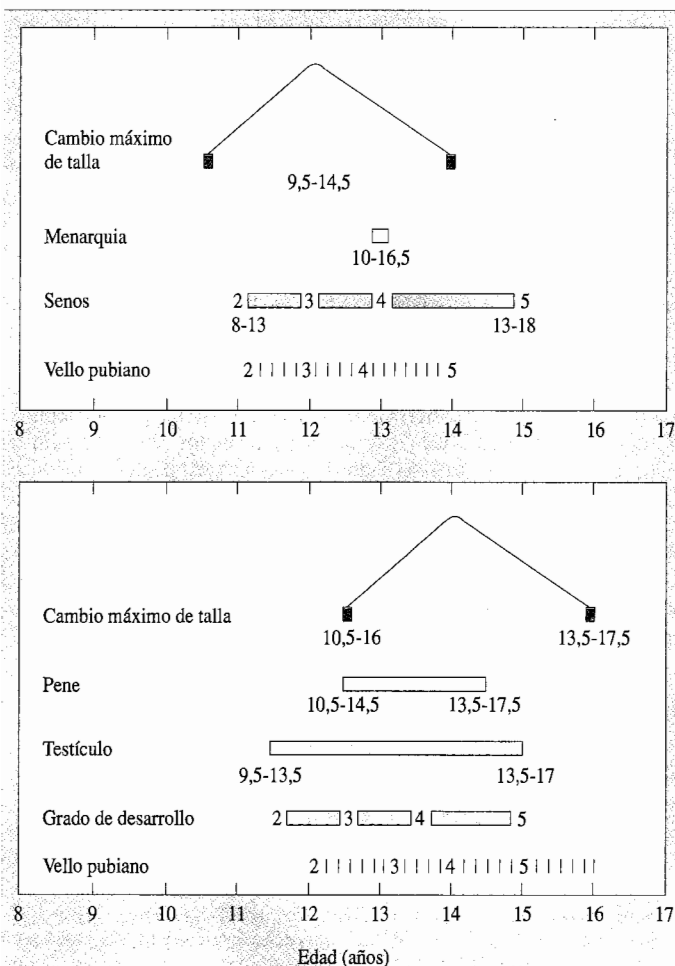


Figura 13.12.7. Cronología de los cambios puberales según Tanner en ambos sexos.

El momento en que comienza el estirón puberal es variable (10,5 a 14,5 años en las niñas y de 10,5 a 16,0 años en los niños). La edad en la cual se produce la máxima velocidad de crecimiento es variable, suele ocurrir hacia los 12 años en las chicas y los 14 años en los chicos. La duración media del estirón puberal es de 2 a 3 años. Las diferencias de inicio fueron expuestas en el capítulo 13.1 (Fig. 13.1.8).

Proporciones corporales. Durante el estirón puberal crece proporcionalmente más el tronco que las extremidades, por lo cual los segmentos corporales superior (SS) e inferior (SI) crecen de forma diferente y la relación SS/SI, que es próxima a la unidad durante la infancia, se reduce al final de la pubertad y asistimos a períodos transitorios de asimetrías corporales. La menor talla final en las chicas se debe a un comienzo más precoz de la pubertad, a una menor duración de la misma y a un pico de velocidad de crecimiento inferior al alcanzado por los chicos.

Aumento de peso. En la pubertad se consigue alrededor del 50% del peso ideal del adulto, con una curva de incremento anual de peso similar a la citada anteriormente en talla, aunque existe mayor variabilidad individual. En las niñas el "pico" de mayor ganancia de peso por año ocurre seis meses después de alcanzar el "pico" de talla; especial vigilancia se debe establecer en el primer año después de la primera regla, ya que es un período de gran incremento en peso con escasa ganancia en talla. En los niños ambos "picos" se presentan de forma simultánea. El aumento de peso se debe al gran crecimiento longitudinal y al aumento de tamaño de diversos órganos (pulmón, corazón, bazo y riñón), que siguen un crecimiento similar al de la talla. El crecimiento general de ciertos tejidos se expuso en el capítulo 13.1. En los varones se produce un aumento espectacular de masa muscular y en las chicas, un considerable aumento de masa grasa.

Maduración ósea. Al final de la pubertad se cierran los cartílagos de crecimiento y se alcanza la talla final. En ausencia de pubertad la maduración ósea se para en 13 años. Existe una cierta relación entre la maduración ósea y los fenómenos puberales. La pubertad se inicia cuando la maduración ósea es próxima a los 10,5 años en la niña y a los 13 años en el niño. La aparición del núcleo de osificación del hueso sesamoideo del pulgar suele coincidir con el comienzo de la pubertad, aunque no es un dato constante. La mineralización del hueso sigue un camino paralelo al crecimiento esquelético. La pubertad y, más adelante, la adolescencia son períodos críticos porque la mitad de la masa ósea de los adultos se adquiere durante estas etapas de la vida (véase cap. 13.2).

Dimorfismo sexual. El conjunto de órganos y tejidos que crecen y maduran de forma diferente según el sexo confieren a las personas una apariencia muy distinta. Las diferencias más notables son la talla final más alta de los varones (10-12 cm), partiendo de una talla casi igual al inicio de la pubertad (diferencia de 1,5 cm), más anchura de hombros en chicos (diámetro biacromial), mayor cantidad de masa grasa en chicas. La relación diámetro biacromial/diámetro bicrestal es similar en ambos sexos durante la infancia pero, una vez ha finalizado la pubertad, esta relación aumenta en varones, a expensas de mayor anchura de cintura escapular.

Cambios psíquicos y mentales

La pubertad determina la presencia de profundos cambios en el carácter y en la forma de pensar. El tránsito entre la infancia y la vida adulta está comprendido por la adolescencia en todos sus niveles. Estos cambios están influidos por factores somáticos (cambia la propia imagen corporal), factores hormonales (presencia de esteroides sexuales) y, finalmente, por condicionantes socioculturales. En ambos sexos se consolida el pensamiento abstracto, la posibilidad de juicio moral, conocimiento de la propia identidad, capacidad de autodeterminación, posibilidad de empatía, etc. Se va instaurando una sexualidad de tipo adulto, en general definido como atracción por el sexo opuesto. Los cambios psíquicos habitualmente se van instaurando de forma lenta y posiblemente la gran duración de la pubertad en los seres humanos, en comparación con otras especies, conlleva una mejor adaptación al medio. Para más datos, véanse los capítulos de Adolescencia.

VALORACIÓN CLÍNICA

Existe un sistema *casi universal* para describir los cambios progresivos que ocurren durante la pubertad, conocidos como "estadios de Tanner". Estos estadios fueron publicados por Marshall y Tanner en los años 1970 en una población de niños ingleses, y ofrecen un guión para establecer el grado de pubertad de un caso concreto. Valoran volumen testicular, desarrollo escrotal y peneano, distribución del vello pubiano y axilar, forma y tamaño de la mama.

Estadios de Tanner en niñas

Se consideran 5 "estadios" en el desarrollo puberal de las mamas o senos:

S1: prepuberal. Ausencia de glándula mamaria.

S2: se inicia como un "botón mamario" que se limita a la zona areolar. Bien delimitado a la palpación y claramente detectado mediante el paso de la palma de la mano sobre la parrilla costal. En casi la mitad de las niñas este botón mamario es unilateral, hipersensible e inicialmente regresa espontáneamente, para reaparecer en unos meses (telarquia transitoria).

S3: aumentan la mama y el pezón, con un pequeño escalón entre areola y resto de la mama.

S4: franco aumento de la glándula, la areola y el pezón forman un segundo montículo, que sobresale del resto de la mama. Una cuarta parte de las chicas pasan directamente del estadio 3 al 5, en otras el estadio 4 es duradero y se mantiene hasta el primer embarazo.

S5: corresponde a la mama adulta, ha desaparecido el segundo montículo y se aprecia un contorno redondeado y liso. La mama es un órgano

de crecimiento lento, requiere entre 3 y 5 años para su desarrollo completo, inicialmente es con frecuencia asimétrica y posteriormente se equilibran, salvo en malformaciones francas, como la anomalía de Poland, en la cual las diferencias de volumen se acentúan.

Se han descrito 5 estadios del desarrollo del vello pubiano:

P1: prepuberal. Ausencia de vello pubiano.

P2: escaso pelo, lacio, delgado y poco pigmentado que se limita a los labios.

P3: aumenta la cantidad de pelo que se extiende al pubis. Adquiere mayor grosor, algo rizado y oscuro.

P4: pelo de características adultas que ocupa menor zona.

P5: pelo de características adultas que se extiende a la parte superior de los muslos, y tiene la forma de triángulo invertido.

Vello axilar: se describen tres estadios y en raras ocasiones precede a la aparición de otros signos de pubertad.

Menarquia: es un acontecimiento tardío, aparece entre 18 y 24 meses después del comienzo del desarrollo mamario, en general cuando se ha producido el pico de velocidad de crecimiento y en el 95% de las chicas dentro de los 5 años siguientes al inicio de las mamas.

Estadios de Tanner en niños

Durante la pubertad masculina se puede medir fácilmente el tamaño testicular y los cambios progresivos que ocurren durante la pubertad mediante el orquidómetro ideado por Andrea Prader; este artilugio consta de 12 cuentas de tamaños diferentes entre 1 mL y 25 mL.

Durante la infancia el volumen testicular oscila entre 1 y 3 mL; se considera que se inicia la pubertad cuando el teste alcanza un volumen igual o superior a 4 mL. Se describen 5 estadios del desarrollo de genitales externos:

G1: prepuberal.

G2: volumen testicular de 4-6 mL y la longitud de 2 a 3,2 cm. La piel del escroto se vuelve rugosa, el pene mantiene dimensiones prepuberales.

G3: volumen testicular entre 6 y 12 mL y la longitud de 3,3 a 4 cm. El pene aumenta más en longitud que en circunferencia, aumenta la coloración de la piel escrotal.

G4: volumen testicular de 12 a 20 mL y la longitud de 4,1 a 4,9 cm. El pene crece tanto en longitud como en circunferencia y se desarrolla el glande. La piel del escroto se hace más oscura y rugosa.

G5: volumen testicular de 20-30 mL, y la longitud superior a 5 cm. Corresponde al estadio del adulto.

En cuanto al *vello pubiano* se considera:

P1: prepuberal. Ausencia de vello sexual.

P2: aparecen los primeros pelos en base del pene, largos, gruesos y algo rizados.

P3: el pelo sexual aumenta en número, son más largos y rizados. Se extiende hacia la sínfisis del pubis.

P4: vello pubiano tipo adulto, pero de menor extensión, no aparece en la zona interna de los muslos.

P5: vello sexual de tipo adulto en extensión y cantidad. Adopta la forma de triángulo invertido, se extiende a la raíz de los muslos, pero no llega a la línea media. Posteriormente se puede asistir al estadio 6 en el cual se supera la distribución triangular, pero esto no ocurre en todos los varones y se observa pasados los 20 años.

Vello axilar: aparece dos años después del vello pubiano y raramente le precede. Se han descrito tres estadios:

A1: prepuberal, ausencia de vello.

A2: pelo escaso de tipo adulto.

A3: distribución adulta en cantidad y tipo de pelo.

Vello facial: aparece de forma tardía sobre las comisuras del labio superior y alcanza la distribución adulta cuando se ha completado el desarrollo de los genitales externos.

En resumen, la pubertad es una etapa más en el desarrollo humano que tiene fisiología propia. Determina unos cambios profundos de estructura y función de gran trascendencia para la supervivencia de la especie. Los factores que determinan que la pubertad se instaure y progrese son múltiples y complejos. Abarcan desde factores neuro-reguladores (generador de pulsos de GnRH) a los factores permisivos, que son todos aquellos que informan al SNC del estado de las reservas energéticas (leptina, Ghrelin, neuropéptido Y, etc.) y de la capacidad de los carburantes (insulina), sin olvidar la importancia de los factores ambientales (nivel de nutrición, nivel de desarrollo económico, geográficos, contaminantes), sumados a los genéticos. La fisiología de la pubertad debe incluir una palabra clave: *variabilidad*, en la forma de comienzo, en la edad de inicio, en la secuencia de acontecimientos y, finalmente, en la duración total de los mismos por lo cual hay que ser muy cautos antes de establecer un diagnóstico de patología puberal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Audi L, Vicens Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 775.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatrics Research in Office Setting network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-12.
- Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys. Estimates from the National Health and Nutrition examinations survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1022-8.
- Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV et al. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106: e72.
- Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117-21.
- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997; 131: 618-21.
- Ojeda SR. Pubertad normal. En: Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 669.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 668-93.
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez Toda L. Patología de la Pubertad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 8-38 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Rodríguez Hierro F. Pubertad normal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995. p. 679-98.
- Rueda C, Labena C, Boldova C et al. Spanish longitudinal study of growth and development pubertal development standards. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl 2): 36 Abs.

13.13 Pubertad precoz

R. Cañete-Estrada, L. Ibáñez-Toda

La *pubertad precoz* (PP) de modo práctico se acostumbra a definir por la aparición de desarrollo mamario o aumento del volumen testicular por debajo de 2,5 desviaciones estándares respecto a la media de la población normal y en términos generales se admite cuando aquéllos están presentes en niñas menores de ocho años y en niños con menos de nueve. Se denomina *pubertad adelantada* a la presentación de caracteres sexuales secundarios, en edad algo anterior a los límites normales, entre los 8 y 9 años en niñas y entre los 9 y 10 años en varones. La pubertad adelantada suele ser lentamente evolutiva ya que, en condiciones normales, existe una relación inversa entre la edad de inicio de la pubertad y la duración de la misma. Sin embargo, en niñas con antecedentes de bajo peso al nacer para la edad gestacional, la pubertad adelantada puede ser rápidamente evolutiva, con una duración inferior a los dos años y, por tanto, con el consiguiente compromiso de la talla final.

En los últimos años el *límite de la edad que establece la PP* ha sido cuestionado. Estudios recientes en EE.UU. muestran que el cinco por ciento de las niñas de raza caucásica y más del quince por ciento de las afroamericanas inician el desarrollo mamario antes de los 8 años, pero si bien se adelanta la presencia de signos puberales, parece que el desarrollo de la pubertad es más lento. Estos hallazgos han hecho que la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica haya cambiado los criterios diagnósticos de PP de forma que sólo consideran precoz el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios antes de los 7 años en las niñas de raza blanca y de los 6 años en las de raza negra. En Europa, por el contrario, estudios similares no han puesto de manifiesto la misma tendencia, y no se han modificado los criterios anteriormente expuestos.

También deberían valorarse casos inusuales de niñas por encima de estas edades en tres supuestos. Primero, si ocurre con una progresión rápida la pubertad, produciendo un avance de la edad ósea de más de 2 años por encima de la edad cronológica y determina una talla adulta por debajo de la talla genética en 2 desviaciones estándares (10 cm) o más, o una talla final prevista menor de 150 cm. Segundo, si presentan sintomatología referida al SNC (cefalea, convulsiones, déficit neurológicos focales) o cualquier problema neurológico subyacente, como hidrocefalia. Tercero, si aparecen alteraciones conductuales por la afectación del estado emocional de la niña o de la familia, en relación a la progresión de la pubertad y la posibilidad de menstruaciones precoces. En cuanto a los niños, no se dispone de evidencias para modificar la definición de PP referida antes.

La *incidencia* de la PP se calcula en 1/5.000 a 1/10.000 RN. La PP puede ser, en ocasiones, de presentación familiar, con relación de 10/1 en niñas/niños, aunque algunos autores establecen 23/1, en ambos géneros, respectivamente. En la niña se produce más la PP central idiopática (95%), y es frecuente que haya antecedentes familiares, mientras que en los varones son más frecuentes las formas secundarias a un proceso orgánico.

El desarrollo de la PP puede ser *consonante* con una relación temporal normal entre las especiales variaciones físicas de la pubertad, brote de crecimiento, desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y menarquia en la niña, coloración del escroto, desarrollo de genitales, elongación del pene en el niño; o *no consonante*, con desarrollo sólo mamario (telarquia prematura) o pelo púbico (pubarquia) llamadas formas incompletas de PP, o con otros signos puberales (p. ej., virilización que se observa en el síndrome adrenogenital congénito no tratado con aparición de vello púbico o axilar, pero sin aumento del volumen testicular). Esta distinción es importante en el diagnóstico diferencial de la PP.

Clasificación de la pubertad precoz

De forma general, las alteraciones clínicas que pueden observarse en la PP pueden ser en primer lugar dependientes de la activación de las

Cuadro 13.13.1. Causas de pubertad precoz

Pubertad precoz central, isosexual completa (precocidad sexual dependiente de Gn o activación prematura del generador de pulsos hipotalámico)

- Idiopática, verdadera
 - Familiar o constitucional
- Tumores del SNC
 - Hamartomas del *tuber cinereum*
 - Otros tumores hipotalámicos: craneofaringioma, glioma cráneo-óptico con frecuencia asociado con neurofibromatosis tipo 1, disgerminomas, astrocitoma hipotalámico, ependimomas, neuroblastoma, pinealoma, corioepitelioma
- Trastornos del SNC
 - Procesos inflamatorios: meningitis, encefalitis, granuloma, abscesos cerebrales
 - Malformaciones: mielomeningocele con hidrocefalia, craneosinostosis, microcefalia, hidrocefalia, quiste aracnoideo, quiste porencefálico, hidrocefalia
 - Traumatismo, irradiación craneal
 - Enfermedades neurodegenerativas: síndrome de Rett, adrenoleucodistrofia
 - Enfermedades infiltrativas: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
 - Lesión vascular
- Exposición crónica previa a esteroides exógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune-Albright, tumores gonadales o suprarrenales

Pubertad precoz periférica, pseudopubertad precoz

- Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa polioestótica)
- Varones
 - Tumores que segregan gonadotropina coriónica humana (HCG)
 - Hematoma, hepatoblastoma, coriocarcinoma
 - Tumores del SNC (p. ej., corioepitelioma, germinoma, teratoma)
 - Germinoma, corioepitelioma, queratoma
 - Secreción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales o testículos
 - Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de CYP21 y CYP11B1)
 - Neoplasia suprarrenal virilizante
 - Tumores de células de Leydig
 - Testotoxicosis familiar
 - Síndrome de resistencia al cortisol
- Con feminización
 - Neoplasia suprarrenal feminizante
 - Aumento de conversión periférica de andrógenos en estrógenos
- Mujeres
 - Tumores ováricos
 - De la granulosa, cistoadenomas, gonadoblastoma, carcinoma
 - Quistes foliculares
 - Tumores suprarrenales feminizantes
 - Administración exógena de estrógenos
 - Con virilización
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Tumores suprarrenales
 - Tumores ováricos
- Hipotiroidismo
- Yatrogénica o exógena (exposición no intencionada a estrógenos de alimentos, fármacos o productos cosméticos)

Pubertad precoz parcial, variantes del desarrollo puberal

- Telarquia prematura
- Adrenarquia prematura
- Menarquia prematura
- Ginecomastia

gonadotropinas, como consecuencia de la actividad de las neuronas hipotalámicas productoras de la GnRH, lo que conlleva la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Se le denomina también pubertad precoz central (PPC); la segunda forma serían las independientes de las gonadotropinas o pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz (PPP); se puede establecer una tercera forma de PP denominada parcial, incompleta o variantes del desarrollo normal. La PPC es siempre isosexual y en la PPP el desarrollo de los caracteres sexuales puede ser isosexual o heterosexual. En el Cuadro 13.13.1 se exponen las causas de pubertad precoz.

Pubertad precoz central

Se califica así cuando se produce una activación prematura del GP de GnRH, por causas desconocidas (idiopática) o bien tumores, malformaciones y otras lesiones del sistema nervioso central y los mecanismos por los que se produce no están completamente elucidados. La hipóte-

sis más aceptada es que se produce una destrucción de las vías hipotálamicas inhibitoras con activación prematura de la secreción de GnRH en el núcleo arqueado. Los cambios hormonales y la secuencia de la maduración sexual son similares a los de la pubertad normal, con la excepción de que los varones tienen una aceleración del crecimiento con un volumen testicular más pequeño que el que se esperaría, alcanzando sin tratamiento la función reproductora; no obstante, los estadios evolutivos son más cortos.

Hasta una época reciente se consideraba que el 80-90 por ciento de las niñas con PPC eran idiopáticas, pero cada vez más se observan formas secundarias a trastornos neurológicos mientras que, en los varones, más del 50 por ciento presentan una etiología identificable. La herencia en ocasiones sugiere un tipo AR y otras, las más, limitada al sexo; en este último tipo, la enfermedad la padecen sólo los varones y la transmiten, tanto los varones (enfermos), como las mujeres portadoras (sanas). En algunos hamartomas hipotalámicos, posiblemente la forma más frecuente de pubertad precoz neurogénica, ha sido identificada la presencia de GnRH, lo que sugiere que estos tumores pueden funcionar como un hipotálamo autónomo accesorio capaz de estimular directamente la hipófisis. Estos tumores son considerados por algunos una malformación, por su crecimiento nulo y por no producir metástasis. Los niños y niñas con *hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales o gonadales funcionantes* desarrollan una pseudopubertad precoz pero, si el tratamiento se hizo tardío, pueden desarrollar PPC. El mecanismo patogénico es oscuro. Se piensa que los esteroides sexuales periféricos pueden sensibilizar al "gonadostato" y favorecer el inicio puberal.

Clínica

La velocidad de progresión de los signos puberales permite diferenciar dos formas de PPC. Una forma lentamente progresiva, comparable con la pubertad normal (evolución aproximada de un estadio de Tanner cada seis meses), con escaso compromiso de la talla final, y otra forma rápida (avance de estadios de Tanner en pocos meses), con aceleración importante de la edad ósea y gran afectación de la talla final.

En la *niña* la presencia de botón mamario o telarquía manifiesta seguido de la presencia de vello púbico, que pueden finalizar con sangrado vaginal, son muy sospechosos. Gran dificultad presenta para su diagnóstico la presencia de telarquía aislada, secundaria a pequeños folículos ováricos funcionantes o mayor sensibilidad de los receptores estrogénicos del tejido mamario a niveles normales de estrógenos en sangre. Son lamentables las consultas por PP en niñas que han presentado la menarquía, porque supone un fracaso de los filtros de atención primaria para esa paciente (Fig. 13.13.1). En el *niño* la constatación del aumento del volumen testicular de 4 mL, de forma bilateral otorga, casi con seguridad, el diagnóstico aunque conviene descartar testotoxicosis y tumores testiculares productores de gonadotropina coriónica humana. Posteriormente se produce cambio de color del escroto, presencia de vello púbico, aumento del escroto y elongación del pene (Fig. 13.13.1).

En *ambos géneros* este proceso se acompaña de aumento de la talla, peso, velocidad del crecimiento y aumento de la maduración ósea que puede indicar la presencia de estirón puberal, que precede o acompaña al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. El aumento de la edad ósea determina un cierre precoz de las epífisis con afectación importante de la talla adulta, y modificaciones en las proporciones corporales, especialmente en varones (extremidades acortadas con longitud del tronco relativamente normal). Una estimación de la pérdida de talla provocada por la PP es difícil de establecer; series históricas de pacientes no tratados muestran una pérdida de talla de hasta 10 cm en niñas y 20 cm en niños.

Se ha descrito mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres que han tenido menarquía de forma adelantada a la edad cronológica. El desarrollo mental se correlaciona con la edad cronológica, no suelen tener libido, aunque en los varones se presentan frecuentes erecciones del pene, poluciones y masturbaciones. Con frecuencia muestran cambios de humor y labilidad emocional. Se han descrito abusos sexuales en ambos géneros. Además de las consecuencias auxológicas, hay otras psicológicas y psicosociales que pueden revestir gran importancia para el paciente y, asimismo, para sus progenitores. En las formas secundarias pueden aparecer síntomas secundarios a la enfermedad causal: vómitos, convulsio-

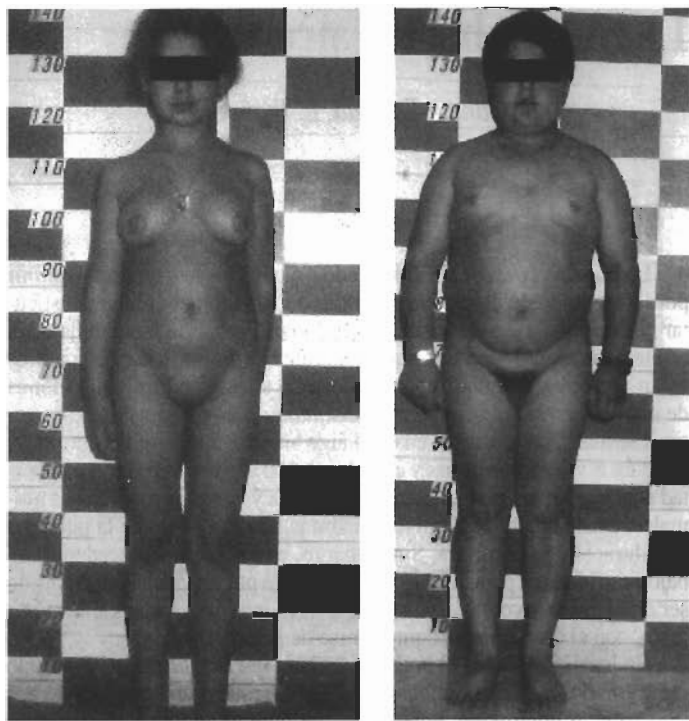


Figura 13.13.1. Pubertad precoz en una niña y un niño.

nes, retraso psíquico, cefaleas, polidipsia, poliuria, pérdida de visión, edema de papila, entre otros.

Exámenes complementarios de la PPC

Estudios de imagen. *Radiografía de mano y muñeca izquierda* para valoración de la maduración ósea, que suele estar adelantada respecto de la edad cronológica, aunque la normalidad de la misma no descarta el carácter evolutivo de la pubertad. Esta técnica se debe repetir cada 6-12 meses según la evolución clínica y como control del tratamiento.

Ecografía pélvica en las niñas. Informa del tamaño uterino, relación cuello/cuerpo, engrosamiento de endometrio, forma y tamaño de los ovarios, presencia de quistes foliculares o de masas tumorales. Es muy válida, también, para el control del tratamiento.

Radiografía lateral del cráneo. Puede poner de manifiesto malformaciones del sistema nervioso central, calcificaciones, anomalías en la morfología de la silla turca o signos de hipertensión intracraneal.

Resonancia magnética. Tiene indicación siempre en la PPC del varón y debe ser también de elección en la niña. Permite conocer algunas patologías silentes durante años como el hamartoma hipotalámico, forma y tamaño de la hipófisis, malformaciones del SNC y otras patologías (Fig. 13.13.2).

Exámenes de laboratorio. No existen criterios unánimes para realizar el diagnóstico de la PPC, que se basa en una síntesis de hallazgos clínicos, técnicas de imagen y determinaciones hormonales dependientes de los métodos utilizados en cada laboratorio. La prueba más acreditada es la estimulación de la FSH y LH con un *bolus* IV de GnRH a 100 µg/m² con determinaciones basales, a los 20 y 60 minutos. Se ha propuesto como test simplificado la administración de GnRH (100 µg subcutáneo) con una determinación única de LH y FSH a los 40 minutos. Esta prueba presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad del 75%, pero el número de falsos negativos según algunas series, y en nuestra propia experiencia, es mucho más elevado. Actualmente, se prefiere la utilización de un agonista de GnRH (acetato de leuprorelina, 500 µg subcutáneo), que determina un estímulo secuencial de las gonadotropinas hipofisarias y de los esteroides gonadales, y permite la valoración de los valores de gonadotropinas a las 3 horas de su administración, y de las concentraciones de estradiol y testosterona (T) a las 24 horas. En los estadios iniciales de la pubertad podrían ser útiles las determinaciones de los pulsos nocturnos de LH, que suelen presentar mayor amplitud y frecuencia, con extracciones seriadas cada 30 minutos durante al menos 12

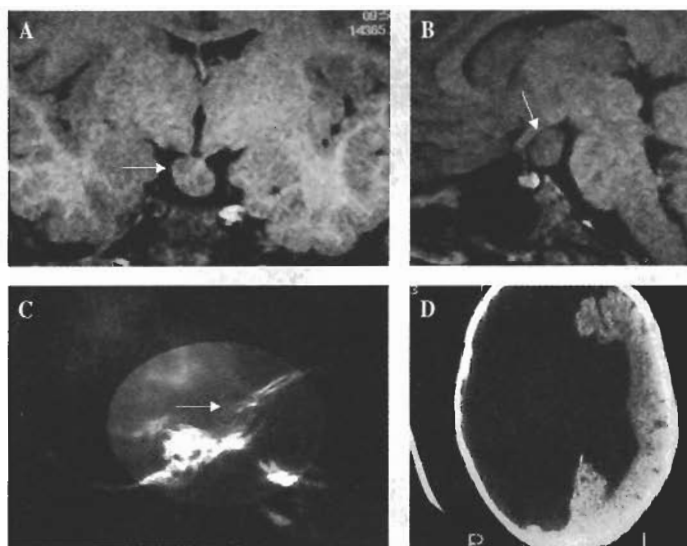


Figura 13.13.2. Imágenes de procesos que han cursado con pubertad precoz central secundaria. A) y B) Hamartoma hipotalámico. C) Craneofaringioma. D) Gran quiste porencefálico.

horas durante la noche; sin embargo, debido a la dificultad de su realización, tiene sólo interés académico.

Los valores basales de gonadotropinas y esteroides gonadales medidos por las técnicas habituales tienen muy escaso valor diagnóstico, ya que suelen aumentar sólo en estadios avanzados de la pubertad, cuando cualquier intervención no tiene capacidad de reversibilizar el proceso. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la pubertad precoz periférica (véase más adelante). Actualmente la determinación de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH en situación basal por métodos de quimioluminiscencia, unido a las valoraciones con métodos ultrasensibles de T y estradiol en niños y niñas, respectivamente, pueden eliminar la necesidad de realizar un test de estimulación con GnRH.

Tratamiento de la pubertad precoz central

Los objetivos del tratamiento quedan expuestos en el Cuadro 13.13.2. El tratamiento debe ser individualizado debiéndose conocer la edad de comienzo, velocidad de crecimiento, maduración ósea, estadio de desarrollo sexual, pronóstico de talla y etiología del proceso. La introducción de los agonistas de GnRH con acción superagonista en preparados *depot*, administrados cada 28 días, sobre las células productoras de FSH y LH, induciendo la desensibilización de los receptores por mecanismos parcialmente conocidos y modificando en el sentido de la inhibición de su secreción pulsátil, ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la PPC y son de elección.

La GnRH es un decapeptido que, al ser sustituido por uno o, generalmente, dos aminoácidos de su secuencia, se produce un preparado que tiene una acción muy superior sobre los receptores de las células hipofisarias productoras de gonadotropinas, con un bloqueo de los mismos y ausencia de producción y liberación de FSH y LH. Los más conocidos son la triptorelina en presentación de 3,75 mg en dos mL de disolvente (Decapeptyl®, Gonadopeptyl®) o el acetato de leuporelina (Procrin®). El más utilizado en pediatría es el primero, a 60/70 µg/kg peso cada 28 días, y el segundo a 90 µg/kg; no obstante, la dosis recomendadas para iniciar la terapia son ligeramente superiores: 75-100 µg/kg de triptorelina y 100-150 µg/kg de leuporelina, que se administran cada 4 semanas. Se puede producir tras la primera dosis, en ocasiones, en las niñas un pequeño sangrado menstrual, de poca relevancia clínica, por hiperestimulación inicial que conlleva una hipersecreción de gonadotropinas, seguido rápidamente de desensibilización y supresión de su secreción y del que conviene informar previamente a los padres para evitar una ansiedad innecesaria. Existen recientemente preparados *depot* para administración subcutánea (menos dolorosa, pero no comercializados en España), así como preparados de mayor duración (Decapeptyl trimestral y Procrin trimestral), si bien la experiencia con estos preparados en la PPC es todavía escasa. El tratamiento con GnRH sólo está indicado cuando existe un desarrollo

Cuadro 13.13.2. Objetivos del tratamiento de la pubertad precoz central

Corto-medio plazos

- Tratamiento de la causa subyacente, cuando ésta exista y sea posible
- Suprimir la secreción de gonadotropinas hipofisarias y la producción de esteroides sexuales, de forma selectiva y efectiva
- Detener o inducir la regresión de los caracteres sexuales secundarios
- Evitar la aparición en niñas de la menstruación
- Normalizar la velocidad de crecimiento y decelerar la maduración ósea para posponer la fusión de las epífisis e intentar lograr una talla adulta normal

Objetivos a largo plazo

- Recuperar y mantener el bienestar psicosocial, proporcionando a la familia el apoyo psicológico adecuado
- Preservar o mejorar el potencial de crecimiento para alcanzar una talla diana adulta normal para la población y/o dentro del rango de su talla diana
- Preservar las proporciones corporales
- Preservar la fertilidad
- Alcanzar una densidad mineral ósea normal

Cuadro 13.13.3. Criterios para iniciar el tratamiento con agonistas de GnRH en niñas

- Edad cronológica menor de 8 años
- Edad ósea > edad talla > edad cronológica
- Pronóstico de talla final < 152 cm e inferior a la talla diana
- Tamaño del útero > 40 mm
- Respuesta puberal del test de estimulación con GnRH o agonistas de GnRH
- Trastornos psicológicos, conductuales o de adaptación social

precoz de los caracteres sexuales secundarios, que obedece a la activación del eje HHG (PPC) y la indicación obedece a motivos auxológicos y psicológicos-conductuales o, lo que es frecuente, a la mezcla de ambos. Los criterios para iniciar el tratamiento se establecen en el Cuadro 13.13.3.

Los antagonistas de GnRH, obtenidos también por modificaciones de la estructura aminoacídica de la molécula nativa de GnRH, han sido desarrollados más recientemente. Tras su administración, se produce una supresión rápida y reversible de la liberación de gonadotropinas, sin la estimulación inicial característica de los superagonistas. Son potenciales fármacos a utilizar en el tratamiento de la PPC, pero no han sido todavía aprobados.

Los datos que se tiene son aún escasos, pero no parece que el tratamiento prolongado con agonistas de GnRH altere la fertilidad y el curso de futuros embarazos, ni tampoco se afecte la espermatogénesis en el varón. Pocos meses después de suspender el tratamiento con agonistas de GnRH, se recupera la respuesta puberal al estímulo de GnRH y la pubertad progresa. En las niñas, la menarquia se produce en la mayoría de los casos entre 8 y 12 meses después de la supresión terapéutica. Los posibles efectos secundarios del tratamiento se resumen en el Cuadro 13.13.4. Se ha utilizado, aunque su práctica no está aún aprobada, la asociación de GH, a dosis variables 0,025/0,035 mg/kg/semana, y agonistas de GnRH, y los datos disponibles sugieren un beneficio real de dicha asociación sobre las expectativas de talla adulta, aunque hay poco estudios que aporten resultados de talla final, y no se han hecho estudios randomizados a doble ciego.

Se ha debatido mucho el momento preciso para la *suspensión del tratamiento* para conseguir una mejor talla final y se postula que sería cuando la edad ósea en las niñas se situara en 11,5 a 12 años, y en los varones entre 12,5 y 13 años, porque así podrían efectuar al brote puberal alcanzando un buen pico de velocidad del crecimiento. El seguimiento de los pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH se realiza mediante la monitorización periódica de diferentes parámetros (clínicos, auxológicos, hormonales, radiológicos y ecográficos), siendo las visitas durante el primer año de tratamiento trimestrales y, a partir del segundo, pueden ser semestrales. Son signos de buena respuesta al tratamiento la normalización de la velocidad de crecimiento y la reducción o, al menos, la estabilización del desarrollo mamario y del volumen testicular. Se debe practicar, una vez al año, una radiografía de mano y muñeca izquierda

Reacciones locales

- Induración y formación de abscesos estériles

Crecimiento y composición corporal

- Excesiva deceleración del crecimiento, con compromiso de la talla adulta
- Desarrollo de obesidad
- Disminución de la densidad mineral ósea

Función gonadal

- Sangrado menstrual inicial
- Irregularidades del ciclo menstrual tras su supresión

Miscelánea

- Cefaleas o migrañas
- Reacciones alérgicas locales
- Síntomas similares a los del período perimenopáusico (insomnio, náuseas, sofocos)
- Astenia
- Trastornos de la conducta (ansiedad, depresión, irritabilidad, baja autoestima)

(edad ósea/edad cronológica), efectuando un control evolutivo del pronóstico de talla adulta, habitualmente por el método de Bayley-Pinneau.

El control hormonal implica la realización a los 3 meses de un test de estimulación utilizando agonistas de GnRH, indicando la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). Los nuevos métodos, inmunofluorométricos (IFMA) e inmunoquimioluminométricos (ICMA), poseen más sensibilidad y son capaces de determinar valores más bajos de gonadotropinas que los radioinmunoensayos más antiguos. Mediante control ecográfico se comprueba la respuesta adecuada al tratamiento del tamaño del útero y de los ovarios, que regresan al rango normal entre 3-12 meses, y desaparecen los quistes foliculares.

En todos los casos es necesario hacer *tratamiento psicoterápico*. Una adecuada información a los niños afectados sobre la naturaleza de la enfermedad, así como una conveniente instrucción a los padres acerca de la forma como deben ser tratados, pueden evitar trastornos de la personalidad que, de otra manera, son muy frecuentes. Se debe evitar que los demás niños vean los cambios sexuales del paciente, ya que pueden ser objeto de comentarios perjudiciales.

Pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz

Aquí no está activado el eje HHG, por lo que no es dependiente de las gonadotropinas hipofisarias; puede afectar a ambos géneros y ser iso o heterosexual, dependiendo de si hay o no desarrollo concordante con el sexo del paciente (Fig. 13.13.3). En la PPP los signos puberales no tienen la secuencia característica de la pubertad normal, y la secreción de esteroides sexuales se produce de forma autónoma, bien por las gónadas (testículo u ovario), a través de las glándulas suprarrenales, o por administración de esteroides sexuales. Las causas de PPP se exponen en el Cuadro 13.13.1.

Síndrome de McCune-Albright (SMA)

Constituye el paradigma de la PPP y se caracteriza por asociación de pigmentaciones cutáneas, pubertad precoz y displasia fibrosa del esqueleto (osteítis fibrosa generalizada) (Fig. 13.13.4). Se presenta de forma esporádica, sin predilección por el género, aunque en varones es excepcional la aparición de PP. La observación clínica condujo a demostrar que este síndrome está causado por una mutación postcigótica letal de la que sobreviven los mosaicismos. Por estudios de genética molecular se conoce que la mutación origina la sustitución de His o Cys por Arg en el aminoácido 201 de la subunidad α de la proteína Gs de la traducción de señales. Esta mutación inhibe la actividad GTPasa, con lo que la adenilato-ciclasa está permanentemente activada. El AMPc es el segundo mensajero intracelular para todas las hormonas (FSH, LH, TSH, GH, ACTH y PTH) que pueden elevarse en el síndrome SMA. Se puede asociar hipertiroidismo (enfermedad de Graves) por nódulos tiroideos autónomos, hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e hiperparatiroidismo. Se ha descrito aumento de la secreción de GH, incluso sin PP y acromegalia, así como de la secreción de prolactina, raquitismo hipofosfatémico hiperfosfatúrico y osteomalacia. Las alteraciones endocrinas pueden aparecer aisladas o combinadas, con intensidad que puede variar desde formas subclínicas a graves.

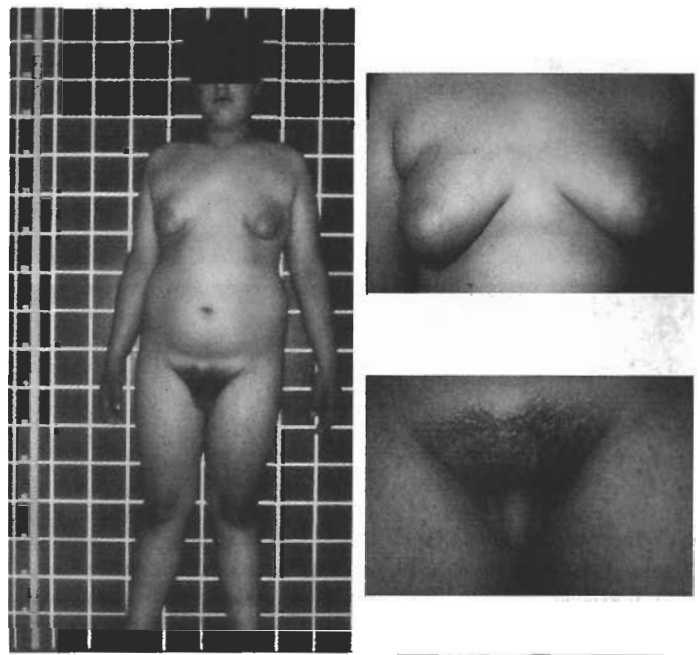


Figura 13.13.3. Pubertad precoz heterosexual en un varón.

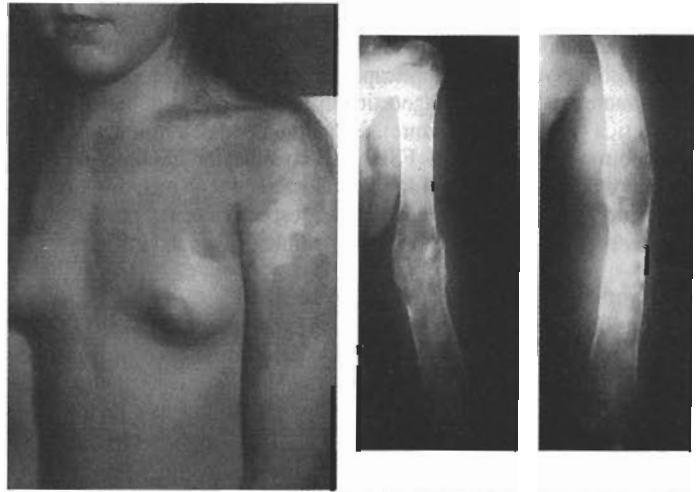


Figura 13.13.4. Síndrome de McCune-Albright.

El aumento de las mamas es el primer signo, que se suele iniciar alrededor de los tres años, aunque no es infrecuente que sea más precoz e incluso en período de lactante, acompañándose después de hemorragias cíclicas vaginales periódicas y fertilidad con elevaciones cíclicas y generosas de estrógenos que alcanzan, en ocasiones, hasta 1.200 pg/mL, y pueden correlacionarse con los quistes ováricos, lo que conduce tras su caída a hemorragias vaginales, aceleración de la maduración ósea, empeoramiento del pronóstico de talla, ovarios de diferente tamaño, asimétricos, y quistes ováricos demostrables con ecografía. En los casos excepcionales de PP en el varón los testículos sí suelen ser del mismo tamaño. En niñas algo mayores, puede aparecer PPC secundaria asociada, debida a la maduración precoz de neuronas productoras de GnRH causada por la elevación previa de esteroides sexuales ováricos que ponen en marcha el eje HHG.

Tratamiento. La medroxiprogesterona se ha utilizado con relativo éxito en el SMA porque suprime la esteroidogénesis gonadal y puede modificar la recurrencia de los quistes ováricos. El acetato de ciproterona parece ser efectivo, aunque puede tener efectos adversos sobre la función suprarrenal. La testolactona es un inhibidor de la aromatasa, enzima que convierte la testosterona y androstendiona en estradiol o

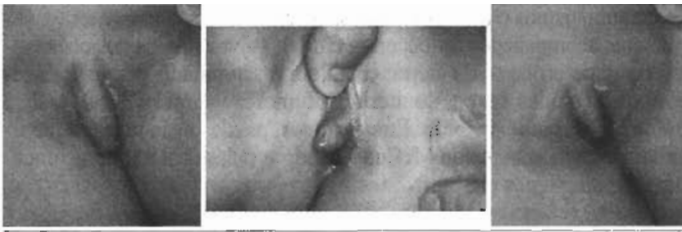


Figura 13.13.5. Hipertrofia de clitoris de tres hermanas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita (pubertad precoz heterosexual).

estrona. Su mayor inconveniente radica en la cantidad de comprimidos que hay que administrar al día (24 o más), lo que no suele ser aceptado de buen grado por los padres. Se han ensayado también otros inhibidores de la aromatasa, como el letrozol o el anastrozol, o los antiestrógenos no esteroideos, como el tamoxifeno, que se debe vigilar por su posible hepatotoxicidad. Las posibles endocrinopatías asociadas también deben tratarse, algunas de ellas de por vida, como cuando se produce hipertiroidismo, aunque la tiroidectomía suele estar excepcionalmente indicada. En pacientes con hiperplasia suprarrenal nodular bilateral con síndrome de Cushing el tratamiento es la suprarrenalectomía bilateral. Octreótida, un análogo de larga duración de somatostatina, se ha empleado para tratar el hipersomatotropismo. No se debe olvidar la terapéutica adecuada de la posible disminución de la masa ósea y, asimismo, las fracturas asociadas.

Hiperplasia suprarrenal congénita. En sus diferentes formas, clásica con o sin pérdida de sal o no clásica, es con mucho la forma más frecuente y en más del 95% de los casos es debida a un déficit de la enzima 21-hidroxilasa, que induce disminución o ausencia de la síntesis de cortisol con aumento en la producción de ACTH, que conlleva incremento del embalse de andrógenos suprarrenales. También se producen mayores cantidades de metabolitos previos, especialmente de 17-OH-progesterona (17OHP), que tiene gran valor diagnóstico, sobre todo cuando se le estimula con ACTH. La presencia de vello púbico en edades precoces, tanto en niños como en niñas, elongación del pene o hipertrofia del clitoris (Fig. 13.13.5), testes pequeños menores de 4 mL, edad ósea avanzada respecto de la edad cronológica, aumento de la velocidad del crecimiento con talla alta, son signos sugestivos que deben ser confirmados con estudios analíticos especialmente de 17-OHP basal y tras estímulo. La genética molecular actualmente ha tomado un papel determinante para su diagnóstico (véase cap. 14.13).

Tumores secretores de gonadotropina coriónica (hCG)

Son raros y suelen ser exclusivos de los varones, por estimular la secreción de T en las células de Leydig. Para su diagnóstico tiene un gran interés el uso de marcadores tumorales como la alfa-fetoproteína, que es muy característica. Si el método utilizado en el laboratorio permite diferenciar la hCG de la LH (β -hCG), se observa una respuesta prepuberal en el test de GnRH. Todas estas manifestaciones remiten con el tratamiento quirúrgico o la radioterapia del tumor secretor de hCG.

Testotoxicosis. Es una afección poco frecuente, de herencia AD y se limita al varón, al que le produce PPP alrededor de los 3-4 años de edad, con gran aumento de T sérica e hiperplasia de las células de Leydig, de las células de Sertoli, y presencia de espermatogénesis. La actividad autónoma de las células de Leydig en la T está causada por alteración del receptor de LH, y en más del 90% de los casos de los pacientes de EE.UU. se produce una mutación Asp578Gly en el gen de dicho receptor.

Síndrome de resistencia primaria del cortisol

Este síndrome raro, consistente en receptores anómalos de los glucocorticoides con hipercortisolismo, resistencia al freno de testosterona y niveles elevados de testosterona plasmática, puede cursar con pubertad precoz, sin síntomas de síndrome de Cushing.

Tumores ováricos y suprarrenales. Son raros en la infancia, secretan estradiol o testosterona y asocian PPP periférica, isosexual o hete-

rosexual. Las técnicas de imagen son imprescindibles para su diagnóstico y el tratamiento suele ser quirúrgico.

Pubertad precoz periférica con hipotiroidismo. Es la única forma de pubertad precoz que se acompaña de enlentecimiento del crecimiento por falta de hormonas tiroideas, que puede presentarse en niños y niñas con hipotiroidismo primario y puede acompañarse de aumento de TSH, disminución de T4 libre, hiperprolactinemia con galactorrea y desaparece cuando se vuelve a un estado eutiroides.

No se debe olvidar la posibilidad de exposición a esteroides en alimentos, fármacos y productos cosméticos entre otros.

PUBERTAD PRECOZ PARCIAL, INCOMPLETA O VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL

Telarquia precoz

En muchos RN a término de ambos géneros se observa ingurgitación mamaria (véase cap. 2.1), incluso con secreción láctea, como consecuencia del paso de estrógenos fetales durante el embarazo. La regresión del tejido mamario generalmente se produce en los primeros meses, es autolimitada y no necesita tratamiento.

La telarquía prematura o precoz está expuesta también en el capítulo 13.15 de Patología mamaria. Interesa recordar que la velocidad de crecimiento y la maduración ósea corresponden con la edad cronológica. La ecografía pélvica muestra útero pequeño, sin señales ecográficas de endometrio, y los ovarios a menudo contienen pequeños quistes foliculares aislados de 1 a 3, que ocasionalmente pueden crecer. La respuesta de la gonadotropinas FSH y LH a la administración de GnRH es de tipo prepuberal y los estrógenos no están elevados. Las mamas no sobrepasan 5 cm, el pezón no está hiperpigmentado y, asimismo, se pueden observar movimientos cíclicos de las mismas cada 4-6 seis semanas. La RM muestra, a diferencia de las niñas con pubertad precoz central, hipófisis de tamaño prepuberal. Generalmente es un proceso autolimitado que tiende a involucionar espontáneamente antes de los 5 años. Hay formas de telarquía exagerada o atípica y, en ocasiones, es unilateral o asimétrica; se observa también, aunque con mucha menos frecuencia, en varones. En ocasiones, puede evolucionar a PPC, por lo que estas niñas deben ser controladas periódicamente. En estadios iniciales, las niñas que evolucionan a PPC tienen respuestas de FSH y LH al test de GnRH indistinguibles de la respuesta con predominio de FSH que presentan niñas con telarquía precoz.

Se podrían distinguir diferentes *etapas o variantes*: a) telarquía aislada, sin pubarquía, sin aumento de la velocidad de crecimiento y sin aceleración de la maduración ósea; b) telarquía con edad ósea acelerada, sin pubarquía y sin aumento de la velocidad de crecimiento; c) telarquía y pubarquía sin aceleración de la edad ósea ni de la velocidad de crecimiento; d) telarquía, aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento, sin pubarquía; e) telarquía, pubarquía y edad ósea acelerada o de la velocidad de crecimiento; f) telarquía y pubarquía, con aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento. Los grupos a y b tienen respuesta predominante de FSH en test de GnRH; en el grupo f predomina la respuesta de LH en esta prueba. En los grupos d-e, la respuesta de FSH y LH al test de GnRH es variable, con predominio indistinto de FSH o de LH.

Adrenarquía o pubarquía precoz

Se conoce así a la presencia de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 en niños, que se puede acompañar o no de comedones, axilarquia u olor apocrino. La mayoría de las veces es una situación benigna y autolimitada, usualmente seguida por una pubertad normal iniciada a una edad normal. El trastorno es mucho más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Parece que se produce por una maduración precoz de la zona reticular de las cápsulas suprarrenales, independiente, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales, asociado a una disminución de la actividad de 3- β -hidroxisteroide deshidrogenasa y un aumento de la actividad 17,20 desmolasa y 17-hidroxilasa; estos cambios producen un aumento de dihidroepiandrosterona (DHEA) y, fundamentalmente, de su sulfato (DHEAS), andros-

tendiona y estrona, que pueden aumentar a niveles observados al inicio de la pubertad.

Clinica. Puede observarse presencia de vello púbico o en labios mayores, por lo general en una niña mayor de cuatro años que en ocasiones se asocia con vello axilar (axilarquia), siendo posible apreciar olor corporal especial; el desarrollo del vello púbico suele quedar en un estadio 2-3 de Tanner. Se acompaña de aumento moderado de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea. La presencia de hipertrofia del clítoris o incremento exagerado de la maduración ósea respecto a la edad cronológica hace pensar en niveles elevados de andrógenos secundarios a determinadas patologías como la hiperplasia suprarrenal congénita en forma no clásica, hiperproducción de esteroides testiculares, ováricos o por administración exógena de los mismos.

En el 7 por ciento de los casos, la pubarquia prematura puede ser la única manifestación de una forma no clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. Además de las pruebas de estímulo con ACTH y la determinación basal y a la hora de 17-OH-progesterona, en la actualidad tiene mayor crédito para el diagnóstico definitivo los estudios mediante genética molecular de posibles mutaciones, realizándose tanto al probando como a sus progenitores y hermanos a fin de poder establecer un consejo genético adecuado.

En ocasiones, el vello pubiano puede ser secundario a la exposición a tratamientos previos, como esteroides tópicos (dermatitis del pañal), gonadotropinas exógenas (tratamiento de criptorquidia) o tumores suprarrenales o gonadales. La aparición de vello pubiano desde el nacimiento debe ser controlada periódicamente por la posible relación con un hamartoma hipotalámico, que evolucionará a pubertad precoz central. En algunas adolescentes que presentaron sólo pubarquia se puede plantear el diagnóstico diferencial con el defecto de 3HSD y el síndrome de ovario poliquístico. En este caso puede ser útil el test de estimulación con agonistas de GnRH asociado a test de frenado con dexametasona.

Las niñas afectas de pubarquia precoz presentan mayor riesgo de padecer un síndrome de ovario poliquístico o un síndrome de hiperandrogenismo en la edad adulta, especialmente las que tuvieron un peso al nacer bajo para la edad gestacional.

No es preciso realizar tratamiento a los pacientes afectados de pubarquia prematura, aunque sí es preciso hacer un seguimiento adecuado.

Menarquia prematura

Algunas niñas RN pueden mostrar hemorragia vaginal por impregnación estrogénica. No necesita más tratamiento que los cuidados habituales del neonato (véase cap. 2.1). La menarquia prematura es poco frecuente y no suele sobrepasar uno a tres episodios de hemorragia, no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal, la pubertad aparece a la edad normal y los ciclos menstruales son normales. Es, pues, benigna y autolimitada. Se ha propuesto que existe una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipófisis con aumento pulsátil durante el sueño de la FSH y LH, siendo los pulsos de LH de baja amplitud pero con un patrón de frecuencia puberal. Con el test de GnRH se demuestra un pico de FSH superior al de LH, como en la respuesta prepuberal. Puede existir aumento transitorio de estrógenos.

Diagnóstico. Se debe llegar por exclusión y hay que establecer el diagnóstico diferencial con sangrados vaginales independientes de la influencia hormonal como los causados por: enfermedades hemorrá-

cas; traumatismos o abusos sexuales; cuerpos extraños vaginales (generalmente acompañados de leucorrea fétida); vulvovaginitis; lesiones vulvares, como prolapso de uretra; condilomas acuminados y liquen escleroso; infecciones del cuello uterino y tumores vaginales o cervicales, como el sarcoma botrioides. En ocasiones, puede ser la primera manifestación del síndrome de McCune-Albright (véase antes), sin acompañarse de sus signos clásicos.

Ginecomastia

Se cita en este capítulo la ginecomastia del adolescente, entendiendo como tal el crecimiento glandular uni o bilateral en varones en fase de desarrollo puberal, que se presenta en el 50-70 por ciento alcanzando en algunos hasta el estadio IV de Tanner. La amplia variabilidad es debida a variaciones étnicas, a las edades y estadios de desarrollo de los adolescentes estudiados y, sobre todo, los criterios establecidos para definirla. Se revisa en el capítulo 13.15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cañete Estrada R, Poyato Domínguez JL. Pubertad normal. En: Cañete Estrada R, Fernández García JM, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Canti Morales LF. Manual de Endocrinología Pediátrica para Atención Primaria. 2ª ed. Madrid: Gráficas Letra, 2004. p. 73-82.
- Cañete Estrada R. Pubertad precoz. Clasificación, clínica y diagnóstico. *Pediatría Integral* 2003; Supl 6: 37-40.
- Cañete Estrada R. Pubertad precoz: Etiología y Diagnóstico. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, 2005. p. 85-101.
- Lee PA. The effects of manipulation of puberty on growth. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 1): 60-7.
- Müller J, Juul A, Andersson AM et al. Hormonal changes during GnRH analogue therapy in children with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 1): 739-46.
- Muñoz Calvo MT. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2003; 6: 429-38.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrinol Rev* 2003; 24: 668-93.
- Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2002; 16: 165-89.
- Pozo Román J. Indicaciones y monitorización del tratamiento con análogos de GnRH. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, 2005. p. 101-34.
- Pucarelli I, Segni M, Ortore M et al. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2003; 16: 1005-10.
- Ritzen EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 3): 31-4.
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez L. Patología de la Pubertad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 838-58 (redactores de este tema en la edición anterior, con más citas bibliográficas de años previos).
- Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno MD. Pubertad precoz. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. 2002. p. 719-41.
- Weise M, Flor A, Barnes KM et al. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 89: 103-7.

13.14 Pubertad retrasada

L. Moreno-Aznar, L. Ibáñez-Toda

La pubertad retrasada se define como la ausencia de síntomas y signos de pubertad a una edad en la que la mayoría de los niños ya la presentan. Puede hablarse de pubertad retrasada *en el varón* cuando a los 14 años aún no han crecido los testículos y *en la niña* cuando a los 13 años aún no se ha iniciado el desarrollo mamario. También es pubertad retrasada cuando los cambios puberales, aunque iniciados en el momento adecuado, se detienen en su progresión y no alcanzan el estadio final en el tiempo normal. En el varón, el desarrollo genital debe completarse en un plazo máximo de cinco años y en la mujer la menarquia debe aparecer dentro de los cinco años que siguen al inicio del desarrollo mamario. Cuando la falta de desarrollo sexual no es un simple retraso, sino la expresión de un trastorno permanente, se habla con mayor propiedad de *infantilismo sexual o hipogonadismo*. La ausencia de pubertad preocupa al adolescente, especialmente si es del sexo masculino, y a sus familiares, que acuden a la consulta solicitando ayuda. El pediatra debe valorar cuidadosamente la historia clínica, realizar un examen clínico general y genital completo y, a veces, solicitar algunos exámenes complementarios antes de tomar una decisión, pues las posibilidades etiológicas son múltiples.

Causas de pubertad retrasada

Pueden ser clasificadas en cinco grandes grupos (Cuadro 13.14.1):

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP). Es una variante de la normalidad, en ella existe una maduración biológica lenta y la elevación de las gonadotropinas, propia de la pubertad, se produce tardíamente.

Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas. Es el ocasionado por una enfermedad crónica grave (cardiopatía, nefropatía, hemopatía). Generalmente, se debe a una disfunción hipotálamo-hipofisaria, reversible si lo es la enfermedad causal.

Retraso puberal por fallo hipotálamo-hipofisario. Es el debido a una producción reducida o nula y permanente de gonadotropinas. La alteración hipotálamo-hipofisaria puede ser congénita (formas esporádicas y familiares) o adquirida y la deficiencia de gonadotropinas puede ser aislada o asociada a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Las gónadas son normales, pero no maduran al faltar el estímulo de las gonadotropinas (hipogonadismo secundario).

Retraso puberal por fallo gonadal primario. Es debido a una lesión congénita o adquirida de las gónadas (hipogonadismo primario). La producción de esteroides sexuales está reducida o es nula, y la ausencia de retroalimentación negativa hace que la hipófisis aumente la producción de gonadotropinas (hipogonadismo hipergonadotrófico).

Retraso puberal asociado a síndromes polimalformativos. Existe una larga lista de síndromes con hipogonadismo.

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)

Se considera una variante normal, fisiológica, del patrón de crecimiento y maduración humano. Los adolescentes que la presentan no padecen ninguna enfermedad, simplemente representan la cola de la curva gaussiana de distribución normal de una variable biológica: la edad de comienzo de la pubertad. Este trastorno o, mejor, este patrón de maduración, ha recibido diversas denominaciones: "cronopatía", "retraso puberal simple", "retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad", etc.

EL RCCP es muy frecuente: 2,5% de la población, y bien aislado o bien asociado a talla baja familiar, constituye el motivo más frecuente de

Cuadro 13.14.1. Principales causas de pubertad retrasada o de ausencia de desarrollo puberal

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

- Esporádico
- Familiar

Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas

- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, carencia aislada de GH, hiperandrogenismo, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, déficit congénito de leptina)
- Nefropatías (insuficiencia renal, nefrosis, acidosis tubular)
- Cardiopatías congénitas (principalmente las cianóticas) y adquiridas
- Neumopatías (fibrosis quística, asma)
- Enteropatías (celiaquía, fibrosis quística, enteritis inflamatorias)
- Hepatopatías (cirrosis)
- Hemopatías (anemias hemolíticas, leucemia, hemocromatosis, anemia aplásica)
- Colagenosis (artritis, lupus)
- Infecciones crónicas (tuberculosis)
- Malnutrición
- Errores congénitos del metabolismo (fenilcetonuria, glucogenosis)
- Neoplasias
- Afecciones psiquiátricas (anorexia nerviosa, psicosis)
- Estrés psíquico
- Consumo de marihuana
- Ejercicio físico intenso

Retraso puberal por fallo hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo hipogonadotrope)

- Formas congénitas
 - Deficiencia idiopática de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotrope idiopático)
 - Deficiencia aislada de LH
 - Deficiencia aislada de FSH
 - Deficiencia de gonadotropinas por alteraciones genéticas del receptor de la GnRH
 - Deficiencia de FSH debida a alteraciones del gen de la subunidad beta de la FSH
 - Deficiencia de gonadotropinas asociada a anosmia (síndrome de Kallmann)
 - Deficiencia de gonadotropinas asociada a hipoplasia adrenal congénita ligada al X
 - Deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo congénito)
 - No asociada a malformación cerebral
 - Asociada a malformación cerebral
- Formas adquiridas
 - Tumores cerebrales (craneofaringioma, disgerminoma, astrocitoma, glioma, histiocitosis X, granulomas)
 - Infecciones del sistema nervioso central
 - Accidentes vasculares cerebrales
 - Traumatismos cerebrales
 - Yatrogenia (radioterapia, cirugía cerebral)

Retraso puberal por fallo gonadal (hipogonadismo hipergonadotrope)

- En ambos sexos
 - Alteraciones congénitas de los receptores de las gonadotropinas
 - Déficit de la biosíntesis o de la acción periférica de los estrógenos
 - Déficit de la biosíntesis o de la acción periférica de los andrógenos
- En el sexo femenino
 - Formas congénitas
 - Disgenesias ováricas (síndrome de Turner y variantes, disgenesia gonadal pura)
 - Formas adquiridas
 - Ooforitis, torsión bilateral, galactosemia, hemocromatosis, cirrosis, radioterapia, quimioterapia, castración
- En el sexo masculino
 - Formas congénitas
 - Disgenesia testicular (síndrome de Klinefelter y variantes)
 - Anorquia y síndrome de testículos rudimentarios
 - Formas adquiridas
 - Orquitis, torsión bilateral, hemocromatosis, cirrosis, atrofia postorquidopexia, radioterapia, quimioterapia, castración

Hipogonadismos asociados a síndromes polimalformativos

consulta por talla baja y por retraso puberal en la práctica pediátrica. Aunque la incidencia debería ser igual en ambos sexos, el número de varones que consulta es muy superior al de niñas: la desproporción puede ser tan alta como de 9 a 1. En el RCCP existe una maduración biológica determinada genéticamente: el retraso del crecimiento, de maduración ósea y de maduración puberal son expresiones de la misma. El retraso en la reactivación del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófiso-gona-

dal se atribuye a un retraso en la aparición de las señales metabólicas periféricas que normalmente activan este eje. Como consecuencia de este retraso los niveles periféricos de esteroides gonadales permanecen bajos y ello parece ser la principal causa del retraso del crecimiento.

Cuadro clínico

Antecedentes familiares del mismo trastorno. Están presentes en el 60-90% de los casos. El padre, la madre o ambos han seguido el mismo patrón de crecimiento y maduración. El padre señala que se afeitó tarde o que incluso creció haciendo el servicio militar. La madre tuvo una menarquia tardía, a los 15 o más años. Si tiene hermanos también éstos han seguido con frecuencia un patrón de crecimiento lento.

Patrón del crecimiento característico. La longitud y el peso al nacer son, habitualmente, normales. Durante los 12-18 primeros meses la velocidad de crecimiento también suele ser normal. Desde entonces hasta los 3-4 años la velocidad de crecimiento disminuye y el percentil de la talla del niño cae a las proximidades del percentil 3. Cuando el retraso de maduración es intenso y existe talla baja familiar, la talla puede situarse próxima al percentil 1 (unas 3,0 DS por debajo de la media para la edad). Desde los 3-4 años hasta el período prepuberal la velocidad de crecimiento es normal de modo que el percentil de la talla no disminuye. En los años que preceden al estirón puberal, se produce una disminución intensa de la velocidad del crecimiento. Esta "depresión prepuberal", que también se presenta en niños sanos, es particularmente intensa y la velocidad del crecimiento puede ser de unos 2,0 cm/año. En esta época es cuando la talla del paciente se aleja más de la talla media de la población general. El estirón del crecimiento puberal se inicia unos 2-4 años más tarde que en los niños con maduración normal y ocurre cuando la edad ósea es de unos 11 años en las niñas y unos 12 años en los varones. Este estirón es menos intenso que el de los niños que inician la pubertad a una edad normal, compensando, así, el mayor número de años de crecimiento prepuberal y la talla final se alcanza unos dos o tres años más tarde que en la población general.

Retraso de la maduración ósea. Es un dato constante y de gran interés diagnóstico. La maduración ósea está retrasada unos 2-3 años y este retraso es paralelo al del crecimiento, de modo que la edad ósea y la edad estatural son próximas, y ambas inferiores a la edad cronológica.

Retraso puberal. El retraso de maduración puberal es intenso, de unos 2-4 años, pero no extremo, de modo que se debe dudar del diagnóstico de retraso constitucional si la pubertad no se ha iniciado a los 13 años en la chica o a los 16 en el varón. Una vez que la pubertad se ha iniciado suele progresar más lentamente que en los niños en que comenzó en el momento apropiado.

Repercusión psicológica. Es con frecuencia el motivo inmediato de la consulta. El paciente sufre las burlas y vejaciones de sus compañeros coetáneos que le hacen ver con crueldad que él es aún un niño: su talla y su desarrollo sexual corresponden a las de un niño, no a las de un adolescente, y lo relegan, a veces, en los deportes y en las actividades sociales heterosexuales. Esto sucede en una época en que las personas son psicológicamente muy sensibles, ya han alcanzado la inteligencia abstracta y están modificando la imagen que poseen de sí mismas, la cual es influida por el propio cuerpo y por cómo éste es percibido por uno mismo y por los demás. El paciente se subestima y tiene una pobre imagen de sí mismo. Como consecuencia se deprime y aparecen trastornos emocionales y de comportamiento. Son posibles irritabilidad, agresividad y aislamiento, evitando las situaciones en que el retraso de su desarrollo somático y sexual van a ser más evidentes. No es raro que esta situación afecte negativamente a su rendimiento escolar. Esta repercusión psicológica es, en general, más intensa en el sexo masculino que en el femenino.

Disminución de la masa ósea. Estos niños pueden presentar, ya antes del inicio de la pubertad, una masa mineral ósea reducida y los adultos jóvenes que padecieron este trastorno presentan osteopenia, que no tiene tendencia a disminuir con el tiempo y ello supone un riesgo aumentado de fracturas por osteoporosis en la edad adulta.

Exploración clínica y analítica normales. El niño parece sano. La exploración clínica por órganos y aparatos es normal. Los genitales son normales, aunque infantiles, pero no hipoplásicos. Analíticamente lo único que se encuentra es que las hormonas que normalmente se elevan durante la pubertad, andrógenos suprarrenales, gonadotropinas y esteroides gonadales, todavía no lo han hecho, y los niveles basales y tras estímulos de estas hormonas son semejantes a los de niños con la misma edad ósea que el paciente.

Ausencia de patología orgánica. Ni en la anamnesis personal ni en la exploración clínica detallada, ni en ninguna de las exploraciones complementarias que se hagan, se encuentra dato alguno que sugiera la existencia de una afección crónica importante, capaz de ser la causa del retraso de crecimiento y maduración.

Evolución favorable. Espontáneamente el trastorno "se cura". Aparece la pubertad y el estirón puberal. Existe el riesgo de algunas secuelas: 1) reducción de la talla definitiva, inferior en algunos centímetros a la talla genética familiar, aunque no todos los autores están de acuerdo sobre este punto; 2) desproporción corporal durante el largo período prepuberal las extremidades crecen más que el tronco y puede quedar como secuela una relación segmento superior/segmento inferior reducida; 3) la adquisición de la masa ósea total es baja y puede quedar cierta tendencia a la osteoporosis del adulto como se ha dicho; y 4) problemas psicológicos ya citados.

Diagnóstico

Es habitualmente fácil. La historia familiar y personal, la ausencia de síntomas, la normalidad de la exploración clínica, y el paralelo retraso de la maduración ósea y de la talla, permiten asentar el diagnóstico sin recurrir a investigaciones endocrinológicas. En la Figura 13.14.1 se expone un algoritmo diagnóstico. El *diagnóstico diferencial* se plantea, fundamentalmente, con el *hipogonadismo hipogonadotropo aislado*. En el Cuadro 13.14.2 se señalan las principales diferencias; en estos casos el test de agonistas de GnRH suele ser discriminativo.

Tratamiento

La medida fundamental es tranquilizar al paciente y a su familia, lo cual puede conseguirse teniendo una conversación, en la que se insistirá sobre su carácter fisiológico y transitorio. Sólo en los casos intensos, con problemas psicológicos importantes y conducta social alterada, puede recurrirse al empleo de esteroides sexuales. Será un tratamiento breve, de 4 a 6 meses como máximo, lo suficiente como para que se inicien los cambios puberales. El tratamiento está especialmente indicado en varones que tengan una edad cronológica superior a 11 años, un retraso de la maduración ósea superior a 2 años y un desarrollo sexual en estadios I o II de Tanner. Se aconseja una dosis de oxandrolona de 0,05-0,1 mg/kg/día por vía oral, en ciclos de tres a seis meses. Cuando se administra a pacientes que están iniciando el desarrollo puberal, produce una aceleración del crecimiento que no se detiene cuando se retira la medicación, probablemente porque el crecimiento está ya siendo acelerado por los propios esteroides gonadales. A dosis correctas acelera significativamente la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, adelanta la pubertad y no parece afectar negativamente a la talla definitiva.

Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas

Prácticamente todas las enfermedades crónicas, si son de suficiente gravedad y duración, repercuten negativamente sobre el crecimiento y la maduración (Cuadro 13.14.1). Estos retrasos secundarios son cada día más frecuentes, pues los avances terapéuticos hacen que lleguen a edad puberal pacientes con afecciones que antes eran letales a corto plazo.

Patogenia. Las enfermedades crónicas conducen a malnutrición a través de diversos mecanismos fisiopatológicos y, en cada caso particular, son varios los mecanismos implicados. Excepcionalmente, en algunas enfermedades crónicas como, por ejemplo, la galactosemia, existe una lesión primaria de la gónada y entonces se produce un aumento de las gonadotropinas (hipogonadismo hipergonadotropo) y, en otras enfermedades crónicas como, por ejemplo, la insuficiencia renal, la alteración

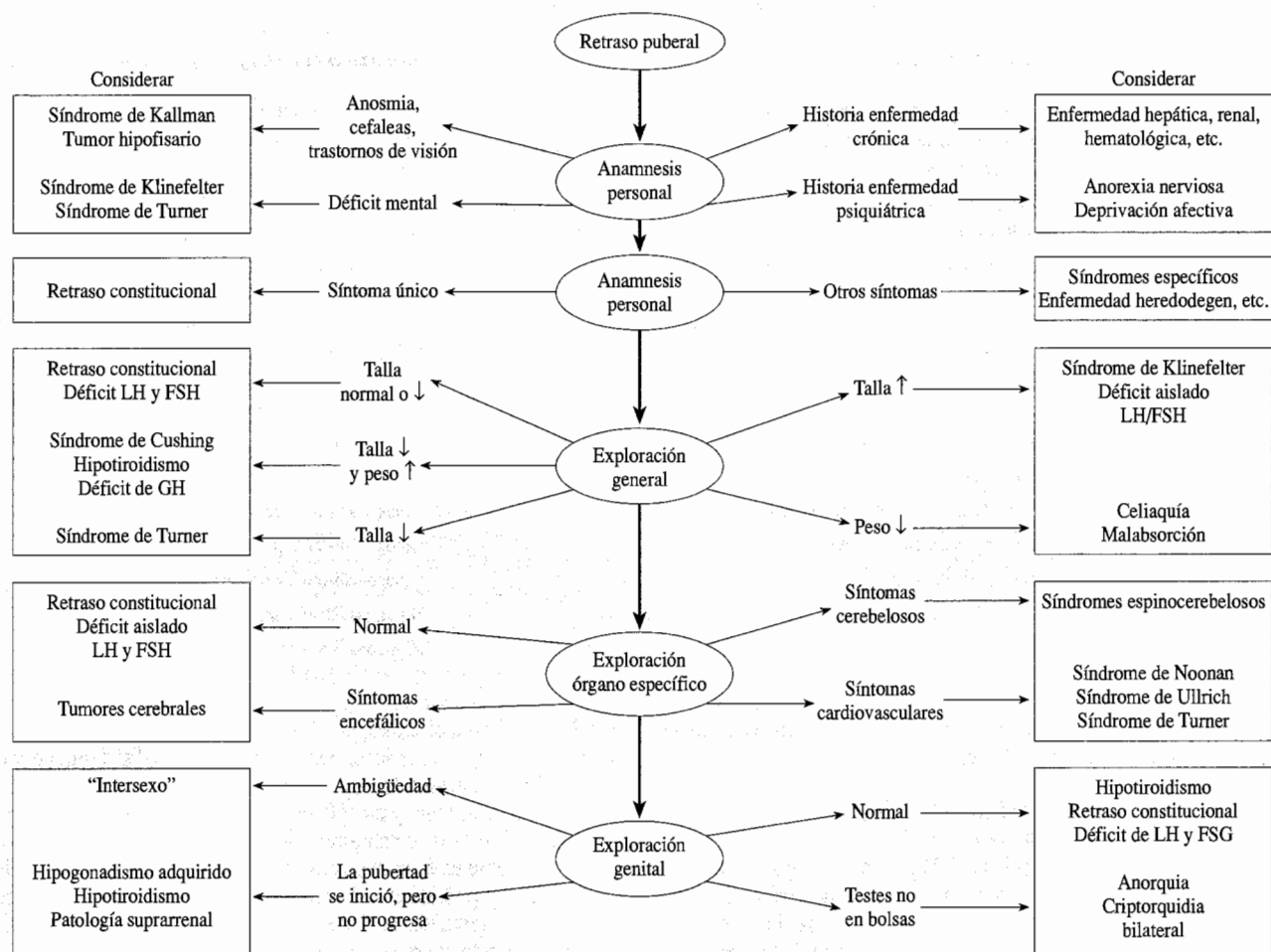


Figura 13.14.1. Algoritmo diagnóstico del retraso puberal.

Cuadro 13.14.2. Diagnóstico diferencial entre el retraso constitucional de la pubertad y el hipogonadismo hipogonadotropo

	<i>Retraso constitucional</i>	<i>Hipogonadismo hipogonadotropo</i>
Frecuencia	Elevada	Baja
Antecedentes familiares	Muy frecuentes	Posibles
Crecimiento	Talla baja	Talla normal o elevada
Maduración ósea	Retraso paralelo de la maduración ósea y del crecimiento	Mayor retraso de la maduración ósea que del crecimiento
Proporciones corporales	Infantiles (S.S./S.I. > 1)	Eunucoides (S.S./S.I. < 1)
Genitales	Infantiles	Hipoplálicos
Andrógenos plasmáticos	Testosterona y dehidroepiandrosterona normales para EO	Testosterona y dehidroepiandrosterona ↓
Estimulación con hCG	Respuesta positiva	Respuesta muy escasa
LH y FSH plasmáticas	Normales para la edad ósea	Bajas para la edad ósea
Estimulación con GnRH	Respuesta positiva	Respuesta nula o escasa
Evolución sin tratamiento	Favorable	No aparece la pubertad

del desarrollo puberal se produce por un mecanismo doble; por un lado, por disfunción hipotálamo-hipofisaria y, por otro, por lesión directa de la gónada.

Clínica. Habitualmente el retraso puberal es un síntoma menor dentro del cuadro clínico propio de la enfermedad causal, así en la artritis idiopática juvenil lo más llamativo es la artritis errante, en las anemias hemolíticas la palidez y la ictericia. El patrón de crecimiento y de maduración es característico: cuando el proceso causal surge antes de la pubertad la velocidad de crecimiento disminuye intensamente, la talla "cae" a percentiles cada vez más bajos alejándose del percentil que venía siguiendo previamente y la maduración ósea también se retrasa; si el pro-

ceso causal desaparece, la velocidad de crecimiento vuelve a acelerarse por crecimiento recuperador o *catch-up* y la talla vuelve al percentil que ocupaba previamente. Cuando el proceso causal surge en el curso mismo del desarrollo puberal, el estirón puberal se entelcece y los cambios puberales se detienen o incluso regresan; si el proceso causal cesa, la velocidad de crecimiento se acelera y los cambios puberales se vuelven a poner en marcha. El grado de recuperación, total o parcial, depende del momento en que actúa el proceso responsable, de su duración, de su intensidad y de las características de la enfermedad causante. El peso suele estar reducido, de modo que los pacientes, además de tener retraso puberal son, en general, bajos y delgados. Excepcionalmente, el peso puede ser alto, como ocurre en el hipotiroidismo o en el síndrome de Cushing. La maduración

Cuadro 13.14.3. Algunos síndromes polimalformativos en los que es frecuente el hipogonadismo

Síndrome	Principales síntomas	Alteraciones genitales y del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal
Kallman	Anosmia, labio leporino, fisura palatina, sordera, daltonismo	Hipogonadismo hipogonadotropeo
Alström	Obesidad, nistagmus, pérdida de visión progresiva, cataratas, degeneración retiniana, sordera	Hipogonadismo hipergonadotropeo, Aplasia de células germinales
Ataxia telangiectasia (síndrome de Louis Barr)	Ataxia cerebelosa, coreoatetosis, nistagmus, telangiectasias conjuntivales y cutáneas, inmunodeficiencia	Testes pequeños, criptorquidia Hipogonadismo hipogonadotropeo
Börjeson-Forsman-Lehmann	Retraso mental, obesidad, talla baja, convulsiones	Hipogonadismo hipergonadotropeo Criptorquidia, micropene, aplasia germinal
Fanconi	Anemia aplásica congénita, manchas cutáneas, malformaciones óseas, retraso del crecimiento	Testes pequeños y duros, hipoplasia tubular Espermatogénesis reducida
Noonan	Talla baja, <i>cubitus valgus</i> , <i>pterygium colli</i> , malformaciones cardíacas	Alteraciones gonadales primarias y/o deficiencia de gonadotropinas. A veces gónadas normales
Smith-Lemli-Opitz	Talla baja, retraso mental, estrabismo, micrognatia, microcefalia, sindactilia	Hipogonadismo hipergonadotropeo
Distrofia miotónica de Steinert	Miotonía, cataratas	Hipogonadismo hipergonadotropeo
Lundberg	Miopatría, cataratas, retraso mental, anomalías óseas	Hipogonadismo hipergonadotropeo
Bloom	Telangiectasias, manchas cutáneas	Hipogonadismo hipergonadotropeo
Rud	Ictiosis, retinitis pigmentosa, retraso mental, polineuritis	Hipogonadismo hipergonadotropeo
Prader-Willi	Obesidad, retraso mental, hipotonía del lactante, estrabismo	Hipogonadismo hipogonadotropeo
Lynch	Ictiosis congénita	Hipogonadismo en varones

ósea está, generalmente, retrasada, de forma paralela al retraso de talla y esto es lo que permite el crecimiento recuperador.

Retraso puberal por fallo hipotálamo hipofisario (hipogonadismo hipogonadotropeo)

Incluye a aquellos pacientes en los que la pubertad no aparece debido a una producción insuficiente de gonadotropinas para la edad. En sentido estricto se podrían incluir en este grupo el RCCP, en el que el déficit de gonadotropinas es transitorio, y el retraso puberal debido a enfermedades crónicas, en las que el déficit de gonadotropinas es secundario y también reversible. Con sentido más clínico se incluyen en este grupo únicamente a los pacientes en los que el déficit de gonadotropinas sea congénito o adquirido, tiene carácter permanente; en realidad, más que de retraso puberal debería hablarse de infantilismo sexual, ya que sin intervención médica no aparecerán los cambios propios de la pubertad.

Etiopatogenia. Desde un punto de vista fisiopatológico el déficit puede ser de origen hipotalámico (falta la GnRH) o hipofisario (la producción hipotalámica de GnRH es normal, pero la respuesta hipofisaria está alterada). Cuantitativamente el déficit puede ser total (la producción de las hormonas es nula), o bien parcial (la producción está disminuida o está alterada su normal pulsatilidad). Por otra parte, a veces el déficit de gonadotropinas es aislado (faltan únicamente las gonadotropinas) y otras veces el déficit afecta a varias hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo total o parcial). Generalmente, el déficit comprende las dos gonadotropinas, pero puede existir falta de sólo una de ellas.

Desde un punto de vista etiológico hay formas congénitas (esporádicas o familiares) y formas adquiridas (tumores, traumatismos, etc.); entre las formas congénitas las más habituales son las esporádicas, siendo las hereditarias ligadas al sexo más raras. En las formas congénitas se distinguen unas en las que la disfunción hipofisaria, única o múltiple, es la causa de toda la sintomatología, y otras en las que el hipogonadismo forma parte de un cuadro sindrómico más complejo (síndromes de Kallman, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl y Lynch). En el síndrome de Kallman, existe una agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios, asociado a un fallo en la migración de las neuronas secretoras de GnRH y olfatorias hacia el hipotálamo. Dicha migración depende de una molécula guía, la proteína KAL, codificada por el gen KAL. En las formas familiares de síndrome Kallman (ligadas al cromosoma X), se han descrito diversas mutaciones, k en el gen KAL, que determinarían la producción de una proteína no funcionante o la ausencia de la misma (Cuadro 13.14.3). En algunos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico aislado (sin anosmia) de carácter familiar se han encontrado mutaciones en el gen del receptor de la

GnRH. Una forma clínica especial es el *déficit aislado* de LH; puede ser congénito (idiopático) o secundario a afecciones del sistema nervioso.

Las *formas adquiridas* son secundarias a tumores, infecciones, traumatismos, radioterapia y cirugía. Habitualmente cursan con déficit hormonales múltiples y con síntomas de la lesión causal. Entre los tumores el más frecuente es el craneofaringioma, pero otras veces son gliomas, astrocitomas y pinealomas. Los adenomas hipofisarios productores de prolactina, si aparecen durante la pubertad, son causa de detención de la misma; cuando aparecen después ocasionan una insuficiencia gonadal secundaria. El *síndrome de Babinski-Froelich*, constituido por obesidad, hipogonadismo y tumor hipotalámico, es muy raro; con frecuencia son diagnosticados de este síndrome niños, cuya única patología es una obesidad importante, lo cual ocasiona un aspecto de hipogenitalismo, pues el pene queda oculto entre la grasa suprapúbica y el acúmulo de grasa en mamas (adipomastia) semeja una ginecomastia. La histiocitosis a menudo es causa de múltiples déficit hipofisarios y, entre ellos, de gonadotropinas (véase cap. 19.10).

Cuadro clínico

Síntomas de hipogonadismo. Antes de la pubertad el crecimiento y la maduración ósea son normales y habitualmente no existen signos de hipogonadismo; sin embargo, en algunos varones se observan genitales hipoplásicos: criptorquidia bilateral y micropene y en algunas niñas hipoplasia de labios menores. Al llegar la edad puberal llama la atención la falta o escasez del desarrollo sexual, aunque puede aparecer vello pubiano, debido a los andrógenos suprarrenales. Pasada la edad puberal no se cierran los cartílagos de crecimiento, el paciente toma proporciones eunucoides, la relación entre el segmento superior y segmento inferior está reducida y la envergadura o distancia entre la punta de los dedos medios, estando los brazos extendidos, está aumentada. Se ha observado que los adultos que tuvieron una pubertad retrasada tienen una menor densidad mineral ósea, presentan osteopenia y, probablemente, tienen un riesgo aumentado de fracturas por osteoporosis en la edad avanzada.

Síntomas debidos a déficit hormonales asociados. Se pueden encontrar síntomas debidos a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias (GH, TSH, ACTH, ADH) y de disfunción hipotalámica (obesidad, somnolencia, trastornos vasomotores).

Síntomas relacionados con la etiología. A veces ocupan el primer plano clínico los correspondientes a un tumor, una infección, o bien los propios de síndromes en los que el hipogonadismo es un síntoma básico, como el síndrome de Kallman ya mencionado (Cuadro 13.14.3).

Exámenes complementarios. La determinación de gonadotropinas basales (LH, FSH) es poco fiable para el diagnóstico de pubertad evolutiva en los estadios iniciales, a excepción de que se determinen por métodos ultrasensibles. *Prueba del estímulo con GnRH:* mientras que en los hipogonadismos hipofisarios las gonadotropinas no se elevan, en los hipotalámicos la elevación es escasa o nula. Con frecuencia en estos últimos la estimulación previa y prolongada con GnRH consigue positivar o aumentar una respuesta inicialmente negativa, ya que el déficit prolongado de GnRH afecta secundariamente a la capacidad funcional de la hipófisis. En algunos niños con retraso constitucional de la pubertad el estímulo con GnRH proporciona una curva plana, por lo que sólo con esta prueba no se puede hacer el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo. *Test de agonistas de GnRH (acetato de leuporelina, 500 µg 1 dosis subcutánea):* a diferencia de lo que ocurre en el retraso constitucional de la pubertad, no se produce elevación de las gonadotropinas ni de los esteroides gonadales. *Esteroides gonadales (T y estradiol):* hay falta de elevación una vez la edad ósea ha alcanzado la edad en que se produce la pubertad. *Prueba de estímulo con hGC:* es muy útil en varones, dando una respuesta inferior a la normal, aunque claramente superior a la que se observa en los hipogonadismos de origen gonadal. *Andrógenos suprarrenales (dehidroepiandrosterona y androstendiona):* los niveles son normales, correspondiendo a la edad ósea del paciente, siempre que no exista déficit asociado de ACTH.

Diagnóstico. Interesa aclarar: a) si se trata de un *hipogonadismo hipogonadotropo*: antes de la edad puberal sólo la falta de elevación de las gonadotropinas tras GnRH o agonistas de GnRH y la escasa respuesta del testículo a la hGC permitirá este diagnóstico; después de la edad puberal la clínica (falta de desarrollo sexual, talla normal o alta, proporciones eunucoides, etc.) será orientativa, pero el diagnóstico lo confirmará el laboratorio; b) *existencia de otros déficit hipotálamo-hipofisarios asociados*: se deben buscar síntomas o alteraciones analíticas propios de estos déficit; c) *carácter congénito (idiopático) o adquirido del trastorno*: la anamnesis, la clínica y la radiología, orientarán sobre ello.

Terapéutica. En las formas adquiridas (tumores, infecciones, etc.) es obligado el *tratamiento etiológico*, si bien éste no suele corregir el déficit de gonadotropinas. Cuando existen otros déficit hipofisarios asociados, es preciso el correspondiente *tratamiento sustitutivo*. En todos los casos debe hacerse tratamiento sustitutivo, el cual puede hacerse a diversos niveles.

1. **Nivel hipotalámico.** En hipogonadismos hipotalámicos la administración pulsátil de GnRH (Fertiral®, viales de 1.000 µg) induce la maduración sexual completa con fertilidad; dosis de 10-25 µg/kg en un minuto, administradas cada 90-120 minutos mediante una bomba de infusión portátil, conducen al cabo de pocas semanas, tanto en el varón como en la mujer, al desarrollo sexual completo con espermatogénesis y ovulación.
2. **Nivel hipofisario.** Las gonadotropinas son útiles, tanto en los hipogonadismos hipotalámicos, como en los hipofisarios. Se utilizan la hGC (gonadotropina coriónica humana), que tiene actividad LH, la hMG (gonadotropina menopáusica humana), que tiene actividad FSH, y la FSH sintética. Pueden emplearse con dos objetos: a) *obtener desarrollo sexual*: la administración de hGC (2.000-2.500 UI 3-7 días) a varones consigue al cabo de varias semanas aumento de tamaño del testículo, desarrollo de las células de Leydig, aumento de los niveles plasmáticos de T y las acciones periféricas propias de esta hormona. La administración a mujeres es peligrosa pues favorece la formación y ruptura de quistes foliculares; b) *fertilidad*: se han propuesto diversas pautas. Para la fertilidad masculina: primera fase de 2.500 UI de hGC x 2-3 veces semana durante 6-8 semanas, a continuación una segunda fase de 500 UI de hGC además de 75 UI de FSH tres veces por semana. Para la fertilidad femenina: primera fase: 75 UI de hMG cada 24-48 horas durante 10-14 días seguida de una segunda fase en que se inyectan 5.000 UI de hGC. Estas dosis se aumentan según la respuesta terapéutica y para minimizar las complicaciones de sobredosificación se monitoriza el tratamiento mediante determinaciones diarias de estradiol y controles ecográficos del tamaño folicular.
3. **Nivel gonadal.** Los *esteroides gonadales* son muy útiles en los dos

sexos. Constituyen la medida terapéutica de elección en los tratamientos prolongados. Se utilizan, tanto en los hipogonadismos de origen hipotalamo-hipofisario, como en gonadales. De forma rápida y cómoda producen los cambios propios de la pubertad, aunque las gónadas quedan de tamaño reducido y la fertilidad, obviamente, no se consigue. *En el varón* se administra testosterona. Los preparados, como el enantato de T 100 mg/mes, permiten una evolución armónica del crecimiento y la virilización. En los varones jóvenes conviene asociar a la T una dosis semanal de 2.500-5.000 UI de hGC a fin de desarrollar en algún grado los testículos, lo que permite, cuando se desea alcanzar la fertilidad, aplicar con éxito el tratamiento adecuado para la misma.

En la chica se administrarán *estrógenos*. Se hará un tratamiento inicial con etinilestradiol a dosis de 0,005 mg/día durante 6 meses. A continuación se hacen ciclos de 4 semanas: las dos primeras semanas la paciente toma etinilestradiol 0,01 mg/día la tercera semana, además del estrógeno, toma un progestágeno, por ejemplo, medroxiprogesterona a dosis de 5,0 mg/día, la cuarta semana no se hace ningún tratamiento y durante ella se produce la menstruación. Después del segundo año y cuando la maduración sexual sea completa, el tratamiento anterior se puede sustituir por un preparado estrógeno-progestágeno de baja dosificación, o se pueden administrar los estrógenos por vía transdérmica, en forma de parches. Este procedimiento parece ser más fisiológico que la administración oral, ya que el compuesto pasa a través de la piel a la circulación general y a los receptores mamarios, evitando el sistema hepático.

Retraso puberal por fallo gonadal primario (hipogonadismo hipergonadotropo)

Incluye a aquellos pacientes en los que la producción o acción de los esteroides sexuales está reducida. En los 4 primeros años de la vida y a partir de los 9-10 años la hipófisis, al faltarle la retroalimentación negativa de estos esteroides, aumenta la producción de gonadotropinas (hipogonadismos hipergonadotropos). La elevación de las gonadotropinas no puede, sin embargo, normalizar la función gonadal. Las causas pueden ser congénitas y adquiridas (Cuadro 13.14.1).

La *clínica de las formas congénitas* es muy variable en la época prepuberal y en las formas menos graves los varones se presentan como criptorquídicos bilaterales o con testículos muy pequeños en el escroto, mientras en las mujeres la alteración gonadal suele pasar inadvertida. En las formas graves en los varones pueden existir, ya en el momento del nacimiento, signos más o menos intensos de intersexualidad. Al llegar la edad puberal se comprueba en ambos sexos que el desarrollo sexual falta o es insuficiente. Junto a los síntomas del hipogonadismo pueden estar presentes síntomas propios de la afección causal.

En los *exámenes complementarios* es característica la existencia de niveles muy elevados de gonadotropinas basales, especialmente de la FSH, evidentes antes de los 5 años y después de los 10. Entre los 5 y 10, los valores son altos o se encuentran en el límite superior de la normalidad. Cuando no existe agenesia gonadal, sino disgenesia, los niveles altos se observan sólo pasada la edad puberal. El *estímulo con GnRH* no es necesario y cuando se realiza se obtiene una respuesta aumentada, con cambios paralelos a los valores basales. Los *esteroides sexuales* son permanentemente bajos (la asociación de gonadotropinas elevadas y esteroides sexuales bajos es patognomónica de lesión gonadal) y el estímulo con hGC no eleva la T, lo que tiene gran interés diagnóstico en la edad prepuberal.

Formas congénitas

Comunes a ambos sexos. Se conocen en la actualidad diversas afecciones hereditarias, que afectan a ambos sexos, debidas a mutaciones de los receptores de las gonadotropinas o a resistencia periférica a los estrógenos o a los andrógenos en las cuales falta la producción o la acción periférica de los esteroides sexuales y cursan con un hipogonadismo hipergonadotropo.

Propias del sexo masculino. Son variadas e incluyen: a) *síndrome de Klinefelter y variantes*: (véase cap. 3.8); b) *anorquia*: la ausencia de ambos testículos en varones cromosómicamente normales (XY) y con genitales

masculinos normales señala que los testículos existieron inicialmente y que su desaparición ocurrió después del tercer mes de la gestación, pues para la normal diferenciación masculina se precisa su existencia (testículos evanescentes). La etiología es desconocida y se piensa en una alteración vascular. El único síntoma que estos pacientes presentan antes de la edad puberal es la ausencia de testículos en el escroto y pueden ser considerados como criptorquídicos bilaterales. Después de la edad puberal aparece todo el síndrome clínico del eunucoidismo; c) *síndrome de testículos rudimentarios*: muy raro y mal definido, tratándose de pacientes con disgenesia parcial de los testículos (insuficiente desarrollo de los túbulos seminíferos, fibrosis intersticial y células de Leydig más o menos visibles), desarrollo genital insuficiente (testículos pequeños en posición alta, hipospadias y micropene) y, al llegar la pubertad, desarrollo sexual escaso. El cariotipo a menudo es normal 46XY, más rara vez muestra mosaicos 45XO/46XY o alteraciones del brazo corto del Y.

Propias del sexo femenino. Incluyen: a) *síndrome de Turner* (estudiada en el capítulo 3.8); b) *disgenesia gonadal pura*. Se caracteriza por fenotipo femenino normal sin rasgos turnerianos, gónadas ausentes o rudimentarias, falta de desarrollo puberal, cariotipo 46XX o 46XY, y gonadotropinas elevadas. Los pacientes con agenesia gonadal XX, forma extrema de disgenesia gonadal, tienen talla normal o baja y genitales internos femeninos; existen casos con sordera congénita y es posible la asociación con anosmia. Los pacientes con disgenesia gonadal XY tienen la misma sintomatología, pero la talla suele ser alta y presentan discretos síntomas de acción androgénica debidos a una débil secreción de testosterona por las células residuales de las gónadas disgenéticas; en estos pacientes está siempre indicada la gonadectomía, porque existe peligro de malignización gonadal; c) *síndrome de ovarios rudimentarios*: son pacientes con fenotipo femenino normal, cariotipo 46XX y ovarios displásicos. Se manifiesta con signos de hipofunción ovárica, amenorrea primaria o secundaria después de meses o de años. Hay formas esporádicas y familiares; d) *déficit de la biosíntesis de estrógenos*: las pacientes con déficit de 17-hidroxilasa tienen bloqueada la biosíntesis de los estrógenos y del cortisol, pero no la de los mineralocorticoides, que están aumentados por el estímulo del ACTH. Clínicamente se manifiesta con un cuadro de hipertensión arterial, con hipokaliemia e hipernatremia, y falta de desarrollo sexual.

Formas adquiridas. La *sintomatología* es muy variable y depende del momento en que se produjo (si aparece después de la pubertad no aparece impuberismo, pero sí involución sexual), de la importancia de la

lesión gonadal (abolición total o parcial de las funciones endocrinas y gametogénicas) y de la etiología (tumores, infecciones, tumores). El *tratamiento* no puede ser otro que la administración de esteroides sexuales, con lo que se consigue un aceptable desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Esta medicación no debe hacerse hasta que la edad ósea sea superior a 11 años en niñas y a 13 años en varones, a fin de evitar un cierre prematuro de las epífisis. Los preparados y dosis aconsejables se han considerado a propósito del hipogonadismo hipogonadotropo. En los varones, se puede proponer, al llegar a la pubertad, una prótesis escrotal, que simule la existencia de testículos.

Síndromes polimalformativos con hipogonadismo

En el Cuadro 13.14.3 se relaciona una lista de síndromes polimalformativos en los que existe hipogonadismo. Esta lista no pretende ser exhaustiva y continuamente se amplía. Aparte de los citados, en numerosas y variadas cromosomopatías, empezando por el síndrome de Down, existe hipogonadismo. El mecanismo patogénico es variado: en unos casos se debe a deficiencia de gonadotropinas, en otros a lesión gonadal primaria, en otros existe alteración a nivel neurológico y gonadal y, finalmente, en algunos se desconoce.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bueno M, Bueno G, Garragori JM. Pubertad retrasada. *An Esp Pediatr* 1999; 124s: 44-66.
- Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998. p. 42 y 404.
- Delemarre-Van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Practice & Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 1-12.
- Garagorri JM, Moreno LA. Talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 247-64.
- Johansson T, Ritzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005; 8: 126-36.
- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler FV et al. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 171-9.
- Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 3): 35-48.
- Rodríguez A, Moreno M, Rodríguez MD. Pubertad precoz. En: Pombo M. Tratado de endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 719.
- Rodríguez Hierro F, Ibáñez L. Patología de la pubertad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon. 2001 (autores en la edición anterior).

13.15 Patología mamaria

M. Cruz-Hernández, F. Rodríguez-Hierro

Para la Pediatría el interés del estudio y conocimiento de la glándula mamaria, normal y patológica, es diverso: por un lado, interesa lo que puede suceder en la mama del niño/a, dada su importancia psicosocial (imagen corporal, autoestima) y sus raras enfermedades posibles, distinguiéndolas de los trastornos para fisiológicos. Al mismo tiempo, es posible contribuir a la prevención de problemas lejanos, en la edad adulta. Además, es evidente la atención que se debe prestar al seno de la madre, como fuente de la mejor nutrición de su hijo, ayuda inmunológica, prevención de patología futura, además de vínculo tanto vital como afectivo. Se puede constatar que todo es posible en la edad pediátrica, sobre todo cuando se incluye la adolescencia. No obstante, se debe destacar lo más frecuente: lo que suele ver el pediatra o todo médico que atiende niños, sin olvidar las "enfermedades raras" que en la epidemiología de

un país desarrollado tienen un interés creciente. En cuanto al propio paciente pediátrico, su importancia se acrecienta en la adolescencia, ya que no es raro que el varón se preocupe por la ginecomastia fisiológica y en la chica las consultas serán más frecuentes, por ejemplo, al comenzar la telarquía, si es asimétrica o dolorosa, porque el desarrollo del seno sea anómalo por exceso o por defecto, y por la posible patología. Las publicaciones sobre patología mamaria en la edad pediátrica son poco numerosas, pero los errores son posibles, tanto por una infravaloración de una determinada sintomatología, como al sobrevalorarla confundiendo como patológico lo que tal vez es sólo una variante de la normalidad.

Es preciso tener en cuenta la anatomía de la mama (Fig. 13.15.1), su desarrollo embriológico y hormonal y la fisiología (véase cap. 11.4). Asimismo, no se olvidará en la edad pediátrica una correcta exploración de la glándula mamaria, con la adaptación propia a la edad y el especial cuidado en la adolescencia, añadiendo si es preciso una mamografía, ecografía o las pruebas de laboratorio sugeridas por la historia clínica, hasta la punción y biopsia.

Es posible esquematizar la patología mamaria en la edad pediátrica en tres planos: uno más raro y alejado de la clínica diaria, como pueden ser los tumores y la secreción en el pezón; un segundo grupo menos frecuente, pero bastante genuino, como son las infecciones y, sobre todo, las anomalías congénitas; y un primer plano de máximo interés con los

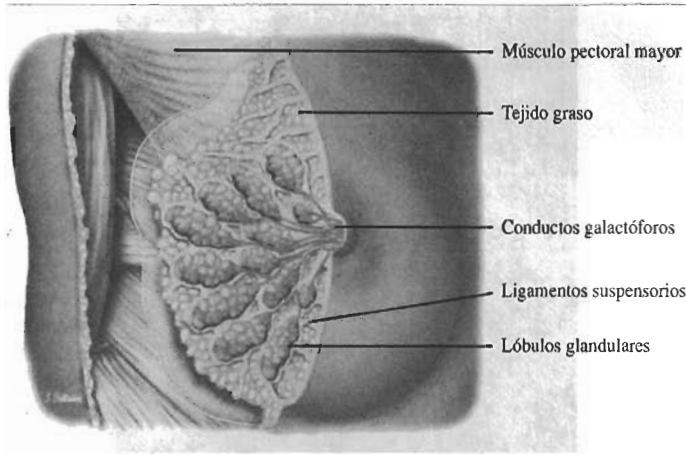


Figura 13.15.1. Anatomía de la glándula mamaria madura.

procesos más frecuentes, comprendiendo la intumescencia neonatal, mastodinia, telarquía prematura y, por encima de todo, ginecomastia.

TUMORACIONES DE MAMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

En pediatría es posible la consulta por un nódulo en la mama de la niña, pero destaca la mayor incidencia de los *falsos tumores*. Se trata, por ejemplo, de la telarquía prematura cuando tiene un comienzo asimétrico. Lo mismo, la ginecomastia unilateral en el varón. Otras veces, se trata de una necrosis grasa, hematoma o contusión, que pueden tener su origen en traumatismos evidentes, desapercibidos (deportes) o no confesados (primeros juegos amorosos). En ocasiones, será un verdadero absceso mamario, con un cortejo de dolor, calor, eritema y posible fluctuación, si no se aplica un tratamiento rápido y enérgico.

Tumores mamarios verdaderos en el niño y adolescente

Destacan los benignos: el 90% de los tumores de la mama en la adolescente corresponde al *fibroadenoma*. Dado que pocas veces es doloroso, se presenta como el hallazgo fortuito de un nódulo, móvil y bien delimitado, único (Fig. 13.15.2) o múltiple y generalmente unilateral, si bien a veces aparece en las dos mamas. Está recubierto de piel normal, pero si es grande puede parecer tensa y más vascularizada. No existen datos de malignidad: pezón normal, ausencia de retracciones, lo mismo que de adenopatías axilares. Mediante ecografía es posible mostrar una zona hipocogénica y nítida, mientras la termografía, si se realiza, confirma hipertermia localizada por aumento de la vascularización. La citopunción o PAAF establece el diagnóstico. A pesar de su carácter benigno y de las raras complicaciones (dolor, infarto, crecimiento excesivo) se realiza prácticamente siempre cirugía conservadora con extirpación y estudio del nódulo. Son posibles las recidivas en la adolescente joven.

Otros tumores benignos. También cabe citar: hemangioma, linfangioma, lipoma, neurofibroma y quistes, incluida la enfermedad fibroquística en sus fases iniciales (mastodinia).

En el grupo de *displasias mamarias*, además de las formas quísticas, pueden verse en la edad pediátrica las formas fibrosas (placa fibrosa) y las adenósicas, con zonas más densas, numerosas, pero poco definidas. Son casos de obligada derivación al senólogo o ginecólogo. Se incluyen entre los tumores benignos, por algunos, el *fibroadenoma gigante* o *cistosarcoma filoides* (considerado maligno en la edad adulta por otros) y el raro papiloma intraductal. El diagnóstico de imagen con ecografía y la mamografía radiológica, para casos seleccionados, suelen ser de ayuda para orientar el diagnóstico, completados a veces por el dictamen de un citólogo experto, previa punción con aguja fina (PAAF).

Tumores malignos

A veces son metástasis y otras son primitivos, como el raro carcinoma o adenocarcinoma mamario. Su presentación en la edad pediátrica es ciertamente excepcional. El interés está ante todo en participar en la

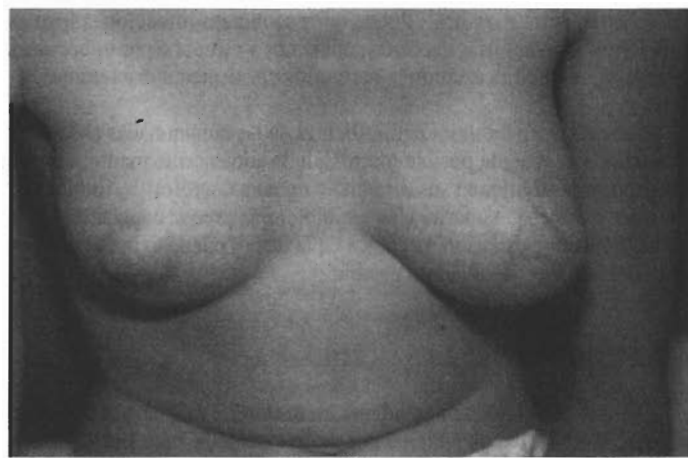


Figura 13.15.2. Fibroadenoma mamario en la pubertad.

lucha preventiva, tanto proponiendo la autoexploración, como en la vigilancia de los grupos de niñas con más *riesgo de carcinoma mamario*: menarquia adelantada (fenómeno acompañante de la aceleración secular del crecimiento), pubertad precoz, antecedentes familiares, tratamiento con estrógenos, abuso de radiodiagnóstico torácico. Un dato a confirmar es el posible aumento de incidencia del cáncer de mama en las mujeres que han recibido ácido fólico de forma prolongada, como en el caso de prevenir los defectos de cierre del tubo neuronal embrionario. Cuando, más adelante, el pediatra procura la lactancia materna, también está contribuyendo a la prevención del cáncer de pecho, lo mismo que al advertir del riesgo de embarazos demasiados tardíos.

GALACTORREA EN PEDIATRÍA

Forma parte del grupo de trastornos raros, por lo que un somero recuerdo será suficiente. Se trata, en sentido estricto, de la presencia de secreción láctea en el pezón. Así ocurre en una circunstancia fisiológica tan frecuente como la intumescencia mamaria neonatal, que se verá a continuación y, como menos frecuente, en el embarazo de la adolescente: a veces como primer síntoma.

Galactorrea patológica. Se considera así a la producida por fármacos, drogas y la acompañante de otros trastornos. En la edad pediátrica se puede ver durante tratamientos con sulpirida y otros fármacos (clorpromacina), en patología tiroidea (hipotiroidismo), a veces en la hipofisaria (hiperprolactinemia), acompañando a trastornos psicológicos (aislados o asociados a encefalopatías) y sin causa demostrable. También se describe, asociada a ginecomastia, en alguna drogadicción (marihuana, anfetaminas, heroína).

Se reserva el término *telorrea* cuando la secreción es purulenta (por infección mamaria) y se habla con más propiedad de *telorragia* si el líquido eliminado por el pezón es una hemorragia. Ésta, a su vez, puede poner en la pista de una enfermedad hemorrágica, una neoplasia, sobre todo en la edad adulta o sólo una infección.

MASTITIS EN PEDIATRÍA

Según la edad, la significación clínica es diferente:

Mastitis neonatal. Es una complicación, hoy afortunadamente rara, de la intumescencia mamaria del RN, a veces al ser sometida a manipulaciones indebidas, como la expresión enérgica a fin de comprobar si aparecen unas gotas de leche ("leche de brujas"). Dadas las características inmunológicas y las peculiaridades anatómicas, puede evolucionar con gran rapidez, formando un absceso mamario o, lo que es más temible: una celulitis de la pared torácica, a veces asociada a sepsis. Además del riesgo vital, puede lesionar la glándula mamaria afecta de forma difícilmente reparable.

Mastitis postneonatal. Puede corresponder a infecciones locales (piodermis), complicación de traumatismos y cirugía o por infecciones generales, sean virales, como la parotiditis epidémica, o bacterianas.

Mastitis de la adolescencia. Además de las mencionadas antes, hay que tener en cuenta la posible mastitis de la adolescente madre, cuando da el pecho a su hijo, en sus diferentes tipos: galactoforitis, linfangitis, mastitis y absceso mamario. Una antibioterapia precoz con vaciamiento de la glándula (extracción mecánica de la leche) puede evitar la cirugía, que será lo más conservadora posible.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

También de frecuencia mediana, pero igual o mayor que las infecciones, los defectos pueden ser por déficit o por exceso. Entre los primeros hay que citar la hipoplasia mamaria o hipomastia, la amastia, la hipotelia y la atelia. Entre los segundos, la politelia y la polimastia.

Hipomastia

Cabe distinguir: hipoplasia mamaria congénita, adquirida y asimétrica.

Hipomastia congénita. El insuficiente desarrollo de la glándula mamaria puede presentarse aislado (uni o bilateral), pero interesa más su posible asociación con otros defectos: síndrome de Turner (XO y variantes) y Noonan (pseudoTurner) donde, además, las mamas rudimentarias están más separadas de lo normal en un tórax ancho "en escudo". También puede ocurrir en el síndrome de Marfan y otras conectivopatías congénitas en general, advirtiendo la frecuente asociación de hipoplasia mamaria y cardiopatía (aneurisma aórtico, prolapso de la válvula mitral). Otros síndromes con hipomastia, a menudo asociada a hipotelia, son: el infantilismo sexual de origen hipofisario, las trisomías 8 y 18, y el síndrome de Cornelia de Lange (véase cap. 3.10). Una forma clínica peculiar de hipomastia es la mama tuberosa, realmente un tipo de displasia mamaria.

Hipomastia adquirida. Junto a la hipomastia congénita, existen casos de origen adquirido. Se trata de una atrofia mamaria, con mamas mínúsculas o de aspecto senil consecuencia de una grave malnutrición proteica, de la anorexia nerviosa (junto con amenorrea y adelgazamiento extremo), enfermedades crónicas como la artritis idiopática juvenil (asociada a posible retraso de la pubertad) o bien denota una hipersecreción androgénica, por ejemplo, en un síndrome adrenogenital tardío. En este caso, si se demuestra un aumento de la 17 hidroxiprogesterona, el difícil diagnóstico queda facilitado.

Hipomastia asimétrica. Puede ser transitoria (al comienzo de la pubertad), falsa por escoliosis (prestar atención a la asimetría de las costillas) o adquirida. Ya se conoce la lesión atrófica por infecciones. También se puede producir por traumatismo o como consecuencia de intervenciones quirúrgicas. Cabe mencionar que, a veces, una consulta por mama asimétrica no corresponde a una hipomastia, sino a una macromastia contralateral. El tamaño considerado normal para la mama es algo muy subjetivo y no sometido a una medición admitida universalmente.

Amastia

Es el grado máximo de este trastorno del desarrollo, no siempre diferenciable clínicamente de la hipomastia. Puede ser observada a veces de forma aislada, tal vez como una deformidad (compresión fetal) o disrupción fetal (brida amniótica). Siempre se buscarán otras malformaciones torácicas (*pectus excavatum*). El caso más típico de asociación es el *síndrome de Poland* (Fig. 13.15.3). Por un trastorno de un campo del desarrollo, tal vez por una anomalía circulatoria fetal a nivel de la subclavia, se producen: ausencia del músculo pectoral mayor y de otros músculos, deformidad de costillas, sindactilia en la mano homolateral y eventual aplasia del nervio radial. La mama sana puede padecer ginecomastia.



Figura 13.15.3. Síndrome de Poland.

Hipotelia

El insuficiente desarrollo de los pezones, a veces nulo (atelias), es una anomalía bastante frecuente. Como las anteriores, puede presentarse de forma aislada, permanente o transitoria (premature extremo), pero interesa más su asociación con diversos síndromes, algunos ya citados por asociarse a hipomastia (C. de Lange, Turner, Noonan); otros con hipotelia dominante. Destacan los síndromes de displasia ectodérmica, el síndrome EEC (displasia ectodérmica, ectrodactilia y fisura palatina), algunas cromosomopatías y el síndrome hidantoínico fetal. Varios de estos cuadros cursan con hipocrecimiento, pero en algún hipercrecimiento puede existir igualmente hipotelia, como el *síndrome de Weaver*, de aspecto marfanoide (véase cap. 13.10).

Polimastia

Hay mamas supernumerarias, como trastorno menos frecuente que los *pezones supernumerarios* o *politelia*. La mama supernumeraria suele estar debajo de la situada normalmente, y más rara vez en el vientre e incluso en la espalda. Su grado de desarrollo es variable: muchas veces incompleto, pero otras total, es decir, con pezón, aréola y glándula. Puede llamar la atención durante la intumescencia mamaria neonatal o bien en la edad de la telarquía. Por su aspecto, puede evocar una adenitis e incluso un tumor.

Politelia

La existencia de *pezones supernumerarios* no es excepcional: como dato aislado aparece en el 2% de los niños, en algunas estadísticas hasta el 5%, y a veces con carácter familiar, aunque no siempre son diagnosticados correctamente. Tienen el aspecto de una pequeña verruga, más típica si se acompaña de aréola mamaria. En caso contrario se suele tomar por un nevus verrucoso o una verruga vulgar, hasta que aumenta de tamaño y color en la edad puberal. Lo mismo que la polimastia, puede aparecer a todo lo largo de la línea que une la axila y la región inguinal (persistencia de la cresta mamaria embrionaria). También su localización más habitual es inmediatamente por debajo del pezón normal. El número es variable: en la experiencia de los autores uno o dos (en este caso simétricos), pero pueden ser múltiples. El interés nuevamente radica en la posible asociación con otra patología: nefrourológica, poliposis de colon (síndrome de Ruvalcaba), cardiopatía (fetopatía por valproato), aplasia cutis (síndrome de Adams-Oliver), displasia ectodérmica y anquilobléfaron (síndrome de Hay-Wells), entre otros.

INTUMESCENCIA MAMARIA NEONATAL

Se da por igual en niños y niñas, aunque en los primeros suele ser más intensa. De ahí que el término ginecomastia neonatal sea inadecuado. La justificación está en la "pubertad en miniatura" que presenta el RN normal entre el 1º y el 15º días de vida por el paso de hormonas maternas, concretamente los estrógenos, un índice de buena función materna, placentaria y fetal. Aparece en el 60-90% de RN normales (véase cap. 2.1). El resultado es un hallazgo clínico bien conocido, pero que todavía puede sorprender a los familiares: una tumefacción mamaria, de consistencia dura y con posible secreción láctea.

Síntomas asociados. Son la intumescencia de genitales, el hidrocele fisiológico, la secreción mucosa o mucohemorrágica vaginal y lesiones de acné en cara, aunque éste puede tener otro origen, como la intolerancia alimentaria.

Pronóstico. Es bueno. Indica que en el futuro la función mamaria será normal con buenos receptores para las hormonas. La favorable evolución sólo puede verse ensombrecida por la infección añadida, casi siempre provocada. Puede faltar en los prematuros o bien ser tardía y prolongada. Por el contrario, a veces se hace prolongada, ante todo sin otra explicación, pudiendo enlazar con una telarquia prematura. A veces la tumefacción mamaria persistente denota patología: por ejemplo, el leprechaunismo o síndrome lipodistrófico con aspecto de gnomo y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, con macroglosia, onfalocelo, hipoglucemia, visceromegalias y macrosomía.

Tratamiento. No necesita.

MASTODINIA

Síntoma frecuente en la adolescencia, sobre todo en el sexo femenino, es debida en la edad pediátrica a procesos generalmente benignos, aunque la consulta puede plantearse con cierta preocupación. Conocida la anatomía de la mama y los factores hormonales implicados en su desarrollo y fisiología, no es difícil la interpretación de esta modalidad de dolor en la edad de la adolescencia. Como ocurre en otros órganos, el fundamento patológico es la alteración del tejido conectivo, cuando sufre un proceso de edema y, más rara vez, por un trastorno de índole mecánica (peso, movimiento, compresión, fibrosis) o por una infección. Primer dato a establecer en la valoración semiológica de un dolor de mama es si ocurre de manera periódica (mastodinia cíclica), si es un trastorno agudo o bien continuo. Igualmente, se procurará establecer si afecta a la glándula mamaria ciertamente o puede proceder de tejidos y órganos próximos o ser un dolor irradiado.

Mastodinia cíclica

Como sucede en la mujer adulta, aparece en la adolescente típicamente 2-3 días antes de la regla, correspondiendo a una hiperestrogenemia relativa, demostrable por indicios clínicos, por la curva de temperatura o por la dosificación de los estrógenos plasmáticos. En unas ocasiones será de origen ovárico, otras hipotálamo-hipofisario, exógeno o por anomalías de los receptores, que aumentan la sensibilidad a la acción hormonal. Para su *tratamiento* se administrarán progesterona o progestágenos (10-20 días del mes). En el caso de mala respuesta, cabe ensayar una medicación antiproláctina (bromocriptina) durante 10-15 días antes de la menstruación. Otras alternativas son: espirolactonas para frenar un posible hiperaldosteronismo o sustancias venotónicas, para tratar de modificar la excesiva respuesta vascular. Cuando la adolescente requiere contracepción hormonal oral, ésta puede ser suficiente para mejorar la mastodinia. Nunca se olvidará el valioso y necesario soporte psicológico dado que en estas chicas pueden existir sentimientos de cancerofobia o bien conflictos afectivos, problemas familiares o frustraciones sexuales.

Mastodinia no cíclica

Hay que considerar en primer lugar la *enfermedad fibroquística*, denominada también mastosis y enfermedad distrófica de la mama. Aunque

la afección es propia de mujeres adultas jóvenes, cabe pensar en su inicio posible en la adolescente, en forma de dolor continuo, pero con exacerbaciones premenstruales. Por inspección son apreciables a veces algunos nódulos visibles y galactorrea, mientras la palpación, además de ser dolorosa, suele confirmar la existencia de uno o varios nódulos mamaros, o bien una masa densa más extensa. El *diagnóstico mamográfico* es suficiente, pero puede ser apoyado con PAAF o biopsia, hasta la anatomía patológica de una pieza de exéresis, mostrando esclerosis conjuntival junto con hiperplasia del epitelio galactofórico. El laboratorio puede aportar datos de hiperestrogenemia relativa con insuficiencia lútea, condicionando un edema del conectivo, que en este caso al hacerse crónico conduce a la esclerosis y distrofia de la glándula.

Los condicionantes patogénicos citados recuerdan que la *terapéutica* estará basada en los progestágenos (10-20 días de cada ciclo). También se pueden asociar los antiinflamatorios no esteroideos y, en ocasiones, el danazol como antigonodotropo. Estas medidas conservadoras deberían ser suficientes en la forma inicial de la enfermedad fibroquística, que es la propia de la edad pediátrica.

Otras formas de mastodinia

Cuando se asocia con *galactorrea*, hay que temer una evolución más tórpida, requiriendo un tratamiento médico mixto, asociando a los progestágenos, la bromocriptina y los AINE. Mastodinia de causa mecánica es la no rara en casos de traumas, movimiento excesivo, por ejemplo, en la práctica de atletismo y otros deportes o por el mayor peso de una mama grande (macromastia, cuyo grado máximo es la hipertrofia mamaria llamada virginal). En todos estos casos, además de la medicación tópica y antiinflamatoria, se recomendará un sujetador adecuado a la morfología de la mama y al estilo de vida de la adolescente. *Mastodinias por causas orgánicas diversas* están presididas por las infecciones y no son demasiado raras. Se hará el tratamiento adecuado a la etiología.

Falsa mastodinia: puede corresponder a un aumento de la sensibilidad dolorosa (alodinia) o por procesos torácicos subyacentes (respiratorios, circulatorios) o bien de la columna vertebral. En todos estos casos el estudio radiológico suele confirmar la naturaleza y orientar el tratamiento, sea mediante fármacos (antiinflamatorios, analgésicos) o por fisioterapia, siguiendo los métodos para el adulto, debidamente adaptados a la edad.

TELARQUIA PREMATURA

Es el desarrollo mamario en la *niña antes de los 8 años*, con un pico máximo en la edad de párvulo pequeño, es decir, 2-3 años y, por tanto, próxima a la edad del lactante.

Sintomatología. Se produce de forma aislada, es decir, sin pubarquia, axilarquia ni menarquia, lo que establece la diferencia con la pubertad precoz. Por el mismo motivo, la *maduración ósea* está dentro de lo normal para la edad. En cuanto a la *intensidad del desarrollo mamario*, se trata como máximo del grado 3 de Tanner, sin pigmentación de la areola. Como se expone a propósito de la pubertad precoz (véase cap. 13.13), junto al tipo habitual de telarquia aislada sin modificación de la maduración ósea ni del crecimiento y sin pubarquia, hay variantes o estados que llegan a la proximidad de una pubertad precoz.

Patogenia. Intervienen los estrógenos, bien por una producción episódica (quistes foliculares) o por su producción en las suprarrenales; también por una hipersensibilidad de los receptores locales, de ahí el antecedente de intumescencia neonatal marcada en algunos casos. Además de las aportaciones que muestran aumento de esteroides suprarrenales del tipo de la dehidroepiandrosterona-sulfato, en otras hay una disminución de la proteína transportadora de los estrógenos. Destaca, en suma, el aumento de los estrógenos.

Evolución. Es impredecible: unas veces es transitoria, otras es variable con alternativas y, en ocasiones, es duradera, enlazando con la telarquia propia de la pubertad, a partir de los 8 años de edad. El estudio de los genitales tanto externos como internos es normal, aparte del hallazgo

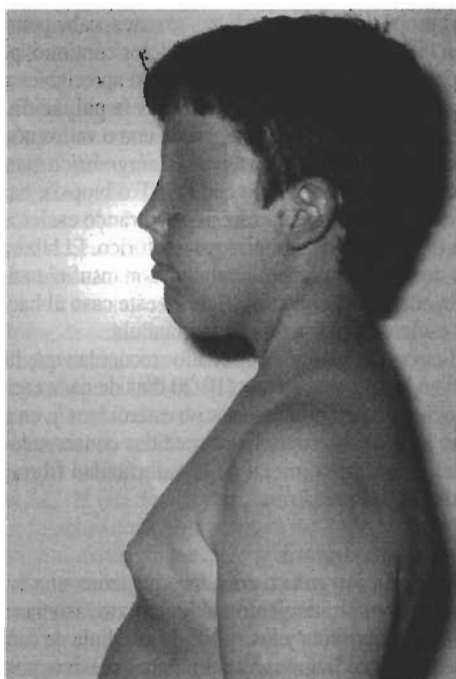


Figura 13.15.4. Ginecomastia fisiológica en la edad puberal.

de pequeños quistes foliculares en el ovario. Si se practica una prueba de GnRH el resultado será el propio de un estado prepuberal.

Diagnóstico diferencial. La cuestión primordial es la distinción con la pubertad precoz. Todos los tipos podrían citarse aquí, pero en especial las formas idiopáticas o con poca sintomatología acompañante.

Tratamiento. Con fundamento patogénico o etiológico, será preciso cuando corresponde a pubertad precoz. En cambio en la telarquia prematura, no es conveniente. A recordar que la pubertad precoz puede comenzar de forma disarmónica y que las dudas pueden ser grandes hasta completar el cuadro clínico o el estudio hormonal. Un ejemplo es el *síndrome de McCune-Albright*, con pigmentaciones y displasia fibrosa ósea, que al principio puede ser monosintomático.

GINECOMASTIA

De todos los trastornos citados es el que acumula mayor número de consultas. Se define como la presencia de tejido mamario palpable en el varón.

Ginecomastia fisiológica de la pubertad

La incidencia mínima es del 60%: casi todos los chicos la presentan en algún momento, pero sin ser motivo de preocupación, si bien suele ser intensa sólo en el 10%. La *edad media* es entre 12 y 14 años cuando ya está en marcha el desarrollo puberal, que es normal, en el grado III o IV y empezó unos 6 meses antes (volumen testicular > 8 mL, etc.). Su *tamaño* corresponde casi siempre al grado II de Tanner, es decir, botón mamario: ligera elevación del pezón y mama, con aumento de tamaño de la aréola, con un diámetro global de 2-3 cm. A veces llega al grado III: más elevación de la mama y aréola, pezón sin separación de sus contornos (Fig. 13.15.4).

Síntomas. La localización es unilateral o, más a menudo, bilateral. Además del aumento de tamaño, suele existir mayor sensibilidad al tacto, a veces dolorosa. Algunos chicos, por su persistencia e intensidad, aparte de la personalidad, pueden experimentar trastornos psíquicos, que deben ser indagados con delicadeza, como siempre en el adolescente.

Exámenes complementarios. Si se solicitan FSH, LDH, prolactina, testosterona, estrona y estradiol, estarán en la normalidad para la edad, teniendo en cuenta las variaciones, que justifican posiblemente su apari-

Cuadro 13.15.1. Ginecomastia fisiológica. Posibles alteraciones hormonales*

Estradiol aumentado
Aumento de la relación estradiol/testosterona
DHEA y DHEAS disminuidas
Reducción de la relación DHEA o DHEAS/testosterona
Aumento de la relación androstendiona/testosterona o dihidrotestosterona
Elevación de la aromataza periférica
Disminución de la sensibilidad periférica a los andrógenos
Aumento de SHBG
Incremento de la prolactina

*No homogéneas, ni consistentes; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; SHBG: globulina transportadora de esteroides sexuales.

Cuadro 13.15.2. Diagnóstico diferencial entre ginecomastia puberal fisiológica y patológica

Ginecomastia fisiológica	Ginecomastia patológica
Período puberal	Cualquier edad
Pubertad en estadio III-IV	Antes, durante o después de la pubertad
Presentación muy frecuente	Rara en edad pediátrica
Transitoria	Suele ser permanente
Pocas molestias locales	Molestias locales más frecuentes
Galactorrea ausente	Galactorrea, a veces
Genitales normales	A veces testes pequeños, criptorquidia o hipospadias
Estado general normal	Posibles síntomas de afección hepática, renal o desnutrición
Laboratorio, normal	En ocasiones, anomalías analíticas endocrinas o generales

ción: un desequilibrio entre estrógenos (aumentados) y testosterona. La relación testosterona/estradiol está disminuida. Otra justificación (Cuadro 13.15.1) puede ser la secreción exclusivamente nocturna de los andrógenos, que de día no pueden ejercer su normal acción antimamogénica, mientras son aromatizados en los tejidos periféricos (hígado, músculo, pániculo adiposo, piel).

Para justificar las diferencias de unos adolescentes a otros, además del carácter familiar (se describe en la familia de Tutankamón), se ha comprobado el aumento de receptores para los estrógenos y una mayor actividad de la enzima aromataza (se puede comprobar mediante cultivo de piel de la región púbica). También podría influir la acción de la hormona del crecimiento, de modo que la ginecomastia puberal sería un epifenómeno del pico de crecimiento puberal. A veces se observa ginecomastia en el tratamiento con GH. Un análisis de orina puede mostrar espermaturia, recordando la implantación de la pubertad.

Diagnóstico diferencial. Se debe hacer con la falsa ginecomastia por obesidad (lipomastia o adipomastia) y, por otro lado, con las ginecomastias patológicas citadas a continuación (Cuadro 13.15.2). Especial atención se pondrá en los casos de tumefacción mamaria unilateral, en los que es preciso descartar los tumores benignos como lipoma, angioma o fibroma.

Evolución. Persistencia media entre 12 y 18 meses, a veces 24, con desaparición espontánea. Cuando se asemeja a una mama femenina en el estadio IV o V de Tanner se trata de una ginecomastia patológica de difícil evolución espontánea a la normalidad (macrogincomastia).

Tratamiento. El mejor es tranquilizar al adolescente y a la familia, si lo precisan, y mantener una observación discreta. En casos de cierta preocupación se puede ofrecer la aplicación de un gel percutáneo al 2-3% de dihidrotestosterona, lo que parece aliviar la tumefacción y acortar la evolución. Parece que los antiinflamatorios locales pueden aliviar las molestias dolorosas. En casos extremos se puede recurrir a la medicación propia de la ginecomastia patológica, como inhibidores de la aromataza.

Cuadro 13.15.3. Principales causas de ginecomastia patológica

Hipogonadismos
Hipo e hipertiroidismo
Hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos suprarrenales
Neoplasia: mamaria, testicular, hipotálamo-hipofisaria
Neuromiopatías: distrofia miotónica, lesión medular, atrofia muscular, neuritis intercostal
Metabolopatías: malnutrición, realimentación, obesidad
Farmacológicas: véase aparte Cuadros 13.15.4 a 13.15.7
Otras: idiopática, familiar, inmunológica, estrés

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Sus causas son numerosas (Cuadro 13.15.3) y la significación clínica, muy variable. Por ello, para el médico es útil un enfoque patogénico, preguntándose: ¿hay un desequilibrio hormonal?, ¿cuál es su naturaleza? Su definición está basada en la superación de los límites de la ginecomastia fisiológica: gran tamaño, excesiva duración, mayor de dos años y trastornos asociados diversos. En cuanto al tamaño, ya se conoce el riesgo de la macroginecomastia, en el que se cumple el significado etimológico de "ginecomastia": "mamas de mujer".

Ginecomastia con aumento de estrógenos

Es el primer asunto que se suele aclarar. A su vez, es sabido que este incremento puede relacionarse con una serie de *enfermedades generales* y su tratamiento. A menudo estas condiciones perturban la función hepática. Algunas, como la insuficiencia renal, pueden asociar daño testicular. Malnutrición (en la fase de realimentación), en la insuficiencia hepática (a veces coincidiendo con la administración de diuréticos), en cardiopatías (influencia de la digoxina?), nefropatías (más en las sometidas a diálisis), leucemia y linfoma tipo Hodgkin (a descartar metástasis y acción de la quimioterapia), inmunopatías (SIDA, enfermedades autoinmunes), digestopatías (fibrosis quística, colitis ulcerosa, *síndrome de Peutz-Jeghers*) y, finalmente, enfermedades nerviosas como la deficiencia mental y la *ataxia de Friedreich*, donde el origen disencefálico es considerado.

Es un grupo donde es lógico apreciar un predominio de los síntomas generales propios de la enfermedad de base. Las únicas dudas pueden estar en el papel de la yatrogenia, aunque hay fármacos que producen ginecomastia por mecanismo desconocido.

Un segundo grupo de más interés son las *ginecomastias con aumento de estrógenos y endocrinopatía demostrada*. La lista, como para todas las ginecomastias, podría ser muy larga. Paradójicamente aparece en tumores testiculares productores de estrógenos: coriocarcinoma, tumor de células de Leydig, tumor de células de Sertoli. Igual ocurre en neoplasias suprarrenales (adenocarcinoma) y algunos casos raros de síndrome adrenogenital (*deficit de 17-hidroxilasa*). Más frecuente es la ginecomastia apreciada en algún tipo de tumor cerebral, cuando se acompañará de pubertad precoz o, si hay una lesión hipotalámica, por prolactinoma. Como afección rara se cita el *leprechaunismo* o síndrome de Donohue: ginecomastia, que destaca sobre un cuadro de lipodistrofia. Se trata de un síndrome lipoatrófico congénito con hiperfunción hipotalámica, hipofiso-gonadal y pancreática. La facies de gnomo muestra hipertricosis, exoftalmos, labios prominentes ("como siliconados") y pabellones auriculares grandes y desplazados. Más frecuente es la ginecomastia de las tiroidopatías, ante todo en el *hipotiroidismo*, donde hay una hiperproducción de prolactina paralela a la de TSH. También aparece en el 40% del *hipertiroidismo*, por aromatización de la androstendiona. El hipotiroidismo puede formar parte del síndrome POEMS: polineuropatía, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas. Se puede mencionar el *hermafroditismo verdadero* y prolactinoma, pero sobre todo una causa dominante en este grupo: la *yatrogénica y accidental* por la administración de estrógenos (o ingestión inadvertida en la carne), anabolizantes hormonales, gonadotropinas y antiandrógenos, tipo ciproterona.

La *ginecomastia familiar* persistente con herencia dominante ligada al X se debe a un aumento de la aromatización por incremento de la conversión periférica de los C-19-esteroides a estrógenos (aromatización).

Cuadro 13.15.4. Medicamentos psicotrópicos causantes de ginecomastia

Anfetaminas	Fenotiazinas	Metildopa
Antidepresivos tricíclicos	Haloperidol	Metoclopramida
Diazepam	Metadona	Sulpiride

Cuadro 13.15.5. Algunos fármacos hormonales que causan ginecomastia

Andrógenos y derivados	Corticoides	Insulina
Anovulatorios	Estrógenos y derivados	Progesterona
Antiandrógenos	Gonadotropina coriónica	Somatropina (GH)
Clomifeno		

El *síndrome de exceso de aromataza* se ha descrito como herencia AD, tanto en varón (ginecomastia) como en niña (macromastia y pubertad precoz).

Ginecomastia por déficit de testosterona

Es otro segundo grupo fisiopatológico de importancia diagnóstica y pronóstica. Puede aparecer en los síndromes de *anorquia*, sean adquiridos (torsión testicular, traumatismos, infecciones, radioterapia) o congénitos, a su vez aislados (como el síndrome del testículo evanescente o regresión testicular, donde la mitad de los pacientes presentan ginecomastia), o asociados a *síndromes polimalformativos*: blefarofimosis, Börjeson-Forssman-Lehman, Prader-Willi, Werner, De Santis, Noonan, Bardet-Biedl, neurofibromatosis, distrofia miotónica de Steinert. El cuadro hormonal muestra, junto al descenso de testosterona, el aumento de LH y FSH, sin respuesta en el test de la gonadotropina coriónica.

A los citados se pueden agregar el síndrome masculino XX, el síndrome de testes rudimentarios y la forma parcial (en la total, la feminización externa es completa) del clásico *síndrome de Morris* por resistencia periférica a los andrógenos (feminización testicular). Sobre todos ellos, domina el interés del *síndrome de Klinefelter*, aunque la ginecomastia (como en otros síndromes, por ejemplo, Steinert) es tardía, lo mismo que los rasgos eunucoides. Antes se puede apreciar el hipercrecimiento, la deficiencia mental y el hipogonadismo, confirmando el diagnóstico el cariotipo: fórmula XXY y otras, con un X extra. El síndrome de varón XX es un cuadro de Klinefelter, donde con las técnicas citogenéticas clásicas no se podía detectar el cromosoma Y (véase cap. 3.8).

No demasiado raro es el *síndrome adrenogenital no virilizante* con déficit de la beta-ol-deshidrogenasa. Está caracterizado por ambigüedad sexual, ausencia de virilización, temible pérdida salina y elevación de dihidroandrosterona, 17 cetosteroides y pregnantriol. Por supuesto, es un proceso que debería estar ya resuelto antes de la adolescencia. Igual cabe decir de la feminización por *trastornos en la síntesis de testosterona*. La ginecomastia es más frecuente en la deficiencia de 17-beta-hidroxiesteroide-oxidoreductasa o deshidrogenasa.

En la práctica emerge de nuevo la *yatrogenia* como principal etiología (Cuadros 13.15.4 a 13.15.7): además de la ciproterona ya citada y de los diuréticos, como la espironolactona y amioradona, hay una lista prolongada de fármacos causantes de ginecomastia por este mecanismo, presididos por el ketoconazol (inhibe la síntesis de testosterona, lo mismo que los quimioterápicos antineoplásicos), y la cimetidina y medicamentos próximos. Si en el adulto puede considerarse un efecto secundario irrelevante, en la edad del desarrollo puede estar interfiriendo la fisiología del crecimiento y de la maduración psicosexual.

Resumen diagnóstico. Se debe obtener siempre una buena anamnesis, una exploración clínica completa (con especial atención al tórax) y un examen auxológico básico. Así se orientarán la mayoría de los cuadros de ginecomastia. Añadir los estudios hormonales en casos seleccionados: estrógenos, andrógenos, gonadotropinas y, más aún, la exploración suprarrenal y de otras glándulas endocrinas, siempre dirigidos por la clínica. El diagnóstico de imagen puede ser de gran ayuda, desde la ecografía testicular y la mamografía, hasta la TC y RM cerebral. Una *ginecomastia antes de los 10 años de edad es, por definición, patológica*.

Cuadro 13.15.6. Quimioterápicos antineoplásicos que pueden producir ginecomastia

Alquilantes	Busulfán	Metotrexato
Ciclofosfamida	Cisplatino	Nitrosureas
Bleomicina	Clorambucilo	Vincristina

Cuadro 13.15.7. Otros fármacos relacionados con ginecomastia

Amiodarona	Enalapril	Ketoconazol	Penicilamina
Captopril	Espironolactona	Metronidazol	Ranitidina
Cimetidina	Etionamida	Nifedipino	Teofilina
Digital	Isoniazida	Omeprazol	Verapamilo

En ella hay que extremar los cuidados diagnósticos, apurando todos los recursos para descartar un tumor testicular suprarrenal o hipofisario. Asimismo, si la ginecomastia se acompaña de trastornos genitales se pondrán en marcha los esquemas diagnósticos de la ambigüedad genital o bien de la pubertad precoz. Finalmente, una asimetría persistente, una consistencia anómala (dura, fibrosa) y la prolongación, no ya de más de 2 años, sino de mucho más, es evidencia de ginecomastia patológica.

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA DE LA GINECOMASTIA

Aclarada ya la conducta en la ginecomastia fisiológica, el tratamiento de la patológica puede tener la orientación siguiente:

Terapéutica patogénica. El recurso más utilizado son los *andrógenos*, tanto mediante gel de dihidrotestosterona o por una inyección *depot* mensual de heptanato de DHT, aunque su eficacia no siempre es evidente. Más recomendables son los antiestrógenos: tamoxifeno a dosis de 10 mg al día durante 4-6 meses. El clomifeno (100 mg/día), no es bien tolerado en todos los niños. Más eficaz que el tamoxifeno, la testolactona, inhibe la aromatización (150 mg/cada 8 horas). Como recursos menos utilizados cabe apuntar: si hay *gonadotropinas elevadas*, encuentra su indicación el danazol, 200 mg/día, por VO. Para la *hiperprolactinemia* el fármaco de más experiencia es la bromocriptina: 2,5-5 mg/día.

Tratamiento etiológico. Siempre que sea posible será realizado eliminando la causa responsable; por ejemplo, la ciproterona dada en una pubertad precoz como tratamiento previo con triptorelina mensual, o cualquier otro fármaco, recordando que unos actúan aumentando los estrógenos y otros con disminución de la testosterona, pero a menudo tienen un *mecanismo no confirmado*: isoniazida, diazepam, glucocorticoides, metronidazol, fenotiacinas, haloperidol, teofilina.

Cirugía. Es la última solución, donde a veces se realiza una terapia etiológica, por ejemplo, eliminando un tumor suprarrenal o gonadal funcionante o, lo que es más frecuente, se propone una ablación mamaria (mastectomía transalveolar) con finalidad estética. Las *indicaciones* son: ginecomastia mayor de 4-6 cm (referidas a la medida de la glándula), que



Figura 13.15.5. Ginecomastia rebelde resuelta por intervención quirúrgica.

duran más de 24 meses (generalmente más de 4 años, en la propia experiencia), de histología fibrosa, que no responde al tratamiento médico y está produciendo alteraciones psicológicas (Fig. 13.15.5). Esto significa que el *trípode terapéutico* contará siempre con medidas de soporte psicológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cruz Hernández M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 847-9.
- Cruz Hernández M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 423.
- Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E. Ginecomastia puberal. En: Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AR. Medicina de la Adolescencia. Madrid: Ergon, 2004. p. 269.
- González Merlo J. Ginecología. 7ª ed. Barcelona: Masson, 1997. p. 613.
- Labarta JI, Mayayo E, Ferrández A. Ginecomastia. En: Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 821.
- Lazaba C, Saenger P. Puberal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 553-60.
- Rodríguez Hierro F, Cruz Hernández M. Ginecomastia y otra patología mamaria. En: Argente J et al. Tratado de Endocrinología pediátrica. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 913.
- Sadove AM, Van Aalst JA. Congenital and acquired pediatric breast anomalies. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 1039-50.
- Sánchez-Mercado OE et al. Prevalencia de politelia en escolares. *Rev Mex Pediatr* 1998; 65: 165-6.
- Tenorio V, De Diego M, Sánchez Garre C et al. Tumor ovárico de la granulosa, causa infrecuente de telarquía prematura. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 558-61.

13.16 Patología ovárica

L. Ibáñez-Toda, A. Ferrer, M.V. Marcos

El ovario es un órgano bifuncional, con capacidad endocrina y germinal. Además, sintetiza factores de crecimiento que contribuyen al desarrollo y maduración folicular. Estas funciones se inician en la vida prenatal y se completan al final de la adolescencia con la instauración de los ciclos ovulatorios. Las células germinales contenidas en los folículos producen óvulos, mientras que en las células glandulares que los recubren se produce la esteroidogénesis gonadal, regulada por las gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH, por factores locales de crecimiento, por citocinas y por los mismos esteroides gonadales. En las células de la granulosa tiene lugar la producción de estrógenos, y en la capa externa de las células de la teca se producen los andrógenos. En este capítulo se describen dos entidades frecuentes que determinan patología ovárica, y que pueden tener su origen en el período prepuberal e incluso prenatal: el *hiperandrogenismo ovárico* o síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) y las *secuelas sobre la función ovárica en supervivientes del cáncer infantil*.

Para la restante patología ovárica, véase el capítulo 21.8 de Ginecología pediátrica.

HIPERANDROGENISMO EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA

La síntesis de andrógenos en la mujer tiene lugar en las glándulas suprarrenales, en el ovario y, a nivel periférico, en los denominados tejidos diana para la acción androgénica (piel, músculo y tejido adiposo). El exceso de producción androgénica (o hiperandrogenismo) en la infancia y en la adolescencia puede afectar a estos tejidos diana, condicionando la aparición de hirsutismo, acné, trastornos menstruales y virilización, cuya intensidad y momento de aparición dependerán del origen del exceso de andrógenos.

Biosíntesis androgénica. La vía de síntesis de los andrógenos es común para el ovario y la suprarrenal en respuesta a sus respectivas hormonas tróficas hipofisarias, LH y ACTH. Se inicia mediante una enzima limitante que rompe la cadena lateral del colesterol dando lugar a la pregnenolona (Fig. 13.16.1). La pregnenolona sigue dos vías de conversión, una es la vía de los esteroides Δ^5 , en la cual, por acción del citocromo P450c17, que posee actividad 17 α -hidroxilasa y 17-20 liasa, pasa a 17-hidroxipregnenolona (17-OHPreg) y dehidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente, y la otra es la vía de los esteroides Δ^4 , donde la progesterona pasa por las mismas actividades enzimáticas a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y androstendiona. Los pasos de los esteroides Δ^5 a Δ^4 son asumidos por la enzima 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSD). Las células de la teca ovárica bajo el estímulo de la LH segregan androstendiona y testosterona; la androstendiona es aromatizada por las células de la granulosa estimuladas por la FSH para dar lugar a los estrógenos. La síntesis de los andrógenos ováricos varía durante el ciclo menstrual, siendo mínima en la primera fase del ciclo, denominada fase folicular (del 1º al 8º días del ciclo menstrual).

La zona reticular de la corteza suprarrenal sintetiza predominantemente DHEA, y sulfato de DHEA (DHEAS), esta última es de producción exclusivamente suprarrenal. La síntesis de andrógenos suprarrenales es mínima durante la infancia, para experimentar, alrededor de los 6-8 años, un incremento gradual. Este proceso, denominado *adrenarquia fisiológica*, no tiene en general traducción clínica, y se caracteriza por un aumento de las concentraciones plasmáticas de DHEA y de DHEAS.

Transporte de los andrógenos. Los esteroides sexuales son transportados en plasma por una proteína específica, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), similar a las proteínas transportadoras de tiroxina o

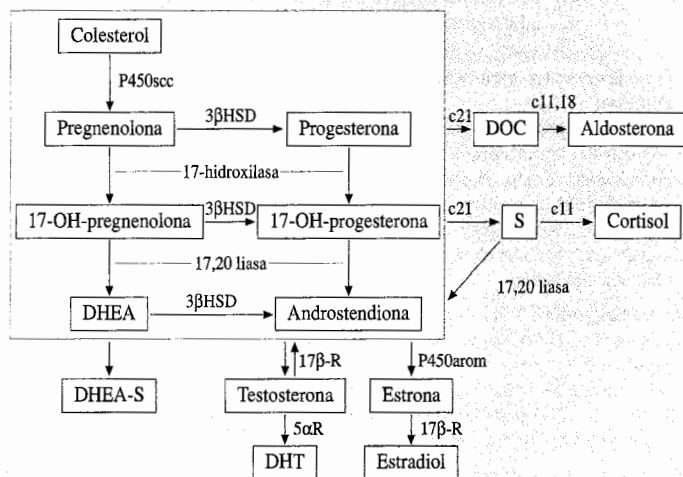


Figura 13.16.1. Vía sintética común de los andrógenos en la suprarrenal y en el ovario.

corticoesteroides. La SHBG transporta principalmente testosterona y estradiol. Una fracción menos importante es transportada inespecíficamente por la albúmina y aproximadamente un 1% de la testosterona circula en plasma en forma libre. Dicha fracción libre es considerada como la biológicamente activa, ya que es la que difunde por las células diana para unirse al receptor androgénico. Durante la pubertad, la SHBG disminuye ligeramente en las niñas y muy marcadamente en los niños. Los andrógenos, la insulina, la hormona del crecimiento (GH) y los glucocorticoides disminuyen la síntesis de SHBG, mientras que los estrógenos y la hormona tiroidea la aumentan. El aumento de la fracción libre de testosterona por disminución de la SHBG es causa de algunas formas de *hirsutismo en la mujer*.

Regulación de la actividad androgénica. La actividad hormonal de los andrógenos está regulada en los tejidos diana, especialmente en la piel, por dos proteínas: el receptor androgénico y la enzima 5 α -reductasa (5 α -R). A nivel periférico, la actividad 5 α -R transforma la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), el más activo de los andrógenos, ya que es el que tiene mayor afinidad por el receptor (Fig. 13.16.1). Mientras que la actividad 5 α -R presente en los genitales externos no parece ser andrógeno-dependiente. No ocurre lo mismo con la enzima localizada en la piel pubiana, cuya actividad está mediada por el receptor androgénico. En algunas pacientes con hirsutismo idiopático, la actividad cutánea de la 5 α -R está aumentada con niveles de andrógenos en suero normales. La actividad 5 α -R no se limita exclusivamente a la testosterona, sino que la DHT producida puede también ser secundaria a la acción de la enzima sobre la androstendiona. Parece existir una cierta correlación entre la actividad 5 α -R y la concentración de un metabolito de la testosterona y DHT, el 3 α -androstenediol. Un lugar específico de unión de los andrógenos es el folículo piloso, donde una excesiva estimulación androgénica dará lugar a un excesivo crecimiento del pelo y a la presencia de hirsutismo. En el *hirsutismo idiopático* puede existir un aumento de la sensibilidad de la piel para convertir la androstendiona y la testosterona a DHT.

Metabolismo de los andrógenos a nivel cutáneo. El crecimiento del pelo en la cara, cuello, tronco y extremidades es generalmente andrógeno-dependiente así como el desarrollo de vello pubiano y axilar. Los andrógenos no son las únicas hormonas que estimulan la secreción de las glándulas sebáceas, sino que la GH parece tener alguna participación en la producción del *acné durante la adolescencia*. Los andrógenos dan lugar en determinadas áreas a la aparición de la "unidad pilosebácea prepuberal" (UP), unidad inicial de las zonas andrógeno-dependientes, donde se produce la transformación del vello en pelo terminal o en folículo sebáceo. La mayor densidad de pelo en las zonas andrógeno-sensibles en el hombre con respecto a la mujer es debido a una mayor proporción de UP que evolucionan a pelo terminal y no simplemente a vello. El crecimiento del pelo en zonas andrógeno-dependientes en las mujeres hirsutas no

Cuadro 13.16.1. Etiología del hiperandrogenismo en la infancia y en la adolescencia

Hiperandrogenismo suprarrenal

- Funcional:
 - Asociado a pubarquia precoz (período prepuberal)
 - Asociado a hiperandrogenismo ovárico (adolescencia)
- Formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita:
 - Déficit de 21-hidroxilasa
 - Déficit de 3 β -hidroxisteroide-deshidrogenasa
 - Déficit de 11 β -hidroxilasa
- Síndrome de Cushing

Hiperandrogenismo ovárico (adolescencia)

- Primario (disregulación ovárica)
- Secundario:
 - Enfermedades suprarrenales virilizantes
 - Bloqueos de la esteroidogénesis ovárica
 - Síndromes de insulino resistencia

Hiperproducción periférica de andrógenos

- Obesidad (producción glandular de andrógenos normal o aumentada)
- Idiopático (producción glandular de andrógenos normal)

Hiperandrogenismo tumoral

Administración de fármacos

- No androgénicos: fenitofina, minoxidil, diazóxido, ciclosporina, psoralenos, penicilamina, corticoides, metirapona, fenotiacinas, acetazolamida y hexaclorobenceno
- Con potencia androgénica propia: esteroides anabólicos, danazol, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)

Hiperprolactinemia

parece estar directamente relacionado con los andrógenos circulantes, sino con la sensibilidad de las células diana a los andrógenos y, específicamente, con la actividad 5 α -R. La piel humana, no sólo tiene la capacidad de convertir la testosterona en DHT, sino que también puede transformar andrógenos débiles como DHEA y androstendiona en testosterona y DHT.

La glucoconjugación es también un mecanismo metabólico presente en la piel. El 3 α -androstenediol y su derivado glucoconjugado son considerados por algunos autores buenos marcadores de la actividad androgénica en la piel, ya que su producción es exclusivamente extrahepática. Sin embargo, no existe correlación entre los niveles de andrógenos y sus precursores circulantes y el grado de hirsutismo, lo que hace pensar que la *sensibilidad periférica y el grado de actividad metabólica* serían los responsables en muchas ocasiones de la sintomatología clínica.

Fisiopatología del hiperandrogenismo

Los siguientes mecanismos pueden intervenir en la *génesis del hiperandrogenismo*: 1) aumento de la secreción de andrógenos, glandular o extraglandular; 2) aumento de la producción extraglandular de andrógenos por aumento de la conversión periférica de los precursores esteroideos; 3) aumento de la disponibilidad de los andrógenos con actividad biológica; 4) aumento de la sensibilidad de los tejidos diana a los andrógenos o aumento de la actividad enzimática en la piel.

La etiología del hiperandrogenismo varía según la edad. En el *período prepuberal*, en ausencia de función ovárica, la hiperproducción androgénica es en la mayoría de los casos de origen suprarrenal, mientras que, en el *período peripuberal y postpuberal*, el ovario es en general el responsable del exceso de producción de andrógenos.

Cuando el hiperandrogenismo se asocia a las manifestaciones clásicas de exceso de producción de hormonas glucocorticoides (síndrome de Cushing), o la clínica de hiperandrogenismo es de rápida evolución, como en el caso de tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos, el diagnóstico es fácil (Cuadro 13.16.1). En la mayoría de los casos, los síntomas derivados del exceso de andrógenos se instaura lenta y progresivamente, siendo difícil distinguir clínicamente el origen ovárico o suprarrenal.

A continuación se detallan las causas más frecuentes de hiperandrogenismo en el período prepuberal y en el período peripuberal y postpuberal.

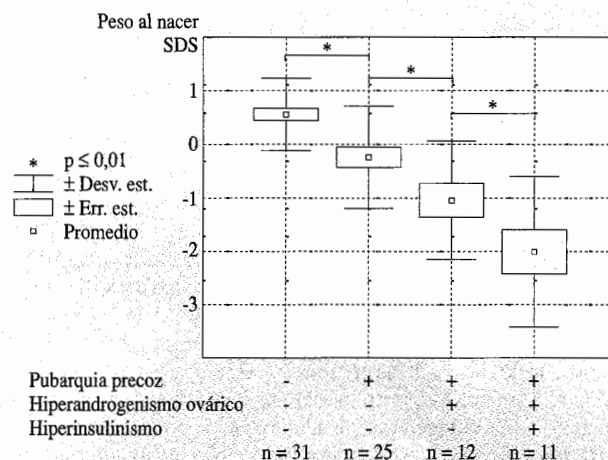


Figura 13.16.2. Relación entre peso al nacer (expresado en SD score) y la ausencia (-, -, -) o presencia de pubarquia precoz sin hiperandrogenismo ovárico ni hiperinsulinismo (+, -, -), pubarquia precoz con hiperandrogenismo ovárico y sin hiperinsulinismo (+, +, -), y pubarquia precoz con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo (+, +, +).

Hiperandrogenismo en el período prepuberal

Pubarquia precoz. En la niña, es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en el período prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en ausencia de desarrollo mamario. Las características clínicas y el diagnóstico diferencial se exponen con detalle en el capítulo 13.13, Pubertad precoz.

La pubarquia precoz aislada, no debida a una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita, se asocia a una aceleración transitoria de la talla y de la maduración ósea sin afectar ni la progresión de la pubertad ni a la talla final. Sin embargo, una de cada dos adolescentes con historia de pubarquia precoz aislada desarrolla hiperandrogenismo ovárico, que suele ser detectable después de un intervalo libre de tres o más años post-menarquia. El período previo a la aparición de los signos clínicos de hiperandrogenismo está caracterizado por disfunción ovulatoria, aunque los ciclos menstruales siguen siendo regulares. El hiperandrogenismo ovárico se acompaña en la mayoría de los casos de hiperinsulinismo, de una disminución de los niveles de la proteína transportadora *insulin-like growth factor-1* (IGFBP-1), y de SHBG, íntimamente relacionadas con el hiperinsulinismo, y de un perfil lipídico aterogénico (concentraciones bajas de colesterol-HDL, y elevadas de triglicéridos y de colesterol-LDL). Las alteraciones de los metabolismos glucídico y lipídico son ya detectables al diagnóstico de la pubarquia precoz, por lo tanto, antes del inicio de la pubertad.

Las pacientes con antecedentes de un peso al nacer bajo para la edad gestacional son las que presentan mayor riesgo de desarrollar hiperinsulinismo, disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo ovárico e hiperandrogenismo suprarrenal en la adolescencia, sugiriendo que esta asociación podría tener un origen prenatal (Fig. 13.16.2). Esta secuencia es más frecuente cuando se produce una recuperación rápida de talla y, especialmente, de peso, en los primeros años de la vida postnatal. El riesgo de desarrollar hiperinsulinismo también se ha relacionado con la existencia de determinados polimorfismos en el locus adyacente al gen de la insulina denominado *variable number of tandem repeats* (VNTR), que juega un papel en la regulación de la secreción de insulina.

La *base genética de la pubarquia precoz* y la estrecha relación entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo es también patente en estudios realizados en familiares de primer grado de estas pacientes, que presentan una prevalencia aumentada de diabetes mellitus tipo 2 y de intolerancia a la glucosa, acompañados de un perfil lipídico alterado y de diabetes gestacional en las madres. Se ha relacionado la mayor prevalencia de pubarquia precoz y el desarrollo de hiperandrogenismo en la adolescencia en determinadas poblaciones con la existencia de polimorfismos en el receptor de andrógenos, que le confieren una mayor actividad, y con polimorfismos en el gen que codifica la enzima aromatasa, responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos.

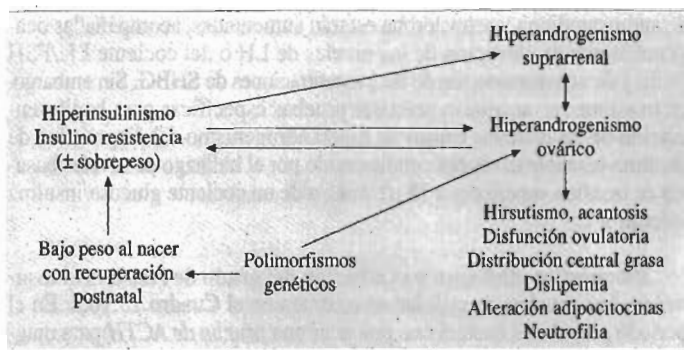


Figura 13.16.3. Mecanismos fisiopatológicos en los hiperandrogenismos ovárico y suprarrenal.

Otras etiologías del hiperandrogenismo en la infancia. Los defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal, que se presentan en el capítulo 14.13, pueden asociarse en el período peripuberal o postpuberal a hiperandrogenismo de origen ovárico, aunque la prevalencia de esta asociación no está bien definida. Otras entidades (tumores ováricos o suprarrenales secretores de andrógenos, síndrome de Cushing) son excepcionales, y suelen presentar una clínica característica.

Hiperandrogenismo en la adolescencia

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), conocido también como *síndrome de Stein-Leventhal* en sus formas completas, es la causa más frecuente de exceso de producción androgénica en adolescentes y mujeres jóvenes, afectando aproximadamente a un 3% de la población femenina en edad fértil. El SOPQ actualmente se considera una forma de hiperandrogenismo ovárico funcional. Es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica; algunas pacientes presentan las manifestaciones clínicas típicas en ausencia de *obesidad*, de alteraciones de las gonadotropinas o de imágenes ecográficas de *poliquistosis ovárica*. Para el diagnóstico, se consideran necesarios dos de los tres criterios siguientes: 1) existencia de oligo-ovulación o anovulación crónica; 2) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; 3) ovarios poliquísticos en la ecografía.

Desde el punto de vista práctico, se considera que el SOPQ y el *hiperandrogenismo ovárico de manifestación peripuberal o postpuberal* son la misma entidad. El hiperandrogenismo ovárico se acompaña con frecuencia y, aun en ausencia de obesidad, de aumento de las concentraciones de insulina (hiperinsulinismo) y de resistencia a la acción insulínica. Estas alteraciones suelen asociarse a un perfil lipídico aterogénico (con aumento de las concentraciones de colesterol-LDL y triglicéridos y disminución de las concentraciones de colesterol-HDL), a alteraciones de marcadores de inflamación crónica —específicamente a niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) y de proteína C-reactiva, y a concentraciones bajas de adiponectina—, y a un aumento de los depósitos de grasa en el abdomen. El hiperinsulinismo, la dislipidemia, las alteraciones de los marcadores y la distribución centrípeta de la grasa corporal, son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, se ha sugerido que el hiperandrogenismo ovárico es un estado *pro-inflamatorio*, *pre-diabetes tipo 2* y *pre-enfermedad cardiovascular* y, por tanto, podría considerarse parte del denominado síndrome metabólico o síndrome X. Las pacientes con hiperandrogenismo ovárico tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; este riesgo está en relación directa con el grado de hiperinsulinismo e insulino resistencia y es aún más elevado si existe obesidad. Existen además datos epidemiológicos que apuntan hacia una prevalencia elevada de carcinoma endometrial, secundario al hiperestrogenismo crónico.

La naturaleza exacta de la *relación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo* es controvertida. El hiperinsulinismo juega un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del hiperandrogenismo, independientemente de la existencia de obesidad. La insulina y los factores de crecimiento semejantes a la insulina, como el IGF-I aumentan, tanto *in vitro* como *in vivo*, la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales. La insulina también modula la actividad de IGF-1 y de su proteína trans-



Figura 13.16.4. Aspecto típico de una paciente con hiperandrogenismo ovárico.

portadora, IGFBP-1, e inhibe la síntesis hepática de la proteína transportadora de las hormonas sexuales, la SHBG, determinando un aumento de las concentraciones plasmáticas de testosterona libre y, por tanto, biológicamente activa. La frecuente coexistencia de hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal, y la incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico en adolescentes con antecedentes de bajo peso al nacer e historia de pubarquia precoz, apoyan el papel etiológico de la insulina en este trastorno (Fig. 13.16.3).

Diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo en la adolescencia

Debe sospecharse hiperandrogenismo en adolescentes con *hirsutismo*, *acné*, *obesidad* o *irregularidades menstruales* (Fig. 13.16.4). Los signos de virilización de rápida instauración, como clitoromegalia, atrofia mamaria o rasgos cushingoides, deben hacer descartar la existencia de tumores productores de andrógenos.

Evaluación clínica. El cálculo del índice de masa corporal permitirá descartar o constatar la existencia de obesidad, que puede jugar un papel importante en la génesis del hiperandrogenismo. La valoración del grado de hirsutismo se realiza mediante la *puntuación definida por Ferriman y Gallwey*, que puntúa de 0 a 4 nueve áreas corporales que poseen unidades pilosebáceas sensibles a los andrógenos (Fig. 13.16.5). Una puntuación superior a 8 se considera patológica. Los trastornos menstruales, como oligomenorrea (ciclos menstruales de más de 45 días de duración), o amenorrea (ausencia de ciclos menstruales durante más de 3 meses consecutivos), acompañan frecuentemente al hiperandrogenismo ovárico. No son infrecuentes las hemorragias uterinas disfuncionales (ciclos prolongados, con intervalos inferiores a los 15 días). Es importante constatar la edad de la menarquia, ya que las irregularidades menstruales, sin significado patológico, suelen ser frecuentes en los dos años siguientes a la aparición de la primera regla.

Ecografía. El incremento del volumen ovárico, un reforzamiento del estroma ovárico y la existencia de quistes en la periferia del ovario, son criterios sugestivos de poliquistosis ovárica. Es importante *diferenciar el ovario poliquístico del ovario multifolicular*, muy frecuente en adolescentes y sin ningún significado patológico. La ecografía debe realizarse en la fase folicular del ciclo menstrual. La ecografía transvaginal es más sensible que la pélvica, pero su realización no siempre es posible en adolescentes. La ausencia de signos ecográficos de poliquistosis ovárica no

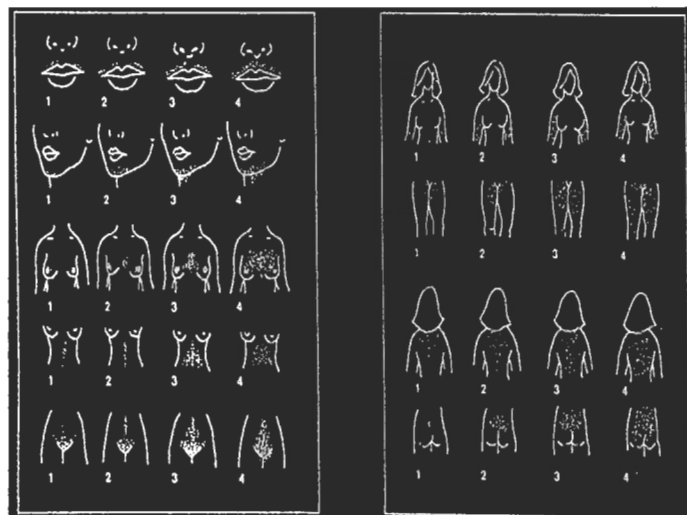


Figura 13.16.5. Escala de Ferriman y Gallway para la valoración del grado de hirsutismo.

descarta el hiperandrogenismo ovárico. Además, un porcentaje valorable de la población femenina asintomática presenta imágenes ecográficas compatibles con ovarios poliquísticos.

Evaluación hormonal basal. En el período peripuberal y postpuberal es importante realizar las determinaciones en la fase folicular del ciclo menstrual (3-8^o días del ciclo) o después de al menos dos meses de amenorrea. Es recomendable medir los niveles de gonadotropinas, andrógenos (testosterona total, androstendiona, DHEAS), 17-OHP, SHBG, índice de andrógenos libre [testosterona total (nmol/L)/SHBG (nmol/L x 100) equivalente a la testosterona libre], cortisol, prolactina, glucemia e insulinemia. El hallazgo de cifras normales de prolactina y cortisol, permiten descartar la hiperprolactinemia y el síndrome de Cushing. Si la clínica sugiere un hiperandrogenismo y los niveles de cortisol no se suprimen tras la administración de dexametasona, el diagnóstico probable es un síndrome de Cushing (véase cap. 14.14.).

Si los niveles de andrógenos, SHBG y gonadotropinas son normales, se excluye una causa suprarrenal u ovárica del exceso de andrógenos. En un porcentaje de estas pacientes, la determinación de las cifras de 3α -androstenediol permitirá demostrar el origen periférico del hiperandrogenismo. En el resto, la causa de las manifestaciones hiperandrogénicas no se podrá catalogar, y se habla de hirsutismo idiopático. Cuando la testosterona total es superior a 200 ng/dL hay que descartar un tumor virilizante. Del mismo modo, si la DHEAS es superior a 600 µg/dL conviene descartar un tumor suprarrenal. El hallazgo de niveles normales de testosterona total no descarta el origen ovárico del exceso de andrógenos. Por ese motivo, es importante el cálculo del índice de andrógenos libre y de la SHBG, ya que niveles bajos de esta proteína transportadora determinan un aumento de la testosterona libre y, por tanto, biológicamente activa. En el hiperandrogenismo de origen suprarrenal se encuentran en general niveles basales moderadamente elevados de DHEAS, mientras que, si el exceso de andrógenos es de origen ovárico, las cifras basales

de androstendiona y testosterona estarán aumentadas, acompañadas ocasionalmente de elevación de los niveles de LH o del cociente LH/FSH (> 2), y de una disminución de las concentraciones de SHBG. Sin embargo, en ocasiones es necesario practicar pruebas específicas para la diferenciación de las distintas causas de hiperandrogenismo. El diagnóstico de insulino-resistencia vendrá condicionado por el hallazgo de niveles basales de insulina superiores a 18 µU/mL, o de un cociente glucosa/insulina inferior a 7.

Diagnóstico etiológico y evaluación del grado de resistencia insulínica. Las pruebas de utilidad se resumen en el Cuadro 13.16.2. En el período prepuberal bastará con practicar una prueba de ACTH para diagnosticar las dos entidades más frecuentes causantes de hiperandrogenismo en esta época de la vida: la *pubarquia precoz aislada* y las *formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita* (véase cap. 14.13). En la adolescente, un test de ACTH para descartar una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita está indicado cuando las cifras basales de 17-OHP son iguales o superiores a 200 ng/dL en fase folicular o después de dos meses de amenorrea.

En algunos casos, es necesaria una prueba de estimulación con agonistas de GnRH (acetato de leuporelina, 500 µg, una dosis subcutánea), con determinación basal y a las 24 horas de la 17-OHP, que permite constatar o descartar el origen ovárico del exceso de andrógenos. Este test permite, no sólo evaluar la respuesta gonadal, sino que también contempla la medición de las gonadotropinas hipofisarias que, en los casos de hiperandrogenismo ovárico, se encuentran significativamente elevadas a las 3 horas de administrar el agonista. Si se produce concomitantemente una hiperrespuesta al test de ACTH y al test de estimulación con agonistas de GnRH, el hiperandrogenismo será de causa mixta. La causa del hiperandrogenismo suprarrenal vendrá determinada por los resultados del test de ACTH, que pueden ser compatibles con una hiperplasia suprarrenal congénita o sólo traducir una respuesta exagerada de la suprarrenal sin defecto enzimático (lo que se denomina hiperandrogenismo suprarrenal funcional).

En las pacientes obesas o con antecedentes de pubarquia precoz y bajo peso al nacer está indicada la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG, 1,75 g/kg de glucosa, máximo, 75 g), aun cuando las cifras basales de insulinemia o el cociente glucosa/insulina estén dentro del rango normal. Un pico de insulina > 150 µU/mL durante el TTOG es indicativo de resistencia insulínica. Con mucha menos frecuencia, el TTOG revelará una intolerancia a la glucosa (glucosa ≥ 140 y < 200 mg/dL a los 120 minutos) o una diabetes tipo 2 con glucosa ≥ 200 mg/dL a los 120 minutos (véase cap. 12.20).

Tratamiento del hiperandrogenismo

La elección de la terapéutica farmacológica del hiperandrogenismo dependerá de la causa del exceso de andrógenos (Cuadro 13.16.3). En el hiperandrogenismo de origen suprarrenal, la terapéutica de elección son los glucocorticoides. Las dosis y fármacos a utilizar en el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita se discuten en el capítulo 14.13. En la *pubarquia precoz* no está indicado realizar ningún tipo de tratamiento. En adolescentes hiperandrogénicas con respuesta normal a la estimulación con agonistas e hiperrespuesta de los 17-cetosteroides en la prueba de ACTH (*hiperandrogenismo suprarrenal funcional*), aun cuando no pueda demos-

Cuadro 13.16.2. Pruebas utilizadas en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo

Nombre	Determinaciones	Parámetros	Valoración
ACTH (Synactén) (0,25 mg EV 1 dosis)	Basal y 60 min	17-OHP, cortisol	17-OHP > 1.000 ng/dL* 17-OHP > 368 ng/dL**
Acetato de leuporelina (Procrin, 500 µg SC 1 dosis)	Basal, 3 h y 24 h	LH, FSH, 17-OHP, estradiol	Hiperrespuesta***: 17-OHP > 160 ng/dL
Test de tolerancia oral a la glucosa (1,75 g/kg, máx 75 g)	Basal, 30, 60, 120 min	Glucosa, insulina	Hiperinsulinismo: pico de insulina > 150 mU/L
Supresión con dexametasona (0,5 mg c/8 h 5 días)	Basal y 8-10 h post-dex	Cortisol, DHEAS androstendiona, testosterona	Supresión adecuada si cortisol < 1 µg/dL

*Sospecha de forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. El diagnóstico definitivo requiere confirmación molecular.

**Valores superiores al promedio + 2 DS de los valores en controles; sugestivo de hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

***Valores superiores al promedio + 2 DS de los valores en controles; sugestivo de hiperandrogenismo ovárico funcional.

Cuadro 13.16.3. Fármacos utilizados en el tratamiento del hiperandrogenismo en la adolescencia

Fármaco	Dosis	Modo de acción	Indicaciones
Dexametasona* (Decadran®, 0,5 mg)	0,25 mg/día	Supresión andrógenos suprarrenales	Hiperandrogenismo suprarrenal por hiperplasia suprarrenal congénita
Metformina (Dianben®, 850 mg)	850 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina, induce ovulación	Hiperandrogenismo ovárico funcional
Metformina asociada a flutamida (Flutamida®, 250 mg)	850 mg/día 62,5 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina, antiandrógeno	Hiperandrogenismo ovárico funcional
Estroprogestágenos orales (Yasmin®)**	1 comp/día 21 días	Supresión de las gonadotropinas	Hiperandrogenismo ovárico funcional con riesgo de embarazo
Estroprogestágenos transdérmicos semanales (Evra®)***	1 parche/sem 3 semanas	Supresión de las gonadotropinas	Hiperandrogenismo ovárico funcional con riesgo de embarazo
Finasterida (Proscar®, 5 mg)	5 mg/día	Inhibidor de la 5α-R	Hirsutismo idiopático

*Sólo en pacientes con talla definitiva. **Asociación de etinil-estradiol (30 µg) y drospirenona (3 mg). ***Asociación de etinil-estradiol (600 µg) y norelgestromin (6 mg).

trarse un defecto enzimático de la esteroidogénesis suprarrenal, puede estar indicada una terapéutica con glucocorticoides si la supresión con dexametasona consigue frenar los niveles de andrógenos. Una *dosis nocturna de dexametasona* (0,25 mg) consigue, en general, la normalización de los ciclos menstruales, aunque no suele ser muy efectiva sobre el hirsutismo.

El tratamiento de elección del *hiperandrogenismo ovárico* han sido los anticonceptivos orales, con diferentes asociaciones de estroprogestágenos, reconsiderados después de demostrar la utilidad de los sensibilizantes de la insulina en la normalización, no sólo del exceso de andrógenos, sino también de otras alteraciones que acompañan al hiperandrogenismo ovárico. La metformina (Dianben®) es el más usado en adolescentes; reduce los niveles de insulina, la actividad del citocromo P450c17 ovárico y suprarrenal y los niveles de andrógenos circulantes; mejora la dislipemia, y restablece la ciclicidad menstrual y la función ovulatoria. Se utiliza en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ya que inhibe la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. *In vitro*, la metformina estimula la actividad tirosinasa de la subunidad b del receptor de insulina y tiene un efecto inhibitorio directo sobre la esteroidogénesis ovárica. El efecto secundario más común son alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal), pero son en general transitorias y pueden obviarse si el tratamiento se instaura de manera gradual.

En adolescentes y mujeres jóvenes, la *asociación de metformina* (850 mg/día) al *antiandrógeno puro*, como *flutamida* (62,5 mg/día, Flutamida®) es mucho más eficaz que la monoterapia con metformina o con flutamida en la reducción del hiperinsulinismo, el hiperandrogenismo, en la corrección de la dislipidemia, y en la normalización de la función ovulatoria y de la composición corporal, reduciendo la masa grasa total y abdominal, y aumentando de manera proporcional la masa magra, sin cambios significativos en el peso corporal. La mejoría del hiperinsulinismo podría mediar estas modificaciones y, por tanto, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2. La flutamida es un bloqueante del receptor de andrógenos, que carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antagonotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante a dosis 10 veces superior a las recomendadas.

El máximo efecto sobre el hirsutismo se consigue 9-12 meses después de iniciar la terapéutica, debido al ciclo biológico del crecimiento del pelo, por lo que es importante iniciar concomitantemente *medidas cosméticas*. La aplicación tópica de una crema conteniendo eflornitina al 11,5% (Vaniqa®) reduce el crecimiento del pelo facial. La eflornitina actúa mediante una inhibición específica e irreversible de la enzima ornitindecarboxilasa, enzima que cataliza la síntesis de poliaminas (espermina, espermidina), las cuales son pequeñas moléculas catiónicas que intervienen en la migración, proliferación y diferenciación del pelo. Su absorción cutánea es inferior a un 1% y se elimina, sin cambios en su molécula, por vía renal. Tiene muy buena tolerancia, no es comedogénico, no produce fotosensibilización, ni dermatitis de contacto, ni reacciones fototóxicas.

En pacientes con riesgo de embarazo, los antiandrógenos están contraindicados, por lo que son necesarios *estroprogestágenos orales*. Uti-

lizados en monoterapia, aunque son eficaces sobre la sintomatología clínica del SOPQ, determinan un empeoramiento de los parámetros metabólicos. La combinación de metformina y flutamida con un estroprogestágeno conteniendo drospirenona, un análogo de la espironolactona con actividad antiminerlocorticoide y antiandrogénica (Yasmin®), mantiene los efectos beneficiosos de la terapia combinada sobre los parámetros endocrino-metabólicos y disminuye la adiposidad central, aumentando la masa magra. La misma efectividad ha sido probada utilizando una asociación estroprogestágena por vía transdérmica (Evra®, parches semanales de etinil-estradiol y norelgestromin).

Estudios recientes demuestran la efectividad de la metformina en monoterapia en la prevención del desarrollo de SOPQ clínico en adolescentes y niñas prepúberales con historia de pubarquia precoz. La administración de dosis bajas (425 mg/día en prepúberales y 850 mg/día en adolescentes) mejora el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal, los marcadores de riesgo cardiovascular, y evita el desarrollo de hiperandrogenismo clínico.

La *espironolactona* interfiere en la unión de la DHT con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, minimizando el efecto androgénico en el crecimiento del pelo. Sin embargo, debe asociarse a estroprogestágenos, ya que determina irregularidades menstruales.

En el *hirsutismo idiopático* pueden administrarse antiandrógenos, a dosis parecidas a las utilizadas en el hiperandrogenismo ovárico. Aunque los inhibidores de la 5α-reductasa (finasterida, 5 mg/día) se han utilizado con éxito en adultas, no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes. En las pacientes obesas, la disminución de peso puede volver a sensibilizar, en ocasiones, la hiperandrogenemia y los trastornos menstruales.

La *duración del tratamiento* con antiandrógenos en el hiperandrogenismo ovárico es controvertida. Es recomendable un período mínimo de 2 años de terapéutica combinada con sensibilizantes de la insulina (metformina) y antiandrógenos, asociando estroprogestágenos si existe riesgo de embarazo. El período de remisión obtenido al suspender el tratamiento es muy variable.

En conclusión, *hiperandrogenismo ovárico funcional*, o *síndrome del ovario poliquístico*, es la causa más frecuente de exceso de producción androgénica en la adolescente. Las adolescentes con antecedentes de pubarquia precoz y bajo peso al nacer constituyen un grupo de riesgo para el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico. El tratamiento del hiperandrogenismo ovárico debe ir dirigido a solucionar los problemas cosméticos y las alteraciones menstruales derivadas del exceso de andrógenos pero, fundamentalmente, debe tener como objetivo la normalización de los parámetros endocrino-metabólicos y de riesgo cardiovascular. Las asociaciones entre hiperandrogenismo ovárico y otras patologías se resumen en la Figura 13.16.6. Existen datos convincentes para considerar la *metformina* como fármaco de primera elección en el tratamiento del hiperandrogenismo ovárico. La asociación de un antiandrógeno a dosis bajas tiene efectos aditivos en la normalización del hirsutismo, las alteraciones endocrino-metabólicas, la composición corporal y la anovulación crónica. Sus efectos beneficiosos se alcanzan mediante la normalización de la función ovárica, y no por inhibición de la misma. En mujeres

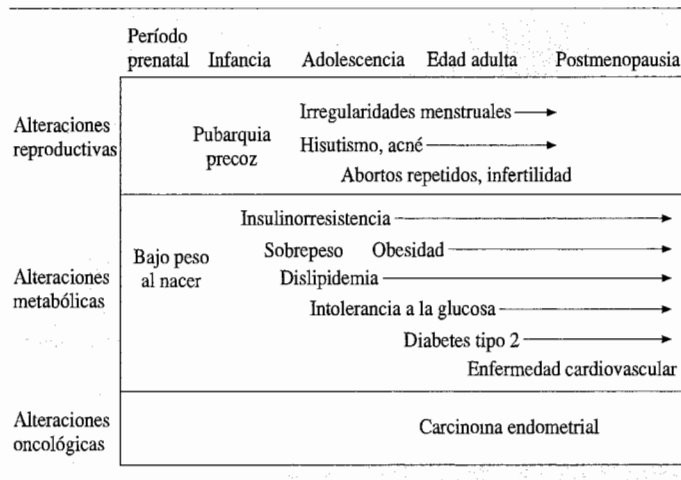


Figura 13.16.6. Consecuencias del hiperandrogenismo ovárico.

con riesgo de embarazo, la adición de un anticonceptivo oral conteniendo drospirenona como progestágeno, o de una asociación estroprogestágena transdérmica, mantiene la eficacia de la terapéutica combinada con metformina y flutamida sobre la composición corporal, los parámetros endocrino-metabólicos, y los marcadores de riesgo cardiovascular.

ALTERACIONES GONADALES TRAS RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Los últimos avances en el tratamiento del cáncer, unido a su elevada frecuencia en la infancia, han llevado a un aumento de los índices de supervivencia y, como consecuencia a un aumento de lesiones gonadales a medio y largo plazos (véase cap. 19.1). Los efectos de la radioterapia y quimioterapia actúan sobre la función gonadal, y pueden alterar tanto la esteroidogénesis como la función reproductora. El impacto de la quimioterapia en la función gonadal depende de la naturaleza y la dosis de los agentes citotóxicos utilizados. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, inhiben la síntesis de ADN y dañan las células de división rápida. El grado de lesión que produce la quimioterapia en el ovario depende de la dosis, de la edad y estadio puberal. El *ovario prepuberal* es relativamente resistente a la quimioterapia, pero el inicio y progresión del desarrollo puberal no excluye que el ovario haya sido dañado pues se han comunicado lesiones foliculares en niñas tratadas sólo con quimioterapia, siendo los valores plasmáticos de FSH el marcador de esta insuficiencia parcial. Sin embargo, la insuficiencia ovárica es constante tras tratamiento con ciclofosfamida a dosis elevadas. El *ovario puberal* es moderadamente resistente, si bien se han descrito alteraciones leves y transitorias tras la administración de dosis altas de ciclofosfamida, clorambucilo y busulfán.

Respecto a la *radioterapia*, como las secuelas a largo plazo de la irradiación son dosis-dependientes, los niños se tratan con la menor dosis eficaz. Sin embargo, la dosis de radioterapia, su fraccionamiento, la duración del tratamiento y el campo de irradiación, dependerán del tipo de cáncer, la extensión de la enfermedad, la edad del paciente y su tolerancia al tratamiento. En general, los efectos derivados de la radioterapia no aparecen de forma inmediata tras su administración, sino que se presentan después de un período de latencia de años. La radioterapia puede lesionar el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en todos su niveles. A altas dosis puede provocar una *pubertad precoz* con aceleración de la edad ósea, y un estirón puberal pequeño si se asocia a un déficit de GH. A dosis menores, puede desencadenar una *pubertad adelantada* con iguales consecuencias en cuanto a la talla. Pero las dosis altas pueden también desencadenar un déficit de gonadotropinas años más tarde; a veces puede ocurrir después de una pubertad precoz ya iniciada y clínicamente se observa no progresión del desarrollo puberal, amenorreas primaria o secundaria con respuesta plana de la LH y de FSH a la estimulación con GnRH. Generalmente se asocian otros *deficit de hormonas adenohipofisarias e hiperprolactinemia* moderada. En algunas adolescentes se

observan alteraciones menstruales; en estas pacientes el déficit de gonadotropinas podría ser parcial.

Si el campo de irradiación incluye el abdomen, la columna o las gónadas, se producirá una *disfunción gonadal primaria*. La irradiación en los ovarios puede afectar al número de ovocitos y dar como resultado una menopausia precoz. La elevación de gonadotropinas es constante en todas las adolescentes con leucemia que han recibido irradiaciones craneo-espinal y abdominal, está presente sólo en el 50% de las que han recibido sólo craneo-espinal, y se observa en todas las que han recibido radiación total y quimioterapia como preparación al trasplante de médula ósea. La irradiación del ovario tiene peores consecuencias cuanto mayor es la edad de la niña durante el tratamiento.

Un *fallo ovárico* puede observarse tras la irradiación gonadal y tiene como consecuencia la ausencia de desarrollo puberal; a veces la ausencia de signos puberales puede ser consecuencia de déficit combinados gonadales e hipofisarios. En efecto, en la niña, la irradiación de 18-24 Gy provoca un ligero avance puberal; sin embargo, éste puede estar retrasado si se ha asociado radiación espinal o subdiafragmática que haya podido lesionar los ovarios. Dosis directas inferiores a 7 Gy no producen daño ovárico. Sin embargo, la insuficiencia ovárica se observa siempre tras 20 Gy tanto en la niña como en la adolescente. Dosis de 4 Gy administradas antes de la pubertad pueden reducir a la mitad el número de ovocitos. La irradiación de la columna en los meduloblastomas con dosis de 25-35 Gy puede incluir los ovarios y producir insuficiencia ovárica. El *diagnóstico de insuficiencia ovárica* es fácil cuando es completa. A veces existen niveles de estradiol que demuestran una cierta actividad ovárica. En estos casos son los valores plasmáticos de LH y FSH elevados los marcadores de la insuficiencia ovárica parcial.

Alteraciones en la función reproductora

Existen grandes variaciones en cuanto a la afectación de la función reproductora a largo término dependientes del protocolo terapéutico, de la edad y del estadio puberal en el momento de recibir el tratamiento anticanceroso. Algunas situaciones son irreversibles, como la irradiación gonadal a dosis elevadas o la producida por quimioterapia a altas dosis, especialmente los alquilantes. Pocos datos se conocen de pacientes adultas tratadas antes de la pubertad; se han comunicado ciclos normales después de irradiación total fraccionada y quimioterapia intensiva en una pequeña serie de pacientes. En estos casos, los valores circulantes de gonadotropinas se normalizaron reflejando una posible recuperación de la función gonadal. Esta recuperación de la función gonadal sucede hasta en un tercio de los casos tratados por quimioterapia o irradiación corporal total entre los 3 y 10 años que siguen al tratamiento. El desarrollo del embarazo en estas pacientes esta condicionado por alteraciones locales como disminución de la vascularización uterina, que favorece el retraso intrauterino del feto; la fibrosis uterina dificulta la implantación embrionaria. No hay aumento de malformaciones. Respecto a las alteraciones de la función gonadal, destaca la esterilidad o disminución de la fertilidad, que puede ser secundaria a la acción de cirugía, quimioterapia y radioterapia abdominal, gonadal o del eje hipotálamo-hipofisario. El fallo gonadal provoca un desarrollo sexual incompleto y un crecimiento deficiente en la pubertad, y esterilidad en la edad adulta. Dosis elevadas de radioterapia sobre ambos ovarios provocan un fallo ovárico irreversible.

Valoración de las funciones gonadal y reproductora

Las alteraciones ováricas son menos frecuentes en niñas si se comparan con las testiculares en los varones, tal vez por el hecho de que el diagnóstico es más complejo y resultan infravaloradas. El daño gonadal se manifiesta clínicamente como retraso puberal, sin progresión de una pubertad iniciada o con síntomas de insuficiencia estrogénica como amenorrea, hipoplasia endometrial, atrofia vaginal, sequedad vaginal y sofocos. El estudio hormonal demuestra niveles altos de FSH y/o LH y disminución de estrógenos. El riesgo de menopausia precoz es mayor cuanto mayor es la edad de la niña en el momento de recibir la quimioterapia y, de una forma especial, si la recibe en la edad puberal. Cuando la radioterapia afecta al útero, lesionando su musculatura y sistema vascular, puede provocar un mayor porcentaje de prematuridad. Las muertes perinatales y el retraso del crecimiento intrauterino también son más frecuentes. Sin embargo, el índice de defectos congénitos es igual que en la

población general. La quimioterapia es capaz de ocasionar fallo de la función ovárica. Los ovarios prepuberales parecen ser más resistentes a la acción de los agentes alquilantes que los postpuberales. En ocasiones, puede ser necesario un tratamiento hormonal sustitutivo para mantener el progreso puberal e inducir los caracteres sexuales secundarios, también necesario para aliviar los síntomas secundarios al déficit de estrógenos y reducir el riesgo de osteoporosis y enfermedad cardíaca isquémica.

Se está investigando sobre el papel de la inhibina como marcador de la función gonadal en los pacientes supervivientes de un cáncer. Es una glicoproteína producida por las células de la granulosa del ovario. En su forma biológicamente activa, es un dímero consistente en una subunidad alfa unida a una subunidad beta A (inhibina A) o beta B (inhibina B). La inhibina A está presente sólo en la mujer; es la forma de inhibina característica de la fase lútea y es indetectable de los 6 meses a los 8 años, mientras que la inhibina B es la forma de inhibina característica de la fase folicular del ciclo y es detectable a todas las edades. En las niñas, la inhibina B es un marcador periférico del desarrollo folicular ovárico, ya que refleja la función de las células de la granulosa de los pequeños folículos antrales. El aumento global en el número de estos folículos durante la mitad de la pubertad contribuiría al aumento de las concentraciones de este producto en niñas puberales. La cantidad circulante de inhibina B es un reflejo de la función de las células de la granulosa del ovario. Por tanto, junto a los valores de FSH, LH y estradiol, puede resultar útil para analizar la función gonadal en los pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer. Hasta ahora el aumento en los niveles de FSH se consideraba el marcador más importante de disfunción gonadal en estas niñas pero son un signo indirecto. Recientes investigaciones han demostrado el papel de la inhibina B en la regulación de la producción hipofisaria de FSH y su utilidad como marcador de la función gonadal en ambos sexos.

Características de los pacientes afectados de fallo gonadal

En el sexo femenino el *fallo gonadal completo* se define por la ausencia de inicio o progresión del desarrollo puberal, junto a estradiol plasmático bajo y aumento de las concentraciones de gonadotropinas. El *fallo gonadal parcial* se define por la presencia de un desarrollo puberal espontáneo con estradiol plasmático normal, pero aumento de gonadotropinas. En todas las *niñas supervivientes de un cáncer* deben analizarse periódicamente los niveles basales de LH, FSH, estrógenos, progesterona e inhibina B, con el fin de detectar precozmente la presencia de fallo gonadal. Es también útil la realización del test de agonistas de GnRH (acetato de leuporelina, 500 µg una dosis) para detectar precozmente la presencia de alteraciones, tanto gonadales como hipofisarias. Igualmente, es conveniente realizar ecografía ginecológica encaminada a valorar el desarrollo folicular. En la niña, el inicio de la pubertad se caracteriza por una correlación positiva entre todas las hormonas del eje, reflejando el hecho de que todas aumentan a medida que la pubertad progresa. En las etapas tempranas de la pubertad, la inhibina B se correlaciona positivamente con la FSH y, sobre todo, con la LH, apoyando que el aumento de LH es un evento precoz y significativo de inicio de la pubertad. A medida que la pubertad avanza, se hace más fuerte la correlación de la inhibina B con la FSH. Se ha encontrado un aumento significativo de las hormonas gonadales ya entre los estadios I y II de Tanner (prepuberal e inicio de la pubertad), que continúa entre los estadios II y III, indicando que ya hay, en estados precoces de la maduración gonadal, un cierto grado de actividad folicular en respuesta a las gonadotropinas. Los niveles de inhibina B aumentan a lo largo de los estadios II y III al estar producida principalmente por los pequeños folículos antrales, en respuesta a la estimulación de las gonadotropinas. Casi todas las niñas en estadio III tienen niveles medibles de inhibina B, representando este estadio un período de alta actividad folicular antes del desarrollo del ciclo menstrual. Niveles bajos o indetectables hablarían a favor de daño en el ovario.

En la etapa *prepuberal y durante la maduración gonadal*, parece difícil detectar alteraciones en la función de las gónadas, ya que están en un reposo funcional relativo y no tienen una actividad completa hasta que finaliza la pubertad, por lo que el daño gonadal puede no ser evidente en pacientes prepuberales, y hacerse claro después de la pubertad. Por ello se buscan parámetros que puedan informar de una posible lesión permanente. La mayoría de estudios están desarrollados en mujeres adultas.

Hay que destacar que se encuentran mujeres supervivientes de un cáncer infantil con ciclos menstruales regulares y una función ovárica aparentemente normal, pero que presentan cambios endocrinos y ecográficos sugestivos de daño de su potencial ovárico. Se dice que la *edad biológica ovárica* en mujeres supervivientes de cáncer es unos 10 años más avanzada que su edad cronológica. El descenso en la concentración de inhibina B es el primer marcador endocrino de disminución en el número de folículos antrales, a veces junto a un aumento en la concentración de estradiol. Estas características endocrinas se observan en mujeres de edad reproductiva avanzada. La FSH basal no sería un buen marcador de fallo ovárico, porque sólo aumenta con una pérdida importante de la función ovárica. Según la propia casuística, en las niñas la inhibina B disminuye a valores indetectables durante el tratamiento, sin aumento de FSH ni LH, siendo variable su recuperación post-tratamiento. En 2/5 niñas seguidas a largo plazo se mantiene la concentración indetectable de inhibina B con un aumento en la concentración de FSH. El riesgo de fallo ovárico se asocia significativamente con el diagnóstico de tumor del SNC, el uso de quimioterapia, radioterapia y trasplante de médula ósea. No hay asociación con la edad al inicio del tratamiento antineoplásico. En suma, en niñas prepuberales con cáncer la quimioterapia se asocia a una supresión de inhibina B, normalmente transitoria, que puede indicar una detención en el desarrollo folicular. La supresión mantenida de esta hormona después del tratamiento puede ser indicativa de daño ovárico permanente. En la propia experiencia, el tratamiento previo al trasplante de médula ósea constituye un riesgo importante para el desarrollo puberal. En la niña existe riesgo de insuficiencia ovárica y ausencia de pubertad. Si el protocolo terapéutico comprende agentes alquilantes tipo busulfán o una irradiación corporal total, el 50% de las niñas tienen una pubertad normal. Sin embargo, otros estudios han llegado a conclusiones menos optimistas: siete años después de un trasplante de médula ósea solo el 25% tienen valores de estradiol, LH y FSH normales.

Prevención del daño gonadal

Se están estudiando mecanismos para preservar las gónadas antes de iniciar el tratamiento, para después conseguir un embarazo si éste es el deseo de la paciente. Se ha sugerido que la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con agonistas de GnRH durante el tratamiento quimioterápico reduciría el índice de ovogénesis y mantendría el epitelio germinal en reposo, haciéndolo menos sensible a los efectos de la quimioterapia. Sin embargo, el trasplante del ovario a una región anatómica no incluida en el campo de irradiación puede prevenir este daño; hoy se realiza por laparoscopia y es relativamente sencillo. También se puede preservar tejido ovárico para realizar posteriormente un *autotrasplante*, habiéndose comunicado casos de restauración de la función hormonal y embarazo tanto por fertilización *in vitro* como de forma espontánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I et al. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 138-47.
- Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3515-20.
- Crofton PM, Thomson AB, Evans AE, et al. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 296-301.
- de Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-67.
- Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luomo MJ et al. Controversies in endocrinology. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1927-32.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
- Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 346-51.
- Ibáñez L, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and anti-atherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 39-43.
- Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N et al. Premature adrenarche -normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-96.

- Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A et al. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1833-6.
- Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Editores Médicos, 2000. p. 1043-61.
- Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo: hirsutismo y ovario poliquístico. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 880-96.
- Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1592-7.
- Ibáñez L, Valls C, Marcos MV et al. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4331-7.
- Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307-14.
- Lisset CA, Saleem S, Rahim A et al. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 663-8.
- Pérez Rodríguez MJ, Alonso Blanco M et al. Evaluación de la función gonadal en pacientes postpuberales sometidos a trasplante de médula ósea durante la infancia. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 324-9.
- Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT et al. Alteraciones de la función gonadal en varones postpuberales supervivientes de leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Hodgkin. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 318-23.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.

14.1 Hipopituitarismo

L. Castro-Feijóo, M. Pombo

El hipopituitarismo se define como la deficiencia de una o múltiples hormonas hipofisarias, pudiendo variar su gravedad y edad de presentación. Asimismo, las anormalidades hormonales podrían evolucionar con el tiempo, siendo necesarias evaluaciones frecuentes. En el niño, generalmente los estados de hipopituitarismo se presentan con un déficit de hormona de crecimiento, asociado o no al de otras hormonas hipofisarias; los casos de otras deficiencias hormonales aisladas son infrecuentes.

Durante la última década, ha cambiado profundamente el conocimiento del hipopituitarismo, especialmente en relación a su etiología, patogenia y abordaje clínico. En este capítulo se hace una actualización de este tema, dando una especial relevancia al déficit de hormona de crecimiento.

DESARROLLO HIPOFISARIO: ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y GENÉTICA

La hipófisis o glándula pituitaria podría considerarse como el centro regulador del crecimiento, la pubertad y reproducción, el metabolismo y la respuesta al estrés. Esta glándula, situada en una depresión ósea, denominada fosa hipofisaria, situada en la silla turca del hueso esfenoides, se caracteriza por ser pequeña y de forma ovoide y está conectada al hipotálamo por el pedículo o tallo hipofisario. La hipófisis está formada por dos porciones distinguibles desde los puntos de vista anatómico y funcional, la adenohipófisis y la neurohipófisis. La adenohipófisis, que constituye aproximadamente el 80% de toda la hipófisis, se divide en lóbulo anterior o *pars distalis*, lóbulo intermedio o *pars intermedia* y la *pars tuberalis*. La neurohipófisis está formada por el lóbulo posterior o *pars nervosa* y el infundíbulo el cual, a su vez, está constituido por el tallo infundibular y la eminencia media.

El desarrollo de la glándula hipofisaria comienza a partir de dos esbozos; uno, la bolsa de Rathke dará origen a la adenohipófisis y aparece en el embrión de 24 días como un engrosamiento del revestimiento ectodérmico del techo de la cavidad oral. El otro dará origen a la neurohipófisis y procede de un engrosamiento del suelo del tercer ventrículo del ectodermo neural. La adenohipófisis o hipófisis anterior se desarrolla en cuatro estadios que conducen a la formación de un órgano secretor que contiene 5 tipos celulares diferentes que, a su vez, secretan 6 tipos de hormonas. Las células corticotropas secretan la hormona corticotropina o adrenocorticotropa (ACTH); las tiotropas, la hormona estimulante del tiroides (TSH), las somatotropas, la hormona de crecimiento (GH), las lactotropas a la prolactina (PRL) y las gonadotropas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH). El lóbulo intermedio tiene una estructura y función muy poco desarrolladas, con escasa significación endocrina; no obstante, en este lóbulo las células melanotropas secretan la hormona estimuladora de melanocitos (MSH). La neurohipófisis no contiene células endocrinas. Esta porción secreta oxitocina y vasopresina, las cuáles son sintetizadas por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. De hecho, la propia función de la hipófisis es regulada por el hipotálamo, el cual secreta factores tróficos que modulan la proliferación celular y la secreción y síntesis hormonal (véase cap. 23.27).

La Figura 14.1.1 esquematiza cómo en la formación de la hipófisis están implicados múltiples factores que controlan diversos procesos durante el desarrollo, la organogénesis, el control de la proliferación celular y, finalmente, la diferenciación de los diferentes linajes celulares y sus hormonas. En algunos casos, estos factores de transcripción participan en diferentes procesos a diferentes tiempos. Mutaciones en algunos de ellos, han sido identificadas en pacientes con hipopituitarismo, de tal manera que mutaciones en factores de transcripción necesarias para la formación de la bolsa de Rathke, la proliferación celular o la diferenciación de múltiples linajes celulares, están asociados con el déficit múltiple de hormonas hipofisarias, y mutaciones en aquellos que son necesarios para la diferenciación de un linaje celular están relacionados con un déficit aislado (Cuadro 14.1.1):

HESX1. Es miembro de una clase *paired-like* de genes homeobox y está localizado en 3p21.1-2.2 y es un represor transcripcional. Mutaciones en este gen han sido descritas en la displasia septo-óptica o síndrome de Morsier (véase cap. 23.2).

PITX1/PITX2. Se expresan durante el desarrollo de la hipófisis. PITX1 hasta ahora no se ha relacionado con ninguna patología. Mutaciones en PITX2 causan síndrome de Rieger (véase cap. 3.10).

LHX3 y LHX4. La expresión de LHX3 es esencial para la formación de células gonadotropas, tirotropas, somatotropas y lactotropas. El factor de transcripción LHX3 es fundamental en la organogénesis de la hipófisis y en el desarrollo de neuronas motoras. LHX3 está localizado en 9q34.3. Mutaciones en este gen causan un síndrome caracterizado por deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias y columna cervical rígida que limita los movimientos de rotación de la cabeza. El gen LHX4 está localizado en 1q25. Una mutación en este gen ha sido identificada en una familia con talla baja, anormalidad de la silla turca y defectos a nivel de la hipófisis y cerebelo.

Gli2. Se cree que tiene un importante papel durante la organogénesis de la hipófisis. Se han identificado mutaciones en este gen en pacientes con hipopituitarismo con afectación cráneo-facial variable.

PROP1 (profeta de POU1F1). Su expresión está restringida al desarrollo de la hipófisis. Es un factor de transcripción necesario para la expresión de Pit-1, para la diferenciación del linaje de células depen-

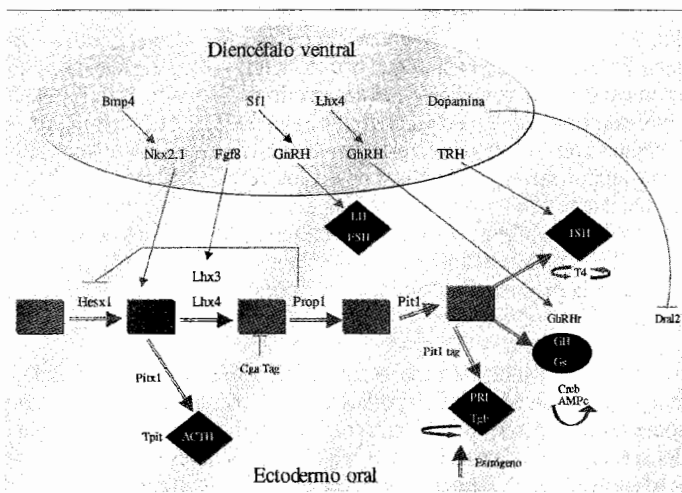


Figura 14.1.1. Representación esquemática del desarrollo de la cascada de genes implicados en el desarrollo de la hipófisis y su diferenciación celular.

Cuadro 14.1.1. Genes en los que se han identificado mutaciones que afectan al desarrollo y función hipotálamo-hipofisarios

<i>Gen</i>	<i>Fenotipo</i>	<i>Herencia</i>
Déficit hormonal hipofisario aislado		
GHRHR	DAGH	R
GH	DAGH	R, D
TSHβ	Déficit aislado de TSH	R
TSHR	Déficit aislado de TSH	R
TBX19	Déficit de ACTH	R
PC1	Déficit de ACTH, hipoglucemia, obesidad, hipogonadismo hipogonadotropo	R
POMC	Déficit de ACTH, obesidad, cabello pelirrojo	R
DAX1	Hipoplasia adrenal congénita, hipogonadismo hipogonadotropo	XL
GNRHR	Deficiencia aislada de gonadotropinas, hipogonadismo hipogonadotropo	R
KAL1	Síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia)	R
FSHβ	Amenorrea primaria, defecto de la espermatogénesis	R
LHβ	Pubertad retrasada	R
GPR54	Hipogonadismo hipogonadotropo	R
FGFR1	Hipogonadismo hipogonadotropo, anosmia, anomalía del cuerpo calloso	R, D
LEP	Obesidad, hipogonadismo hipogonadotropo	R
AVP	Diabetes insípida	R, D
Déficit múltiple de hormonas hipofisarias		
POU1F1	Déficit de GH, TSH y PRL	R D
PROP1	Déficit de GH, TSH, LH, FSH y PRL	R
Síndromes con déficits hormonales hipofisarios		
HESX1	Displasia septo-óptica, DMHH, DAGH	R, D
LHX3	DMHH (GH, TSH, LH, FSH, PRL), cuello corto y columna cervical rígida	R
LHX4	DMHH (GH, TSH, ACTH) con defectos en la silla turca y cerebelo	D
SOX3	DAGH, retraso mental	XL
GLI2	DMHH, holoprosencefalia, defectos de la línea media	D
SIX6	Anoftalmía bilateral y anomalías de la hipófisis	D
GLI3	Síndrome de Pallister-Hall	D
PITX2	Síndrome de Rieger con DAGH ocasional	D

D: dominante; R: recesivo; DAGH: déficit aislado de hormona de crecimiento; DMHH: déficit múltiple de hormonas hipofisarias; GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina.

dientes de Pit y para la diferenciación de las células gonadotropas. El gen PROP1 incluye 3 exones que codifican una proteína nuclear de 226 aminoácidos que participa en el desarrollo de la región anterior de la hipófisis. Está localizado en el cromosoma 5q35.3. El fenotipo de los pacientes con mutaciones en este gen es de deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias y adicionalmente a los déficits de GH, PRL, TSH, los pacientes con mutaciones en este gen pueden presentar déficit de LH y FSH. En algunos pacientes también se ha descrito deficiencia de ACTH. Las mutaciones en PROP1 constituyen la causa más frecuente de la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias de causa genética.

POU1F1. Está localizado en 3p11. Su expresión está restringida a la región caudomedial de la hipófisis, siendo necesario para el desarrollo somatotropo, lactotropo y tirotropo, pero también para la continuidad del crecimiento de estas líneas celulares. Mutaciones en POU1F1 han sido descritas en pacientes y familias con déficit múltiple de hormonas hipofisarias con déficit de GH, PRL y TSH, mientras la producción de ACTH, LH y FSH están preservadas. La expresión del fenotipo es varia-

ble, tanto en el grado de déficit como en el tamaño de la glándula hipofisaria.

SIX1, SIX3, SIX4 y SIX6. Son miembros de los factores de transcripción homeodominio y se expresan durante el desarrollo de la hipófisis. SIX3 ha sido mapeado en 2p16-p21. Mutaciones en este gen han sido vinculadas con la holoprosencefalia. Deleciones en SIX6 ocasionan hipofisis hipoplásica y alteraciones retinianas. SIX6 está estrechamente ligado a SIX1 y SIX4, ambos localizados en 14q23, región que se encontró delecionada en pacientes con anoftalmía bilateral y anomalías hipofisarias, sugiriendo que SIX6 es un gen candidato para estos defectos congénitos oculares e hipofisarios.

SOX3. Es un miembro de la familia Sox (20 genes aproximadamente) que codifican un grupo de proteínas transportadoras. Está localizado en Xq26-17 y ha sido implicado en el hipopituitarismo ligado a X. La pérdida de este gen resulta en defectos pleiotróficos que incluyen anomalías craneofaciales, alteraciones de la línea media del SNC e hipopituitarismo. Se han identificado mutaciones en pacientes con retraso mental ligado a X y déficit de GH.

T-PIT/TBX19. Es necesario para la diferenciación de las células melanotropas. Se ha encontrado mutado este gen en déficit aislado de ACTH congénito y de inicio temprano.

SF-1. Es esencial para la esteroidogénesis y el desarrollo de los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal y gonadal, regula directamente la expresión de LHβ, FSHβ y GnRHR. Su pérdida conduce a un fenotipo complejo caracterizado por agenesia adrenal y gonadal, afectación del hipotálamo ventromedial así como de la producción de LH y FSH.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El déficit de GH se define como la combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia en su secreción, que conduce a una disminución de la producción de hormonas GH-dependientes y factores de crecimiento. A efectos prácticos se podría considerar la clasificación del déficit en completo o grave y parcial, moderado o incompleto, así como aislado o combinado con una o más deficiencias de otras hormonas hipofisarias. La incidencia se estima en 1/3.000 a 1/10.000 personas, aunque probablemente exista una sobreestimación en los datos dada la reversibilidad de esta patología en el 25-75% de los pacientes. Los trastornos pueden estar a diferentes niveles: déficit de síntesis, de secreción e insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGFs. Por tanto, el conocimiento de los elementos que conforman el eje de la hormona de crecimiento, tanto desde el punto de vista fisiológico como genético permitirá comprender la patología relacionada con sus alteraciones (Fig. 14.1.2).

Aspectos fisiológicos

La secreción de GH se encuentra bajo el control de múltiples factores hormonales y metabólicos. Los dos más importantes son las hormonas hipotalámicas GHRH, como factor estimulante, y la somatostatina como factor inhibidor. Múltiples neurotransmisores y neuropéptidos regulan la secreción de GH a través de la modulación de las neuronas somatostatinérgicas y productoras de GH. También, secretagogos como GHRP-6 o GHRP-2 estimulan fisiológicamente la liberación de GH actuando tanto a nivel central (hipotalámico) como a nivel de las células somatotropas. Se ha descrito un factor hormonal producido principalmente en el estómago y presente en hipotálamo e hipófisis al que se ha denominado *ghrelin*, que ejerce también una potente influencia en la secreción de GH aunque su acción fisiológica principal la efectúa sobre la ingesta y el metabolismo energético. Además, existen factores periféricos que ejercen un papel modulador de la secreción de GH como los esteroides sexuales que tendrían un papel importante en el patrón dimórfico sexual de la secreción de GH y la leptina que, a través de la inhibición de las células productoras de NPY en el núcleo arcuado, parece desempeñar un papel estimulador de la secreción de GH.

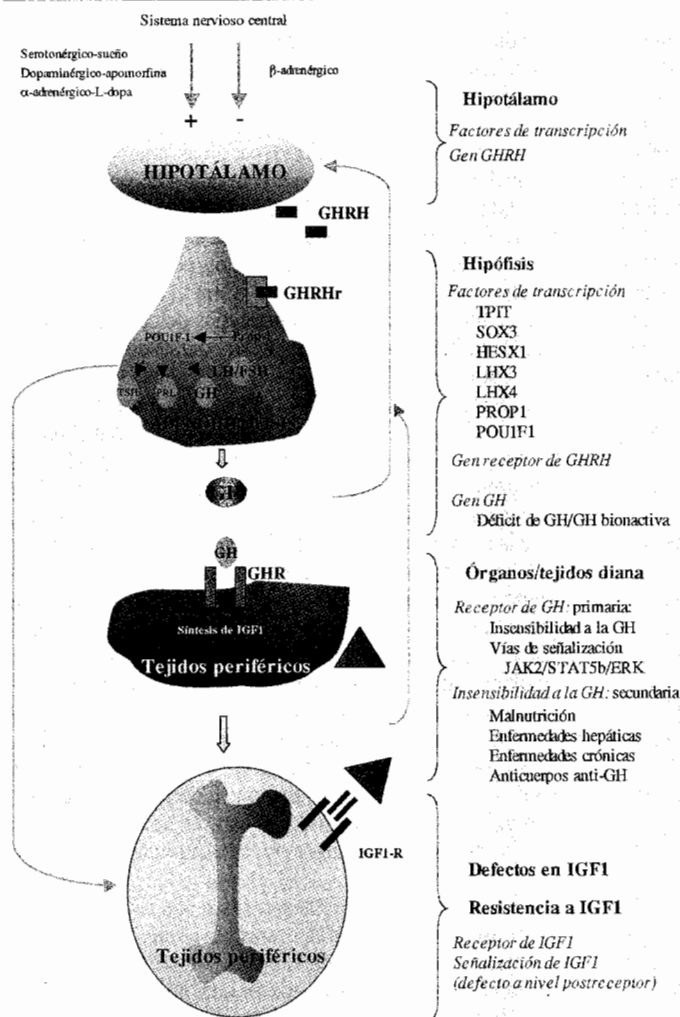


Figura 14.1.2. Representación esquemática del eje GH-IGF-1. Regulaciones hormonal y genética.

Principal función de la GH. Es la de estimular el crecimiento postnatal del niño. Su secreción muestra un ritmo circadiano con picos de mayor tamaño durante las primeras horas de sueño nocturno que coinciden con las fases III y IV del mismo (fases de ondas lentas en el EEG). Con la llegada de la pubertad la producción de GH aumenta, siendo más amplios y altos los picos nocturnos. Muchas de las acciones mitógenas y anabólicas de GH están mediadas por la familia de péptidos IGFs (*insulin like growth factor*), antes conocidas como somatomedinas. Sus concentraciones en suero varían con la edad, presentando un patrón característico de niveles bajos al nacer que van incrementándose progresivamente hasta la pubertad, a partir de la cual los niveles descienden. Dado que los niveles de IGF-1 circulantes también están influenciados por otros factores (nutrición, valores de tiroxina, enfermedades crónicas), no es un marcador ni sensible ni específico de deficiencia o alteración de la GH. Por otra parte, el 95% de los IGFs circulantes están unidos a unas *proteínas transportadoras* (IGFBPs) de las cuales se han caracterizado seis (IGFBP 1-6). La IGFBP-3 es la principal transportadora de IGFs y la más dependiente de GH, lo que permite obtener una idea aproximada de los niveles circulantes de IGFs así como del estado de secreción/acción de GH. Esta proteína transportadora forma un complejo ternario con la IGF y la subunidad ácido-lábil o ALS. Otro marcador útil, en combinación con los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, es la IGFBP-2, cuyos niveles en plasma son más estables. También la proteína transportadora de GH (GHBP) podría ser útil en la valoración de los casos de resistencia a la GH, ya que su estructura es idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, por lo que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares de los receptores de la GH, pudiendo estar disminuidos en los casos de resistencia a la GH.

Aspectos genéticos

El eje GH-IGF1 comprende una serie de genes interdependientes cuyos productos son necesarios para un crecimiento normal (Fig. 14.1.2). Entre ellos destacan: ligandos (GH, IGF1), factores de transcripción hipofisarios, agonistas (hormona hipotalámica liberadora de GH o GHRH), receptores (receptor de GHRH o GHRHR, receptor de GH o GHR, receptor de IGF1 o IGF1R) y proteínas de señalización intracelular (Janus cinasa 2 o JAK2, transductores de señal y activadores de transcripción o STATs). Alteraciones en estos genes están involucradas en la etiología y patogenia de los trastornos del crecimiento. De tal manera que mutaciones (Cuadro 14.1.1) en los factores de transcripción implicados en la organogénesis hipofisaria (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1 y POU1F1, entre otros) se han relacionado con la deficiencia de GH asociada a la de otras hormonas hipofisarias (déficit múltiple de hormonas hipofisarias o DMHH), alteraciones en el gen de la GH o en el gen GHRHR con el déficit aislado de la hormona de crecimiento y, alteraciones en los genes: GHR, IGF1, IGF1R y STATs con insensibilidad a la GH.

A continuación se comentan algunos aspectos interesantes en relación con varios de los genes implicados en el eje de la GH (Cuadro 14.1.1 y Fig. 14.1.2):

Gen GHRH. No han sido identificadas mutaciones en humanos. Este gen está localizado en 20q11.2. Mutaciones en GHRH son candidatas de déficit aislado de GH.

Gen GHRHR (receptor de GHRH). Tiene su locus en 7p14. Algunos estudios sugieren que mutaciones en este gen provocan alrededor del 10% de los casos de déficit aislado de GH tipo IB. Estas mutaciones inactivan funcionalmente al receptor de GHRH ocasionando un fenotipo característico denominado *Dwarfism of Sindh*, con herencia AR y caracterizado por niveles bajos de GH, talla baja importante y buena respuesta con tolerancia inmunológica a la terapia con GH exógena.

Gen GH1. La hormona de crecimiento es producida por las células somatotropas de la hipófisis. El gen GH1 situado en 17q22.24 codifica a este polipéptido de 191 aminoácidos. Este gen forma parte de un *cluster* que incluye GH1 (GH hipofisaria), CSHP1 (pseudogén de la somatotropina coriónica 1), CSH1 (somatotropina coriónica 1), GH2 (GH placentaria) y CSH2 (somatotropina coriónica 2); los cinco genes tienen una estructura similar y poseen entre sus diferentes zonas una homología del 92-98%. GH1 es el gen más estudiado en el déficit aislado de la GH y mutaciones en él han sido detectadas en alrededor del 12,5 y 10% de los casos familiares y esporádicos, respectivamente, de déficit aislado de GH.

Gen GHR (receptor de GH). Está localizado en 5p13-12 y constituido por 10 exones (3-7 codifican la región extracelular, el exón 8, la región transmembrana y los exones 9-10, la región intracelular del receptor de GH). Mutaciones en este gen han sido identificadas en pacientes con un déficit de crecimiento importante aunado a niveles elevados de GH y bajos de IGF1, trastorno conocido como *síndrome de insensibilidad a la GH* o *síndrome de Laron*. Mutaciones en heterocigosis se han asociado con la talla baja idiopática (véase cap. 13.9).

Gen IGF1. Localizado en 12q22-23, IGF1 tiene un papel fundamental tanto en el crecimiento prenatal como en el postnatal. Retardo de crecimiento, sordera neurosensorial y retardo mental se han asociado con mutaciones en este gen.

Gen IGF1R (receptor de IGF1). Está localizado en 15q26.3. El receptor de IGF1 es una proteína transmembrana tirosinacinas que tiene un importante papel en el control de crecimiento celular. Mutaciones en este gen condicionan resistencia al IGF-1 e inducen retraso del crecimiento intrauterino y un crecimiento postnatal deficiente.

Estudios relacionados con la cascada de señalización de la GH indican que la señal de transducción es mediada a través de tres vías: fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), cinasas relacionadas con la señal extracelular (ERK) y transductores y activadores de transcripción JAK-STAT. Esta última vía ha sido relacionada con mecanismos de acción de la GH.

Cuadro 14.1.2. Causas de deficiencia de hormona de crecimiento

<i>Idiopáticas</i>	<i>Anomalías adquiridas</i>
Anomalías congénitas	Traumáticas
Genéticas	• Trauma perinatal
Asociada con defectos estructurales del cerebro	• Trauma postnatal
• Agenesia del cuerpo calloso	Infecciosas
• Displasia septo-óptica	• Meningitis o encefalitis
• Holoprosencefalia	Tumores del sistema nervioso central
• Encefalocele	• Craneofaringioma
Asociadas con defectos de la línea media	• Germinoma hipofisario
• Fisura palatina, labio leporino	• Adenoma hipofisario
• Displasia septo-óptica	• Glioma óptico
• Holoprosencefalia	Otras
• Incisivo central único	• Histiocitosis
	• Enfermedades granulomatosas
	• Irradiación craneal
	• Postquimioterapia
	• Deprivación psicosocial
	• Hipotiroidismo

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La alteración de cualquiera de los eslabones del eje somatotro (Fig. 14.1.2) puede repercutir en el crecimiento. El trastorno puede ser hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien por resistencia periférica a la GH o a los IGFs (periférico). En el primer caso es insuficiente tanto la secreción espontánea como la inducida por fármacos; en los suprahipofisarios la liberación espontánea de GH es anormal, pero la respuesta puede ser normal tras estímulo con GHRH (déficit de GHRH) o cuando se utilizan otros estímulos farmacológicos. En los trastornos periféricos la producción de GH es normal o incluso elevada, pudiendo existir una resistencia periférica por alteración del receptor de GH (síndrome de Laron), alteraciones postreceptor (señalización intracelular anómala) o una resistencia periférica a los IGF-1. El déficit de GH puede ser idiopático u orgánico, familiar o esporádico, con alteración genética reconocible o vinculado a una disfunción neuroendocrina de la secreción de GH. Sin embargo existen muchos casos idiopáticos.

En el Cuadro 14.1.2 se esquematizan las causas principales de déficit de GH y, en el Cuadro 14.1.1 se adelantó una relación de algunos de los genes implicados en el déficit aislado de hormona de crecimiento y en la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

Idiopática

En la mayoría de los casos (> 80%) el déficit de GH es de causa desconocida y se habla de hipopituitarismo idiopático. Su frecuencia es mayor en varones y puede, además, presentarse asociado a otras deficiencias hormonales hipofisarias. Es posible que en este grupo estén incluidos pacientes con anomalías estructurales e incluso genéticas de la región hipotálamo-hipofisaria que no han sido correctamente diagnosticados. De ahí, la importancia de la RM en el diagnóstico del déficit de GH. Además, las enfermedades que trastornan la regulación hipotalámica de la secreción y síntesis de GH afectan la función hipofisaria. De hecho, en la mayoría de los pacientes con hipopituitarismo idiopático existe respuesta a la GHRH, lo que indica que las células somatotropas son funcionales y que el defecto primario estaría en el hipotálamo.

Causas congénitas

Genéticas. Ya ha sido citado que alteraciones genéticas han sido identificadas en los pacientes con déficit de GH y que alrededor de un 5-30% de los niños con déficit de GH tienen un familiar afectado con tallas por debajo de -3 DS con respecto a la media, sugiriendo un origen genético en estas familias. Ya que la RM detecta alrededor de un 12-20% de anomalías hipotálamo-hipofisarias en pacientes con déficit de GH, se podría asumir que muchas alteraciones genéticas podrían no ser diagnosticadas y que una proporción significativamente elevada de casos esporádicos podrían tener un origen genético.

Déficit aislado de hormona de crecimiento (DAGH) familiar. Se transmite según los distintos tipos de herencia mendeliana e incluyen dos formas que presentan herencia AR (tipos IA y IB), una forma AD (tipo II) y una forma ligada a X (tipo III):

DAGH tipo IA: representa la forma más grave y es debida a una delección o alteración importante del gen GH que condiciona una producción prácticamente nula de GH. La terapia con GH induce a la producción de anticuerpos anti-hGH en la mayoría de los pacientes.

DAGH tipo IB: el fenotipo es menos grave que el IA y se caracteriza por la presencia de niveles plasmáticos de GH bajos, pero detectables tras las pruebas de estimulación. La respuesta al tratamiento es buena sin generar intolerancia inmune. Es debida a pequeñas delecciones y mutaciones del gen GH1. Se han descrito también mutaciones a nivel del gen que codifica el receptor de GHRH.

DAGH tipo II: el retraso de crecimiento aparece más tarde y es menos grave que en el tipo I. Está asociado con mutaciones que alteran el procesamiento del ARN en el gen GH1. Estas mutaciones inducen la producción de dos moléculas producto de corte y empalme alternativos de 20 kDa y 17,5 kDa. La forma 17,5 kDa de la hormona tiene un efecto dominante negativo e impide la secreción la hormona 22 kDa tipo salvaje normal.

DAGH tipo III: está representado por pacientes con DAGH de carácter recesivo ligado a X asociado con hipogammaglobulinemia. Estos pacientes no presentan alteración de GH si bien sus niveles están disminuidos. Se han descrito casos asociados con hipogammaglobulinemia que sugieren una alteración genética en una localización próxima a Xq21.3-q22. Algunos autores identificaron un caso esporádico de síndrome de agammaglobulinemia ligado al cromosoma X con deficiencia de GH, en el cual se encontró una mutación que condicionaba una eliminación de un exón del gen de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), postulando que algunas formas mutantes de BTK podrían afectar, no sólo al desarrollo de las células B del sistema inmune, sino también a la producción de GH.

Déficit múltiple de hormonas hipofisarias. Los afectados presentan deficiencia de GH asociada a la de una o más hormonas hipofisarias. Se transmite de forma AD, AR o ligada al cromosoma X. La expresión de las diferentes deficiencias puede ser variable aun en una misma familia. Ya se vio que diferentes factores de transcripción que intervienen en el desarrollo y la diferenciación de los diferentes tipos celulares hipofisarios han sido asociados con este cuadro clínico. El déficit múltiple de hormonas hipofisarias usualmente se presenta en la infancia con hipoglucemia, como resultado de la combinación del déficit de ACTH que conduce a hipocortisolismo, y déficit de hormona de crecimiento. La presencia de micropene, producto de la deficiencia prenatal de LH, hipoglucemia e ictericia es prácticamente sugestivo del diagnóstico de hipopituitarismo congénito. El hipotiroidismo de origen hipofisario puede estar presente, aunque suele tener una presentación posterior.

Síndrome de la hormona de crecimiento bioinactiva. Se sospecha la existencia de una GH bioinactiva cuando existe un patrón de crecimiento deficitario con respuesta normal de la GH en las pruebas de estimulación y valores bajos de IGF-1 (Cuadro 14.1.3). El tratamiento hormonal eleva el IGF-1 y restaura la velocidad de crecimiento, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial con la resistencia periférica a la GH. En estos pacientes se han encontrado mutaciones en heterocigosis en el gen GH1 que ocasionan la GH anormal. Este problema puede ser corregido con el tratamiento exógeno de GH.

Síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento o síndrome de Laron. Es un trastorno poco frecuente, de herencia AR que se caracteriza por una talla baja extrema, concentraciones elevadas de GH con niveles bajos de IGF-1 e IGFBP3, con falta de respuesta al tratamiento sustitutivo con GH (Cuadro 14.1.3). Mutaciones en el gen del receptor de la hormona de crecimiento (GHR) han sido identificadas en estos pacientes. Cabe señalar que mutaciones en heterocigosis en este gen también han sido identificadas en la talla baja idiopática. En una paciente con un síndrome de insensibilidad a la GH se identificó una mutación con cambio de sentido en homocigosis en STAT5B, lo que constituye el primer caso documentado de una alteración molecular en la cascada de señalización a nivel postreceptor (Fig. 14.1.2).

Cuadro 14.1.3. Esquema de los hallazgos bioquímicos en diferentes situaciones de déficit de GH

Diagnóstico	GH (pruebas de estimulación)	GH (secreción espontánea)	IGF-1	IGFBP-3	Observaciones
Déficit de GH	↓	↓	↓	↓	Excelente respuesta al tratamiento con GH
GH bioinactiva	N	N	↓	↓	Buena respuesta al tratamiento con GH
Disfunción neurosecretora de la secreción de GH	N	↓	↓	↓/N	Buena respuesta al tratamiento con GH
Resistencia o insensibilidad a la GH	↑	↑	↓	↓	Terapia con IGF1. En la resistencia parcial, dosis elevadas de GH
Resistencia a IGF1	↑	↑	↑	↑	No existe tratamiento

N: normal; ↑: elevada; ↓: disminuida.

Deficiencia de IGF1 o de su receptor. Retraso del crecimiento, sordera neurosensorial y retraso mental se han asociado a mutaciones en el gen IGF1. En el caso del gen del receptor de IGF1 las mutaciones conducen a una resistencia a la IGF1 que conlleva retraso de crecimiento intrauterino y postnatal (Fig. 14.1.2 y Cuadro 14.1.3).

Asociada con defectos estructurales del cerebro y defectos de línea media

Defectos embriológicos congénitos pueden ser resultado de mutaciones en genes que codifican factores de transcripción involucrados en la organogénesis del eje hipotálamo-hipofisario como PROP1, POU1F1 y HESX1 entre otros. Las mutaciones en estos genes con frecuencia inducen a una deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. También existen varias anomalías clínicas, sin causa genética reconocida, en particular de la línea media, que presentan déficit de GH. En los trastornos del desarrollo embrionario tales como agenesia hipofisaria aislada, alteraciones de la línea media (fisura palatina, displasia septo-óptica), en el síndrome de la silla turca vacía, así como en diversos síndromes malformativos, se ha descrito carencia de GH, si bien con frecuencia se trata de casos aislados. En este grupo destaca la displasia septo-óptica o síndrome de Morsier ya citado. El grado de insuficiencia hipofisaria varía desde un déficit aislado de GH hasta déficits hormonales múltiples.

Causas adquiridas. Lesiones adquiridas de la región hipotálamo-hipofisaria, ocasionan déficit de GH.

Traumatismos craneales: especialmente los que provocan alteraciones de la región hipotálamo-hipofisaria; incluidos los traumas perinatales (parto de presentación podálica, fórceps, etc.).

Infecciosas: la meningitis, especialmente la tuberculosa, la encefalitis o meningoencefalitis, pueden dejar secuelas de déficit hormonal múltiple o de deficiencia selectiva de GH.

Tumores del SNC: de ellos, es el craneofaringioma el que con mayor frecuencia produce afectación del hipotálamo y la hipófisis. El déficit es generalmente múltiple y con frecuencia asociado a diabetes insípida (véase cap. 23.18). Otros tumores menos frecuentes son los germinomas, gliomas ópticos, hamartomas y astrocitomas. Los germinomas se presentan inicialmente con diabetes insípida (DI), por lo que se debe ser suspicaz ante el diagnóstico de DI idiopática y pedir marcadores tumorales (β -HCG, gonadotropina coriónica humana). En su evolución se pueden manifestar otras deficiencias hormonales. Los gliomas ópticos se pueden presentar en el paciente con neurofibromatosis, y asociar déficit de GH. El tratamiento de estos tumores (cirugía, radioterapia) puede condicionar, a su vez, déficit de GH.

Histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis: son entidades que en su evolución pueden alterar la función hipotálamo-hipofisaria. La histiocitosis (véase cap. 19.10) afecta al hipotálamo y causa diabetes insípida pudiendo, en algunos casos, asociarse déficit de GH.

Irradiación craneal: la susceptibilidad del eje hipotálamo-hipofisario a la radiación depende de la dosis, localización del tejido y edad del paciente. La secreción de GH es la más sensible a la radiación, seguida de la TSH, ACTH y gonadotropinas. Dosis que excedan a 30 Gy se han asociado con deficiencia de GH en el 85% de niños dentro de los 5 años posteriores al tratamiento. Incluso dosis más bajas de radiación (24 Gy) se han asociado en el 30-60% de casos con las deficiencias hormonales ya comentadas. Cabe señalar que la irradiación craneoespinal utilizada en el tratamiento de tumores de fosa posterior y la radiación corporal total utilizada en regímenes de acondicionamiento en el trasplante de MO también están asociados con afectación ósea, epifisaria y, por ende, con talla baja desproporcionada.

Diversas situaciones. En obesidad extrema, enfermedad de Cushing, tratamiento con corticoides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, anorexia nervosa, carencia afectiva y celiaquía ha sido demostrada una secreción reducida de GH. Se trata de un trastorno secundario y reversible.

DIAGNÓSTICO

El déficit de GH puede presentarse como un problema aislado o en combinación con la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Desde el punto de vista clínico se emplean diferentes herramientas para la valoración del crecimiento, tales como las medidas antropométricas, determinaciones bioquímicas, pruebas funcionales y, actualmente, las técnicas de diagnóstico por imagen y los estudios moleculares. Pero, además, también es necesaria la valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez alcanzado para tener una idea aproximada de la "edad biológica" mediante valoración conjunta de los datos aportados por el estudio de la maduración ósea, sexual y determinados marcadores bioquímicos.

El diagnóstico del déficit de GH en la infancia es un proceso que requiere la integración de diferentes aspectos: clínica, auxología y la valoración fisiológica, genética y morfológica del eje GH-IGF1. La evaluación del déficit de GH en el niño con talla baja (talla por debajo de -2 DS para la media poblacional) no se debería iniciar hasta descartar otras causas de fallo de crecimiento tales como hipotiroidismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndrome de Turner y trastornos esqueléticos (véase cap. 13.9).

Aspectos clínicos y criterios auxológicos

Las características clínicas del paciente con déficit de GH dependen del momento en que se instaura el déficit en relación con la edad y la fase de crecimiento.

Periodo neonatal. Al nacer el peso y longitud son igual que en RN normales. Es frecuente la ictericia neonatal prolongada. Cambios característicos en el crecimiento craneofacial son típicos de los pacientes con déficit de GH grave y en el síndrome de insensibilidad a la GH. En las formas congénitas se pueden producir hipoglucemias en los cuatro primeros años de vida. En los casos en que el déficit de GH se asocia al de ACTH, la hipoglucemia neonatal se presenta siempre, con manifestaciones de cianosis, letargia, convulsiones y choque. Las crisis pueden lesionar de forma precoz e irreversiblemente el cerebro. También, pueden presentar microgenitalismo y déficit de TSH. La asociación de micropene con crisis de hipoglucemia sugiere el diagnóstico de déficit combinado de hormonas hipofisarias. Asimismo, los defectos de la línea media se pueden observar desde el momento del nacimiento.

Lactancia. Después de los 3 meses, y sobre todo cuando han transcurrido 18 meses, presentan disminución de la velocidad de crecimiento.

Infancia. Una auxología anormal es el mejor parámetro para seleccionar a los niños que deben ser estudiados. Con independencia de la etiología, algunos de estos pacientes pueden tener *características fenotípicas*

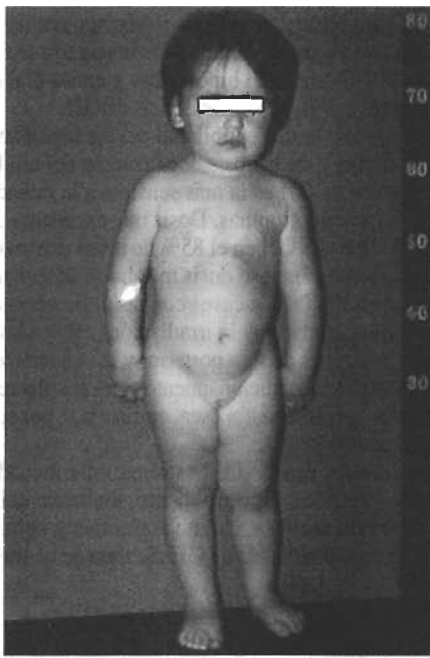


Figura 14.1.3. Niña con fenotipo de déficit de GH.

Cuadro 14.1.4. Algunas características clínicas del niño con déficit de GH

- Talla baja
- Velocidad de crecimiento disminuida, documentada por una cuidadosa auxología en un intervalo mínimo de 12 meses
- Hipoglucemia
- Micropene
- Exceso de grasa subcutánea
- Retraso de la maduración ósea
- Pubertad retrasada
- Pico de respuesta de GH < a 10 ng/mL en las pruebas de estimulación
- Posible asociación de otros déficits hormonales (TSH, ACTH, FSH, LH)

cas comunes, medidas armónicas, perímetro cefálico adecuado a la edad cronológica, manos y pies pequeños (acromicria), sobrepeso moderado en relación con la talla y la edad, con acúmulo de grasa troncal. La facies que se describe como cara de muñeca o querubín, puede parecer pequeña con frente amplia y raíz nasal aplanada. El cabello suele ser fino y de crecimiento lento, hay retraso del cierre de las fontanelas así como de la erupción dental y tienen voz aguda. La velocidad de crecimiento es lenta, con lo que la talla se desvía progresivamente de los canales de normalidad. La maduración ósea está retrasada en más de un año con respecto a la cronológica (Fig. 14.1.3 y Cuadro 14.1.4).

Pubertad. Sin tratamiento, el brote puberal se suele retrasar, principalmente si se acompaña de un déficit de gonadotropinas. La inteligencia es normal, pero es frecuente cierto grado de inmadurez.

Déficit de GH adquiridos. Suelen faltar ciertas características de los casos congénitos (rasgos faciales). Al inicio, muestran un crecimiento normal, para enlentecer o detener su curva de crecimiento posteriormente, lo que obliga a descartar patología orgánica hipotálamo-hipofisaria. Cuando el déficit de GH es secundario a neoplasias cerebrales, irradiación craneal, meningoencefalitis, traumatismos craneales, entre otros, el cuadro clínico puede presentarse con trastornos neurológicos, visuales y endocrinológicos.

Síndrome de resistencia periférica a la GH. Conocido como síndrome de insensibilidad a la GH o síndrome de Laron, el principal hecho diagnóstico es un fallo importante en el crecimiento con un fenotipo clínico similar a la deficiencia clásica de GH y, bioquímicamente, por unos

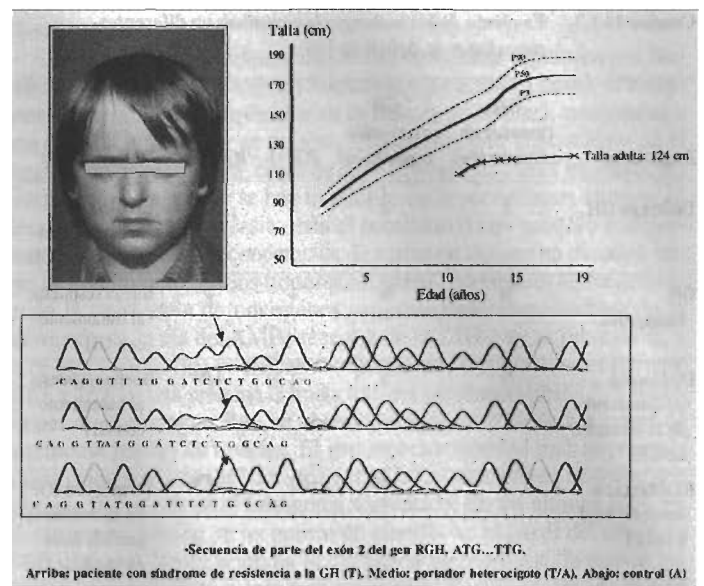


Figura 14.1.4. Diferentes aspectos de un paciente con diagnóstico de insensibilidad a la hormona de crecimiento o síndrome de Laron. Arriba a la izquierda: características faciales. Arriba a la derecha: curva de crecimiento donde se puede apreciar la importante afectación del crecimiento. Abajo: parte de la secuencia del exón 2 del gen del receptor de la hormona de crecimiento: en el panel inferior se observa la mutación MIL en homocitosis.

niveles elevados de GH con bajas concentraciones de péptidos GH dependientes (IGF1 e IGFBP3) (Cuadro 14.1.3). El defecto molecular en estos pacientes se origina en el gen del receptor de la hormona de crecimiento por lo que la determinación plasmática de GHBP puede ser de utilidad. La Figura 14.1.4 muestra un paciente diagnosticado de síndrome de Laron en donde se pueden apreciar rasgos faciales y evolución de crecimiento con una talla adulta de 124 cm. En este paciente la alteración molecular confirmó el diagnóstico clínico y bioquímico: una transversión que sustituye la metionina (ATG) del codón de iniciación de la transcripción por una leucina (TTG). Los padres son portadores de esta mutación (MIL). Es la primera vez que esta mutación es descrita en el síndrome de resistencia a la hormona de crecimiento.

En general los hechos clave de la historia clínica que pueden indicar la existencia de déficit de GH son: hipoglucemia, ictericia prolongada o micropene en el neonato, parto traumático, irradiación craneal, traumatismo craneal o infección del SNC, consanguinidad o afectación de un miembro de la familia, anomalías de la línea media cráneo-facial (véase figura en cap. 13.9) y en la exploración una talla baja importante, aumento del pániculo adiposo a nivel de abdomen, proporciones esqueléticas normales, frente amplia, hipoplasia del tabique nasal, retraso de la maduración ósea e incluso de la pubertad. En ocasiones el hecho clínico más destacable es sólo la talla baja. Los criterios auxológicos a valorar para iniciar la investigación en la búsqueda del diagnóstico de déficit de GH son: a) el paciente presente una talla baja importante, más de 3 DS por debajo de la media; b) la talla esté a más de 1,5 DS por debajo de la talla media parental; c) la talla esté a más de 2 DS por debajo de la media y que la velocidad de crecimiento esté durante un año a más de 1 DS por debajo de la media para la edad cronológica o que exista una disminución de la DS de la talla de más de 0,5 durante 1 año en niños mayores de 2 años; d) en ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento más de 2 DS por debajo de la media durante 1 año o más de 1,5 DS de forma sostenida durante 2 años; e) signos indicativos de lesión intracraneal; f) signos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; g) signos y síntomas de déficit de GH en el neonato.

Una vez que se han analizado los hechos clínicos y los criterios auxológicos, la sospecha clínica de déficit de GH debe ser confirmada mediante otras exploraciones complementarias: bioquímica hormonal para el estudio de la secreción de GH, estudios radiológicos y genéticos.

Evaluación bioquímica

El déficit de GH (DGH) es causado directamente por la ausencia total o relativa de GH o por la secreción de GH anormal e, indirectamente, por

la disminución de los niveles de factores de crecimiento dependientes de la GH tales como IGF-1. Existen diferentes pruebas diagnósticas que ayudan a estudiar y conocer la funcionalidad de los elementos vinculados en el eje del crecimiento. Los análisis hormonales, en general, se podrían clasificar en tres grupos principales de acuerdo a la metodología utilizada: biológicos, químicos e inmunológicos. Hay diversos ensayos disponibles para medir GH, IGF-1 e IGFBP-3; y, ya que la matriz utilizada puede influir en la medida de GH, se recomienda perfeccionar la estandarización y que la preparación de referencia de GH debería ser una GH humana recombinante 22 kDa. Los más recientes estándar, 88/624 y 98/574, están basados en la GH recombinante a la cual le ha sido asignada una potencia de 3,0 UI/mg.

Valoración fisiológica de la secreción de GH

GH basal en suero. La GH es secretada, de manera pulsátil, a lo largo del día, especialmente en las fases III y IV de sueño. La medición aislada de GH en suero tiene muy poco valor en el diagnóstico del DGH, ya que no permite evaluar la reserva hipofisaria de GH.

Evaluación de la GH en el recién nacido. Los niveles de GH en el neonato a término hasta los 5 días de vida son altos, hasta 20 ng/mL y aún más en los prematuros, por lo que niveles de GH por debajo de 20 ng/mL (medida por RIA policlonal) en suero sugerirían un déficit de GH. En un neonato que presente hipoglucemia sin ninguna otra alteración metabólica, micropene, historia familiar de déficit de GH o defectos del desarrollo del SNC, debería ser medida la GH.

Secreción espontánea de GH. Durante el día y la noche, un incremento en la secreción de GH es inducido por pulsos GHRH coincidentes con un tono somatostatínérgico bajo. La frecuencia de los pulsos y su amplitud pueden ser evaluados por medio de una serie de muestras recogidas a intervalos de 20 a 30 minutos, durante 24 horas o durante la noche. Tras la realización de métodos de análisis bajo soporte informático, se obtienen varios parámetros que describen distintos aspectos de las mediciones seriadas: la concentración media de GH de la serie, el número de pulsos, un parámetro que describe la proporción de la secreción pulsátil sobre la secreción conjunta tales como la suma de las amplitudes de pulsos, amplitud media de pulsos, superficie bajo los picos. Los valores de GH (media) superiores a 3 ng/mL se consideran normales.

La falta de reproducibilidad de la secreción espontánea, así como el perfil secretor, hacen también cuestionable esta determinación siendo, por tanto, su utilidad diagnóstica discutible. Algunos autores señalan que la evaluación de la secreción de GH espontánea (12 ó 24 horas), generado de un protocolo estandarizado con apropiados datos de referencia, puede considerarse cuando los datos de GH e IGF-1 son conflictivos, tales como GH normal e IGF-1 baja. No obstante, la disfunción neurosecretora (en ausencia de historia de irradiación craneal) es un diagnóstico infrecuente.

GH urinaria. La GH está presente en orina en muy bajas concentraciones. A pesar del desarrollo de muchos ensayos con buena sensibilidad, la medida de 24 horas o de la noche de la excreción de GH, total o incluso corregida por creatinina urinaria, resulta controvertida. La variabilidad diaria es alta. La determinación de GH urinaria no es confiable como prueba para discriminar entre secreción normal o anormal de GH. No obstante, es una determinación que podría ser útil para la monitorización de la terapia sustitutiva con GH.

Ejercicio físico. Estimula la secreción de GH y se ha usado para investigar la secreción hipofisaria de GH. Se realiza una sola toma de sangre, 30 ó 60 minutos después del ejercicio. La liberación de GH probablemente sea debida a un mecanismo α -adrenérgico.

Pruebas farmacológicas para valorar la secreción de GH

Las pruebas de estimulación que tratan de demostrar si existe una función normal o deficiente de la GH son las que merecen una mayor atención. Han sido desarrolladas alrededor de 34 pruebas de provocación y al menos 189 protocolos. Para la estimulación farmacológica de la secreción de GH inicialmente fue utilizada la prueba de tolerancia a la insu-

lina por ser un poderoso estímulo para la liberación de GH, así como un medio para explorar el eje ACTH-adrenal. Otras pruebas también han sido empleadas, tales como L-dopa, glucagón, arginina, clonidina, propranolol, etc., que pueden combinarse con otros secretagogos de GH. Clonidina y L-dopa parecen actuar principalmente estimulando la liberación de GHRH; arginina y propranolol, inhibiendo la liberación de somatostatina; y la hipoglucemia, probablemente activando ambos mecanismos. Estas pruebas evalúan la normalidad funcional del sistema hipotálamo-hipofisario, pero no permiten localizar el defecto.

Recientemente han sido descubiertos los secretagogos de GH (GHSs). Son agentes liberadores de GH por la hipófisis, potentes y reproducibles. Son sintéticos, péptidos no naturales o análogos no peptídicos, que actúan a través de receptores específicos que han sido aislados y clonados recientemente. GHSs, cuando son utilizados solos, liberan más GH que GHRH, pero también tienen un efecto sinérgico con GHRH sobre la secreción de GH. GHSs tiene acción directa tanto sobre la glándula pituitaria como sobre el hipotálamo.

Las pruebas utilizadas con mayor frecuencia son clonidina, hipoglucemia inducida por insulina, arginina, glucagón con o sin bloqueo β con propranolol y GHRH con o sin arginina. En el Cuadro 14.1.5 se han esquematizado aspectos interesantes en relación a las pruebas más conocidas (mecanismos de acción, dosis, efectos adversos, etc.).

Las pruebas de estimulación pueden estar influenciadas por factores que deben tomarse en consideración, tales como obesidad, hipotiroidismo e hiperkortisolismo, medicación concomitante (glucocorticoides, fármacos psicotrópicos) o privación psicosocial que pueden alterar la respuesta de GH, tanto en las pruebas fisiológicas como en las farmacológicas. Todas las pruebas de estimulación deben realizarse en ayunas, dado que la mayoría de los estímulos pueden ser bloqueados en presencia de niveles elevados de glucemia o de ácidos grasos libres. El estrés inespecífico que precede a las pruebas, habitual en los niños, puede elevar los niveles basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo. El diagnóstico diferencial entre déficit transitorio y permanente de GH es un problema real en algunos niños cerca de la pubertad, en quienes la velocidad de crecimiento decrece < 4 cm por año y en quienes falla la respuesta en las pruebas de estimulación de GH. La dificultad para el diagnóstico del déficit de GH en el período peripuberal inmediato es conocida, frecuentemente asociada a bajos niveles de GH en las pruebas de provocación. Al momento actual no existe consenso sobre el uso de *priming* con esteroides sexuales antes de las pruebas de GH (véase cap. 13.9).

Interpretación de los resultados. La dificultad para evaluar la eficiencia de las pruebas en el DGH reside en que no hay un patrón que represente adecuadamente el rango que va de déficit moderado a intenso. De todas formas, se ha establecido a manera de consenso que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse es de 10 ng/mL, para considerar que la respuesta es positiva lo que significaría que la secreción de GH sería normal. Un pico inferior a 10 ng/mL se admite que debe considerarse como secreción insuficiente. Para hacer el diagnóstico de déficit de GH deben ser patológicas dos de estas pruebas, excepto en los RN, en los que una sola prueba es suficiente. En los púberes, si la primera respuesta es escasa, se recomienda hacer otra prueba después de tratar con hormonas sexuales: 25 mg de propionato de testosterona cinco días antes en varones; 100 μ g de etinilestradiol/día durante los tres días previos en las chicas.

Factores de crecimiento dependientes de la GH

Los IGFs y sus proteínas transportadoras constituyen una red de péptidos GH-dependientes que median algunas de las acciones biológicas de la GH. Para evitar las pruebas de estímulo de GH y los problemas de medición, se ha propuesto utilizar los factores de crecimiento dependientes de GH para diferenciar si existe o no déficit. Tienen la ventaja de que su medida es más reproducible que la de la GH y que la vida media es mucho mayor, por lo que puede ser suficiente una sola muestra para demostrar la integridad del eje somatotropo. Se han medido IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, IGFBP-2, IGF-estimulador de la subunidad ácido lábil y proteína ligadora de GH, pero las que con más frecuencia se miden son IGF-1 e IGFBP-3. Hay autores que opinan que los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 asociados a evidencia clara de crecimiento inadecuado, demostrado por

Cuadro 14.1.5. Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento

<i>Estímulo</i>	<i>Procedimiento y dosis</i>	<i>Observaciones</i>
Insulina	0,1-0,15 UI/kg peso; EV Reducir la dosis a 0,05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en deficiencia de ACTH Muestras: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia
Clonidina (2-[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	< 10 años: 0,075 mg/m ² superficie corporal; VO > 10 años: 0,15 mg/m ² superficie corporal; VO Muestras: -30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min En caso de realizar la prueba corta, extracciones hasta los 90 min	Produce somnolencia e hipotensión En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0,01 mg/kg peso) IV, IM o SC
L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina)	< 15 kg de peso: 125 mg; VO < 35 kg de peso: 250 mg; VO > 35 kg de peso: 500 mg; VO Muestras: -30, 0, 30, 60, 90, 120 min	Puede producir náuseas, vómitos, vértigo, cefalea Alta incidencia de falsos negativos
Propranolol + ejercicio	1. Propranolol: 0,5 mg/kg peso (máximo 40 mg) 2. Reposo 3. A la 1 y 1/2 horas, realizar 20-30 min de ejercicio intenso en forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escalones) Muestras: -30, 0, 90, 110 min	Contraindicado en pacientes asmáticos
Arginina HCL (clorhidrato de arginina)	0,5 g/kg de peso (máx: 30 g), en infusión EV 10% arginina HCL en NaCl 0,9%, a ritmo constante durante 30 min Muestras: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión
Arginina HCL + insulina	Se hace test de arginina HCL y 60 min después se administra la insulina Muestras: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 min	Puede provocar náuseas
Glucagón	0,1 mg/kg de peso; IM o SC Muestras: -30, 0, 30, 60, 90, 120 min	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos Puede combinarse con propranolol (0,75 mg/kg peso VO, 2 horas después del glucagón)
Ornitina HCL (clorhidrato de ornitina)	12 g/m ² superficie corporal, en infusión EV; ornitina HCL 6,25% en 0,9% de NaCl a ritmo constante durante 30 min Muestras: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos
GHRH	1 µg/kg peso; bolus EV Muestras: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico

SC: superficie corporal; VO: vía oral; EV: endovenoso; IM: intramuscular; SC: subcutáneo; min: minutos.

Nota: éstas son algunas de las pruebas de estimulación de utilización más frecuente. Existen diversos protocolos de pautas y dosis, según los diferentes grupos de trabajo.

datos auxológicos, puede ser reflejo fiable de la situación de GH en niños con problemas de crecimiento.

Prueba de generación de IGF-1/IGFBP-3. Consiste en administrar 0,1 UI/kg peso de rhGH durante 4 días, determinando los valores de IGF-1 e IGFBP-3 basales y al 5º día. Si existe un aumento notable de los valores sugeriría el diagnóstico de GH biológicamente inactiva. La falta de incremento en la respuesta asociado a valores de GH elevados orientaría a pensar en un síndrome de insensibilidad a la GH. La experiencia con el test de generación de IGF-1/IGFBP-3 en relación al déficit de GH es insuficiente, aun cuando se requiere para el diagnóstico de la insensibilidad de GH (resistencia) y para la inusual GH bioinactiva.

GHBP. Su estructura es idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, por lo que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares del receptor de la GH y sus valores podrían estar disminuidos en los casos de resistencia a la GH.

Estudios radiológicos

La valoración radiológica del déficit de GH se debe iniciar con una radiografía de mano y muñeca izquierda que permita valorar la maduración ósea que, como ya se ha comentado, está retrasada en más de un año con respecto a la edad cronológica en el paciente con déficit de GH (véase cap. 13.9). La radiografía lateral de cráneo centrada en la silla turca o la tomografía selectiva de la misma nos puede dar información de la hipófisis o de calcificaciones.

La RM del área hipotálamo-hipofisaria contribuye al diagnóstico topográfico y etiológico ya que da información en relación al tamaño de la hipófisis, anatomía del tallo y posición de la hipófisis posterior. En la niñez las características de la glándula hipofisaria en la RM están bien

establecidas por lo que constituye una inestimable herramienta para definir las anomalías anatómicas que se asocian con el déficit de GH. Las lesiones que se pueden observar con esta técnica diagnóstica pueden clasificarse en dos tipos: defectos del desarrollo y lesiones secundarias a enfermedades adquiridas localizadas en la región hipotálamo-hipofisaria tales como malformaciones, tumores y trastornos inflamatorios o infiltrativos. En los casos en los que la etiopatogenia del déficit es genética, la adenohipófisis puede ser normal, hipoplásica o agrandada. Cabe señalar que, con la excepción de los casos en los que se ha identificado el origen genético, el déficit de GH grave es infrecuente en pacientes con RM normal (véanse figuras en cap. 13.9).

Estudios genéticos

Cada vez es más frecuente el reconocimiento de la etiología precisa de los trastornos genéticos en el déficit de GH y en el déficit combinado de hormonas hipofisarias (Cuadro 14.1.1). En general, los indicadores para plantearse el estudio genético son: crecimiento insuficiente, historia familiar de déficit y posible consanguinidad, talla más de 3 DS por debajo de la media y respuesta extremadamente baja a las pruebas de estimulación de GH con niveles bajos de IGF1. Las Figuras 14.1.4 y 14.1.5 muestran algunos hallazgos genéticos que permitieron confirmar los diagnósticos.

TRATAMIENTO

El principal objetivo de la terapia en el déficit de GH en el niño es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja. El tratamiento

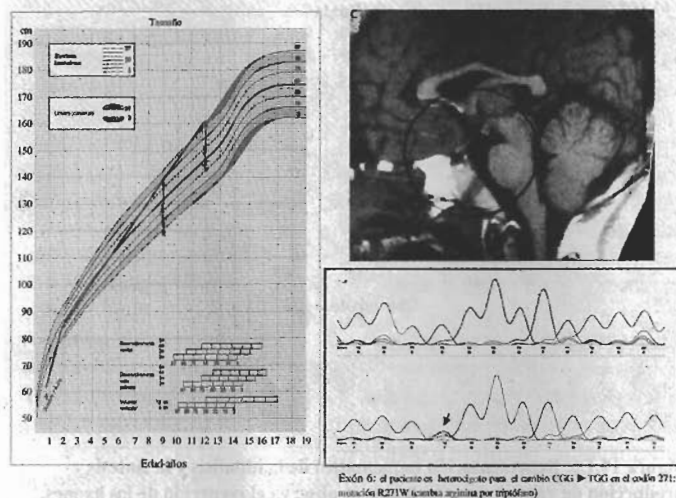


Figura 14.1.5. Déficit múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH): izquierda: gráfica de crecimiento en la que se observa la evolución de crecimiento previa y posterior al tratamiento con GH. Derecha-arriba: imagen de RM donde se aprecia una hipófisis de pequeño tamaño. Derecha-abajo: secuencia en la que se observa en el gen POU1F1 la mutación R271W (panel inferior), que explica el cuadro clínico de DMHH que presenta el paciente.

con GH se inició hace aproximadamente 40 años con hormona obtenida de la pituitaria de cadáveres humanos (p-hGH) y su utilización estaba reservada a casos de déficits de GH graves. Desde 1985 se comenzó a utilizar la hormona de crecimiento recombinante (r-hGH) obtenida mediante bioingeniería genética que ha permitido su disponibilidad en cantidades prácticamente ilimitadas, posibilitando la administración de dosis mayores en inyecciones subcutáneas diarias e incluso ampliando el espectro de indicaciones para su uso. La talla final en los pacientes con déficit de GH tratados con r-hGH se ha incrementado significativamente y su uso eliminó el riesgo importante que existía con la p-hGH de la encefalopatía espongiiforme o enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, que puede transmitirse yatrogénicamente a partir de derivados tisulares humanos. Parece evidente desde que se dispone de la r-hGH y con las pautas de tratamiento actuales se ha mejorado considerablemente en el tratamiento del déficit de GH. En el caso del síndrome de resistencia a la GH o síndrome de Laron la utilización de tratamiento con IGF1 recombinante podría ser eficaz.

Posología y forma de administración

El tratamiento con hormona de crecimiento en el déficit de GH se administrará por vía SC, diariamente y de preferencia en la noche. Hasta finales de la década pasada, las dosis de GH se expresaban en UI de actividad biológica; en la actualidad la dosis empleada debería ser expresada en miligramos (o microgramos) por kg de peso/día (3 UI = 1 mg; 1 UI = 333,3 µg). En pacientes con obesidad se debería calcular la dosis en microgramos por m² de superficie corporal/día. La dosis a administrar en el déficit de hormona de crecimiento es de 25-50 µg/kg/día (0,025-0,050 mg/kg/día). El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla definitiva, entendiendo por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos.

Con este régimen terapéutico no todos los niños alcanzan una talla adulta normal. Recientemente se han ideado algoritmos matemáticos más complejos apoyándose en grandes cohortes de niños, que permiten la predicción de la respuesta de crecimiento a la GH basándose en múltiples variables, que podrían orientar al médico con respecto a efectuar una prescripción más eficaz y rentable. La mayoría de estos modelos de predicción tienen un poder predictivo del 60%. Asimismo, se debe enfatizar que los modelos de predicción constituyen una herramienta estadística basada en un grupo representativo y puede llevar a un resultado que no resulta válido en un determinado niño.

En general, en los niños diagnosticados y, por tanto, tratados con prontitud el *catch-up* de crecimiento es excelente, aunque puede estar

afectado por diferentes variables tales como el peso al nacer, edad de inicio del tratamiento, grado de la deficiencia, duración del tratamiento, frecuencia de las inyecciones de hormona, talla al inicio del tratamiento así como al inicio de la pubertad.

Cabe destacar que, en el caso de la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH) en el que, como se ha señalado, al déficit de GH se asocia el déficit de una o más hormonas hipofisarias, debe realizarse la correcta monitorización y tratamiento de los diferentes déficits hormonales asociados (T4, cortisol, hormonas sexuales y hormona anti-diurética) por lo que, si existe déficit de TSH, se administrará hormona tiroidea en dosis sustitutivas. En pacientes con déficit de ACTH, la dosis de hidrocortisona no debe superar los 10 mg/m²/24 horas y, durante las enfermedades intercurrentes o procesos operatorios, se debe incrementar la dosis. Si faltan las gonadotropinas, se administran esteroides gonadales cuando la edad ósea alcanza la edad en la que suele producirse la pubertad. En el caso de hipopituitarismo congénito de presentación neonatal, se debe considerar como una emergencia neonatal, siendo crucial el tratamiento con hidrocortisona para corregir la hipoglucemia. En cuanto al tratamiento del déficit de GH en este tipo de pacientes, el esquema terapéutico y seguimiento son similares al del paciente con déficit aislado de GH y la respuesta al tratamiento es bastante buena.

En los pacientes que han recibido irradiación del eje hipotálamo-hipofisario, el tratamiento con GH debe iniciarse lo antes posible. Sin embargo, dado que el riesgo de recaída se reduce tras dos años del tratamiento, en general la administración de GH se difiere hasta entonces. Cabe señalar que el déficit de GH puede, asimismo, desarrollarse como un efecto adverso de la quimioterapia, especialmente cuando ésta se administra por vía intratecal, incluso sin asociación de radiación.

Vigilancia del tratamiento. Debe ser realizada por el pediatra endocrinólogo y el seguimiento debería ser cada 3 a 6 meses. La respuesta en el crecimiento (incremento de la talla y velocidad de crecimiento) es el parámetro más importante en la monitorización. Por tanto, en el seguimiento del paciente se efectuará siempre la valoración auxológica a fin de conocer su evolución, haciendo los ajustes oportunos en la dosis del tratamiento, con estudio de la edad ósea una vez al año. También son útiles, para garantizar el cumplimiento y seguridad, la valoración de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3; aunque no siempre correlacionan bien con la respuesta al tratamiento.

Se sabe que, para una mejor respuesta al tratamiento, el inicio debería realizarse lo antes posible, por lo que un diagnóstico precoz es importante, así como haber alcanzado la mejor talla posible al llegar la pubertad. Si estos objetivos se hubiesen cumplido, posiblemente no sería necesaria la modulación del tratamiento durante la pubertad, tema bastante controvertido.

Durante la pubertad la aceleración de la maduración ósea por la GH es debida, en parte, a su conocida acción estimulante sobre la secreción gonádica. Este efecto también podría ser consecuencia de una estimulación de los receptores de la GH y del IGF-1 a nivel de los cartílagos de crecimiento. Además, es posible que una acción directa a nivel hipotalámico constituya el origen de un avance de la puesta en marcha de la pubertad.

En niños que inician la pubertad con una talla inadecuada otra posibilidad terapéutica, aún en estudio, para lograr incrementar la ganancia total de talla durante la pubertad, viene dada por la administración combinada de GH y análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH). Con este tipo de actuación se inhibe la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales, que se sabe que tienen una acción directa sobre el cierre de los cartílagos de crecimiento, enlenteciendo el desarrollo puberal y la maduración ósea, pero manteniendo los niveles de IGF-1. Actualmente, constituye un hecho completamente probado que los estrógenos son esenciales para el cierre de las epífisis, tal como demuestran los informes de pacientes con mutaciones del receptor de los estrógenos alfa, la deficiencia de la aromatasas o el empleo de inhibidores específicos de este complejo enzimático.

Aunque ya han sido publicados varios trabajos en relación con el tratamiento combinado de GH y aGnRH o sólo con este último en niños con talla baja, todavía se plantean muchas dudas con respecto a la utilidad de su empleo. Antes de llegar a conclusiones definitivas, se mantiene la necesidad de disponer de estudios bien controlados.

Seguridad y efectos secundarios. La tolerancia es, en general, excelente y no existen con las dosis aconsejadas efectos secundarios de importancia. Entre las complicaciones, aunque raras, del tratamiento con GH cabe destacar la presencia de lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema en la piel en las zonas de inyección cuando no se realiza una rotación de las mismas, aumento del número, tamaño o pigmentación de nevus, hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgia y edema, hipotiroidismo transitorio, hiperglucemia e intolerancia a la glucosa. En algunos casos podría ser necesaria la reducción transitoria de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento. La relación entre el tratamiento de GH y el desarrollo de malignidad no ha podido ser probada. En ausencia de otros factores de riesgo, no existe evidencia de que el riesgo de leucemia, recurrencia de tumores cerebrales, epifisiólisis de cabeza femoral o diabetes, esté incrementado en los pacientes que han recibido tratamiento durante largo tiempo. En el caso de pacientes oncológicos con déficit de GH el seguimiento debe realizarse en conjunto con el oncólogo y el neurocirujano. Por otra parte, el tratamiento con GH está contraindicado en pacientes con síndromes y enfermedades con un riesgo incrementado de fragilidad cromosómica tales como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y neurofibromatosis-1. La terapéutica con GH recombinante puede inducir una insuficiencia tiroidea parcial, por inhibición a través de la somatostatina de la TRH con disminución secundaria de TSH o por aumento de la conversión periférica de la T4 en T3, de lo que se deduce la necesidad de monitorizar periódicamente las hormonas tiroideas. No existe evidencia de que el tratamiento con GH deba ser interrumpido durante enfermedades intercurrentes del paciente.

Otras indicaciones del tratamiento con hormona de crecimiento

El tratamiento con hormona de crecimiento está autorizado, además, de los casos de déficit de GH, en el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader-Willi y en el retraso de crecimiento intrauterino. Además, recientemente, la *US Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado la utilización de la GH en la talla baja idiopática basándose en estudios randomizados que muestran una ganancia de talla de 5,4-7,2 cm en la talla final. Algunos de estos pacientes podrían presentar formas parciales de resistencia a la hormona de crecimiento (véase cap. 13.9).

Reevaluación del déficit de GH diagnosticado en la infancia

Antes de reconocer el déficit de GH como una enfermedad crónica, los niños sólo recibían tratamiento hasta conseguir la normalización de la talla adulta. Recientemente se está comprobando que no todas las estructuras y funciones corporales dependientes de la hormona se normalizan paralelamente al crecimiento lineal. Dado que el déficit de GH podría persistir en la vida adulta y que la GH ejerce acciones metabólicas importantes, se debe reevaluar el eje GH-IGF una vez alcanzada la talla final.

Esta evaluación se debería realizar siguiendo los criterios del déficit de GH en el adulto. Las pruebas de estimulación de GH deberían realizarse entre 1-3 meses de haber finalizado el tratamiento. Además de evaluar la GH e IGF-1, se deberían valorar las otras hormonas hipofisarias. De persistir el déficit se debe realizar la transferencia del paciente a los servicios de adultos. Lo ideal sería que se efectuara esta transición con un seguimiento inicial conjunto. En los estudios hasta ahora efectuados se ha observado que en el 25-75% de los pacientes la respuesta en las pruebas de estimulación de hormona de crecimiento es normal. En el resto, el tratamiento con GH debería continuarse en aquellos casos de deficiencia grave (respuesta menor a 3 ng/mL) y, en los casos con deficiencia moderada (3-7 ng/mL), el paciente debería ser vigilado por el endocrinólogo de adultos.

OTRAS DEFICIENCIAS HORMONALES HIPOFISARIAS AISLADAS

Deficiencia aislada de TSH

Su presentación es muy rara y es debida a mutaciones en el gen del receptor TRH o en el gen TSH β (véase cap. 14.4).

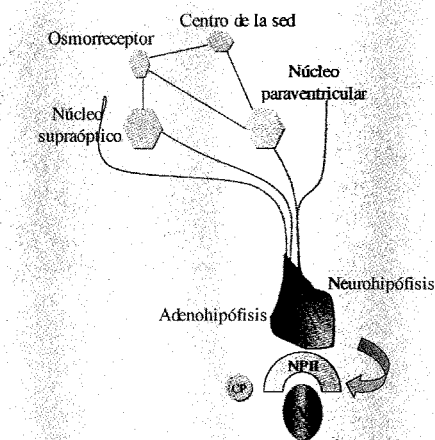


Figura 14.1.6. Representación esquemática de la hipófisis y la síntesis y producción de vasopresina; en la que se observa el recorrido de los axones, originados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, hacia la neurohipófisis (AVP: arginina-vasopresina; NPII: neurofisina; CP: coceptina).

Deficiencia aislada de ACTH

De presentación rara, ya que solamente algunos casos han sido comunicados. Las mutaciones que se han descrito en el gen POMC asociadas a este déficit se han encontrado en pacientes con fenotipo de obesidad y el cabello pelirrojo, lo que es debido a la falta de producción de la hormona estimulante de los α melanocitos. Mutaciones en el gen PC1 también han sido descritas en pacientes con obesidad importante, de inicio muy temprano, y deficiencia de ACTH. Recientemente, también han sido comunicadas mutaciones en el factor de transcripción T-PIT que, como ya se ha comentado, tiene un importante papel en la diferenciación terminal de las células corticotropas hipofisarias.

Hipogonadismo hipogonadotropo aislado

Se expone en el capítulo 13.14.

Mutaciones en el gen DAX1, que es un factor de transcripción que se expresa en múltiples tejidos, incluyendo hipotálamo e hipófisis, también son causa de hipogonadismo hipogonadotropo asociado a hipoplasia adrenal congénita, por lo que estos pacientes pueden presentar crisis adrenales graves desde el período neonatal. Este gen también puede interactuar estrechamente con SF-1, otro factor de transcripción crítico en el desarrollo gonadal y adrenal.

Mutaciones inactivadoras del receptor de GnRH (GnRHR) han sido comunicadas a partir del año 1997. La expresión en el fenotipo es amplia y va desde hipogonadismo completo con criptorquidia y presentación al nacimiento hasta pubertad retrasada. Recientemente también se han comunicado mutaciones en el gen GPR54 en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo aislado. Este gen es candidato a ser un regulador de la secreción de GnRH a nivel hipotalámico.

También se han descrito mutaciones en el gen de la leptina y en su receptor en pacientes con obesidad, marcada hiperfagia, anomalías metabólicas e hipogonadismo hipogonadotropo. El tratamiento con leptina en este caso condicionó una pérdida significativa del peso y la normalización de la secreción nocturna de LH.

HIPÓFISIS POSTERIOR

Aspectos anatómicos, fisiológicos y genéticos

La neurohipófisis o hipófisis posterior está compuesta de una densa red interconectada de capilares, pituicitos, fibras nerviosas no mielinizadas y gránulos neurosecretores. Los cuerpos neuronales de la neurohipófisis se encuentran localizados, como es sabido, en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Desde ellos sus axones transcurren a través del infundíbulo y el tallo hipofisario, terminando algunos en el mismo tallo y, la mayoría, en la neurohipófisis (Fig. 14.1.6). La neurohipófisis produce dos hormonas, la *arginina-vasopresina* (AVP),

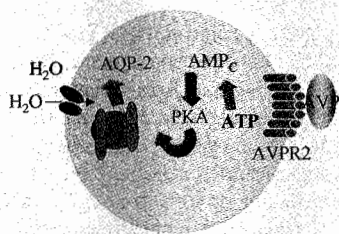


Figura 14.1.7. Representación de la acción de la vasopresina sobre la célula tubular medular del riñón (PKA: proteincinasa A; AQP-2: acuaporina 2).

también conocida como *hormona antidiurética* (ADH), y la oxitocina. Ambas son nonapéptidos que presentan una estructura muy similar, difiriendo solamente por dos residuos aa en la posición 3 y 8, que tienen efectos biológicos diferentes.

Vasopresina (AVP). La actividad antidiurética de la vasopresina reside en la arginina, que ocupa la posición 8, por lo que se la denomina arginina-8-vasopresina (AVP). El gen que codifica la vasopresina está localizado en el *cromosoma 20* y está compuesto de tres exones que codifican una preprohormona de 166 aminoácidos. Esta preprohormona comprende un péptido señal, la vasopresina, la neurofisina II (NPII) y un glicopéptido denominado copeptina (CP). Este precursor de la vasopresina es procesado mediante corte proteolítico en el retículo endoplásmico, eliminándose el péptido señal, y luego es transportado por el aparato de Golgi hacia vesículas neurosecretoras donde continúa su procesamiento para dar lugar a AVP, NPII, CP. En su liberación, intervienen factores osmóticos y no osmóticos. La secreción de AVP y, presumiblemente, de NPII y CP está regulada principalmente por la presión osmótica del líquido extracelular y está mediada por osmorreceptores localizados en el hipotálamo anterior, próximo al núcleo supraóptico. El umbral osmótico de liberación de AVP es 280 mOsm/kg o 143 mEq/L de Na y alcanza efectos máximos de antiuresis con valores de osmosis de 295 mOsm/kg o 150 mEq/L de Na. Los factores no osmóticos son variados: volumétricos, tensionales, emotivos, térmicos y farmacológicos; los más importantes son la depleción del volumen circulante y la hipotensión. La reducción de la volemia estimula los receptores de volumen situados en la aurícula izquierda y, a través del vago, aumenta la liberación de AVP. La caída brusca de la TA estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos y ejerce un efecto activador sobre la secreción de AVP. La emoción, el dolor, el miedo y la cólera la liberan, indicando que los centros nerviosos superiores son capaces de regularla. También influyen el frío (inhibe), el calor (favorece) y numerosos fármacos (isoproterenol, noradrenalina, prostaglandinas, nicotina) a través de los barorreceptores.

Mecanismo de acción celular. La AVP se une a un receptor específico acoplado a proteína Gs de la cara basal de las células tubulares medulares, denominado receptor de la vasopresina tipo 2 (V2R) activando la adenilciclasa, la cual estimula la síntesis del AMP-cíclico. Este aumento de AMPc intracelular provoca la activación de la proteincinasa A (PKA) cuyas subunidades reguladora y catalítica se disocian. La subunidad catalítica activada de la PKA fosforila y activa otras proteínas intracelulares que inducen una translocación de las vesículas intracelulares, que contienen canales específicos de agua denominados acuaporina 2 (AQP2), hacia la cara luminal de las células. La inserción de AQP2 en la membrana celular resulta en un aumento en la reabsorción de agua y, por tanto, en una antiuresis (Fig. 14.1.7).

Acción fisiológica. La AVP controla el volumen y la concentración de la orina y desempeña un papel primordial en la homeostasis de la osmolaridad del medio interno. Cuando la osmolaridad sube, se libera AVP, que determina una diuresis reducida, y el ahorro de agua hace bajar la osmolaridad. Por el contrario, cuando se ingiere suficiente agua, para bajar la osmolaridad plasmática se inhibe la liberación de AVP, lo que ocasiona una diuresis abundante y la pérdida de agua hace subir la osmolaridad. La falta de AVP en plasma o la falta de sensibilidad del túbulo renal a la hormona, produce una pérdida de la capacidad de concentra-

ción por el riñón. El resultado es un gran volumen de orina, con una concentración osmótica inferior a la del plasma. Es la denominada "diuresis acuosa", característica de la diabetes insípida.

Genética. Alteraciones a nivel molecular han sido identificadas en el gen de la vasopresina en la diabetes insípida familiar y, en casos de diabetes insípida nefrogénica familiar, a nivel del gen del receptor de la vasopresina o en el gen de la acuaporina-2.

DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida (DI) se define como un *síndrome poliúrico-polidipsico con hipostenuria*, que cursa con la eliminación de un gran volumen de orina (diabetes) hipotónica, diluida y sin sabor (no dulce, insípida); de ahí su nombre. Se distinguen tres tipos de DI: el primer tipo de DI, también el más frecuente, es debido a la deficiencia de AVP o ADH) (DI central, DI hipotalámica, DI neurohipofisaria o DI craneal). El segundo tipo se relaciona con la insensibilidad renal a la AVP y se denomina DI periférica o DI nefrogénica; en este grupo también deben incluirse las alteraciones del canal específico del agua acuaporina 2 (AQP2). El tercer tipo de DI es debido a una ingesta excesiva de agua pudiendo presentar un origen dipsogénico (alteración en la sensación de la saciedad a la ingesta de líquidos), psicogénico o yatrogénico.

Etiología

DI central. Se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina como resultado de diferentes anomalías en la síntesis o secreción de AVP ocasionando, en consecuencia, una falta de regulación de la reabsorción renal de agua, siendo la poliuria y la polidipsia la expresión clínica predominante en respuesta a la incapacidad para mantener el equilibrio hídrico. En el Cuadro 14.1.6 se hace una relación de sus diferentes causas. La DI central, especialmente en niños y jóvenes, es causada por la destrucción o degeneración de las neuronas que originan los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las más frecuentes son los tumores cerebrales, como el craneofaringioma, el disgerminoma y los gliomas ópticos, y las enfermedades infiltrativas, como la histiocitosis. En ambos casos cabe la posibilidad de que el síndrome poliúrico-polidipsico preceda en meses o años al diagnóstico de la enfermedad causante. A veces, la DI surge como consecuencia de la intervención quirúrgica para extirpar una neoplasia. También puede tratarse de traumatismos, malformaciones aisladas o múltiples, enfermedades hereditarias o secuelas de infecciones, en especial meningitis neonatales. No obstante, en la práctica son frecuentes las *DI centrales idiopáticas* (10-50% de los casos, según las series). En el RN se encuentran como causas relativamente frecuentes de DI central: sepsis, hemorragia intraventricular, listeriosis con CID y tratamiento materno durante el embarazo con litio.

Las *formas hereditarias* de origen genético de DI central son infrecuentes y están relacionadas con mutaciones en el gen de la vasopresina-neurofisina (AVP-NPII) que se encuentra localizado en el locus cromosómico 20p13. En estudios anatomopatológicos de pacientes con estas formas familiares de diabetes insípida se observa una pérdida selectiva de las neuronas magnocelulares en el núcleo paraventricular asociado a una moderada gliosis y preservación relativa de células neurosecretoras pequeñas. Hasta el momento, han sido descritas 52 mutaciones diferentes en DI neurohipofisaria familiar y todas, a excepción de un caso, tienen un patrón de herencia AD. Otra enfermedad hereditaria que presenta DI central es el *síndrome de Wolfram*, enfermedad neurodegenerativa AD que, en algunos casos, presenta DI neurohipofisaria y diabetes mellitus (véase cap. 12.20) y que se ha ligado a una mutación en un gen localizado en el locus cromosómico 4p. DI también puede observarse en cuadros de hipopituitarismo congénito familiar, ataxia cerebelar familiar y defectos congénitos de la línea media.

DI nefrogénica. Puede ser de origen genético, adquirido e idiopático (Cuadro 14.1.6). Las primeras son menos frecuentes pero más graves y son resultado de mutaciones que afectan al gen del receptor de la vasopresina (ligada a X) o por mutaciones que afectan al gen de acuaporina-

Cuadro 14.1.6. Causas de diabetes insípida

<i>Diabetes insípida central (neurohipofisaria)</i>	
Genéticas	
• AD (gen vasopresina-neurofisiina)	
• AR (síndrome de Wolfram) (gen WFS1)	
• Recesiva ligada a X (cromosoma Xq28)	
Malformaciones congénitas	
• Defectos de la línea medio-facial	
• Holoprosencefalia	
• Hipogénesis de la hipófisis	
Adquiridas	
• Traumáticas (traumas craneoencefálicos, cirugía craneal)	
• Neoplasias: craneofaringioma, meningioma, germinoma, linfoma, leucemia	
• Granulomatosa: neurosarcoidosis, histiocitosis	
• Infecciones: meningitis, encefalitis, toxoplasmosis, tuberculosis	
• Inflamatoria: neurohipofisitis infundibular linfocítica	
• Vasculares: aneurisma de los senos cavernosos, encefalopatía hipóxica	
Idiopáticas	
<i>Diabetes insípida nefrogénica</i>	
Genéticas	
• AD (gen acuaporina-2). AR (gen acuaporina-2)	
• Recesiva ligada a X (gen del receptor de la vasopresina-2)	
Adquiridas	
• Fármacos: litio, rifampicina, cisplatino	
• Metabólicas: hipercalcemia, hipopotasemia	
• Vasculares: anemia de células falciformes	
• Granulomatosa: neurosarcoidosis	
• Secundaria a patología renal: nefronoptosis, amiloidosis	
Idiopáticas	
<i>Polidipsia primaria</i>	
Yatrogénica	
Asociadas a trastornos psicológicos: esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo	
Idiopática	

rina-2. En las formas adquiridas la reducción de la capacidad de concentración renal va asociada a otras alteraciones funcionales del túbulo renal y pueden ser secundarias a fármacos (litio, agentes antivirales), hipercalcemia e hipopotasemia. Los mecanismos responsables de la falta de respuesta a la AVP pueden ser debidos a una menor expresión de acuaporina 2, o bien, como en la situación de hipercalcemia, pudieran estar relacionados con una mayor producción de prostaglandina E2 o a una excesiva activación de los sensores de calcio dentro del túbulo renal. Existen, además, anomalías renales congénitas (nefronoptosis) o adquiridas (hematopoyéticas, amiloidosis, etc.) que, por diferentes mecanismos, pueden presentar resistencia a la AVP.

Clinica

El síndrome de DI comprende la repetida tríada: poliuria, hipostenuria y polidipsia. En los casos típicos la clínica aparece bruscamente y la familia puede precisar el día del comienzo; otras veces el inicio es insidioso. La *poliuria* es el síntoma más importante. El niño elimina una gran cantidad de orina durante el día y la noche; no existen las diferencias circadianas normales que, en la persona sana, hacen que la eliminación de orina por unidad de tiempo sea tres veces superior durante el día que durante la noche. Aparecen polaquiuria, nicturia y enuresis. La diuresis diaria es muy intensa; en ocasiones llega a ser superior al peso corporal. Fenómenos secundarios posibles son la dilatación de la vejiga y del aparato excretor, así como ligeros signos de deshidratación: sequedad de piel y mucosas. Por la *hipostenuria* la orina tiene aspecto acuoso, es casi incolora y su densidad oscila entre 1.001 y 1.005 (20 y 200 miliosmoles por litro). No se encuentran elementos patológicos y las cantidades de las sustancias eliminadas, a excepción del agua, en 24 horas son normales. Como consecuencia existe *polidipsia*, de modo que el paciente bebe de día y de noche, siendo el volumen de líquidos ingeridos superponible al de orina eliminada, por lo que la isotonía del medio interno se modifica relativamente poco; como el umbral medio para la sed es más

elevado que para la liberación de AVP, los pacientes con DI tienen siempre la osmolaridad plasmática algo elevada. Si se suprime la ingestión de agua, se deshidratan rápidamente, con aumento de la osmolaridad plasmática y deshidratación intracelular. Aparece entonces un cuadro de sequedad de mucosas, pérdida de turgencia de la piel, fiebre, pérdida de peso, agitación, convulsiones, coma y muerte. En cuanto a *otros síntomas*, la poliuria y polidipsia interrumpen el sueño y originan cansancio e irritabilidad; la sobrecarga de la gran ingesta de agua en el aparato digestivo ocasiona anorexia, náuseas o estreñimiento; el aparato circulatorio tolera bien el gran intercambio acuoso y sólo en algunos casos se aprecia discreta hipotensión. Una complicación frecuente de la DI es la existencia de una reducción en la densidad mineral ósea que no se corrige con el tratamiento con DDAVP.

Síntomas según la etiología

DI central. Además del síndrome poliúrico-polidíptico, un marcador importante para el diagnóstico de DI de origen central es la hiperuricemia causada por reducción en la activación del receptor V1 de la vasopresina. Cuando la causa es orgánica se encuentran los síntomas propios del factor etiológico. Dado que la causa orgánica más frecuente es un tumor de la región diencefalo-hipofisaria pueden presentar síntomas propios de la afectación de dicha región (cefaleas, vómitos, vértigos, reducción del campo visual), así como los correspondientes al déficit de otras hormonas hipofisarias (GH, ACTH, TSH, LH y FSH) o de afectación hipotalámica como caquexia, obesidad, trastornos del sueño (véase cap. 23.27). Con frecuencia la aparición de una DI es la primera manifestación de un tumor.

DI nefrogénica. Aparece también un síndrome de poliuria-polidipsia, siendo característico su comienzo neonatal y es frecuente la existencia de antecedentes familiares puesto que presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X con un patrón de herencia recesiva. Hasta ahora, se han descrito alrededor de 150 mutaciones del gen en el locus cromosómico Xq28 que codifica el receptor V2 renal. Los hombres que heredan la mutación siempre tienen DI, las mujeres portadoras, usualmente no. Otra forma de DI nefrogénica familiar de herencia AD o AR es la causada por mutaciones en uno o ambos alelos del gen que codifica la proteína del canal de agua acuaporina-2. Todas estas mutaciones, tanto las del gen del receptor V2 como las del gen de la acuaporina-2, causan DI desde el nacimiento. La enfermedad cursa de forma especialmente grave: aparecen síntomas de irritabilidad, dificultad en la alimentación y escasa ganancia ponderal desde las primeras semanas de vida. Los padres pueden no apreciar la poliuria ni la sed del niño y éste se deshidrata, aparece fiebre inexplicable y todo el cortejo sintomático de la deshidratación hipertónica; no es raro que, cuando el cuadro se identifica, el lactante tenga ya un daño cerebral irreparable y quede con retraso psicomotor permanente, como secuela de la deshidratación. Para hacer el diagnóstico precoz y evitar este daño, debe recordarse que frecuentemente la DI congénita es precedida de polihidramnios, un signo de poliuria intrauterina y que, en todo RN en que exista una pérdida de peso superior al 10% o que la madre haya recibido litio, es obligada la determinación del Na⁺ plasmático. A veces el cuadro clínico aparece cuando se desteta al niño, pues la leche de mujer, debido a su baja proporción de solutos, no supone una carga excesiva para el trabajo del riñón.

En los casos de DI nefrogénica secundaria a otras patologías se encuentran otros datos de disfunción renal, según el tipo de afección causal, que en general tienen suficiente relieve clínico para orientar el diagnóstico.

Diagnóstico

La presencia de poliuria y polidipsia son los síntomas clave de la DI pero, antes de realizar los estudios tendientes a confirmar el diagnóstico, se debe realizar el *diagnóstico diferencial* con otras causas de poliuria y polidipsia, como son la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la hipopotasemia y la hipercalcemia. En los pasos a seguir en el diagnóstico de la DI, interesa en primer lugar confirmar la osmolaridad urinaria. Se puede establecer la existencia de DI cuando, en la determinación de volumen urinario de 24 h, éste es superior a 50 mL/kg, la concentración de la orina es inferior a 300 mOsm/kg y no hay excesiva glucosa ni otros solutos, quedando eliminados otros procesos de polidipsia-poliu-

ria, como la diabetes mellitus. En segundo lugar, es necesario identificar la DI de origen psicógeno o potomanía; este trastorno se presenta en niños neuropáticos, que beben continuamente y que, en consecuencia, tienen una DI "fisiológica"; en ellos no existe alteración de la regulación hídrica. El método es fácil: *una prueba de la sed o del suero salino hipertónico* muestra la integridad funcional del sistema: los niños afectados de la frecuente potomanía responden a estas pruebas con una reducción del volumen de orina y con un aumento de osmolaridad de la misma, sin alteraciones apreciables en el medio interno. Los pacientes con DI no modifican apenas ni el volumen de orina ni su concentración y, en consecuencia, se eleva la osmolaridad del plasma y pierden peso. Interesa a continuación hacer la separación entre DI central y nefrogénica que se hace fundamentalmente mediante la *prueba de la vasopresina*. En las personas sanas y en los pacientes de DI central la administración de esta hormona tiene efecto antidiurético, mientras que en los pacientes con DI nefrogénica carece de él. Actualmente cabe realizar la *dosificación plasmática de AVP*.

Prueba de la sed. Antes de la prueba se mide la natremia, la osmolaridad plasmática, la diuresis minuto y la densidad urinaria. Si la natremia es elevada ($\text{Na} > 148 \text{ mEq/L}$) queda excluida la polidipsia primaria, el paciente no debe ser sometido a esta prueba y se debe realizar la prueba de la vasopresina. Si está indicada se comienza por suprimir toda ingestión de agua y cada hora se pesa al paciente, se recoge la orina en la que se mide el volumen, la densidad y la osmolaridad, y se extrae sangre para determinar ionograma, osmolaridad, hemoglobina y hematocrito. La prueba debe durar un mínimo de 6 horas. Se interrumpe si aparece: a) pérdida del 5% del peso inicial; o b) aumento de la natremia por encima de 148 mEq/L o de la osmolaridad plasmática por encima de 305 mOsm/kg ; o c) la osmolaridad urinaria es estacionaria en tres determinaciones y ha ascendido menos de 30 mOsm/kg (cualquiera de estos datos indica que la capacidad de concentrar la orina está alterada); o bien d), la osmolaridad urinaria es superior a 850 mOsm/kg o a 500 mOsm/kg en los niños menores de 3 años (el riñón es capaz de concentrar la orina).

Prueba del suero salino hipertónico. Concebida por Hickey y Hare y mejorada por Carter y Robins, con el niño bien hidratado se inicia una perfusión EV de una solución salina al 2,5% a un ritmo de $0,25 \text{ mL/kg}$ de peso y minuto durante 45 minutos. En las personas sanas se reduce la diuresis en más del 70% y se eleva la densidad de la orina por encima de 1.010. En los pacientes de DI falta esta respuesta.

Prueba de la vasopresina. Antes de iniciarla, es necesario hidratar bien al paciente, haciéndole ingerir 20 mL de agua por kg de peso. A continuación se administra por vía EV 1 U de lisina-vasopresina/ m^2 o $4 \mu\text{g}$ de *desmopresina* (DDAVP), un análogo sintético de la vasopresina, aunque esta última también se puede administrar, incluso preferentemente, por vía intranasal. Basalmente y cada 15-30 minutos durante 3 horas, si es necesario mediante sondaje, se mide la diuresis, la densidad y la osmolaridad de la orina. Si hay una respuesta positiva a la administración de la vasopresina exógena (disminuye la diuresis y aumenta la osmolaridad urinaria) esto apoyaría el diagnóstico de diabetes insípida central; si, por el contrario, no hay respuesta, apoyaría el diagnóstico de DI renal, a no ser que la vasopresina inyectada sea inactiva o existan anticuerpos anti-vasopresina. Una modificación de esta prueba consiste en administrar, en lugar de 1 U de lisina vasopresina/ m^2 por vía EV, 5 U de *tanato de pitresina oleosa*, por vía IM y medir durante dos o tres días los cambios en la diuresis.

Niveles plasmáticos de AVP. En las DI centrales en condiciones basales y con ingesta libre de agua, la AVP plasmática es indetectable, la osmolaridad urinaria es baja ($< 300 \text{ mOsm/kg}$) y la osmolaridad del plasma y la natremia están ligeramente elevadas. Al administrar desmopresina a dosis terapéuticas, la AVP sigue indetectable, pero el análogo aumenta rápidamente en plasma a concentraciones aproximadas a los niveles normales de la hormona endógena ($3\text{--}10 \text{ pg/mL}$); en las DI nefrogénicas, por el contrario, hay niveles muy elevados suprafisiológicos de AVP. Puede ser útil la determinación de la concentración de *acuaporina-2* para el diagnóstico diferencial entre DI central y DI nefrogénica.

Otros estudios

Una vez que el diagnóstico bioquímico de DI ha sido efectuado, otras investigaciones son necesarias:

DI central. Los estudios de imagen ayudarán al diagnóstico etiológico. La radiografía craneal puede aportar información en el caso de histiocitosis con la presencia de imágenes osteolíticas. Calcificaciones intrasclerales o la destrucción de las apófisis clinoides posteriores orientan a la presencia de una causa tumoral. La RM de la región hipotálamo-hipofisaria es particularmente importante en el caso de la DI central para descartar tumores hipofisarios o anomalías del tallo. Asimismo, se deben programar en el seguimiento posterior de estos pacientes estudios radiológicos de control ante la eventualidad del desarrollo de una enfermedad infiltrativa como la histiocitosis o un germinoma, especialmente si hay síntomas tales como cefalea o el desarrollo de deficiencias hormonales hipofisarias adicionales. Estudios clínicos, endocrinos y radiológicos, son necesarios durante el seguimiento.

DI nefrogénica. Si es de causa genética, el diagnóstico se basa en el estudio familiar y en la falta de respuesta a la administración exógena de AVP. Las mujeres portadoras, aunque asintomáticas, pueden mostrar déficit de la concentración urinaria. Es posible realizar el diagnóstico genético de la enfermedad con la detección de anomalías en el gen del receptor de la arginina-vasopresina (situado en Xq21 y responsable de la DI nefrogénica recesiva ligada al sexo) o de anomalías del gen de la acuaporina 2. En la DI renal secundaria a otros trastornos se encuentra un déficit de concentración renal, resistente a la vasopresina, pero siempre se encontrarán algunos síntomas o signos de la nefropatía.

Pronóstico

En las formas idiopáticas, tanto centrales como renales, es bueno. El síndrome poliúrico-polidipsico repercute escasamente sobre el paciente, el cual lo tolera muy bien siempre que disponga de un aporte de agua suficiente para compensar su poliuria. Sólo en RN y lactantes incapaces de solicitar agua o en niños mayores inconscientes (traumatismos craneales, anestesia), la polidipsia pasa inadvertida y la DI conduce a deshidratación hipernatémica. En cuanto a su evolución, la DI dura toda la vida, si bien no es raro que en algunas DI de origen hipofisaria se aprecien regresiones muy notables, a veces coincidentes con episodios febriles. En las formas secundarias el pronóstico vital depende de la causa (tumor, inflamación) y de sus posibilidades terapéuticas. Muchas veces la eliminación del proceso causal hace desaparecer la DI, pero no siempre ocurre así y la DI queda como secuela del proceso que la originó.

Tratamiento

DI central. Tratamiento de elección. Es el análogo sintético de la arginina-vasopresina (AVP) la *desmopresina* (DDAVP). Se puede administrar de forma *oral*, *intranasal* o *parenteral*. La máxima concentración en plasma es alcanzada a los 40-55 minutos en la administración intranasal u oral. Generalmente la producción de orina decrece 1-2 horas después de su administración y la duración de su acción varía entre 6-18 horas. Además, debido a la existencia de diferencias individuales en su absorción y en su metabolismo, la dosis necesaria para conseguir el control diario es algo diferente en cada paciente. Es aconsejable comenzar el tratamiento con dosis bajas, ajustándolas según la respuesta clínica. Los requerimientos diarios para las preparaciones orales varían de 100 a $1.200 \mu\text{g}$ repartidos en tres dosis, para la parenteral $0,1\text{--}1 \mu\text{g}$ y para la preparación intranasal es de $2\text{--}40 \mu\text{g}$ aproximadamente y en neonatos, $0,5 \mu\text{g/día}$. La dosificación habitual en la *administración intranasal* es de $10 \mu\text{g}$ una o dos veces al día, dependiendo de la respuesta antidiurética de cada caso. Pero, en pacientes que con una sola dosis logran un efecto cercano a las 24 horas, es conveniente aplicarla por la noche para obtener el mayor efecto durante las horas de sueño. Una técnica de aplicación incorrecta y la presencia de rinitis pueden reducir la duración del efecto antidiurético. Cabe señalar que, actualmente, la posología oral está demostrando ser eficaz en el niño.

Respuesta. La tolerancia es excelente. Los efectos secundarios de la desmopresina son mínimos y sólo produce una ligera hipotensión y taquicardia cuando se administran dosis suprafisiológicas por vía intravenosa o

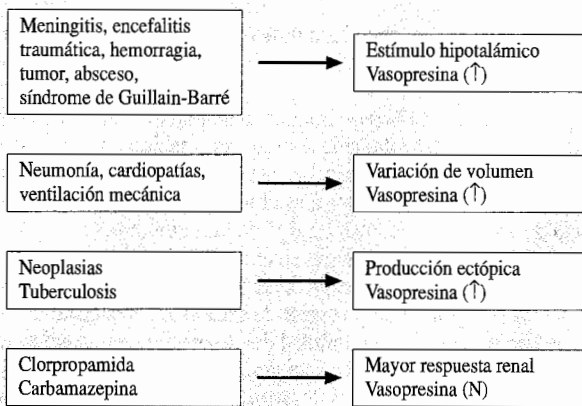


Figura 14.1.8. Esquema de la etiología y patogenia del síndrome de secreción inadecuada de AVP (N: normal; ↑: elevada).

subcutánea. Sólo existe el riesgo potencial, con dosis altas en períodos de tiempo prolongado, de hiponatremia dilucional sintomática (cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, que pueden conducir al coma y muerte). También el paciente puede presentar hiponatremia asintomática. Como a veces el déficit de AVP es transitorio conviene, al cabo de cierto tiempo, intentar reducir la dosis de desmopresina y comprobar el resultado. Hay que tener presente que, durante el tratamiento sustitutivo, el paciente queda, al contrario que una persona sana, sin defensa frente al exceso de agua. Cuando una persona sana bebe gran cantidad de agua deja de producir AVP y aumenta su diuresis; esto no ocurre en el que ha recibido desmopresina. Por lo tanto, bajo este tratamiento no se forzará a beber agua, por el riesgo de intoxicación acuosa. La desmopresina también es útil en el tratamiento durante el embarazo, siendo seguro tanto para la madre como para el feto.

Otros fármacos. Los pacientes que conservan capacidad de producir AVP pueden responder a medicamentos capaces de potenciar su acción, tales como el clofibrato y la carbamazepina. Sin embargo, por sus potenciales efectos adversos, es preferible utilizar dosis bajas de desmopresina en la noche, que permitirá controlar la poliuria en la mayoría de estos pacientes. El clofibrato y la carbamazepina actúan a nivel central y, aunque por mecanismos distintos, liberan AVP de la hipófisis, pero sus efectos secundarios (clofibrato: induce la formación de litiasis en la vesícula biliar; carbamazepina: puede dar lugar a agranulocitosis, requiriéndose controles hematológicos periódicos) limitan a veces su empleo. Algunos autores recomiendan el empleo de bifosfonatos en pacientes con DI central para evitar complicaciones como la reducción de la masa ósea mineral. Por supuesto, los pacientes con DI central secundaria requieren el correspondiente tratamiento etiológico: exéresis quirúrgica del tumor, citostáticos en la leucemia, etc. Estos tratamientos no suelen mejorar la DI; al contrario, tras la intervención quirúrgica, la DI se agrava o incluso aparece, si antes no existía.

DI nefrogénica. El tratamiento varía dependiendo de su etiopatogenia; en las formas secundarias a enfermedades, procesos metabólicos o fármacos, la terapéutica fundamental es tratar la causa. Las DI de causa renal son difíciles de tratar ya que, por definición, son resistentes a la vasopresina. Sin embargo, se puede probar la administración de desmopresina, pues en ocasiones los pacientes presentan sólo una resistencia parcial frente a la acción antidiurética de esta hormona y niveles suprafisiológicos pueden conseguir concentrar la orina y reducir la diuresis. Medidas útiles son: 1) ingesta de agua necesaria para evitar la deshidratación; 2) reducir la sobrecarga de solutos, aconsejando una dieta hipoproteica y pobre en sal; 3) administrar diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida es capaz de reducir el volumen de orina del paciente. El mecanismo es el efecto natriurético que provoca, por interferencia del transporte de Na a nivel del túbulo contorneado distal, lo que produce una depleción de Na y contracción secundaria de volumen. De modo compensador se incrementa la reabsorción de agua y Na en el túbulo proximal. Induce hipokalemia por lo cual se asociará con un diurético ahorrador de K, por ejemplo, amiloride y/o suplementos orales de K; 4) agentes antiinflamatorios no esteroideos

Cuadro 14.1.7. Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

- Retención hídrica y pérdida salina
- Ausencia de signos clínicos de depleción del volumen extracelular
 - Tensión arterial normal
 - No signos de deshidratación
- Hiponatremia e hiposmolaridad plasmática
- Pérdida continua de sodio por el riñón (hipernatriuria)
- Osmolaridad urinaria superior a la apropiada para la hiposmolaridad plasmática
- Funciones adrenal, renal y tiroidea normales

(AINE), que actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, lo cual causa un incremento en el flujo sanguíneo y dilución de solutos en la médula renal, reduciendo el gradiente osmolar y la reabsorción renal de agua. No se debe olvidar que el uso crónico de AINE está asociado a toxicidad gastrointestinal, hematópoyética y renal. Se ha comprobado un efecto aditivo de tiazidas e indometacina en la reducción del volumen urinario de modo que pueden utilizarse de forma asociada.

POLIDIPSIA PRIMARIA

Este cuadro clínico se caracteriza por una exagerada ingestión de líquidos. Su etiología es variada, pudiendo ser secundaria a alguna alteración psicológica o, en lactantes, a la exagerada oferta de líquidos por parte de la madre. En algunos niños, especialmente en los lactantes, la oferta excesiva de líquidos pobres en solutos creará con el tiempo un pobre gradiente en la médula renal (fenómeno de lavado) con la consiguiente reducción de la capacidad máxima de concentración. Por ello, la prueba de restricción hídrica puede reflejar cierta incapacidad de concentración similar a la observada en pacientes con diabetes insípida parcial, siendo necesario en estos casos la determinación de AVP en el plasma para diferenciar ambas entidades.

SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

Este síndrome se caracteriza por la persistente secreción de AVP en presencia de una disminución de las osmolaridad plasmática. Entre las causas se encuentran: afecciones del SNC (meningitis, encefalitis, hemorragias, hipoxia, traumatismos, síndrome de Guillain-Barré), infecciones respiratorias, ventilación mecánica, intervenciones quirúrgicas, endocrinometabolopatías (hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipocorticismos), fármacos (hipoglucemiantes: clorpropamida, tolbutamida, fenformina; anti-neoplásicos: vincristina, ciclofosfamida; diuréticos; tranquilizantes, etc.), cirugía y causas idiopáticas. El mecanismo patogénico es variable, unos procesos incrementan la AVP por estímulo hipotalámico, otros a través de variaciones de la volemia, algunos por posible producción ectópica de AVP y, finalmente, por mayor respuesta renal (Fig. 14.1.8). Las consecuencias fisiopatológicas son claras: la persistente producción de AVP conduce a la retención acuosa con hiponatremia e hipoosmolaridad lo que provoca expansión hipoosmolar celular y edema celular. La expansión del espacio extracelular aumenta la eliminación renal de sodio, por lo que se agrava más la situación hasta llegar a una natremia de 110-125 mEq/L, en que la entrada y salida de sodio se igualan. La actividad de la renina plasmática es invariablemente baja.

Clínica. Depende de la intensidad de la hiponatremia (inferior a 100 mEq/L) y, sobre todo, de la rapidez con que se instaura. Aparecen síntomas digestivos (anorexia, náuseas, vómitos), nerviosos (irritabilidad, alteraciones de conducta) y, cuando la natremia es muy baja, neurológicos (pérdida de reflejos, hipotonía muscular, parálisis bulbar y pseudo-bulbar, hiperventilación, convulsiones y coma). Si el cuadro no se corrige puede llevar a la muerte. Con frecuencia los síntomas de SIADH se confunden con los de la enfermedad de base. En el Cuadro 14.1.7 se hace un resumen de los criterios diagnósticos.

Tratamiento. Consiste en tratar la causa y combatir la hiponatremia. Para esto último puede ser suficiente la restricción de líquidos, 30-40 mL/kg/día, siendo aconsejable una solución que aporte 40 mEq/L de Na, por ejemplo, suero salino a 1/3. En casos graves con sintomatología neurológica está indicado, además, un diurético de asa (furosemida) a dosis única por vía EV, repetida en caso necesario. En los cuadros crónicos puede ser suficiente la terapéutica con furosemida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argyropoulou MI, Kiortsis DM. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1045-55.
- Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metabol* 2004; 15: 252-8.
- Bergadá I. Trastornos de la hipófisis posterior. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 505-15.
- Bona G, Paracchini R, Giordano M et al. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004; 15: S3-9.
- Cañete R. Déficit de hormona de crecimiento. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 411-29.
- Castro-Feijóo L, Peino R, Lage M et al. Therapeutic optimization of growth hormone deficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 401-10.
- Castro-Feijóo L, Pombo M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. *Endocrinol Nutr* 2003; 50: 216-36.
- Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Fernández-Toral J et al. Genetic analysis (PROP1 and POU1F1) and combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res* 2004; 62: 56.
- Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Loidi L et al. Genetic basis of short stature. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 30-7.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165-70.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977-87.
- Dattani MT. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* 2004; 62: 1-13.

- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocr Metab* 2005; 18: 631-46.
- Gill DG. Anything you can do, I can do bigger? The ethics and equity of growth hormone for small normal children. *Arch Dis Child* 2006; 91: 270-2.
- Gracia-Navarro F, Ruiz-Navarro A, García-Navarro et al. Desarrollo ontogénico de la hipófisis. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 143-51.
- Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1031-44.
- Loidi L, Castro-Feijóo L, Barreiro J et al. Kallmann's syndrome with a novel missense mutation in the KAL1 gene that modifies the major cell adhesion site of the anosmin-1 protein. *J Pediatr Endocr Metab* 2005; 18: 545-8.
- Martul P, Pineda J, Rica I et al. Tratamiento del déficit de hormona de crecimiento. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2002. p. 464-73.
- Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 11-31.
- Peñalva A, Mallo F, Casanueva FF et al. Bases neurofisiológicas de la secreción de hormona de crecimiento. En: Diéguez C, Yturriaga R. Crecimiento. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005. p. 119-43.
- Pombo M, Pombo CM, García A et al. Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 2001; 55 (Suppl 1): 11-6.
- Pombo M, Rodríguez Hierro F, Castro-Pereira R. Patología de la hipófisis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 870-5 (autores del capítulo en la edición anterior con más citas bibliográficas de años previos).
- Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L et al. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1041-5.
- Robertson GL. Clinical disorders of the posterior pituitary. En: Pescovitz OH et al. Pediatric Endocrinology. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 90-107.
- Valenti G, Procino G, Tamma G et al. Minireview: Aquaporin 2 trafficking. *Endocr* 2005; 146: 5063-70.
- Yanovski JA, Rose SR, Municchi G et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348: 908-17.
- Zhu X, Lin Ch R, Prefontaine G et al. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 332-40.

14.2 Hiperpituitarismo

M. Pombo, L. Castro-Feijóo

La **hipersecreción primaria** de las hormonas hipofisarias se observa rara vez en los niños y, cuando ocurre, suele deberse a un adenoma hipofisario. De éstos, es el prolactinoma el que se encuentra con mayor frecuencia, seguido del corticotropinoma y, por último, del somatotropinoma. El tirotropinoma es de presentación muy rara y, en cuanto al gonadotropinoma, no se comunicó ningún caso en niños. La **hipersecreción secundaria** de las hormonas hipofisarias se observa en las situaciones de deficiencia hormonal a nivel de los órganos diana, tales como hipogonadismo, hipoadrenalismo o hipotiroidismo. En ocasiones, una hipersecreción largamente mantenida en el tiempo puede acompañarse de una hiperplasia de la hipófisis capaz de condicionar un agrandamiento de la silla turca. Los niveles hormonales elevados son rápidamente corregidos una vez se instaura el tratamiento sustitutivo correspondiente. Las hormonas hipofisarias pueden ser secretadas también por los inusuales tumores de localización ectópica.

Etiopatogenia. Los adenomas hipofisarios, de cualquiera de los cinco tipos celulares posibles, rara vez son malignos y su importancia deriva del compromiso potencial de las estructuras vecinas y de la posibilidad de causar alteraciones en la secreción hormonal. La mayoría de ellos son

funcionales y lo característico es que la presentación clínica dependa de la hormona hipersecretada. En los niños es habitual que se produzca una alteración del crecimiento o de la maduración sexual, ya sea a causa de la hipersecreción hormonal o de las manifestaciones derivadas de la compresión local debida al tumor. Los adenomas hipofisarios no funcionantes son infrecuentes en los niños y representan tan sólo, aproximadamente, un 5% de los casos.

Los adenomas hipofisarios derivan de la expansión monoclonal de una célula que ha experimentado una mutación. Hay diferentes evidencias que apoyan la hipótesis de este "defecto intrínseco", entre las que se incluyen la observación de discretos adenomas, bien circunscritos, rodeados de tejido normal no hiperplásico, así como los resultados de estudios de inactivación-X y los análisis de pérdida de heterocigosidad.

Epidemiología. Los adenomas hipofisarios constituyen una patología poco frecuente, con una incidencia anual de 0,1 por millón. En la edad pediátrica, representan menos del 2-3% de todos los tumores intracra-neales, menos del 3% de los tumores supratentoriales y el 3 al 6% de los adenomas hipofisarios intervenidos. Más de los dos tercios de los tumores se presentan en la pubertad, quizás por ser éste un período caracterizado por la aceleración del crecimiento en todos los ámbitos del organismo, lo que condicionaría una mayor susceptibilidad en las células hipofisarias de sufrir los cambios que inician la génesis tumoral. También es de destacar el predominio del adenoma secretor de ACTH en la primera década de la vida, que llega a alcanzar el 70% de los adenomas. Por lo que respecta al sexo, en el caso del prolactinoma, la relación entre mujer y hombre es de 4,5:1; en el del adenoma secretor de ACTH es de 2:1 y en el adenoma secretor de GH es de 1:2.

Cuadro 14.2.1. Causas de hiperprolactinemia

Alteraciones/enfermedades hipofisarias

- Adenomas funcionales
- Adenomas no funcionales
- Sección del tallo hipofisario

Alteraciones/enfermedades hipotalámicas

- Tumores
- Irradiación
- Enfermedades infiltrativas
- Inflamación
- Granulomas

Medicamentos

- Antagonistas de los receptores de la dopamina
- Inhibidores de la síntesis de la dopamina
- Estrógenos

Otras

- Neurogénicas: lesiones de la pared torácica o de la columna espinal
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia renal
- Idiopática

PROLACTINOMA

Constituye el tumor hipofisario más frecuente en la edad pediátrica, sólo superado por el adenoma secretor de ACTH si se considera aisladamente la primera década de la vida. Los adenomas secretores de prolactina son más frecuentes en las niñas aunque tienen un comportamiento más agresivo y una menor respuesta al tratamiento en varones, debido a que éstos presentan una mayor incidencia de macroadenomas y expansión extraselar del tumor. Se desarrolla a partir de las células lactotropas de la adenohipofisis, que proceden del mismo linaje que las tiotropas y somatotropas, por lo que puede cosecretar otras hormonas, a veces sin significación clínica.

Suele presentarse en el momento del diagnóstico con expansión extraselar en un alto porcentaje de casos, en algunas series superior al 80%. Su clínica dependerá de la dualidad efecto masa e hipersecreción de pro-

lactina (definida como detección de niveles basales de prolactina superiores a 200 µg/L de forma reiterada) y en ausencia de otras causas conocidas de hiperprolactinemia (Cuadro 14.2.1).

Clínica. La presentación de los prolactinomas puede variar (Cuadro 14.2.2), dependiendo de la edad y sexo del niño, y los síntomas más frecuentes están asociados con el eje hipófiso-gonadal. Al relacionarse con la esfera gonadal, en los niños/as prepuberales el cuadro se caracteriza por un retraso de la pubertad. En las mujeres adolescentes, el hipogonadismo (amenorrea primaria o, con una mayor frecuencia, secundaria) suele ser la consecuencia más común de la existencia de hiperprolactinemia. En los varones adolescentes puede cursar con un hipogonadismo completo o parcial. La presencia de galactorrea no es constante, pudiendo presentarse hasta en un 75% de las mujeres y en un 10-30% de los hombres. Además, también pueden aparecer síntomas neurológicos por su efecto de masa intracraneal tales como cefalea, alteración del campo visual, parálisis de pares craneales y grados variables de hipopituitarismo, a lo que en algunos casos se asociaría retraso de crecimiento. En los varones no es infrecuente que se observe ginecomastia (véase cap. 13.15).

Diagnóstico. Antes de proceder al estudio endocrinológico de un paciente supuestamente afectado de un prolactinoma, deben descartarse todas las circunstancias que puedan justificar una elevación de la prolactina, incluida la ingestión de fármacos capaces de producir hiperprolactinemia (Cuadro 14.2.3). Una cifra sérica superior a 100 µg/L es sugestiva, pero mayores de 200 µg/L prácticamente aseguran el diagnóstico de prolactinoma. En general, existe una correlación entre el tamaño tumoral y el nivel sérico de prolactina de tal manera, que concentraciones elevadas de prolactina, son debidas principalmente a macroprolactinomas (> 10 mm) y niveles más bajos (< 150 µg/L) orientan a la presencia de microprolactinomas (< 10 mm). Así, los macroadenomas con discretas elevaciones son, probablemente, de otra estirpe, estando la elevación relacionada con la compresión del tallo glandular, que impide la llegada de dopamina a la célula lactotropa.

Las pruebas de imagen revelan el origen de la hipersecreción. La RM detecta microprolactinomas incluso de 3 mm. En la edad pediátrica sue-

Cuadro 14.2.2. Adenomas hipofisarios: clínica y características tumorales (modificado de Kunwar y Wilson)

Clínica	PRL (78)*	ACTH-C (50)*	Tipo tumoral (número de casos)		NP (4)*
			GH (12)*	ACTH-N (6)*	
Inicio (edad en años)	14,5 ± 2,6	11,9 ± 3,4	13,4 ± 4,8	8,2 ± 3,2	12,5 ± 2,4
Relación mujer/varón	4,5:1	2,3:1	1:2	5:1	1:3
Tamaño tumoral (mediana, mm)	13,8 ± 8,7	5,5 ± 5,8	21,2 ± 9,9	10,6 ± 5,6	35 ± 7
Déficit neurológico focal (%)	18	2	8	0	77
Aumento del crecimiento (%)	-	-	58	-	-
Talla baja (%)	11	64	-	50	18
Hábito cushingoide (%)	-	91	-	83	-
Amenorrea primaria (%)**	25	-	25	-	10
Amenorrea secundaria (%)**	58	36	-	-	-
Irregularidad menstrual (%)**	5	10	25	-	-
Oligomenorrea (%)**	3	7	-	-	-
Galactorrea (%)**	36	-	-	-	-
Hipogonadismo (%)***	23	-	13	-	-
Ginecomastia (%)***	23	7	-	-	-
Pubertad retrasada (%)	10	7	-	-	23
Pubertad precoz (%)	-	5	13	17	-
Aumento de peso (%)	4	64	13	50	-
Hipertensión (%)	-	10	-	17	-
Hiperpigmentación (%)	-	7	-	83	-

PRL: prolactinoma; ACTH-C: enfermedad de Cushing; GH: adenoma secretor de GH; ACTH-N: síndrome de Nelson; NP: adenoma no productor.

(*) número de casos; **; sólo en mujeres; ***: sólo en hombres.

- Estrógenos. TRH
- Neurolepticos: fenotiazinas (clorpromazina, perfenazina, torazina, promazina), haloperidol, butirofenonas
- Otros bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpirida, domperidona, risperidona, cisaprida
- Antidepresivos: inhibidores de la monoaminoxidasa (imipramina), amoxapina, antidepresivos tricíclicos
- Antihipertensivos: reserpina, metildopa
- Verapamilo
- Fluoxetina
- Inhibidores de las proteasas
- Opiáceos. Benzodiazepinas
- Cimetidina (EV)
- Betaendorfinas. GABA
- Serotonina. Noradrenalina
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol)

len ser macroadenomas con extensión extraselar, y la ausencia de una imagen sugestiva de adenoma apoya el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática.

Tratamiento. El objetivo es normalizar la secreción de prolactina y reducir, hasta la desaparición, si fuera posible, la masa tumoral. Con ello se conseguiría preservar los restantes ejes hormonales y se atenúa o hace desaparecer la clínica compresiva y disminuirán las recurrencias. Para lograrlo se dispone de los agonistas dopaminérgicos, la cirugía y la radioterapia. La bromocriptina ha sido el tratamiento más utilizado pero, en la actualidad, con la quinagolida (una dosis diaria), la cabergolina (una o dos dosis semanales) y la bromocriptina LAR inyectable (suprime la secreción de prolactina durante un mes), se consigue una mejor tolerancia, se facilita el cumplimiento terapéutico y se obtienen mejores resultados a largo plazo. El tratamiento quirúrgico consiste en la adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal y está indicado en los tumores resistentes al tratamiento médico. La radioterapia se limita a tumores resistentes o muy invasores.

ADENOMA SECRETOR DE ACTH: ENFERMEDAD DE CUSHING

El síndrome de Cushing es una entidad definida por síntomas y signos debidos a la hipersecreción crónica de cortisol. Uno de los orígenes de este síndrome es la presencia de un adenoma hipofisario secretor de ACTH, recibiendo en este caso el nombre de enfermedad de Cushing. La presentación de esta enfermedad es rara en niños y adolescentes, aunque este tipo de tumor constituye el segundo en frecuencia de origen hipofisario en el global de la edad pediátrica y el primero si se tiene presente únicamente la primera década de la vida.

Clínica, diagnóstico y tratamiento. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing se incluyen en el Cuadro 14.2.2. Los hechos que con más frecuencia se presentan en la infancia son la obesidad (con tendencia a ser generalizada más que centrípeta) y el retraso del crecimiento. Otras características que también es posible observar son adrenarquia prematura, hirsutismo, acné, astenia, hipertensión y retraso puberal. La hipercortisolemia, las tasas elevadas de cortisol libre urinario, la pérdida del ritmo del cortisol y la hipokaliemia moderada, son hallazgos comunes de laboratorio. Debido a que la mayoría de los pacientes pediátricos presentan pequeños microadenomas, a veces es dificultoso el diagnóstico en la RM.

La adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal constituye el tratamiento de elección. Como esta patología debe ser estudiada en el contexto general del síndrome de Cushing, se remite al lector al capítulo 14.14.

1. Manifestaciones clínicas

2. Confirmación

- Niveles de GH al azar > 100 ng/mL
- Niveles de GH > 2 ng/mL tras 75-100 g de glucosa oral
- Niveles séricos elevados de IGF-1 para la edad
- Tumor hipofisario o hiperplasia en TC o RM

3. Tumores ectópicos secretores de GH

- Niveles plasmáticos de GHRH > 300 ng/L

ADENOMA SECRETOR DE GH: GIGANTISMO

En 1900 Hutchinson describió que el gigantismo y la acromegalia eran entidades clínicas similares que se presentaban en edades diferentes. Ambas son causadas por una hipersecreción mantenida de GH, dando antes de la fusión de las placas epifisarias origen al gigantismo y, después de este momento, a la acromegalia. Los adenomas secretores de GH son raros en la infancia. La mayor parte de los gigantismos son el resultado de adenomas de la glándula hipofisaria secretores de GH o de una hiperplasia de la adenohipófisis. Si bien el gigantismo habitualmente se presenta como un hecho aislado, ocasionalmente puede constituir un rasgo observable en otras condiciones, tales como en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1, síndrome de McCune-Albright (MAS), neurofibromatosis, esclerosis tuberosa o en el complejo de Carney (mixomas del corazón, piel y glándulas mamarias, pigmentación moteada de la piel, tumores testiculares, suprarrenales e hipofisarios y schwannomas de los nervios periféricos). La secreción de GH por un adenoma en el hueso esfenoidal o en la cavidad nasofaríngea, o por un tumor de células insulares pancreáticas, es muy infrecuente. El restante 1% de los casos pueden ser debidos a la producción ectópica excesiva de la hormona hipotalámica liberadora de la GH (GHRH) que induce hiperplasia somatotropa y, posiblemente, la formación del tumor.

Los adenomas productores de GH suelen ser de gran tamaño y más del 75% de ellos muestran datos de crecimiento invasor. Su origen radica habitualmente en las células mamosomatotropas hipofisarias; de ahí que no sea rara la presencia de cosecreción o la detección en los estudios de inmunohistoquímica y de microscopía electrónica de la presencia de prolactina (67% en un estudio). Se han identificado mutaciones activadoras de la proteína estimuladora Gs alfa (Gsα) en las somatotropas de las lesiones hipofisarias en el MAS y en el 40% de los adenomas hipofisarios secretores de GH esporádicos. Dichas mutaciones dan lugar a la aparición de un oncogén (gsp) que induce una activación continua de la adenilciclase, iniciando la cascada de eventos moleculares que conducen a la hipersecreción hormonal y al crecimiento tumoral.

Clínica. Los signos y síntomas (véase cap. 13.10 y Cuadro 14.2.2) derivan de la dualidad hipersecreción y efecto masa. La presentación del gigantismo acostumbra a ser llamativa, frente a la presentación insidiosa de la acromegalia en el adulto. En esta situación, la falta de cierre metafisario permite el crecimiento longitudinal, síntoma fundamental, conservando las proporciones corporales y una edad ósea concordante. También pueden presentarse alteraciones o ausencia del desarrollo puberal y, a veces, un hábito corporal eunucoide. Suelen encontrarse engrosamiento de la piel y los tejidos blandos, aumento de la sudoración, debilidad muscular, obesidad de leve a moderada, macrocefalia (que puede preceder al crecimiento lineal) y el crecimiento exagerado de las manos y pies. El tamaño tumoral puede justificar sintomatología neurológica similar a la de otros adenomas, con cefalea, retracción del campo visual, oftalmoplejía y diplopía.

Diagnóstico. Se debe demostrar (Cuadro 14.2.4) una secreción excesiva de GH, un aumento de los niveles séricos de IGF-1 y una pérdida del control de la secreción de la GH (falta de respuesta supresora de una carga oral de glucosa). *Diagnóstico diferencial* con otros hipercrecimientos (véase cap. 13.10). La RM detecta la presencia de un macroadenoma con extensión supraselar en la mayoría de los casos. La no identificación de la masa hipofisaria puede deberse a microadenoma o tumor ectópico.

Cuadro 14.2.5. Modalidades terapéuticas en el exceso de GH y experiencia en el paciente pediátrico

Modalidad	Opciones específicas	Indicaciones actuales	Experiencia en pediatría
Cirugía	Resección transfenoidal	Microadenoma o macroadenoma hipofisario	Utilizada con seguridad en niños mayores de 2 años
Radiación	Radiación convencional	Adyuvante del tratamiento quirúrgico o médico	Usualmente no se utiliza, aunque se ha usado como terapia coadyuvante
	Radiocirugía estereotáctica	Bajo investigación	No existe experiencia en niños
Tratamiento médico	Análogos de somatostatina • Octreótida • Lanreótida	• Tratamiento primario en casos de hiperplasia hipofisaria difusa o enfermedad ósea grave • Adyuvante a la cirugía o radioterapia • Exceso de GH ectópica	Utilizado con seguridad en niños, tanto en el gigantismo esporádico como en el sindrómico, por largos períodos de tiempo y en combinación con análogos de dopamina
	Análogos de somatostatina depot • Octreótida acetato (Sandostatina LAR®) • Lanreótida (DOE)	• Tratamiento primario en casos de hiperplasia hipofisaria difusa o enfermedad ósea grave • Adyuvante a la cirugía o radioterapia • Exceso de GH ectópica	Experiencia limitada de su uso en niños, aunque parece tener una seguridad y eficacia comparables a las preparaciones no-depot
	Agonistas de dopamina • Bromocriptina • Cabergolina	• Adyuvante de los análogos de somatostatina y otros tratamientos • Particularmente útil si también hay hiperprolactinemia	Utilizado con seguridad en niños en combinación con análogos de somatostatina
	Antagonistas del receptor de GH • Pegvisomant	Ensayos clínicos iniciales sugieren seguridad y eficacia excelente	Actualmente no existen datos disponibles en niños. Pruebas clínicas en curso

Tratamiento. Si la causa del gigantismo no es tratada y el paciente progresa en su desarrollo, la enfermedad evoluciona hacia una acromegalia, que se asocia con una disminución de la esperanza de vida y un aumento de la mortalidad, debido fundamentalmente a la mayor incidencia de problemas cardiovasculares y cerebrovasculares, así como de neoplasias digestivas. El tratamiento se basa en cirugía, tratamiento farmacológico y radioterapia (Cuadro 14.2.5).

Los adenomas secretores de GH parecen ser más invasivos y agresivos en la infancia que en el adulto. El tratamiento de elección es la adenomectomía selectiva por vía transfenoidal, cuyo éxito depende del tamaño y el carácter invasor del tumor. La radioterapia está reservada para los casos no curables quirúrgicamente. El tratamiento médico, que ha ido adquiriendo un papel importante, se basa en la utilización de los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina. Los primeros se indican como tratamiento complementario a la cirugía o la radioterapia, siendo los resultados irregulares y generalmente malos. Los análogos de la somatostatina son un arma terapéutica reciente, con una elevada efectividad para suprimir los niveles de GH. Se dispone también de un antagonista del receptor de la GH, el pegvisomant, cuyo empleo se encuentra todavía en fase de ensayo en los niños. A diferencia de los análogos de somatostatina, que inhiben la secreción de GH, este nuevo fármaco modifica la acción de esta hormona mediante el bloqueo de la producción hepática de IGF-1 estimulada por esta hormona.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Constituyen menos del 1% de todos los adenomas hipofisarios, 1 caso por millón de pacientes, y prácticamente no se han descrito casos en niños (3 niños de 11 años en las series revisadas, de los cuales uno fue causado por hiperproducción de TRH). En ocasiones, además de TSH, pueden secretar otras hormonas, como la prolactina, la GH o las gonadotropinas, que a veces se localizan en el estudio inmunohistoquímico. La clínica es indistinguible del hipertiroidismo primario, asociando signos y síntomas de masa intrasellar y, en los casos de secreción asociada de otras hormonas, la clínica específica para cada una de ellas.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en el hallazgo de hormonas tiroideas elevadas con TSH normal o alta, abolición de la respuesta de la TSH a la TRH, aumento de los niveles séricos de subunidad α y elevación

de la relación subunidad α /TSH; si la RM detecta una imagen hipofisaria sugestiva, se tiene la confirmación.

Tratamiento. Consiste en la exéresis del adenoma por vía transfenoidal, que consigue la resección total en un tercio de los casos. Se precisa el control del paciente en el preoperatorio con antitiroideos o betabloqueantes. La radioterapia completa el tratamiento quirúrgico, aunque actualmente los análogos de la somatostatina, que consiguen la normalización de las hormonas tiroideas en el 80-90% de los casos y la disminución del tamaño tumoral en el 50%, ocupan el segundo lugar en importancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 287-305.
- Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5134-40.
- Cannavó S, Venturino M, Curtó L et al. Clinical presentation and outcome of pituitary adenomas in teenagers. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 519-27.
- Duntas LH. Prolactinomas in children and adolescents-consequences in adult life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1227-32.
- Fernández JA, Casanueva FF. Tumores hipofisarios. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002.
- Gibney J, Smith TP, McKenna J. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 633-43.
- Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr, Laws ER Jr. *Neurosurg Focus* 2005; 18: (6a): E6.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-18.
- Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL et al. GSP α mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long term prognosis. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 28-32.
- Pandey P, Ojha BK, Mahapatra AK. Pediatric pituitary adenoma: a series of 42 patients. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 124-7.
- Rix M, Lauberg P, Hoejberg AS et al. Pegvisomant therapy in pituitary gigantism: successful treatment in a 12-year-old girl. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 195-201.
- Sotos JF, Argente J. Hipercrecimiento. *Rev Horm Crecim* 2000; 4: 2-72.
- Store HL, Afshar F, Matson M et al. Factors influencing cure by transphenoidal selective adenomectomy in paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 825-33.

14.3 Desarrollo y exploración del tiroides

G.A. Martos-Moreno, J. Argente-Oliver

El tiroides es una glándula impar, localizada en la región cervical anterior y situada en posición media que desempeña, por medio de sus secreciones endocrinas, un papel morfogénico y metabólico esencial para el crecimiento y desarrollo humano. Un adecuado entendimiento, tanto de sus funciones como de las patologías relacionadas con esta glándula, requiere conocer las características embriológicas, anatómicas y fisiológicas de la misma.

EMBRIOLOGÍA

El origen embriológico del tiroides es doble. Su componente fundamental, las células foliculares, productoras de las hormonas tiroideas, son de procedencia endodérmica y derivan del esbozo tiroideo, caudal al primer arco branquial. Por otra parte, las células parafooliculares (células C), productoras de calcitonina, derivan de precursores localizados en la cresta neural (ectodérmica) y se localizan en los cuerpos ultimobranquiales, incluidos en el último par de bolsas faríngeas (Fig. 14.3.1). Filogenéticamente, la glándula tiroides está íntimamente relacionada con el intestino primitivo, prueba de ello es que la capacidad de concentrar yodo, una de las características esenciales del tiroides, también es exhibida por las glándulas salivales o gástricas. De hecho, el esbozo tiroideo se origina como un engrosamiento de la pared ventral del intestino primitivo a la altura de la faringe (caudal al primer arco branquial), que posteriormente se deprime, formando la yema tiroidea para después emerger con morfología diverticular, en la vecindad del corazón en desarrollo, migrando en dirección caudal. En el lugar de origen de este esbozo tiroideo, permanece una depresión, denominada *foramen cecum* o agujero ciego, conectada con aquél durante el período de migración por medio de un estrecho canal denominado conducto tirogloso. Posteriormente el *conducto tirogloso* desaparecerá. De este modo, el tiroides, ya sin conexión con el suelo faríngeo, se expandirá lateralmente, aproximándose a la tráquea en la que será su localización definitiva. Finalmente, la organogénesis se completa con el incremento de tamaño de los lóbulos tiroideos, la consecución de la morfología definitiva bilobulada y la organización estructural de la glándula mediante la formación de folículos por las células foliculares, junto con la distribución entre los mismos de las células parafooliculares (Cuadro 14.3.1).

El proceso que acontece a continuación es la *diferenciación funcional* de las células foliculares, en virtud de la cual, comienzan a expresar una serie de proteínas como la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO), el receptor de la hormona estimuladora del tiroides (TSHr) o el cotransportador sodio/yodo (NIS), imprescindibles para la síntesis de hormonas tiroideas. Aún se desconocen los mecanismos íntimos determinantes de los procesos de formación y migración del tiroides, cuyas

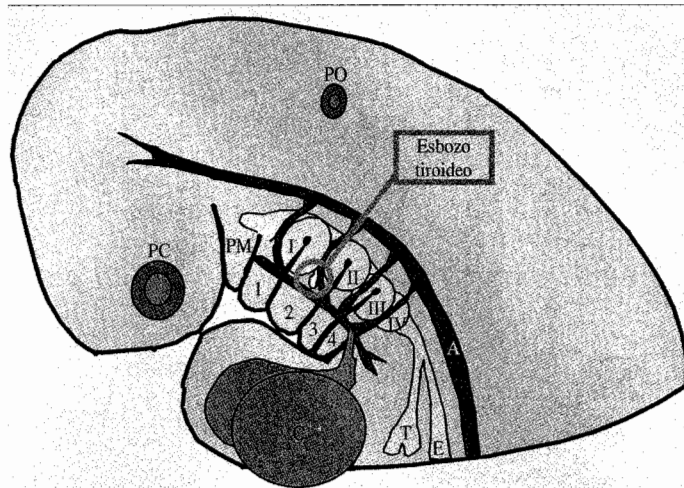


Figura 14.3.1. Representación esquemática de la sección sagital de un embrión humano de 4 semanas de edad gestacional. PO: placoda ótica; PC: placoda cristalina; PM: proceso maxilar; C: corazón; T: tráquea y esbozos pulmonares; E: esófago; A: aorta; 1-4: arcos branquiales; I a IV: bolsas faríngeas (la IV incluye los cuerpos ultimobranquiales).

Cuadro 14.3.1. Cronología de los eventos en la organogénesis tiroidea

Evento morfogénético	Días de vida embrionaria (E)
Aparición del esbozo tiroideo	E 20-22
Inicio de migración de la yema tiroidea	E 24
Desaparición del conducto tirogloso	E 30-40
Finalización de la migración	E 45-50
Fusión con los cuerpos ultimobranquiales	E 60
Inicio de la foliculogénesis	E 70

alteraciones constituyen la causa fundamental de hipotiroidismo congénito. Se ha postulado la posible influencia de las células de órganos vecinos, como los cardiomiocitos, en las señales que determinan estos procesos. Por otra parte, se han identificado varios genes potencialmente implicados en el desarrollo de esta glándula y de la expresión de sus proteínas esenciales (Cuadro 14.3.2), si bien ninguno de ellos ejerce su influencia sobre el inicio de la organogénesis tiroidea y, además, sus mutaciones explican un porcentaje reducido de disgenesia.

ANATOMÍA

La glándula tiroidea se sitúa superficialmente con respecto al cartílago tiroides, en la línea medioventral del cuello. Normalmente está compuesta por dos lóbulos, discretamente asimétricos y cuyos polos superiores son más prominentes, unidos por una fina banda tisular denominada istmo. Ocasionalmente, persiste una proyección digitiforme de tejido tiroideo en dirección craneal, lateral a la línea media, conocida como lóbulo piramidal. Toda la glándula se encuentra englobada por una fina cápsula fibrosa que la delimita. Este hecho facilitará su palpación.

Cuadro 14.3.2. Principales genes conocidos con implicación en el desarrollo tiroideo

Gen	Localización	Proteína	Implicación potencial	Ref. OMIM
<i>TITF1</i>	14q13	Titf1/Nkx2-1	Prevención de la apoptosis	600635
<i>PAX8</i>	2q12-14	Pax8	Foliculogénesis	167415
<i>FOXE1</i>	9q22	Foxe1	Migración de los precursores foliculares	602617
<i>HHEX</i>	10q23.32	Hhex	Regula la expresión de los genes previos	604420
<i>TSHR</i>	14q31	TSHr	Maduración funcional (TPO, NIS) Crecimiento postnatal	603372

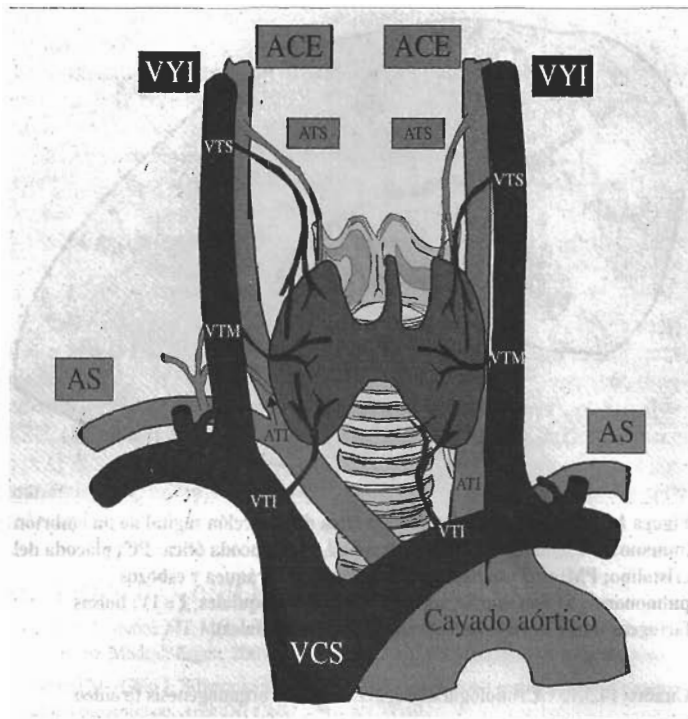


Figura 14.3.2. Vascularización de la glándula tiroidea. ACE: arteria carótida externa; ATS: arteria tiroidea superior; ATI: arteria tiroidea inferior; AS: arteria subclavia; VYI: vena yugular interna; VTS: vena tiroidea superior; VTM: vena tiroidea media; VTI: vena tiroidea inferior; VCS: vena cava superior.

La vascularización del tiroides, cuantitativamente superior a la de cualquier otro órgano, proviene de dos pares de arterias principales situadas en los polos de los lóbulos: las arterias tiroideas superiores, procedentes de las arterias carótidas externas y las arterias tiroideas inferiores, procedentes de las subclavias, desde las cuales se genera un rico entramado capilar distribuido por toda la glándula. Asimismo, está dotada de una profunda red linfática que circunda los folículos y conecta ambos lóbulos a través del istmo. Esta red se une en la región subcapsular para dar lugar a troncos de drenaje que se alejan de la glándula siguiendo de cerca a las venas eferentes (venas tiroideas superiores, medias e inferiores). Los ganglios regionales de la glándula tiroides son: a) pericapsulares (los linfáticos intraglandulares atraviesan la cápsula y se unen con los ganglios linfáticos pericapsulares formando un plexo alrededor de la glándula), b) de la cadena yugular interna, c) pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos, d) de la cadena del nervio recurrente laríngeo y e) retrofaríngeos y retroesofágicos (Fig. 14.3.2).

HISTOLOGÍA

El tiroides está constituido por una agrupación de folículos que conforman la unidad funcional de la glándula. Cada folículo tiene una morfología esférica, con una cavidad central repleta de líquido coloidal, donde se almacena la tiroglobulina, rodeada por una monocapa de células epiteliales cuboideas, los tirocitos o células foliculares, que la sintetizan. Las células foliculares, que se unen entre sí mediante desmosomas, poseen una cara apical con abundantes microvilli, dirigida hacia el coloide, y una cara basal delimitada por una membrana gruesa que contacta con los capilares fenestrados que las circunscriben. Estas células sufren varios cambios bajo el efecto estimulador de la TSH, incrementando su altura, así como el tamaño del aparato de Golgi y de los microvilli apicales, que forman pseudópodos destinados a captar gotas de coloide desde la luz folicular. El segundo tipo de células funcionales contenidas en el tiroides son las células parafoliculares (células C), responsables de la secreción de la hormona hipocalcemiante calcitonina. Son ópticamente más claras que las células foliculares, con mayor contenido en mitocondrias, y se disponen alrededor de los folículos, pero nunca rodeando la luz folicular.

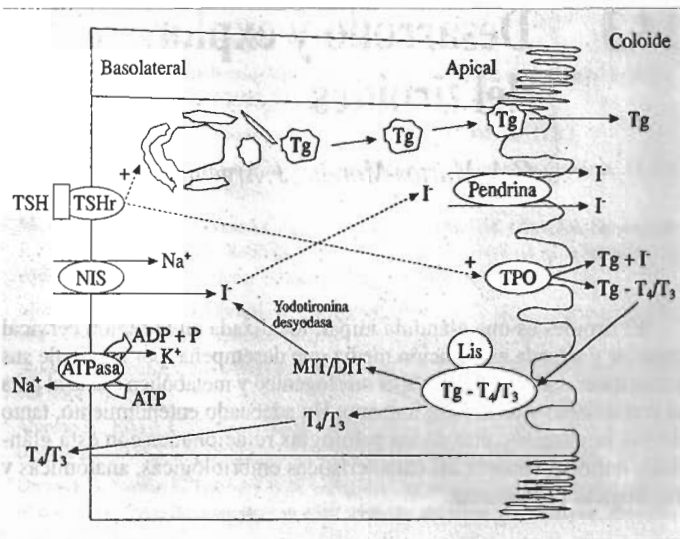


Figura 14.3.3. Procesos implicados en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (véase texto). TSH: hormona estimuladora del tiroides; TSHr: receptor de TSH; Tg: tiroglobulina; NIS: cotransportador sodio/yodo; TPO: peroxidasa tiroidea; MIT: monoyodotironina; DIT: diyodotironina; T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina o tiroxina; Lis: lisosoma.

La función de la glándula tiroides es generar, almacenar y liberar, la cantidad suficiente de hormonas tiroideas capaces de cubrir la demanda de los tejidos periféricos. Para ello precisa dos sustratos esenciales: tiroglobulina (Tg), glicoproteína sintetizada por las propias células foliculares y yodo, que procede fundamentalmente de la ingesta dietética.

BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Siete fases pueden distinguirse (Fig. 14.3.3):

1. **Síntesis de tiroglobulina:** la tiroglobulina (Tg, OMIM: 188450) es una glicoproteína sintetizada específicamente en la célula folicular del tiroides, por el retículo endoplásmico, que contiene sus precursores proteicos y el aparato de Golgi, de localización apical, que le confiere su componente hidrocarbonado antes de ser liberada mediante vesículas exocitóticas al líquido coloidal, constituyendo su componente principal. Esta glicoproteína posee varios residuos tirosínicos susceptibles de ser yodados para conformar las hormonas tiroideas y, tanto su síntesis como su liberación al coloide, están bajo el control principal de la TSH.
2. **Captación del yodo:** el yodo ingerido es reducido a yoduro iónico en el tracto gastrointestinal, absorbiéndose y transportándose en ese mismo estado a lo largo del torrente sanguíneo. Debido a su función, las células foliculares poseen una concentración de yoduro intracelular muy superior a la del torrente circulatorio, por lo que la captación del mismo la realizan de forma activa (con consumo de energía), en contra del gradiente de concentración, bajo el estímulo de la TSH hipofisaria y por medio de una proteína transportadora situada en la membrana basolateral de la célula folicular, el denominado "cotransportador sodio/yodo" (NIS, OMIM: 601843), si bien no es específico de esta estirpe celular, hallándose también en otras células concentradoras de este ion (salivales, gastrointestinales, placentarias). Posteriormente, el yoduro se transferirá desde el citoplasma de la célula folicular hasta el coloide por medio de otro péptido transportador, la pendrina (OMIM: 605646), localizada en la cara apical del tirocito, así como en el oído interno o en el riñón. La eliminación del yoduro se produce fundamentalmente por medio de la orina y, en menor medida, por vía fecal.
3. **Oxidación del yodo:** tras su captación, el yoduro es rápidamente oxidado utilizando peróxido de hidrógeno proveniente del metabolismo mitocondrial, dando como resultado una forma activa de yodo.
4. **Organificación del yodo:** consiste en la incorporación del mismo a la molécula de Tg mediante su unión a los restos tirosílicos que ésta

presenta, conformando las yodotirosinas hormonalmente inactivas MIT (monoyodotironina) y DIT (diyodotironina).

5. **Acoplamiento de yodotirosinas:** las hormonas tiroideas triyodotironina (T₃) y tetrayodotironina (T₄) se forman mediante la unión de una molécula de MIT y otra de DIT o dos moléculas de DIT, respectivamente, con la eliminación de un residuo de dehidroalanina. Tanto la oxidación y organificación del yoduro, como el acoplamiento de las yodotirosinas, están regulados por la TSH y parece tener lugar en la región de contacto entre el coloide y la membrana apical del tirocito, donde se localiza la peroxidasa tiroidea (TPO, OMIM: 606765), que cataliza todas estas reacciones.
6. **Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide:** la Tg yodada constituye una reserva de T₄, T₃ y yodo (como MIT y DIT) y se almacena extracelularmente, constituyendo la sustancia coloide de la luz folicular.
7. **Liberación de las hormonas tiroideas:** el primer paso consiste en la endocitosis de gotas de coloide mediante pseudópodos que parten de la membrana apical de la célula folicular bajo el influjo de la TSH, proceso denominado pinocitosis. Estas vesículas se funden con los lisosomas, constituyendo fagolisosomas en los que acontece la hidrólisis de la Tg en T₄, T₃, MIT y DIT por medio de las enzimas proteolíticas lisosomales. A continuación, la T₄ (mayoritariamente) y la T₃ son liberadas al torrente circulatorio, aunque previamente parte de la T₄ es transformada a T₃ por la yodotironina desyodasa contenida en la periferia de la célula folicular. Por otro lado, las moléculas de MIT y DIT son rápidamente desyodadas por la misma enzima para reutilizar el yoduro que contienen.

TRANSPORTE Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Tras ser vertida a la sangre, el 99,98% de la T₄ se une a sus proteínas de transporte que son, por orden de afinidad, la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), la transtiretina (TTR), la prealbúmina transportadora de hormonas tiroideas (TBPA) y la albúmina; circulando tan sólo el 0,02% restante de forma libre (T₄ libre) existiendo un equilibrio entre ambas fracciones. De la T₃ circulante, sólo una pequeña proporción procede de la síntesis tiroidea, puesto que en su mayor parte proviene de la desyodación de la T₄ en los tejidos periféricos por la yodotironina desyodasa. Aun así, circula en concentraciones hasta 50 ó 100 veces inferiores a las de T₄. Al igual que ésta, la T₃ se une a la TBG, a la TTR y a la albúmina, aunque con menor afinidad, por lo que la relación existente entre las fracciones libre y ligada de T₃ es superior a la de T₄. Finalmente, en sangre circula también una pequeña fracción de T₃ reversa (rT₃), resultante, en su mayor parte, de la desyodación inactivante de la T₄ en los tejidos periféricos, que la torna menos afín a su receptor que T₃ y T₄.

La acción periférica de las hormonas tiroideas es ejercida por sus fracciones libres, fundamentalmente por la de T₃, debido a su mayor afinidad por el receptor de hormonas tiroideas, ya que son las únicas capaces de atravesar la membrana celular con la ayuda de un transportador saturable, el NTCP (*Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide*), y precisando consumo de energía. En el citoplasma también existen proteínas fijadoras que limitan la fracción libre de la hormona capaz de unirse a sus receptores nucleares específicos, donde actúan como reguladores transcripcionales de diversas proteínas (enzimas y factores de crecimiento, entre otros) (Fig. 14.3.4).

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

En situaciones de suficiencia de yodo, la regulación de la función tiroidea es ejercida, fundamentalmente, por la hormona estimuladora del tiroides (TSH), que es producida por las células basófilas de la hipófisis bajo el estímulo esencial de un tripéptido hipotalámico, la TRH (hormona liberadora de tirotropina), que llega a la eminencia media de la hipófisis a través del sistema porta y cuya producción está, a su vez, regulada por factores como las temperaturas ambiental y corporal, aumen-

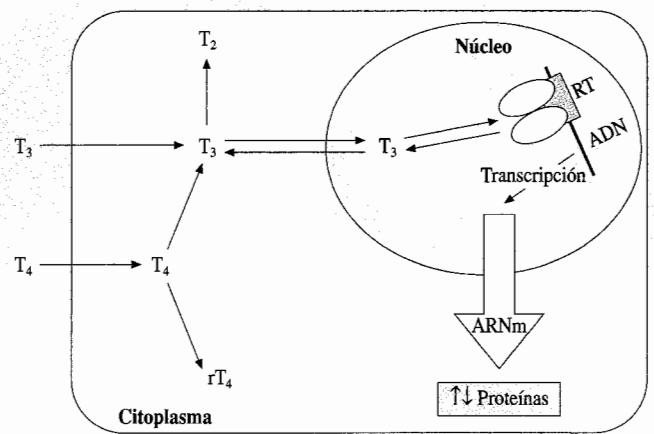


Figura 14.3.4. Acción de las hormonas tiroideas en las células de los tejidos periféricos y de su interacción con el receptor nuclear específico (véase texto). T₂: diyodotironina; T₃: triyodotironina; rT₃: T₃ reversa; T₄: tiroxina; RT: receptor específico de hormonas tiroideas.

tando la secreción de TRH con el descenso térmico, o el ayuno prolongado, que determina una disminución de su síntesis. En sentido inverso, la concentración plasmática elevada de T₃ libre y la somatostatina hipotalámica ejercen un efecto inhibitorio sobre la TSH hipofisaria (Fig. 14.3.5). La concentración plasmática de yoduro ejerce también una función moduladora sobre la síntesis de hormonas tiroideas. Así, en situaciones de deficiencia de yodo, se optimiza el recambio de tiroglobulina mediante el aumento de TSH, consiguiendo mantener tasas normales de T₃ plasmática y de sus efectos metabólicos pese al descenso de T₄ circulante durante un período limitado de tiempo. Por el contrario, el exceso de disponibilidad de yoduro ocasiona una disminución de su organificación y de la liberación de hormonas tiroideas.

FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTANTE, EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

Gestante. Durante el embarazo se desarrollan una serie de mecanismos adaptativos en la mujer que determinan modificaciones en la función tiroidea; entre ellos, cabe distinguir: 1) incremento de volumen plasmático y de la producción hepática de TBG (lo que condiciona un aumento del *pool* circulante de T₃ y T₄); 2) aumento del filtrado glomerular (que determina un incremento del aclaramiento de yodo y, por lo tanto, de los requerimientos de este halógeno por parte de la gestante) y 3) durante el primer trimestre de gestación, la secreción placentaria de hormona gonadotropina coriónica (hCG), agonista parcial del receptor de TSH, junto con la expresión placentaria de la desyodasa, contribuyen al incremento en la producción de T₄ y, secundariamente, de T₃, mantenido posteriormente por el tránsito de T₄ fetal a la circulación materna, a diferencia de lo que ocurre con sus fracciones libres las cuales, tras el aumento que experimentan en el primer trimestre, retornan a la normalidad durante el resto de la gestación. Este incremento de T₃ y T₄ es independiente de TSH, como demuestra la existencia de niveles circulantes disminuidos de este péptido en la gestante (Fig. 14.3.6).

Feto. La función tiroidea fetal se inicia hacia el final del primer trimestre de gestación. A partir de entonces se produce un incremento progresivo de TBG, T₄ total, T₄ libre y TSH, mientras que la T₃ permanece baja, debido a la gran expresión de desyodasa (tipo 3) en los tejidos fetales, especialmente en el hígado. Pese a que el eje hipófiso-tiroideo fetal es esencialmente independiente, la TRH y la T₄ maternas atraviesan la placenta, no así la TSH, constituyendo la desyodasa placentaria el principal factor limitante del tránsito de T₄ (Fig. 14.3.6).

Recién nacido. Tras el nacimiento se produce un incremento inicial de la TSH, T₄, T₃ y Tg, probablemente debido al brusco descenso térmico que supone el abandono del líquido amniótico. La primera se

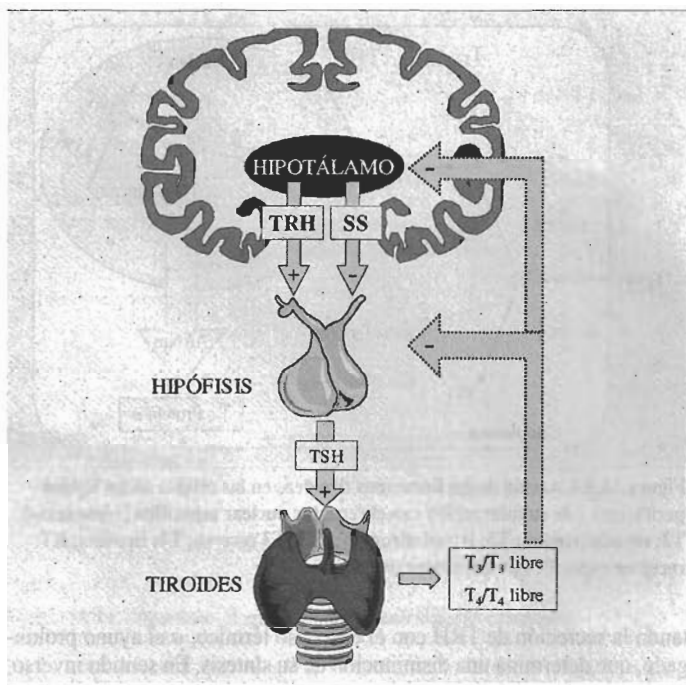


Figura 14.3.5. Regulación de la secreción de hormonas tiroideas (véase texto). TRH: hormona liberadora de tirotropina; SS: somatostatina; TSH: hormona estimuladora del tiroides; T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina o tiroxina.

normaliza a las 48 horas, mientras que el resto lo hace a lo largo del primer día de vida extrauterina. Este incremento de la TSH es más atenuado en los RN pretérmino debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, lo que conlleva niveles plasmáticos de T4 y T3 tanto más disminuidos cuanto más inmaduro es el niño y cuantas más complicaciones asocia.

EXPLORACIÓN DEL TIROIDES

El examen clínico debe realizarse en sedestación y con leve extensión del cuello en dos situaciones: reposo y deglución, ya que la glándula tiroidea está anclada a la fascia pretraqueal, ascendiendo y descendiendo con ella al tragar. Su situación superficial provoca que el incremento de tamaño del tiroides, bocio, pueda ser apreciable a simple vista. De igual modo, la cápsula fibrosa que lo delimita facilita su palpación, que se realiza desde detrás del paciente y en la que, además del tamaño y los contornos de la glándula, es determinante la consistencia, la existencia de signos de inflamación o nódulos y la constatación de adenopatías adyacentes. Por otra parte, debido a su profusa vascularización, en situaciones de hiperfunción, puede incrementarse el flujo sanguíneo ocasionando la aparición de frémito (*thrill*) o soplos vasculares audibles.

Datos analíticos. En función de los hallazgos exploratorios, se determinarán las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas y de TSH. Habitualmente, en la evaluación inicial es suficiente la cuantificación de TSH y de T4 total y libre para evaluar la función tiroidea, reservándose el reto de determinaciones basales (T3 total y libre, Tg) o tras estimulación (administración de TRH) para situaciones patológicas particulares. En situaciones de sospecha de trastornos autoinmunes que afecten al tiroides, se pueden determinar las concentraciones plasmáticas de anticuerpos específicos, siendo los más habituales los dirigidos frente a la TPO y frente a la Tg en situaciones de hipofunción y los anticuerpos estimulantes (TSI) en casos de hiperfunción.

Técnicas de imagen. La más utilizada por su rentabilidad diagnóstica e inocuidad es la ecografía, que revela con precisión la morfología y estructura de la glándula. Igualmente es posible estudiar la capacidad de la glándula, o de cualquier neoformación que presente, para captar yodo mediante la administración de alguno de sus isótopos radiactivos

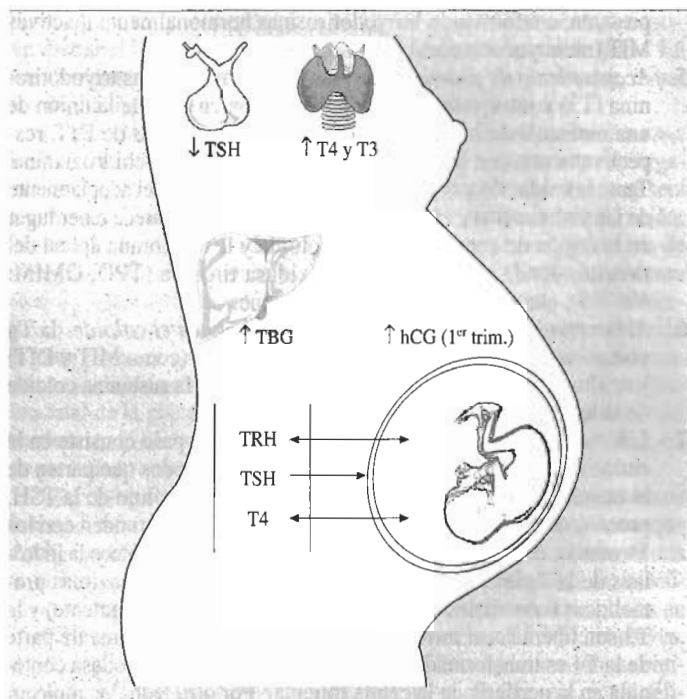


Figura 14.3.6. Modificaciones relacionadas con la función tiroidea en la gestante (mitad superior) y de la interacción entre los ejes hipotálamo-hipofisario-tiroideo materno y fetal a lo largo de la gestación (véase texto). TBG: globulina transportadora de hormonas tiroideas; hCG: gonadotropina coriónica humana.

(I^{131} o I^{123}) y la posterior lectura de la radiación gamma que éstos desprenden (gammagrafía); esto refleja el grado de funcionalidad del tejido evaluado. Por la fácil accesibilidad que determina la situación superficial de la glándula, es factible el diagnóstico anatomopatológico de las lesiones tiroideas mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), en aquellos casos en que es necesario. Otros procedimientos diagnósticos específicos serán desarrollados en los capítulos dedicados a las patologías específicas (véanse caps. 14.4 a 14.8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. 8ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetic and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25: 722-46.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *National Academy of Clinical Biochemistry* (www.nacb.org) 2002.
- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24: 48-77.
- Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 364-72.
- Grüters A. Diagnostic tests of thyroid function in children and adolescents. En: Ranke. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. 3ª ed. Basilea: Karger, 2003; 93-106.
- Hernández A, St. Germain DS. Thyroid hormone deiodinases: physiology and clinical disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 416-20.
- Lacroix L, Pourcher T, Magnon C et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1423-8.
- Reed Larsen P, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. En: Williams Textbook of Endocrinology. 10ª ed. Filadelfia: Saunders, 2003. p. 331-73.
- Rodríguez Hierro F. Glándula tiroidea. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 623-46.
- Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001; 357: 1013-4.

14.4 Hipotiroidismo congénito

J. Argente-Oliver, M.T. Muñoz-Calvo

El hipotiroidismo congénito (HC) es una entidad nosológica que consiste en la disminución de la cantidad o actividad biológica de las hormonas tiroideas en los tejidos, bien por producción deficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana. Comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen hipofunción tiroidea, detectable en la primera etapa de la vida. La incidencia es de un caso por cada 3.000-4.000 RN. En la actualidad, los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito detectan la mayoría de los casos y permiten un tratamiento precoz de la enfermedad, evitando las graves secuelas neurológicas y motoras del hipotiroidismo en los primeros años de la vida. Asimismo, el desarrollo de la biología molecular ha permitido identificar los defectos moleculares en pacientes con los diversos fenotipos tiroideos, siendo, no obstante, reducido el porcentaje de hipotiroidismos congénitos que se pueden filiar con base monogénica. Por su frecuencia y gravedad, es del máximo interés en Pediatría.

CLASIFICACIÓN

Cabe distinguir tres grandes grupos: 1) *hipotiroidismo congénito primario* cuando la causa radica en la propia glándula; 2) *hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario* si el trastorno está localizado en la hipófisis: déficit de TSH o en el hipotálamo: déficit de hormona liberadora de tirotropina (TRH); y 3) *periférico*, cuando es producido por una resistencia generalizada a las hormonas tiroideas (Cuadro 14.4.1).

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO PERMANENTE

Disgenesias tiroideas

Son alteraciones en el desarrollo embrionario de la glándula tiroidea. Comprenden diferentes tipos: 1) *agenesia o atireosis*: falta completa de la glándula tiroidea; 2) *hipoplasia*: reducción de tamaño de la glándula tiroidea y visualización en la región anatómica normal; 3) *disgenesia*: reducción de tamaño y forma alterada de la glándula tiroidea; y 4) *ectopia*: localización anómala de la glándula tiroidea, siendo la más común la localización sublingual.

Es la causa más frecuente de HC (80-90% de los hipotiroidismos primarios permanentes). En Europa, el 75% de los casos se deben a ectopias, mientras que en EE.UU., corresponde a un 25% de los casos. Es más frecuente en niñas que en niños (2/1). En general, se presenta de forma esporádica.

La etiopatogenia es multifactorial, interviniendo factores genéticos, ambientales e inmunitarios. Existen factores de transcripción específi-

Cuadro 14.4.1. Clasificación del hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo primario

- Permanente
 - Disgenesias tiroideas
 - Agenesia o atireosis
 - Ectopia
 - Hipoplasia
 - Dishormonogénesis
 - Insensibilidad a la TSH
 - Defectos de captación-transporte de yodo
 - Defectos en la organificación del yodo
 - Defectos en la síntesis de tiroglobulina
 - Defectos de la desyodación
 - Síndrome de Pendred
- Transitorio
 - Yatrógeno: exceso de yodo, fármacos antitiroideos
 - Déficit de yodo
 - Inmunológico
 - Idiopático

Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario

- Secundario o hipofisario (déficit de TSH)
- Terciario o hipotalámico (déficit de TRH)

Periférico

- Síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas

cos del tiroides que pueden desempeñar una función relevante en la etiopatogenia de estas alteraciones. Estos factores son proteínas nucleares que se unen a secuencias específicas de ADN en los promotores de los genes que las regulan. Se han identificado y clonado diferentes *factores de transcripción específicos* del tejido tiroideo. Cabe destacar el gen *NKX2.1* (también llamado *TTF-1*), el *FOXE1* (también llamado *TTF-2*) y el *PAX8*. Estos factores de transcripción específicos del tiroides no participan directamente en los procesos de síntesis hormonal del tirocito, pero son responsables del mantenimiento del fenotipo tiroideo, a través del estímulo de la expresión de genes fundamentales para el mismo, como los de la *tiroglobulina*, *tiroperoxidasa*, *receptor de TSH* (*TSH-R*) y *transportador del yodo* (*NIS*). En el Cuadro 14.4.2 están representados los genes implicados en el desarrollo y diferenciación de la glándula tiroidea.

El gen *NKX2.1*, se une a los promotores de los genes de la tiroglobulina y tiroperoxidasa, *TSH-R* y *NIS*. Las mutaciones en heterocigosis del gen *NKX2.1* producen fundamentalmente alteraciones neurológicas, incluyendo hipotonía muscular neonatal con evolución posterior a coreoatetosis (derivada de la falta de expresión del gen en los ganglios basales cerebrales); alteraciones pulmonares (distrés respiratorio) y tiroideas (éstas últimas muy leves, consistentes en una elevación moderada de los niveles de TSH). Las mutaciones en homocigosis del gen *NKX2.1* producen atireosis, paladar ojival y atresia de coanas. Las mutaciones del gen *FOXE1* en homocigosis producen el *síndrome de Bamforth*, que incluye agenesia tiroidea, paladar ojival, atresia de coanas, epiglotis bifida y cabello erizado. El gen *PAX8* se expresa en el tiroides, riñón y cerebro embrionarios. Se une a los promotores de la tiroglobulina, tiropero-

Cuadro 14.4.2. Defectos moleculares en las disgenesias tiroideas

Gen	Locus	Función de la proteína	Fenotipo tiroideo	Manifestaciones en otros órganos	Herencia	OMIM
<i>FOXE1</i>	9q22	Regulación transcripcional de genes implicados en migración del brote tiroideo y otros procesos embriológicos de línea media	Agenesia de tiroides. Hipotiroidismo congénito severo	Labio leporino y atresia de coanas	AR	602617
<i>NKX2.1</i>	14q12-21	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración	Agenesia tiroidea, hipoplasia tiroidea, tiroides normal. Hipotiroidismo de moderado a severo	Coreoatetosis, distrés respiratorio neonatal, retraso mental	AD	600635
<i>PAX8</i>	2q13-14	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración	Hipoplasia y/o ectopia del tiroides con hipotiroidismo profundo	Alteraciones renales	AD	167415

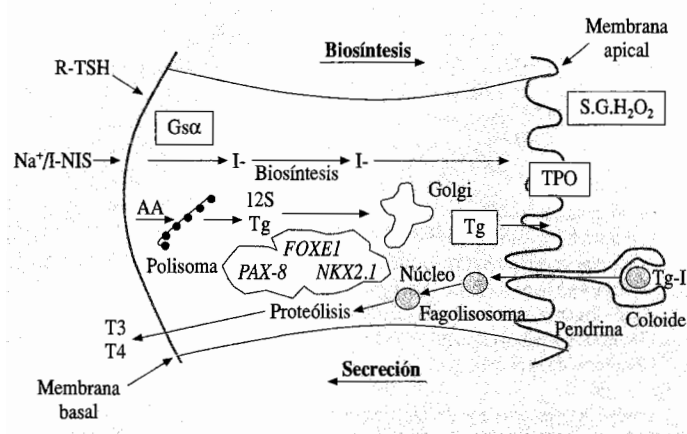


Figura 14.4.1. Biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas.

xidasa y *NIS*, compartiendo con *NKX2.1* la secuencia de unión al ADN. Las mutaciones en heterocigosis del *PAX8* se asocian con fenotipo tiroideo aislado, consistente en hipoplasia o ectopia tiroidea.

Dentro de los factores ambientales, el déficit de yodo puede producir hipotiroidismo permanente o transitorio. Cuando la deficiencia de yodo ocurre durante la gestación, puede producirse el cretinismo mixodematoso. Asimismo, los factores inmunitarios mediante el paso transplacentario de anticuerpos durante la gestación pueden producir HC. Los anticuerpos bloqueantes del tiroideos, junto con factores ambientales, como las infecciones víricas o bacterianas o la deficiencia de yodo, pueden dar lugar a hipotiroidismo permanente.

Dishormonogénesis

Son errores congénitos que producen un bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas (Fig. 14.4.1). Constituyen el 10-20% de los HC. La expresión clínica es variable, desde un hipotiroidismo al nacimiento hasta formas parciales que se van a manifestar en la infancia o más tarde con la presencia de bocio e hipotiroidismo primario. De acuerdo con el tipo de alteración metabólica, pueden distinguirse los siguientes tipos:

Insensibilidad a la acción de la TSH. La TSH se une al receptor de membrana (R-TSH) acoplado al sistema de proteínas G, cuya activación va a producir una cascada de señalización intracelular y la disociación de las proteínas Gs. La separación de la subunidad α de las proteínas Gs va a permitir la estimulación de la adenilciclase (enzima localizada en la membrana) y el incremento de los valores intracelulares de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), segundo mensajero de la señal intracelular generada por la unión de la TSH a su receptor (Fig. 14.4.1). Existen dos tipos de hipotiroidismos fenotípicamente diferentes. Uno, por alteraciones en el receptor de la TSH; otro, por anomalías en la proteína G.

Las alteraciones del receptor de TSH se producen por mutaciones en homocigosis o heterocigosis en el gen del receptor de TSH, localizado en el cromosoma 14q31. Clínicamente se expresan como resistencias parciales a la acción de la TSH (hipertirotropinemias asintomáticas) hasta formas de HC con hipoplasia tiroidea (Cuadro 14.4.3).

Las anomalías de la proteína G se producen por mutaciones de inactivación del gen de la proteína Gs, localizado en el cromosoma 20. Las mutaciones en heterocigosis dan lugar a una reducción del 50% de la actividad funcional de la proteína Gs, lo que disminuye la respuesta de AMPc a la estimulación de la TSH. Otras mutaciones "sin sentido", desacoplan la proteína Gs del receptor de TSH. Se asocian a pseudohipoparatiroidismo tipo Ia con resistencia, no sólo a la parathormona (PTH), sino también a la TSH y gonadotropinas. Los niños afectados presentan obesidad, talla baja y alteraciones esqueléticas (*osteodistrofia hereditaria de Albright*). La resistencia a la TSH en estos pacientes puede preceder a la resistencia a la PTH, y puede expresarse como un hipotiroidismo subclínico, con niveles de TSH ligeramente elevados y de tetrayodotironina (T4) libre en el límite bajo de la normalidad. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen *GNAS1*, que conducen a una haploinsuficiencia del gen *Gs α* , que sería específica para cada tejido, y explicaría la resistencia hormonal selectiva (Cuadro 14.4.3).

Defectos de captación y transporte de yodo. En la membrana basal del tirocito está localizado el cotransportador de sodio (Na) y yodo (I) o NIS. La actividad de esta proteína es excretar dos moléculas de Na por cada ion yodo que entra en la célula tiroidea (Fig. 14.4.1). Las mutaciones en el gen *NIS* producen HC y bocio, con una expresión variable en función de la ingesta de yodo, siendo la captación de éste nula o baja (Cuadro 14.4.3).

Defectos en la organificación del yodo. La incorporación de yodo a la molécula de tiroglobulina es un paso clave en la hormonogénesis tiroidea. Se conocen cuatro elementos necesarios en la reacción de organificación del yodo: 1) la pendrina, que transporta el yodo a la luz foliular a través de la membrana apical; 2) la tiroperoxidasa, enzima catalizadora de la reacción; 3) la tiroglobulina, aceptor final del yodo; y 4) un sistema de oxidación capaz de generar peróxido de hidrógeno. La organificación del yodo consiste en la unión covalente del yodo oxidado a los residuos de tirosina de la molécula de tiroglobulina. En esta alteración, el yodo intracelular apenas se oxida y, unido a la tiroglobulina, hace que su concentración se eleve en la célula tiroidea. Estos trastornos pueden ser debidos a un fallo en la síntesis de la enzima tiroperoxidasa (TPO) o a un fallo en la generación de peróxido de hidrógeno (Cuadro 14.4.3).

Defectos de la TPO. La TPO es una enzima que cataliza la oxidación de yodo intrafoliular y su organificación, así como el acoplamiento de las mono y diyodotirosinas (MIT y DIT) para formar triyodotironina (T3) y T4 (Fig. 14.4.1). Se producen por mutaciones del gen *TPO*. Producen bocio e hipotiroidismo primario de intensidad variable.

Cuadro 14.4.3. Genes implicados en las dishormonogénesis

Gen	Locus	Fenotipo clínico	Herencia	OMIM
<i>TSH-R</i>	14q31	Hipoplasia tiroidea con hipotiroidismo profundo Hipertirotropinemia eutiroides	AR AR, AD	603372
<i>GNAS1</i>	20q13.2	Resistencia a TSH y/o osteodistrofia hereditaria de Albright	AD	139320
<i>NIS</i>	19p13	Hipotiroidismo profundo o moderado. Bocio eutiroides	AR	601843
<i>TPO</i>	2p25	Hipotiroidismo profundo. Bocio e hipotiroidismo profundo o moderado	AR	606765
<i>THOX2</i>	15q21		AR	607200
<i>Tiroglobulina</i>	8q24	Síndrome de Pendred	AR	188450
—	Deshalogenación de MIT y DIT para reciclaje intratiroideo del yodo	HC permanente y profundo. HC transitorio y moderado	AR AD	
<i>PDS</i>	7q31	Defecto de deshalogenación de yodotirosinas	AR, AD	605646

AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; HC: hipotiroidismo congénito; TSH-R: receptor de TSH; TG: tiroglobulina; TPO: tiroperoxidasa; THOX: tiroxidasa tiroidea

Defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno es un sustrato imprescindible para la actividad enzimática de la TPO participando, no sólo en la oxidación previa del yodo, sino también en el posterior acoplamiento entre yodotirosinas para formar hormonas tiroideas (Fig. 14.4.1). Se han identificado dos proteínas oxidasas tiroideas, THOX1 y THOX2, que se acumulan en la membrana apical de la célula tiroidea, que se encargan de la producción de peróxido de hidrógeno en la luz folicular. La oxidasas tiroidea THOX2 desempeña una función relevante en la producción de H_2O_2 en el tiroides, ya que las mutaciones bialélicas del gen *THOX2* se asocian con fenotipo intenso y confirman que H_2O_2 es esencial para la organificación del yodo. Las mutaciones en heterocigosis del gen *THOX2* producen HC moderado y transitorio.

Defectos en la síntesis de tiroglobulina. La tiroglobulina (Tg) es una proteína esencial del tiroides, por su capacidad estructural para producir y almacenar hormonas tiroideas. Su síntesis es exclusiva de la glándula tiroidea, a través de la transcripción del gen de la tiroglobulina. La frecuencia es de un caso por cada 40.000-100.000 RN. El patrón de herencia mendeliano es AR. La síntesis de tiroglobulina es controlada por factores de transcripción, tales como el *NKX2.1*, *FOXE1* y *PAX8*. Clínicamente, estos pacientes presentan bocio e HC moderado o intenso. La captación de yodo está elevada. En el test de descarga con perclorato no hay liberación aumentada del radioyodo. Los niveles de tiroglobulina se encuentran bajos o en el límite inferior de la normalidad (Cuadro 14.4.3).

Defectos de la desyodación. Tras su síntesis, la Tg es incorporada por endocitosis desde el folículo al interior de la célula tiroidea, donde se produce una proteólisis por enzimas lisosómicas generándose, no sólo hormonas tiroideas, sino también los compuestos yodados MIT y DIT, que son posteriormente desyodados por enzimas deshalogenasas específicas, de manera que el yodo liberado se reutiliza para la nueva síntesis de hormonas tiroideas. Las anomalías de la desyodación producen una pérdida excesiva de yodo por vía renal y un hipotiroidismo con bocio, cuya expresión clínica va a depender del contenido de yodo en la dieta, en forma de MIT y DIT en orina (Cuadro 14.4.3).

Síndrome de Pendred. Es una enfermedad AR, que asocia bocio, hipoacusia neurosensorial e hipotiroidismo. Su incidencia se estima en 7,5-10 casos por cada 100.000 RN. La alteración auditiva, en la mayoría de los casos, es producida por una anomalía morfológica coclear (*malformación de Mondini*), consistente en una hipoplasia de la región apical de la cóclea. Se ha identificado el gen *PDS* (*PenDredsyndrome*), que codifica una proteína llamada pendrina, encargada de transportar cloro y yodo, así como de actuar como segundo transportador dependiente del cloro, localizado en la membrana del tirocito como lugar más frecuente. Se han identificado diferentes tipos de mutaciones en homocigosis en estos pacientes y en heterocigosis en los familiares portadores (Cuadro 14.4.3). Clínicamente estos pacientes presentan bocio multinodular y diversos grados de hipotiroidismo (generalmente formas leves). Los niveles de tiroglobulina están elevados y el test de descarga con perclorato suele ser positivo, pero con actividad peroxidasa normal.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO

Representa el 10% de los hipotiroidismos. Se producen por diferentes causas: yatrógena, déficit de yodo, alteraciones inmunitarias y genéticas.

Cuadro 14.4.4. Alteraciones moleculares que producen hipotiroidismo central

	<i>β-TSH</i>	<i>POU1F1</i>	<i>PROPI</i>	<i>LHX3</i>
Herencia, locus	1p13	3p11	5q	9q34
Deficiencia hormonal	TSH	GH, prolactina y TSH	GH, prolactina, TSH y gonadotrofinas	GH, prolactina, TSH y gonadotrofinas
Otras manifestaciones	¿Retraso mental? Sordera neurosensorial	Talla baja. Hipoplasia hipofisaria	Talla baja. Posible hipo o hiperplasia hipofisaria	Cuello rígido y talla baja. Posible hipo o hiperplasia hipofisaria

TSH: hormona tireotropa; GH: hormona de crecimiento. Para mutaciones del gen *LHX4*, véase el texto.

Yatrógena. El exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo transitorio. La utilización de productos yodados por la madre durante la gestación, o durante el parto, puede producir el llamado *fenómeno Wolf-Chaikoff* en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas e incremento de los niveles de TSH. Las principales fuentes de yodo son: 1) ingestión materna de yoduro potásico durante el embarazo o en el tratamiento de la enfermedad de Graves; 2) utilización perinatal de povidona yodada como desinfectante, aplicado en la región perianal durante la preparación del parto, en la piel abdominal en las cesáreas, o en el cordón umbilical del RN; y 3) administración de contrastes radiológicos con yodo.

Déficit de yodo. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo transitorio, afectando principalmente a RN prematuros, ya que la mayoría están alimentados con fórmulas con más bajo contenido en yodo que la leche materna. Por otro lado, los prematuros están en situación de balance negativo de yodo (excretan más yodo del que ingieren) y no pueden ingerir el volumen de leche necesario para alcanzar los 40 µg de yodo diarios recomendados. Por tanto, se aconseja que estos RN sean alimentados con lactancia materna o que consuman fórmulas para prematuros que contengan una concentración media de yodo de 20 µg/dL.

Alteraciones inmunitarias. Por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante la gestación, principalmente antitiroideos (antitiroglobulina y antimicrosomales) y bloqueantes del receptor de TSH. Presentan una glándula tiroidea normal, debido a que el paso de los anticuerpos se produce a partir de la semana 16ª de gestación y, por tanto, no interfiere en la embriogénesis temprana. La ecografía detecta una glándula tiroidea en posición normal. En la gammagrafía tiroidea no se logra localizar la glándula en los casos en que los anticuerpos se encuentran muy elevados, al bloquear éstos la captación y la fijación del isótopo radioactivo, simulando falsas agencias hasta que la titulación de anticuerpos disminuye.

Alteraciones genéticas. Se han descrito algunas mutaciones en heterocigosis del gen *THOX2* que producen HC moderado y transitorio.

HIPOTIROIDISMO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

El hipotiroidismo se produce por falta de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroidea. La frecuencia es de 1 caso por cada 50.000 RN. Representa menos del 5% de los hipotiroidismos. Es de interés señalar que no se detecta en los programas de cribado neonatal. En el Cuadro 14.4.4 se exponen los mecanismos moleculares de este hipotiroidismo central. Las mutaciones en la *cadena beta de la TSH* pueden producir fenotipos clínicos variables, desde un hipotiroidismo moderado hasta formas graves, pudiendo presentar estos pacientes retraso mental si el tratamiento con hormonas tiroideas se demora. Los niveles de TSH están muy bajos y no se estimulan tras TRH.

Las alteraciones genéticas en la hipófisis pueden producir deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias. El patrón de transmisión de herencia es variado, incluyendo tanto la forma AD como la AR o la ligada al cromosoma X. Las mutaciones afectan a diferentes factores de transcripción hipofisarios, implicados en la regulación del desarrollo fetal de las distintas líneas anterohipofisarias. Las mutaciones en el gen *POU1F1* (también conocido como *PIT1*), se transmiten de forma AR o

AD. El fenotipo resultante se asocia a deficiencias de TSH, hormona del crecimiento (GH) y prolactina. Las mutaciones en el gen *PROPI* provocan una deficiencia combinada de TSH, GH, PRL, hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Aproximadamente una tercera parte de los pacientes muestran, además, deficiencia de hormona corticotropa (ACTH). Las mutaciones en el gen *LHX3*, producen un fenotipo de deficiencia hormonal de TSH, GH, PRL, FSH y LH, con valores normales de ACTH. Finalmente, las mutaciones en el gen *LHX4* (1q25), transmitidas de forma AD, producen un fenotipo caracterizado por deficiencia combinada de TSH, GH, PRL, FSH, LH y ACTH.

SÍNDROME DE RESISTENCIA GENERALIZADA A HORMONAS TIROIDEAS

Descrito por Refetoff en 1967, es debido a una alteración genética causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de hormonas tiroideas. De las hormonas tiroideas, la T3 es la hormona activa, siendo generada en los tejidos periféricos, a partir de la desyodación de la T4 por las enzimas desyodasas. La T3 entra en la célula e interactúa con su receptor. Los genes de los receptores de T3 están conformados por el gen α y el β . El gen α se localiza en el cromosoma 17 y, el gen β , en el cromosoma 3. Es una alteración AD causada por mutaciones en el gen *BT3*. El mecanismo de resistencia está presente tanto en la hipófisis como en el resto de los tejidos. El hallazgo principal es la presencia de niveles elevados de T4 libre y T3 libre, en presencia de niveles normales o elevados de TSH. Ello ocasiona la aparición de bocio y un estado eutiroides compensado. Existe una gran variabilidad clínica debido a la multiplicidad de isoformas de resistencia y otros factores nucleares implicados en la mediación de las hormonas tiroideas.

En ocasiones, la resistencia está limitada a la hipófisis, denominándose "síndrome de resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas". El patrón de herencia es AD. Las manifestaciones clínicas consisten en bocio difuso, taquicardia, déficit de atención, trastornos del aprendizaje, talla baja, retraso en la maduración ósea e hipoacusia. Puede asociarse la existencia de síntomas de hipotiroidismo o de hipertiroidismo, que reflejan distintos grados de resistencia a los diferentes tejidos. Clínicamente presentan niveles elevados de hormonas tiroideas libres (T3 y T4) en plasma y TSH no suprimida. Por el contrario, no se detectan alteraciones en la TBG. La administración exógena de dosis progresivas de T3 no se acompaña de una supresión de TSH al test de TRH, ni de síntomas de hipertiroidismo. El diagnóstico se confirmará mediante el estudio molecular del gen del receptor de *BT3*. Estas dos entidades son dos formas de presentación de una misma enfermedad en la que puede haber resistencia variable en los distintos tejidos y producir fenotipos diferentes.

CLÍNICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Recién nacido. La mayoría de los niños muestran muy pocos síntomas y signos de carencia de hormonas tiroideas, motivo por el que el diagnóstico clínico se suele retrasar. Se estima que apenas un 5% de los hipotiroidismos presentan el cuadro clínico. Los signos y síntomas que con más frecuencia se suelen encontrar en los primeros meses son: somnolencia, dificultades en la alimentación, estreñimiento, ruido nasal, ictericia neonatal prolongada y llanto ronco; además, en la exploración se pueden encontrar diversos signos como hipotermia ($< 36^\circ\text{C}$), bradicardia (< 100 l/m), hipotonía, fontanela posterior abierta ($> 5\text{ mm}^2$), piel y pelo secos, macroglosia, hernia umbilical y aspecto general tosco con párpados y labios tumefactos (Fig. 14.4.2). El bocio puede estar presente en las dishormonogénesis, así como en algunos hipotiroidismos transitorios y adquiridos, y en el síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas. El HC se asocia con más frecuencia a otras malformaciones congénitas que en la población general; de ellas, son las cardíacas las más frecuentes.

Lactante y escolar. A medida que pasa el tiempo, si el niño no es tratado, el cuadro clínico se hace muy característico y no ofrece dificultades diagnósticas. En el lactante y en el escolar destacan dos síntomas:

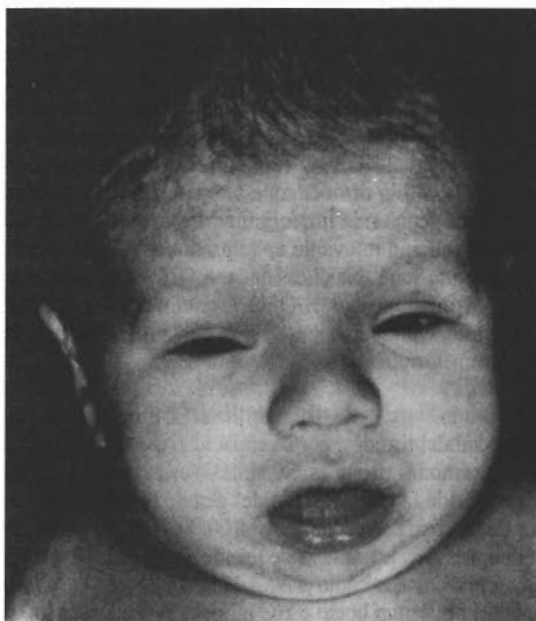


Figura 14.4.2. Facies típica de un RN hipotiroides.

el retraso del crecimiento y las afectaciones psíquica y neurológica. El retraso del crecimiento es constante y se aprecia mejor a medida que pasa el tiempo; las extremidades son cortas, por lo que el hipocrecimiento es disarmónico y muy distinto del existente en el déficit de hormona del crecimiento. También está retrasada la maduración dental, los primeros dientes salen tarde y con frecuencia presentan caries y otras alteraciones; si el tratamiento se inicia precozmente, la dentición definitiva será normal. La afectación de la inteligencia se manifiesta ya precozmente por el componente hipopsíquico de la facies y el retraso en el desarrollo psicomotor. La locución comienza tardíamente y si no hay tratamiento precoz y correcto quedará muy alterada. El retraso mental oscila desde el más profundo a los casos más leves, de clínica atenuada, apenas evidenciados en la edad escolar por dificultades de aprendizaje. Se pueden observar también trastornos neurológicos tales como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, temblor o incoordinación, así como crisis convulsivas. Hay casos con hipotonía marcada, pero en otros es llamativa una musculatura bien desarrollada con hipertonía (*síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne*). La exploración clínica también será muy característica. A la inspección general (Fig. 14.4.3) se aprecia un paciente apático, que se mueve poco, presentando una facies tosca con rasgos de fealdad, frente fruncida y línea de cabellos baja, con un llanto ronco muy característico, macroglosia y respiración ruidosa. El cabello es seco, áspero y escaso, y las cejas están poco pobladas. El cuello es corto, apreciándose almohadillas de grasa supraclaviculares. La piel es seca, gruesa y fría, con frecuente *cutis marmorata*. Las manos son anchas y los dedos, cortos y rechonchos. Cuando el niño se sienta se aprecia una evidente cifosis dorsal, en relación con una deformidad en cuña de las vértebras dorsales inferiores y lumbares superiores. El abdomen es prominente, como consecuencia de la hipotonía de la pared, siendo muy frecuente la existencia de hernia umbilical.

Con un fundamento clínico y, sobre todo, anatómico, demostrable por gammagrafía, se considera *hipotiroidismo grave* el evidente ya en el periodo neonatal; *hipotiroidismo de tipo medio* cuando se hace bien aparente clínicamente entre los seis y doce meses de edad, e *hipotiroidismo leve* el que, además de presentar un comienzo tardío y generalmente lento, tiene síntomas más atenuados, tanto en la vertiente psíquica como en la somática.

DIAGNÓSTICO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Detección neonatal

Es esencial establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento lo más precozmente posible después del nacimiento, ya que el riesgo de lesión



Figura 14.4.3. Aspecto general de un lactante hipotiroidico.

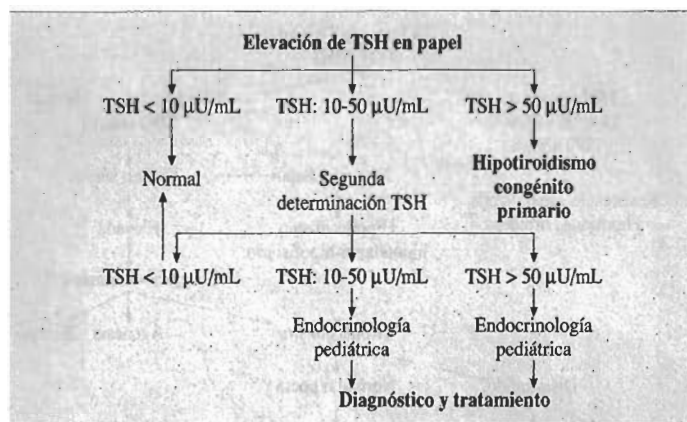


Figura 14.4.4. Despistaje neonatal. Conducta a seguir.

Los resultados de las pruebas de diagnóstico preclínico no son infalibles y existen falsos positivos y falsos negativos. Los primeros se deben a casos de hipotiroidismo transitorio, por lo que todos los pacientes deben reevaluarse a la edad de tres años; los segundos, más excepcionales que los anteriores, se deben a un retraso en la elevación de la TSH (prematuridad, síndrome de Down) o a casos de hipotiroidismos centrales (hipotalámico o hipofisario). Hay que tener en cuenta que uno de cada 20-30 niños con hipotiroidismo primario tiene niveles normales de TSH al tercer día de vida ($<10 \mu\text{U/mL}$) y la prueba no los detecta. El pediatra debe tener presente que niños con pruebas neonatales normales pueden padecer hipotiroidismo congénito, primario o secundario y que, ante la menor sospecha de la existencia de hipotiroidismo, siempre está indicada la determinación de T4 total y libre y de TSH en plasma.

Estudios complementarios

Función tiroidea. Los niveles de TSH están siempre elevados en el hipotiroidismo primario, siendo actualmente la determinación analítica más precoz y sensible. En el hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario, los niveles de TSH pueden ser normales o encontrarse disminuidos. El test de TRH permite realizar el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo hipofisario, en el que no se obtiene respuesta de TSH, y el hipotiroidismo hipotalámico, en el que la respuesta de TSH al test de TRH es positiva y mantenida (el valor de TSH es más elevado a los 60 minutos que los 20 minutos). Ante un hipotiroidismo central, hipofisario o hipotalámico, se deben realizar otras pruebas hormonales del eje hipofisario para descartar patología hormonal asociada. Asimismo, se debe realizar una RM craneal, centrada en el área hipotálamo-hipofisaria para descartar patología malformativa (hipoplasia hipofisaria y sección del tallo hipofisario, entre otros), así como patología tumoral hipotálamo-hipofisaria.

Los niveles de T4 están disminuidos en el hipotiroidismo de cualquier tipo, salvo en el síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas, en que se encuentran elevados. Son más específicos los niveles de T4 libre que los de T4 total ya que, en la fracción libre, no influyen los niveles de la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), discriminando los auténticos hipotiroidismos. En caso de ectopias tiroideas, los niveles de T4 pueden ser normales (Fig. 14.4.5).

Otras pruebas. La *gammagrafía tiroidea* se realiza con Tc^{99} , utilizándose para diagnosticar la existencia o no de glándula tiroidea, localizar las ectopias y analizar la estructura del tiroides. Es una exploración todavía imprescindible en el estudio de los HC. En ocasiones, la gammagrafía no detecta tejido tiroideo que sí existe, debido a la presencia de niveles de Tg detectables o visibles en la ecografía tiroidea. Habrá que realizar el diagnóstico diferencial con los siguientes trastornos: agenesia verdadera, ectopias de localización intratorácica, insensibilidad a la TSH, anomalías de captación y transporte de yoduro, hipotiroidismo por paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH y, finalmente, sobrecarga aguda de yodo.

La *ecografía* permite ver el tamaño y características morfológicas de la glándula tiroidea, aunque en el RN tiene limitaciones técnicas, especialmente en la detección de ectopias.

nes cerebrales aumenta conforme se retrasa el tratamiento. Los datos clínicos serán confirmados en los exámenes complementarios. En el RN, como se indicó anteriormente, los síntomas pueden faltar. En el lactante suelen ser ya evidentes, pero el tratamiento llegaría tarde. Con el fin de hacer el diagnóstico en la época neonatal en numerosos países se realizan de forma rutinaria pruebas de "despistaje o cribado" (véase cap. 3.11). Estas pruebas son obligadas en todo RN. Se utiliza sangre capilar obtenida entre las 48 y 72 horas de vida recogida en papel de filtro (método *dry spot*). No se debe realizar antes por la posibilidad de falsos positivos, dada la elevación fisiológica de la TSH, ni después del quinto día de vida, con objeto de no retrasar más el diagnóstico. En los prematuros y RN enfermos, es recomendable realizar una segunda muestra a los 15 días de vida. Idealmente se debería medir T4 libre y TSH, aunque en nuestro país sólo se mide rutinariamente la TSH y, en los casos en que ésta se halla elevada, se mide posteriormente la T4 libre, no diagnosticándose así los raros casos de hipotiroidismo central. La conducta a seguir, esquematizada en la Figura 14.4.4, es la que sigue:

- TSH elevada ($> 50 \mu\text{U/mL}$).** Sugiere hipotiroidismo primario. El tratamiento es urgente. Sin demora, debe extraerse sangre y realizar algunos exámenes complementarios, para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo y conocer la etiología. El tratamiento debe iniciarse antes de conocer los resultados. Si este estudio va a suponer un retraso del tratamiento se posterga para más adelante. Aunque se cometa un error por exceso, ello tiene escasas consecuencias, pues los RN sanos toleran sin problemas una dosis sustitutiva de L-tiroxina, a menos que padezcan una cardiopatía congénita con riesgo de descompensación cardíaca.
- TSH moderadamente elevada (entre 10 y $50 \mu\text{U/mL}$).** Se sospechará hipotiroidismo primario transitorio y, mediante exámenes complementarios, se confirmará el diagnóstico. Se vuelve a medir la TSH en papel de filtro. Si ésta sigue siendo $>10 \mu\text{U/mL}$, se actuará como en los casos positivos, sometiendo al niño a los estudios para confirmación diagnóstica. Si, por el contrario, la TSH es $< 10 \mu\text{U/mL}$, se considerará que no es un hipotiroidismo primario.
- TSH no elevada ($< 10 \mu\text{U/mL}$).** Indica ausencia de hipotiroidismo primario.

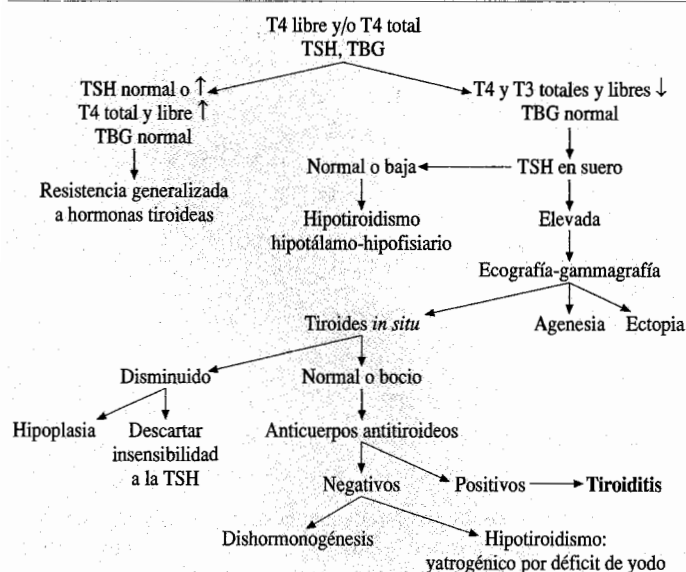


Figura 14.4.5. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito.

Los niveles de *tiroglobulina* no sirven para la confirmación diagnóstica, pero son útiles para determinar la presencia o ausencia de tejido tiroideo. No suele ser detectable en las agnesias, en las ectopías puede ser normal o estar elevada y en las hipoplasias se detectan niveles de tiroglobulina disminuidos. En los hipotiroidismos transitorios, los niveles de tiroglobulina están elevados y en las dishormonogénesis, varían en función del defecto: disminuida o normal en la insensibilidad a la TSH, disminuida en el déficit de Tg, y aumentada en el resto de las anomalías.

La determinación de *anticuerpos antitiroideos* (antitiroglobulina y antiperoxidasa) muy elevados permite el diagnóstico de algunos casos de hipotiroidismo transitorio. Anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH elevados permiten el diagnóstico de hipotiroidismo congénito producido por esta alteración. La determinación de yodo en orina confirma el hipotiroidismo producido por déficit o por exceso de yodo.

Pruebas para el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis. El diagnóstico de las dishormonogénesis se representa en la Figura 14.4.6. La primera prueba a realizar es la *captación de I¹²³*, que se considera normal cuando capta el 15-30% a las 24 horas. Está disminuida en la insensibilidad a la TSH y en el defecto de captación y transporte de yodo, y elevada en las anomalías de organificación, alteraciones de síntesis y secreción de tiroglobulina, y en el déficit de yodotirosina desyodinasas. Asimismo, debe determinarse la *captación con I¹²³ o Tc⁹⁹* en la

glándula salival y la *determinación del cociente saliva/suero*, que estarán disminuidos, en los defectos de captación y transporte de yodo. En este trastorno se observa una discrepancia entre la ecografía que visualiza la glándula tiroidea y la gammagrafía, que no la detecta.

Cuando la captación de yodo es normal o alta, debe realizarse un *test de descarga con perclorato*, que será positivo en las anomalías de organificación y en los defectos de síntesis y secreción de tiroglobulina, y será negativo en el déficit de yodotirosina desyodinasas. Para su realización, se administra yodo marcado y, 2 horas después, perclorato a la dosis de 10 mg/kg de perclorato potásico vía oral, midiendo posteriormente la cantidad de yodo marcado en el tiroides. El perclorato bloquea o inhibe rápidamente el atrapamiento del yoduro con el resultado de que la captación de yodo radioactivo alcanza un valor meseta a los 5-10 minutos. Se considera positivo cuando se produce una descarga del 10% del yodo radiactivo total de la glándula medida en el momento de la administración del perclorato. Si el defecto es total, la descarga es superior al 90% y, en los parciales, superior al 20%.

Otra determinación consiste en la *cuantificación de los niveles séricos de tiroglobulina* que en los déficit de síntesis se encontrarán bajos, aunque algunos pacientes presentan concentraciones normales o aumentadas de una tiroglobulina de bajo peso molecular. Se clasifican estas alteraciones en déficits cuantitativos y cualitativos. Los niveles de tiroglobulina son bajos en los déficits cuantitativos y normales o elevados en los déficits cualitativos. El test de TSH puede ayudar al diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Tras la administración de TSH (10 UI), se observa que en los déficits cuantitativos los niveles de Tg no se incrementan 48 horas después de la administración de TSH. Por el contrario, en los defectos cualitativos, los niveles de Tg son normales o elevados tras la TSH.

Asimismo, la determinación de los *péptidos yodados de bajo peso molecular en orina* (LOMWIOD) indicaría que el yodo no se está incorporando a la tiroglobulina, sino que se está acoplado a diferentes proteínas anormales. El test de descarga con perclorato es negativo.

Por último, la determinación de los niveles de *DIT y MIT en orina y plasma* es diagnóstica en el déficit de yodotirosina desyodinasas, donde existe una pérdida elevada de yodo en forma de DIT y MIT. Para su estudio, se inyecta DIT marcada y se recoge orina a intervalos de una hora, demostrando mediante cromatografía la pérdida de yodo en forma de DIT y MIT. Se puede, asimismo, determinar la concentración de DIT urinaria mediante radioinmunoensayo, que se encontrará elevada.

Estudio radiológico. La *maduración ósea* se evalúa en el período neonatal mediante el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur en mm². Se encuentra retrasada en el HC primario al diagnóstico, principalmente en las agnesias. Por el contrario, en los hipotiroidismos transitorios es normal (véase cap. 13.2).

Las *alteraciones radiológicas* son muy variadas y, entre ellas, destacan el retraso de maduración ósea y la disgenesia epifisiaria. El retraso

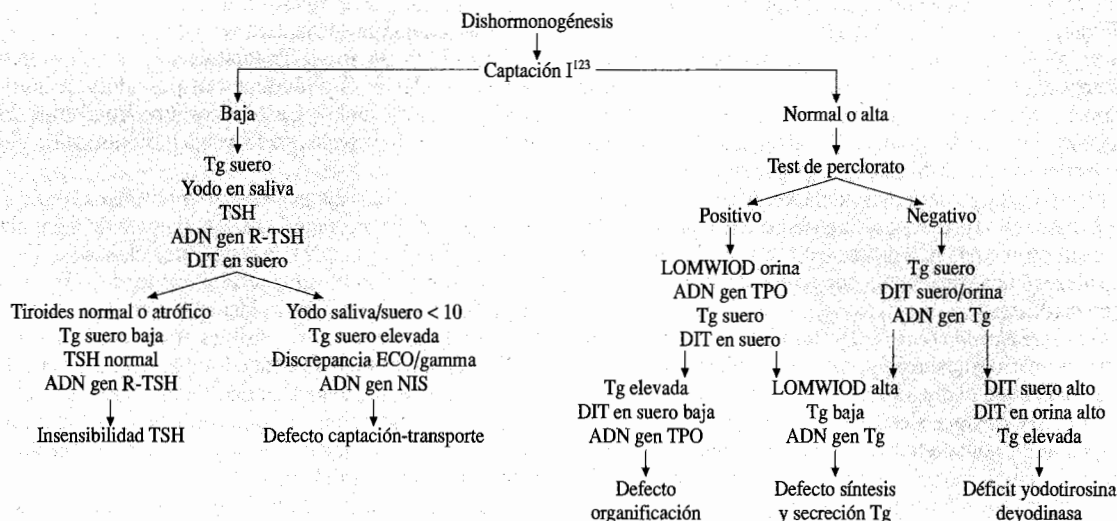


Figura 14.4.6. Algoritmo diagnóstico de las dishormonogénesis tiroideas (véase texto).

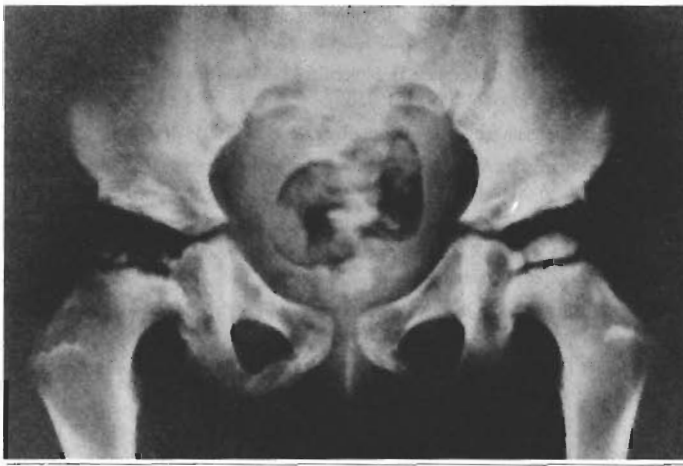


Figura 14.4.7. Disgenesia epifisiaria unilateral en cabeza de fémur.

de maduración ósea es extraordinariamente intenso, y permite determinar la edad aproximada de comienzo del hipotiroidismo y, en particular, si éste se ha producido antes del nacimiento. La disgenesia epifisiaria consiste en un punteado escaso y diseminado de los núcleos de osificación, observado en aquellas epífisis en desarrollo durante la fase hipotiroidea. Debe ser diferenciada de la enfermedad de Perthes, sobre todo en las formas bilaterales de ésta (Fig. 14.4.7). La afectación ósea es generalizada. Así, en los huesos largos es frecuente la línea densa metafisiaria, o placas terminales, indicando que la calcificación es buena y el crecimiento está enlentecido. En ocasiones, se observan deformidades de las últimas vértebras dorsales y primeras lumbares (sobre todo la segunda), adoptando forma cuneiforme, de anzuelo o gancho (Fig. 14.4.8).

El estudio cardiológico es aconsejable para descartar la existencia de cardiopatía congénita, así como examen oftalmológico y realización de potenciales evocados auditivos anuales durante los dos primeros años de vida. Asimismo, se deberá realizar un seguimiento anual neuropsicológico hasta la edad adulta.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Como ha sido advertido repetidamente, el tratamiento es urgente, ya que se ha comprobado un mejor desarrollo psicomotor en los niños tratados lo más precozmente posible. El fármaco de elección es la *levotiroxina sódica sintética (L-T4)*, en comprimidos desde 25 a 200 µg. Se administra por vía oral a dosis que varían en función de la edad y el peso (Cuadro 14.4.5) y en toma única (30 minutos antes de una de las tomas para asegurar su absorción). Es recomendable administrar una dosis de 100 µg/m²/día. Tras su ingestión, los niveles séricos de L-T4 alcanzan un máximo a las 2-4 horas. No es aconsejable, por el contrario, administrar dosis distintas en días alternos. Se evitará fórmula de soja.

En la actualidad se recomienda iniciar tratamiento con dosis de 10-15 µg/día. Con esta dosis se garantiza la normalización de los niveles séricos de T4 libre antes de dos semanas, reduciendo al mínimo el daño neurológico. El seguimiento del tratamiento es fundamentalmente analítico, ya que un hipotiroidismo o un hipertiroidismo leve en un paciente en tratamiento no pueden ser identificados únicamente por la clínica. La mejor guía para ajustar la dosis es el análisis periódico de los niveles de T4 libre y TSH. Los cambios se realizarán incrementando o disminuyendo 12,5 µg/día de L-tiroxina, con controles posteriores a las 4-6 semanas del cambio terapéutico. El tratamiento debe conseguir que los niveles de T4 libre en plasma se encuentren en el límite alto de la normalidad en el lactante, dado que en esta etapa de la vida el desarrollo cerebral se efectúa con rapidez, y dosis más reducidas, con posterioridad.

No se debe intentar conseguir a toda costa que los niveles de TSH sean normales pues ello puede exigir, sobre todo al comienzo del tratamiento, elevar la dosis de levotiroxina excesivamente y que la tiroxemia alcance niveles tóxicos. La hipodosisificación, por el contrario, produce síntomas de hipotiroidismo (letargia y estreñimiento), mientras que la sobredosisificación se manifiesta fundamentalmente con taquicardia,

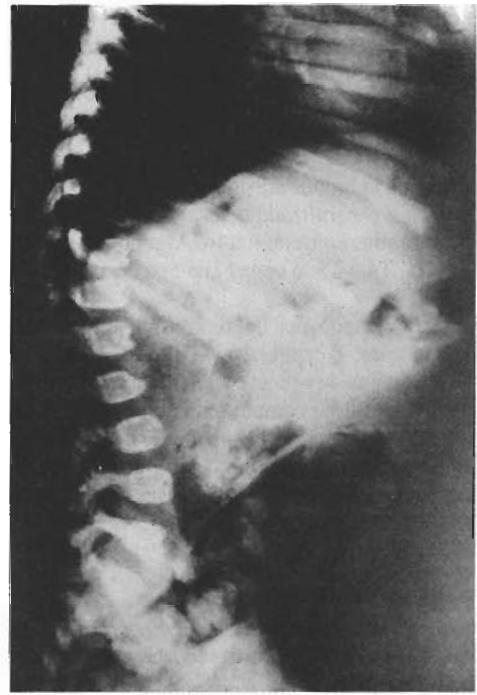


Figura 14.4.8. Alteraciones vertebrales (aspecto cuneiforme de la segunda vértebra lumbar).

Cuadro 14.4.5. Dosis de L-tiroxina en la infancia

Edad	µg/kg/día	µg/día
0-3 meses	10-15	50
3-12 meses	7-10	50-75
1-5 años	5-7	75-100
6-12 años	3-4	100-150
12-16 años	2-4	100-150
> 16 años	2-3	100-200

nerviosismo y fiebre. Si el tratamiento excesivo se prolonga durante meses, ocasiona una aceleración de la maduración ósea y, a veces, sinostosis prematura de las suturas craneales. Además, debe vigilarse la curva de velocidad de crecimiento y la maduración ósea.

Para uso parenteral (IM o IV) se dispone de L-tiroxina sódica en viales de 500 µg. Se utilizará en caso de vómitos o intolerancia digestiva, a dosis de 80-100% de las utilizadas por vía oral, cada 24 horas, diluida en suero salino fisiológico.

Se ha observado que el cociente intelectual de estos niños va a depender de la dosis inicial y la precocidad del tratamiento (no más tarde de la primera semana de vida), así como del correcto tratamiento mediante controles clínicos y analíticos. Por todo ello, se deberán realizar niveles de T4 libre y TSH a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, todos los meses durante los 6 primeros meses de vida, cada 2 meses hasta el año de edad y cada 3 meses hasta los 3 años. La evolución del cociente de desarrollo y del cociente intelectual en estos pacientes es globalmente normal, aunque ligeramente descendente con la edad, especialmente desde los 6 años, situándose en la adolescencia en torno a 0,7 DE bajo la media respecto a los controles. El rendimiento escolar de los pacientes detectados por el despistaje neonatal se ha relacionado con el nivel social, con la edad de comienzo del tratamiento, con el tiempo de normalización de la TSH y con el cociente intelectual a los 12 años.

En los *hipotiroidismos transitorios*, el tratamiento está indicado únicamente cuando los niveles bajos de T4 persistan más de dos semanas y, en general, se puede suspender al cabo de 3-5 meses con la correspondiente vigilancia. En algunos casos de *hipotiroidismo fetal* diagnosticados en embarazos de riesgo (por ejemplo, hijos de madres hipertiroides

en tratamiento con tireostáticos), se ha realizado el diagnóstico prenatal mediante ecografía (evidenciando la existencia de bocio) o mediante la determinación de hormonas tiroideas en sangre fetal (indicando niveles reducidos de hormonas tiroideas), efectuando tratamiento con inyecciones de L-tiroxina en líquido amniótico con buenos resultados.

El hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario suele requerir dosis menores de L-tiroxina que el hipotiroidismo primario.

En la resistencia generalizada a hormonas tiroideas, la mayoría de los pacientes no requieren tratamiento. Algunos pueden beneficiarse del tratamiento con T4 o T3, o con el análogo de T3 (ácido triyodoacético).

La reevaluación diagnóstica del hipotiroidismo congénito se realizará a la edad de 3 años, excepto en las ectopías. Se suspenderá el tratamiento con L-T4 durante 4 semanas y se realizará la confirmación diagnóstica mediante un estudio completo de la función tiroidea (T4 libre, TSH, tiroglobulina) y ecografía y gammagrafía tiroidea. Debe recordarse que el diagnóstico definitivo más frecuente en los hipotiroidismos permanentes es la ectopia, seguido de la agenesia, la dishormonogénesis y la hipoplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argente J, Muñoz MT, Molina JA et al. Patología tiroidea. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 886 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Conrad SC, Chiu J, Silverman BL. Soy formula complicated management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004; 89: 37-40.

- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *End Rev* 2004; 25: 722-46.
- Grütters A, Krude H, Biebermann H. Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 150.
- Lazarus JH. Congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2005; 90: 112-3.
- Mayayo E, Ferrández A, Labarta JJ. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 4): 42-52.
- Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología en la infancia y la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 647-700.
- Monreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Supl 3): U25-37.
- Moreno JC. Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 2): 36-41.
- Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347: 95-102.
- Oerbeck B, Sundet K, Kase BF et al. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behavior. *Arch Dis Child* 2005; 90: 132-7.
- Polack M, Sura-Trueba S, Chanty A et al. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2004; 62 (Supl 3): 14-21.
- Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez A, Pose AF et al. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 4): 53-61.
- Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144: 698-700.

14.5 Hipotiroidismo adquirido. Tiroiditis

M.T. Muñoz-Calvo, J. Argente-Oliver

El hipotiroidismo adquirido o primario es producido por alteración de la glándula tiroides. Es más frecuente en el sexo femenino, con una prevalencia aproximada de 1,13:1.000 en menores de 18 años, siendo el 73% de los casos de etiología adquirida.

ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Las causas más frecuentes, expuestas en el Cuadro 14.5.1, son las que siguen:

Deficiencia de yodo. La carencia alimentaria de yodo constituye la causa principal de bocio y de hipotiroidismo a escala mundial (véase cap. 14.6 sobre Bocio). Si no se aportan los requerimientos fisiológicos de yodo se producen una serie de anomalías conocidas como "trastornos por deficiencia de yodo". Para la formación adecuada de triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4) es menester una ingesta de yodo de 100-200 µg al día. Los niveles séricos de T4 se encuentran dentro de la normalidad o disminuidos, los de T3, normales o elevados, y los de TSH, elevados. El diagnóstico de déficit de yodo se realizará con la determinación de la yoduria: niveles inferiores a 50 µg/día o menores de 50 µg/g creatinina, así como mediante ecografía (véase cap. 12.22). Otra causa de déficit de yodo es la pérdida por la orina, que se puede producir en el síndrome nefrótico, donde el yodo se pierde unido a las proteínas de transporte.

Defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas y disgenesias tiroideas. Son posibles manifestaciones tardías, pero se presentan, habitualmente, como un hipotiroidismo neonatal. En ocasiones, durante los primeros años el funcionamiento tiroideo es suficiente para cubrir las necesidades orgánicas, encontrándose los niveles de T4 total, T4 libre y TSH en el período neonatal dentro del rango normal. Estos niños padecen un hipotiroidismo compensado, y en cualquier momento, particularmente al iniciar la pubertad o incluso en el adulto joven, se descompensan y aparece hipotiroidismo.

Exposición a agentes bociógenos. La ingesta de sustancias bociógenas, fármacos o alimentos, puede inhibir uno o varios de los pasos meta-

Cuadro 14.5.1. Causas de hipotiroidismo adquirido

Deficiencia de yodo (hipotiroidismo o cretinismo)

Hipotiroidismo primario

- Tiroiditis:
 - Crónica o autoinmune
 - Aguda. Subaguda
 - Crónica (Riedel)
- Defecto de la biosíntesis de hormonas tiroideas y disgenesias tiroideas
- Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea:
 - Fármacos. Alimentos
- Enfermedad infiltrativa:
 - Histiocitosis, amiloidosis, cistinosis
- Ablación yatrógena del tiroides:
 - Quirúrgica
 - Yodo radioactivo
 - Radioterapia

Hipotiroidismo hipofisario (secundario)

- Agenesia o hipoplasia hipofisaria
- Deficiencia aislada de TSH
- Déficit parcial o total de hormonas hipofisarias

Hipotiroidismo hipotalámico (terciario)

- Congénito. Adquirido

Resistencia generalizada a hormonas tiroideas

bólicos necesarios para la normal biosíntesis de las hormonas tiroideas; cuando la producción de éstas se reduce, la secreción de TSH aumenta e inicialmente aparece un bocio compensador, el cual puede llegar a ser insuficiente y acabar apareciendo hipotiroidismo. Todos los fármacos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo son bociógenos, ya que se emplean precisamente por su acción bloqueante de la síntesis de las hormonas tiroideas; sin embargo, existen otros fármacos (antiinflamatorios, hipoglucemiantes), en los que el efecto bociógeno puede considerarse como colateral o secundario. La amiodarona y el litio son los fármacos que más afectan a la función tiroidea. Algunos fármacos anticonvulsivantes (fenitoína y carbamacepina, entre otros) pueden producir disminución de las hormonas tiroideas y niveles normales de TSH, por desplazamiento de las hormonas tiroideas de sus proteínas de transporte y aumento de su degradación hepática. Los compuestos yodados pueden afectar al RN y al prematuro, y producir un cuadro de hipotiroidismo bioquímico transitorio (véase cap. 14.4). El poder bociógeno de algunos alimentos (véase cap. 14.6, sobre Bocio) es escaso y, posiblemente, sea necesario un defecto enzimático concomitante para que aparezca el bocio. Algunas sustancias bociógenas presentes en los vegetales, especialmente plantas del género *Brassica*, pueden llegar al paciente no directamente, sino a través de la leche de vacas alimentadas con estos vegetales.

Afectación de la glándula tiroidea. Múltiples son las causas que pueden producirla: procesos infecciosos, infiltración por tumores e histiocitosis, entre otros. No obstante, la causa más frecuente es la tiroiditis autoinmune o de Hashimoto, que se describirá posteriormente.

Alteraciones hipotálamo-hipofisarias. Las causas que pueden desencadenar este tipo de anomalías son múltiples: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, irradiación craneal o cirugía, entre otros. En cualquier caso, provocan una disminución de la producción y liberación de una o varias hormonas hipotalámicas o hipofisarias, produciendo un hipotiroidismo central, ya sea secundario, hipofisario (déficit de TSH), terciario o hipotalámico [déficit de la hormona hipotalámica liberadora de TSH (TRH)].

Resistencia generalizada a hormonas tiroideas. Consiste en un síndrome de herencia AD (descrito en el capítulo 14.4). El cuadro clínico es muy variable pero, en la mayoría de los pacientes, la elevación de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas parece compensar la resistencia hormonal, encontrándose los pacientes clínicamente eutiroides. En otras ocasiones, aparece bocio difuso, taquicardia (30%), hipocrecimiento debido a la falta de actividad de hormonas tiroideas sobre el hueso, retraso en la maduración ósea, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, alteraciones del aprendizaje y trastornos auditivos neurosensoriales. El diagnóstico se basará en la presencia de niveles elevados de T3 y T4 libres, y TSH no suprimida. Las concentraciones de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas son normales. La respuesta de TSH al estímulo con TRH es normal. La concentración de la subunidad alfa de la TSH es en todos los casos proporcional al valor total de TSH. La captación de yodo por el tiroides se encuentra elevada en la mayoría de los casos. El diagnóstico definitivo se realizará demostrando la mutación en el gen beta del receptor de las hormonas tiroideas.

SINTOMATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Los principales signos y síntomas son:

Retraso de crecimiento. Ante un niño con velocidad de crecimiento enlentecida patológicamente, con disminución del percentil de talla, sin causa conocida en un momento determinado, debe considerarse el diagnóstico de hipotiroidismo. La maduración ósea se retrasa, siendo más intensa que el hipocrecimiento. Asimismo, se observa un retraso en la dentición. Cuando el paciente recibe tratamiento sustitutivo con L-tiroxina, el crecimiento se acelera y se produce un efecto recuperador, de forma que el niño vuelve al percentil en el que se encontraba antes del inicio de la enfermedad.

Aumento de peso. Suele ser moderado, y se debe a la existencia de mixedema. Cuando se inicia el tratamiento con L-tiroxina, el peso disminuye debido a la pérdida de agua.

Alteración del desarrollo puberal. Si la pubertad no se ha iniciado, lo más habitual es que se retrase. En ocasiones, se observan casos de pubertad precoz en ambos sexos, siendo la etiología poco clara, y puede ser explicada porque el incremento de TSH estimularía la liberación de FSH, pero no de LH. Con el tratamiento sustitutivo, los valores de estas hormonas se normalizan.

Alteraciones mentales. Comprenden disminución del rendimiento escolar, torpeza mental y somnolencia.

Bocio. Aumento difuso de la glándula tiroidea, debido principalmente a una hiperestimulación de TSH en un momento en el cual la producción de hormonas tiroideas no es adecuada para las necesidades del niño o adolescente. El incremento de la TSH llevaría a una normalización de la función tiroidea, pero produciría una hiperplasia o hipertrofia de las células epiteliales tiroideas (véase cap. 14.6).

Aspecto general del paciente. Obesidad moderada, facies abotargada, piel seca, gruesa y fría, con color pálido o amarillento, presencia de edema pretibial, voz ronca, lentitud mental y somnolencia.

Otros síntomas

- Anorexia, estreñimiento y bradicardia.
- La presencia de anemia, hipercolesterolemia o hipercalcemia, sin que existan síntomas clínicos de hipotiroidismo, conduce a veces al diagnóstico.
- Puede aparecer el *síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne*: consiste en una miopatía caracterizada por hipertrofia muscular generalizada, más intensa en las extremidades (aspecto hercúleo), dolor muscular, sensación de rigidez y calambres. El aspecto de los pacientes suele recordar a la distrofia muscular de Duchenne. Presentan niveles elevados de creatinfosfocinasa (CPK) y de creatinina (CK), aunque el estudio de la función tiroidea confirmará el diagnóstico. En la patogenia de esta enfermedad intervienen: 1) alteración de las proteínas de las miofibrillas; 2) alteración de las mitocondrias; 3) afectación del metabolismo del glucógeno; 4) transporte de electrolitos a través de la membrana celular.
- En algunos pacientes con hipotiroidismo de larga duración se desarrollan adenomas productores de TSH que ocasionan síntomas neurológicos como cefaleas, disminución del campo visual y alteraciones en las exploraciones de imagen (TC o RM craneal).

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Consiste en un cuadro clínico de insuficiencia tiroidea leve, caracterizado por la presencia de niveles de TSH por encima de los límites superiores de la normalidad, junto con concentraciones de T4 libre dentro del rango de la normalidad. Estos datos indican que la función tiroidea es inadecuada y no está indicado esperar al hipotiroidismo analítico ni clínico para iniciar tratamiento hormonal sustitutivo. Es necesario distinguir el hipotiroidismo subclínico, de elevaciones analíticas leves de la TSH, no mantenidas ni comprobadas, y en ocasiones debidas a las fluctuaciones de la técnica de la determinación de la TSH. La sintomatología, en general, es inespecífica: astenia o incremento de peso, hipercolesterolemia. Los criterios para iniciar el tratamiento sustitutivo serían al menos dos de las siguientes alteraciones: TSH > 10 µU/mL, anticuerpos antiperoxidasa positivos o presencia de bocio.

Estudios complementarios

Estudio de la función tiroidea (Fig. 14.5.1). En el hipotiroidismo primario los niveles de T4 libre se encuentran disminuidos, mientras que los de TSH aparecen elevados. Por el contrario, en el hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico los valores de TSH son bajos o indetectables, mientras que en el síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas,

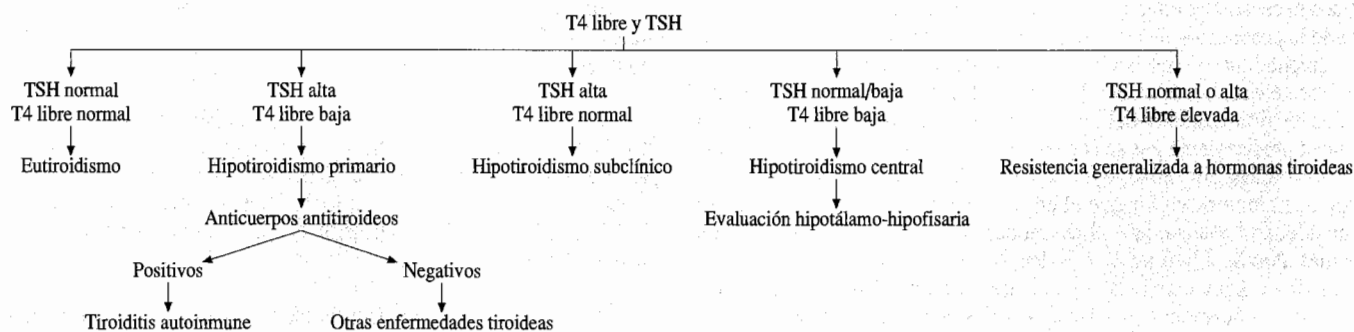


Figura 14.5.1. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de hipotiroidismo adquirido.

la forma libre de éstas se encuentra elevada. El test de TRH se utiliza para diferenciar el hipotiroidismo hipofisario del hipotalámico. En el primero, no se produce elevación de TSH tras la administración de TRH; en el segundo, la TSH se eleva tardíamente (más a los 60 minutos que a los 30 minutos). La determinación de anticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina y antiperoxidasa), es de gran interés, ya que su positividad es la causa más común de hipotiroidismo adquirido en el niño y el adolescente.

Otras determinaciones analíticas. Hipercolesterolemia. Anemia normocítica y normocroma. Hipercalcemia, elevación de transaminasas, e incremento de enzimas musculares.

Técnicas de imagen. La ecografía es el método de elección para valorar el tamaño del tiroides. La gammagrafía identifica la existencia de disgenesias y de ectopias, y aumento de captación en los trastornos de la dishormonogénesis. En la radiografía de mano-muñeca izquierda se apreciará retraso en la maduración ósea.

Tratamiento

Se realiza con la administración de *L-tiroxina sódica sintética*, siendo la dosis la necesaria para mantener los niveles de T4 libre plasmáticos en rango superior a lo normal, y valores de TSH normales. La absorción se efectúa por vía digestiva, con incremento rápido de los niveles circulantes de T4 libre entre las 1 y 6 horas de su administración, que debe realizarse cada 24 horas, en toma única diaria oral, de preferencia en ayunas. Son necesarias determinaciones analíticas cada 4-6 semanas después de administrar o modificar una dosis, para comprobar la normalización de la función tiroidea. Una vez alcanzado el estado eutiroides deben realizarse controles periódicos cada 6 meses. La presencia de una elevación inesperada de la TSH debe hacer pensar en una falta de cumplimiento del tratamiento, particularmente en los adolescentes. Tras el tratamiento sustitutivo, el niño pierde peso, es más activo y la velocidad de crecimiento se normaliza.

En el *hipotiroidismo central*, la dosis de tiroxina se ajustará de acuerdo con los valores de T4 libre. Antes de comenzar el tratamiento con tiroxina, es preciso descartar una deficiencia de hormona corticotropa (ACTH) o cortisol, que precisaría tratamiento hormonal sustitutivo precoz con hidrocortisona. En los casos de bocio endémico, el tratamiento consiste en la administración de L-tiroxina (1-2 µg/kg/día) y la normalización de la ingesta de yodo diaria (Cuadro 14.5.2). En el bocio simple y normofuncional el tratamiento es controvertido (véase cap. 14.6).

La *reevaluación del tratamiento* hay que realizarla en casos de hipotiroidismo transitorio, como tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo secundario a fármacos, entre otros. Se suspenderá el tratamiento con L-tiroxina durante 4 semanas, y se valorarán a continuación los niveles de TSH.

TIROIDITIS

Se trata de un grupo heterogéneo de procesos de diferentes etiologías y características clínicas, que tienen en común la destrucción de la estructura normal del folículo tiroideo. Si es secundaria a la acción de agen-

Cuadro 14.5.2. Recomendaciones de la ingesta diaria de yodo*

Etapas de la vida	µg/día
Prematuros	> 10 µg/kg/día
0-6 años	90
6-12 años	120
> 12 años y adultos	150
Mujer embarazada y lactante	175-200

*Véase el capítulo 12.22.

tes infecciosos bacterianos o víricos, se denominan tiroiditis agudas o subagudas; si, por el contrario, la inflamación tiroidea es debida a mecanismos inmunológicos, se denomina tiroiditis autoinmune.

Tiroiditis aguda

Es una forma poco frecuente. Puede producirse por diferentes microorganismos, principalmente de tipo bacteriano (*Staphylococcus aureus*, *estreptococo hemolítico*, *Escherichia coli*, entre otros). Los gérmenes pueden alcanzar el tiroides por distintas vías: continuidad, hemática, linfática o directa (traumatismos) o por fístulas internas (seno piriforme y conducto tirogloso). La rareza de su presentación se debe a la concurrencia de varios factores locales: el abundante sistema de drenajes sanguíneo y linfático, la encapsulación de la glándula tiroides y el alto contenido en yodo. Todo ello crea un medio ambiente hostil para la colonización y el crecimiento bacteriano.

Sintomatología: aumento brusco de tamaño difuso o parcial del tiroides, que muestra signos inflamatorios como enrojecimiento y dolor unilateral en la parte anterior del cuello con irradiación hacia la mandíbula, que se acompaña de fiebre, disfagia, disfonía y otros síntomas de infección bacteriana. La exploración clínica revela dolor a la palpación tiroidea y eritema en la piel suprayacente, además de grados variables de afectación del estado general. Ocasionalmente se detecta fluctuación de la zona inflamada.

Tiroiditis subaguda

También llamada *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis de De Quervain*. Se considera que los virus son, con toda probabilidad, la causa de la tiroiditis subaguda, ya que existe evidencia de partículas víricas en las piezas de biopsia y elevación de los títulos séricos de anticuerpos antitiroideos durante el curso de la infección. Entre los virus implicados, cabe distinguir: los causantes de la parotiditis, sarampión, influenza, coxsackie, adenovirus y virus de Epstein-Barr. La susceptibilidad a las tiroiditis granulomatosas subagudas parece estar genéticamente determinada. En efecto, en la población caucásica se ha detectado una mayor asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-BW35. Diferentes autores han considerado la posibilidad de que la autoinmunidad desempeñe un papel en la patogenia de esta enfermedad, basándose en la presencia de anticuerpos antitiroideos en el suero. No obstante, los anticuerpos antitiroideos se detectan en una proporción pequeña de pacientes y no se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad. Por lo tanto, parece probable que la presencia de estos anticuerpos represente un fenómeno

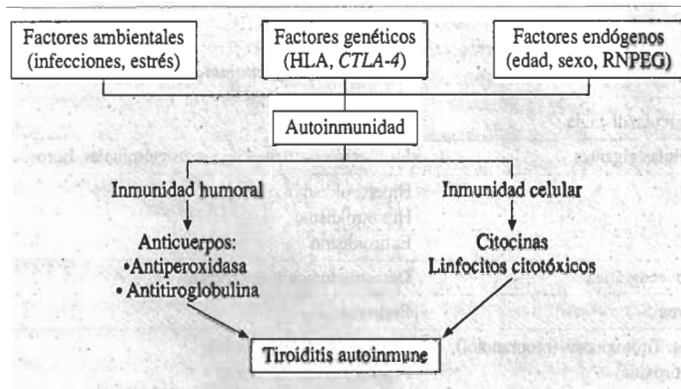


Figura 14.5.2. Etiología de la enfermedad tiroidea autoinmune. RNPEG: recién nacido pequeño para su edad gestacional.

secundario, consecuencia de la respuesta inmune ante antígenos tiroideos liberados durante la reacción inflamatoria.

Clinica: suele existir un período prodromático de febrícula, astenia, odinofagia y disfagia. A continuación, se produce un dolor continuo en la región tiroidea, que se irradia a las zonas mandibular y auricular. A la exploración se observa una lesión unilateral mal delimitada, de aspecto nodular, de consistencia aumentada y dolorosa a la palpación. El tiroides está aumentado de tamaño, siendo de consistencia firme y dolorosa a la palpación. Se suele acompañar esta fase de fiebre elevada y afectación del estado general. El paciente presenta una fase inicial de hipertiroidismo (nerviosismo, palpitaciones, ansiedad y pérdida de peso, entre otros), debido a la brusca liberación a la sangre de hormonas tiroideas por los tirocitos inflamados. Puede existir bocio (presente en el 50% de los pacientes), siendo de pequeño tamaño, no doloroso y de consistencia algo firme. Esta fase suele durar aproximadamente dos meses. Posteriormente, la mitad de los pacientes retorna al estado eutiroideo y, la otra mitad, pasa a una fase de hipotiroidismo que suele durar de dos a nueve meses, restaurándose de nuevo la función tiroidea; sin embargo, un 5% de los pacientes desarrollan hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis crónica. Se distinguen dos formas anatomoclínicas: a) la *tiroiditis autoinmune* o *tiroiditis de Hashimoto* (la causa más frecuente de trastornos tiroideos en la infancia), en la que existe bocio e histológicamente se encuentra infiltración de linfocitos, fibrosis y eosinófilos en los tirocitos, y b) la *tiroiditis atrófica* (frecuente en el adulto), en la que no existe bocio e histológicamente cursa con infiltración linfocitaria del tiroides y atrofia.

Tiroiditis autoinmune o de Hashimoto

Constituye la patología tiroidea más frecuente durante la infancia y la adolescencia, así como la causa más común de bocio y de hipotiroidismo adquirido en regiones sin carencia de yodo. Existe una clara asociación familiar, ya que se ha objetivado en familiares de primer grado de pacientes con tiroiditis autoinmune una positividad en anticuerpos antitiroideos. Asimismo, pacientes con enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes mellitus tipo I, la enfermedad de Addison o el síndrome poliglandular autoinmune tipo II, tienen mayor riesgo de presentar tiroiditis autoinmune. También es más frecuente en cromosomopatías: síndromes de Down, Turner o Klinefelter.

Patogenia. El desarrollo de la enfermedad está relacionado con el sexo y con la edad (más frecuente en el sexo femenino). Asimismo, el bajo peso al nacer parece ser un factor predisponente, ya que las mujeres con antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino tienen una mayor incidencia de tiroiditis autoinmune. Los factores ambientales, tales como las infecciones, la ingesta de yodo y diferentes fármacos (amiodarona, sales de litio) parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad. Los factores genéticos parecen tener una débil asociación con determinados haplotipos del sistema de histocompatibilidad (HLA-DR3, DR4 y DR5), indicando que uno o varios genes no HLA determinan la susceptibilidad para padecer tiroiditis autoinmune. Asimismo, en casos de pre-

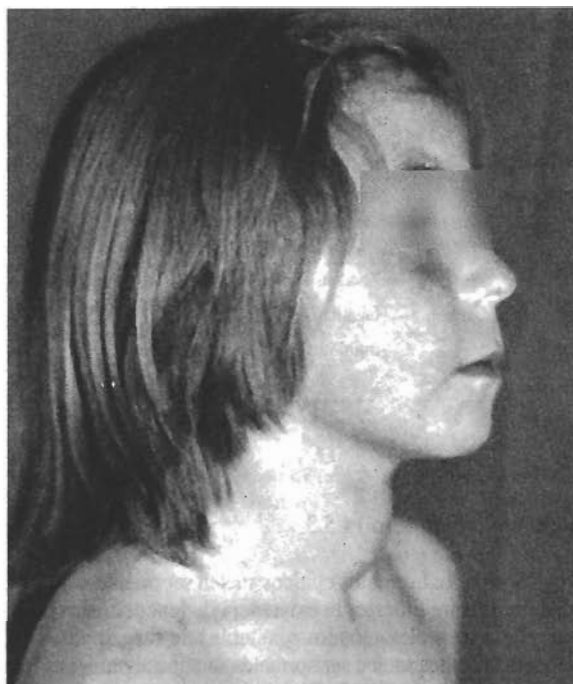


Figura 14.5.3. Bocio en una paciente con tiroiditis autoinmune.

sentación familiar se considera que el gen de la proteína-4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) podría ser un factor de riesgo.

El inicio del proceso autoinmune parece ponerse en marcha por activación de linfocitos T *helper* (CD4) contra los antígenos tiroideos. Los linfocitos CD4 activados ponen en marcha un proceso autoinmune caracterizado por una *respuesta celular*: mediante el estímulo de los linfocitos T citotóxicos (CD8), que van a producir diferentes citocinas, como el interferón alfa (INF α), interleucina 2 (IL-2), el factor de crecimiento de transformación β (TGF- β) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), induciendo la expresión de antígenos HLA de clase II en las células foliculares tiroideas. Y, por otro lado, una *respuesta humoral* mediada por linfocitos B, con la producción de anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y antirreceptor TSH (Fig. 14.5.2). La producción de anticuerpos antiperoxidasa interfiere en la organificación tiroidea del yoduro, al tiempo que los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH pueden contribuir al posible desarrollo de hipotiroidismo.

Evolución. El curso natural de la tiroiditis de Hashimoto es hacia el hipotiroidismo por destrucción progresiva del parénquima tiroideo; sin embargo, el 5-10% de los adolescentes presentan una fase hipertiroidia (nerviosismo, irritabilidad, aumento de la sudoración o hiperactividad) al inicio de la enfermedad, con datos clínicos y analíticos de tiroiditis autoinmune, que debe ser diferenciada de la enfermedad de Graves.

Clinica. Es muy variable e inconstante, e incluso muchos casos curran de forma totalmente asintomática. El inicio es habitualmente insidioso. Los motivos de consulta más habituales son: bocio, hipocrecimiento y obesidad. En otras ocasiones, la primera manifestación es una anemia inexplicada o una hipercolesterolemia no familiar. El bocio es el síntoma más frecuente y está presente hasta en el 85% de los casos (Fig. 14.5.3). Suele ser de tamaño moderado, de consistencia normal o dura y de superficie lisa, siendo infrecuente la presencia de nódulos. Por el contrario, no es raro encontrar adenopatías regionales y signos de aumento de la circulación superficial.

Tiroiditis crónica de tipo fibroso (tiroiditis de Riedel)

Es excepcional en el niño. Su etiología es desconocida. Se caracteriza porque el tejido tiroideo normal es sustituido por tejido fibroso denso. En la patogénesis se han involucrado factores genéticos (HLA-B27) y factores inmunológicos. Clínicamente presenta un tejido fibroso y duro en la parte anterior del cuello, que engloba el tiroides. La función tiroidea suele ser normal o disminuida.

Cuadro 14.5.3. Diagnóstico diferencial de las tiroiditis

	<i>Tiroiditis aguda</i>	<i>Tiroiditis subaguda</i>	<i>Tiroiditis crónica autoinmune</i>
Clínica	Fiebre, tumefacción local, dolor, disfagia	Bocio, dolor, febrícula, disfagia	Bocio indoloro
Anatomía patológica	Absceso	Granuloma de células gigantes	Infiltración linfocitaria, centros germinales, fibrosis
Función tiroidea	Normal	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Eutiroidismo	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Eutiroidismo
Ecografía	Hipodensidad	Desestructuración ecográfica	Desestructuración ecográfica
Anticuerpos antiperoxidasa	Negativos	Positivos/negativos	Positivos
Tratamiento	Antibióticos. Drenaje quirúrgico	Antiinflamatorios. Tirotoxicosis (propranolol). Hipotiroidismo (tiroxina)	Tirotoxicosis (propranolol) Hipotiroidismo (tiroxina)

DIAGNÓSTICO

Se resume en el Cuadro 14.5.3.

Tiroiditis aguda. Los datos clínicos suelen ser orientativos. El hemograma habitualmente muestra la existencia de leucocitosis con desviación a la izquierda y elevados los reactantes de fase aguda. Los estudios de función tiroidea suelen ser normales, aunque algunos casos pueden presentar aumento transitorio de T4 debido a la brusca liberación de hormonas por la glándula. Los anticuerpos antitiroideos son negativos. La ecografía tiroidea detecta una desestructuración focal tiroidea, con o sin formación de abscesos. La RM permite diferenciar el tejido tiroideo inflamatorio del tejido normal. Efectuado el diagnóstico, se recomienda realizar ecografías tiroideas de vigilancia, para detectar la posible formación de un absceso. En la edad pediátrica deben investigarse posibles anomalías anatómicas que predispongan a la infección, tales como una fístula del seno piriforme.

Tiroiditis subaguda. El hemograma es habitualmente normal o muestra anemia normocítica normocrómica y moderada leucocitosis con discreta desviación a la izquierda. La VSG está elevada. Inicialmente, los niveles de T3 y T4 están elevados y los de TSH, suprimidos. Esto significa que se ha producido una liberación masiva de la T4 intratiroidea y un descenso en la conversión periférica de T4 a T3, debido al proceso inflamatorio. Los anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antitiroglobulina o antirreceptor de TSH) pueden estar algo elevados durante varias semanas pero, posteriormente, se normalizan. Los niveles de tiroglobulina están elevados, debido a la liberación de componentes yodados a partir de los folículos lesionados. La captación tiroidea de radioyodo está suprimida (menos de un 3% a las 24 horas). La PAAF no suele ser necesaria pero, en caso de duda, debe realizarse, pues los hallazgos citológicos son claros. A continuación aparece una fase de hipotiroidismo, en la que persiste la baja captación de yodo radioactivo por el tiroides. Durante la fase de recuperación, la glándula tiroidea repleciona gradualmente sus depósitos de yodo y la secreción, tanto de hormonas tiroideas como de TSH, retorna a la normalidad. Asimismo, se normaliza la captación tiroidea de yodo.

El *diagnóstico diferencial* se debe realizar con todos los procesos que presentan dolor en la región anterior del cuello, como las tiroiditis agudas, hemorragia en un nódulo tiroideo, cáncer de tiroides con hemorragia intratumoral y quiste del conducto tirogloso infectado, entre otros.

Tiroiditis crónica autoinmune o tiroiditis de Hashimoto. El diagnóstico se basa en datos clínicos, analíticos y de imagen. No se considera necesario hacer biopsia para establecer el diagnóstico. Clínicamente, el síntoma más evocador es el bocio; sin embargo, cuando un niño no crece normalmente o ha aumentado de peso de forma importante en los últimos meses, también debe sospecharse este cuadro clínico. En ocasiones, aparecen otros síntomas de hipotiroidismo, como estreñimiento, somnolencia y piel áspera, entre otros, que deben ayudar a pensar en esta entidad nosológica. La analítica es también variable. La función tiroidea se manifiesta como una deficiencia de los niveles de T4 total y libre, y

elevados de TSH en sangre. En casos menos intensos, se detectan niveles normales de T4 total y libre y, los de TSH, ligeramente elevados (hipotiroidismo subclínico). Excepcionalmente puede manifestarse transitoriamente en forma de hipertiroidismo, que suele ser de corta duración y con clínica y analítica de hipertiroidismo. La determinación del título de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina es muy útil para el diagnóstico (los primeros están elevados prácticamente en el 90% de los pacientes con tiroiditis sintomática). En los *estudios de imagen* destaca la ecografía, que puede detectar un aumento moderado del tiroides, con irregularidades en la ecogenicidad, que se visualizan como zonas pequeñas o redondas anecoicas. En los casos con tirotoxicosis (diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Graves o fase hipertiroides de tiroiditis) sería de utilidad la gammagrafía; así, en la enfermedad de Graves la captación de yodo estaría aumentada, mientras que en la tiroiditis autoinmune mostraría imágenes muy variables, con un patrón irregular, zonas hipercaptantes e hipocaptantes y, en ocasiones, nódulos fríos que hacen sospechar la existencia de un carcinoma.

TRATAMIENTO DE LA TIROIDITIS

Tiroiditis aguda. Reposo, calor local y antibioterapia según antibiograma, por vía parenteral y lo más precoz posible. En los casos en que la infección haya evolucionado hacia la abscesificación, la lesión debe ser drenada quirúrgicamente. Tras la resolución de la infección, no existen alteraciones tiroideas permanentes.

Tiroiditis subaguda. El tratamiento va a depender de la fase en que se encuentre la enfermedad y si produce alteración de la función tiroidea. En la fase inicial, debe ser sintomático. El ácido acetil salicílico, a dosis de 500 mg cada 4-6 horas, alivia el dolor, disminuye la fiebre y el mal estado general. En pacientes que no responden a los salicilatos, se puede administrar prednisona oral (10-20 mg/día), al menos durante 2-3 semanas, e ir disminuyendo progresivamente la dosis. En caso de producirse hipertiroidismo, debe añadirse al tratamiento betabloqueantes (propranolol, 10-40 mg/8 h) y se debe evitar la utilización de fármacos antitiroideos. Si se produce un hipotiroidismo en la fase de recuperación, debe administrarse tratamiento sustitutivo temporal con L-tiroxina.

Tiroiditis autoinmune. El tratamiento depende del estado funcional del tiroides. En el caso de pacientes eutiroides y anticuerpos positivos, la administración de L-tiroxina no es necesaria, debiendo controlar la función tiroidea cada 6 meses. La presencia aislada de bocio no justifica el tratamiento. En cambio, los pacientes que presentan síntomas de hipotiroidismo, sea éste clínico o subclínico, deben recibir L-tiroxina sódica a dosis sustitutivas según la edad y la intensidad del déficit. La duración del tratamiento no está bien establecida; una conducta prudente es intentar retirarlo al cabo de unos 2 años vigilando la función tiroidea y la clínica del paciente, para reiniciarlo si fuese preciso. Aproximadamente el 25% de los pacientes en tratamiento con L-tiroxina durante un año permanecen eutiroides cuando el tratamiento se suspende. Si existiera hipertiroidismo al inicio de la enfermedad, podría requerir tratamiento transitorio con propranolol.

Tiroiditis crónica de tipo fibroso (tiroiditis de Riedel). El tratamiento se realiza con corticoides. El empleo de tamoxifeno aún requiere estudios adicionales. Si hay fenómenos compresivos puede realizarse tiroidectomía parcial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ansaldi N, Palmas T, Corrias A et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2003; 37: 63-66.
- Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 447-51.
- Brown RS. The thyroid gland. En: Brook Ch GD. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Londres: Blackwell Science Ltd, 2001. p. 288-320.
- Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 561-71.
- Golden B, Levin L, Concepción E et al. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4904-11.
- Howson U, Espósito JM, Heward J et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-11.

- Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-4.
- Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005; 146: 533-6.
- Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I et al. Subacute thyroiditis in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 897-900.
- Rodríguez-Arno MD, Rodríguez A, Pose AF et al. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 4): 53-61.
- Rodríguez-Hierro F, Ferrer A. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 701-18.
- Ruggeri C, Wasniewska M, Carciones L et al. Fistulectomy may not be the first choice treatment in a child with recurrent suppurative thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 207-8.
- Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 396-401.
- Zimmermann MB. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J Nutr* 2004; 134: 1673-7.

14.6 Bocio

A. Ferrer-Rodríguez

Se define como el aumento de volumen de la glándula tiroides, considerando que existe bocio cuando los lóbulos laterales de la glándula tiroides son mayores que las falanges de los dedos pulgares del paciente explorado. Es la enfermedad endocrina más frecuente, cursando la mayoría de las enfermedades del tiroides con bocio. Existen pocos datos acerca de la frecuencia del bocio en la infancia pero se sabe que su incidencia varía mucho dependiendo de si la zona estudiada es endémica o no en déficit de yodo. Actualmente la incidencia se considera del 3-6% de la población en edad escolar. El bocio es endémico cuando el 10% de la población de una zona geográfica lo presenta y cuando es menor se habla de bocio esporádico. Los pacientes pueden ser eutiroides, hipotiroides o hipertiroides. Para clasificar el tamaño del tiroides se utilizan los criterios de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 14.6.1)

PATOGENIA

El aumento de la glándula tiroides puede ser debida a mecanismos de estimulación, inflamación o infiltración.

Estimulación. Se pueden establecer básicamente tres mecanismos para explicar el aumento del tiroides: uno, TSH dependiente, otro, por

anticuerpos antitiroideos y, un tercero, por factores locales de crecimiento (Fig. 14.6.1):

a) La hormona hipofisaria estimuladora del tiroides TSH es el estímulo más importante de crecimiento del tiroides tanto para la hiperplasia como para la hipertrofia. Cuando existe un aumento crónico de TSH, aparece bocio si existe integridad funcional y anatómica del tiroides. Con un eje hipotálamo-hipófisis-tiroides de función correcta el bocio es la respuesta a un aumento de las necesidades de hormonas tiroideas T3, T4, como ocurre en el bocio de la pubertad, o a un descenso de la capacidad de la glándula para secretarlas en la tiroiditis crónica linfocítica, en el déficit de yodo y en los trastornos congénitos de la glándula, entre otros. En raras ocasiones se debe a un adenoma secretor de TSH o a la existencia de resistencia periférica de las hormonas tiroideas.

Este mecanismo de estimulación TSH dependiente parece sencillo de explicar: aumentan las necesidades de hormonas tiroideas por aumento del crecimiento lineal, inicio de la función sexual con aumento de gonadotropinas y secreción de esteroides sexuales; no se producen suficientes hormonas tiroideas y bajan los niveles en sangre de T4 y T3 a través del mecanismo de retroalimentación negativa; se produce un aumento de TSH a nivel hipofisario que actuaría sobre la glándula tiroidea, produciendo una hiperplasia del tejido glandular, y un aumento del metabolismo intratiroideo del yodo en todos sus pasos dando un aumento del tiroides y éste, un bocio. Es la teoría universalmente aceptada; lo único que realmente falla de esta teoría es que, con los métodos actuales, no se detectan elevaciones de la TSH. No es un mecanismo fisiológico porque no sucede en todos. Existe una predisposición genética y es más frecuente en las niñas.

b) Los casos que no se pueden relacionar con un aumento de secreción de TSH se han intentado explicar a través de diferentes factores loca-

Cuadro 14.6.1. Clasificación clínica del bocio según la OMS

Grado 0	Sin bocio
Grado 1	Tiroides palpable 1a. Bocio palpable pero no visible con la cabeza en posición normal 1b. Bocio visible con el cuello extendido hacia atrás
Grado 2	Bocio perfectamente visible con cabeza en posición normal
Grado 3	Bocio visible a distancia

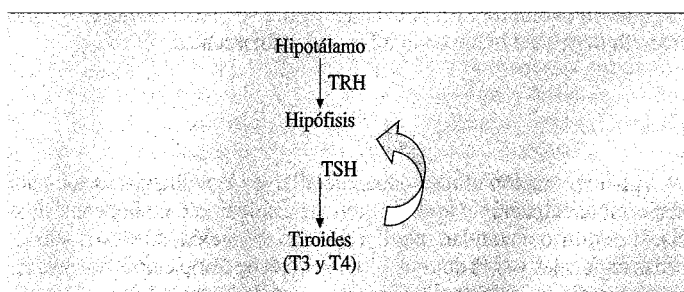


Figura 14.6.1. Recuerdo de la regulación de la función tiroidea.

Bocio difuso

- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Bocio endémico por déficit de yodo
- Trastornos de la hormonasíntesis de origen congénito
 - Fallo en la incorporación del yodo. Raro. Herencia autosómica dominante
 - Fallo en la organificación del yodo. Déficit de peroxidasa, es el más frecuente. Síndrome de Prendel (bocio, sordera, retinitis pigmentaria, sin hipotiroidismo)
- Trastornos de la hormonasíntesis adquiridos por: productos bociógenos en el agua, alimentos o fármacos
- Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides
- Otros factores endocrinos extratiroideos: pubertad, lactancia, embarazo, etc.

Bocio nodular

- Tumores benignos o quistes
 - Adenomas hiperfuncionantes (calientes)
 - Adenomas no funcionantes (fríos)
 - Folicular solitario
 - Bocio multinodular: hiperplasia adenomatosa
 - Quiste solitario o múltiple
- Tumores tiroideos malignos:
 - Carcinoma
 - Linfoma

les que intervienen en el crecimiento del tiroides: factor de crecimiento epidérmico, deficiencia de yodo, sustancias bociógenas, radiaciones, anticuerpos estimulantes del crecimiento, prostaglandinas, GH, gonadotropina coriónica, insulina, IGF-1, interleucinas, deficiencia de fósforo, autoinmunidad, inmunoglobulinas de crecimiento tiroideo. La glándula dispone de un mecanismo autorregulador para determinar el umbral de respuesta a estímulos tróficos que es el contenido de yodo intratiroideo y, en este sentido, los cambios en la ingesta del yodo pueden estimular o inhibir su transporte activo y el grado de respuesta de la TSH.

c) En pacientes con enfermedad de Graves se han identificado *anticuerpos* antirreceptor de la TSH, *thyrotropin receptor antibodies* (TRAB) que estimulan la función tiroidea y el crecimiento tiroideo mediante interacción con los receptores de la TSH a través de la vía de la adenil-ciclasa y del aumento de AMPc intracelular. El 52% de los pacientes portadores de bocio simple tienen anticuerpos estimulantes del tiroides, pero con títulos inferiores a los presentes en hipertiroides. A pesar de lo atractivo de estos hallazgos, es prudente pensar que estas anomalías pueden ser secundarias y no tratarse de defectos inmunológicos de índole primaria.

Cualquiera que sea el factor etiológico responsable o punto de arranque, el desarrollo del bocio es TSH dependiente y representa una respuesta compensadora a una menor eficacia de la glándula tiroides.

Inflamación. En la infancia es poco frecuente la tiroiditis por hongos, virus o bacterias, siendo la más frecuente la inflamación de origen inmunológico o enfermedad de Hashimoto (véase cap. 14.5).

Infiltración. Puede existir en la leucemia, histiocitosis y la amiloidosis.

ETIOLOGÍA

Cuando existe bocio, interesa inicialmente distinguir si es difuso o nodular, y el estado de la función tiroidea, aunque ésta puede variar a lo largo de su evolución. En el Cuadro 14.6.2 se presenta una clasificación etiológica del bocio en la infancia y adolescencia.

CLÍNICA

A la exploración clínica deben detallarse los hallazgos locales por inspección, palpación y auscultación, determinar el tamaño, consistencia, si es difuso o nodular, móvil o fijo a la deglución, si existen adenopatías regionales y si es doloroso. Todo ello debe completarse con un examen general para valorar clínicamente el estado funcional de la glándula.



Figura 14.6.2. Bocio simple.

Inspección. Se realizará con el cuello en posición normal o ligeramente rotado hacia el lado que interesa inspeccionar y palpar. Posteriormente se explora con el cuello en hiperextensión y, finalmente, al deglutir saliva para ver su movilidad y adherencia o no a planos profundos. Un paciente presenta bocio cuando los lóbulos laterales de la glándula tiroides son mayores que las falanges distales de los dedos pulgares del paciente explorado. El examen clínico muestra una tumefacción en la línea media del cuello redondeada homogénea supraesternal, regular y sin alteraciones de la piel (Fig. 14.6.2).

Palpación. La palpación confirma la naturaleza tiroidea de la masa mientras que las maniobras de deglución la elevan hacia arriba. La masa es transversalmente móvil e indolora, sus contornos son netos y la consistencia, firme, blanda, dura, retinente o heterogénea; se pueden distinguir bocios irregulares y, a veces, nodulares. Se descartará la existencia de adenopatías regionales.

Anamnesis. Los pacientes con bocio benigno normalmente no tienen ninguna sintomatología o ésta es muy escasa, como afonía, tos, disfagia, sensación de cuerpo extraño, de opresión en la garganta, alteraciones del sueño, nerviosismo, estreñimiento. La anamnesis familiar debe incluir la existencia de enfermedades tiroideas, autoinmunes, y sordera familiar. En la historia personal interesa si proviene de zonas deficitarias de yodo, el tipo de alimentación o ingesta de sustancias bociógenas, utilización de productos yodados y antecedentes de radioterapia general o local.

DIAGNÓSTICO

La base es la realización correcta de la anamnesis y del estudio clínico. Interesa conocer, además de lo indicado, la edad de comienzo de la enfermedad y velocidad de crecimiento del bocio. Influencia de otros factores como presencia de pubertad. Síntomas locales, presencia de adenopatías regionales. Todo ello debe completarse con un examen general para valorar clínicamente el estado funcional de la glándula con determinación de las hormonas tiroideas (T4, T4L, T3, TSH). En todos los enfermos deberán estudiarse los *anticuerpos antitiroideos*, principalmente los TPO; su positividad a títulos elevados en el estudio de un bocio sugiere el diagnóstico de tiroiditis linfocitaria crónica; títulos bajos pueden encontrarse en otras enfermedades.

Una *ecografía tiroidea* (Fig. 14.6.3) es obligada para estudiar la ecogenicidad, ver su tamaño y la presencia o ausencia de nódulos tiroideos y conocer su naturaleza sólida o quística. En niñas con bocios puberales difusos y pequeños se puede renunciar al siguiente paso, que consiste en realizar la *gammagrafía tiroidea* (Fig. 14.6.4). Informa acerca de la situación, tamaño y morfología de la glándula así como de la concentración y distribución del isótopo. Preferentemente se realiza con Tc⁹⁹ por producir menor irradiación que el I¹³¹. La realización de una biopsia, a ser posible con PAAF, es obligada siempre que exista una duda diagnóstica razonable sobre la naturaleza benigna o no del proceso. Atendiendo a la

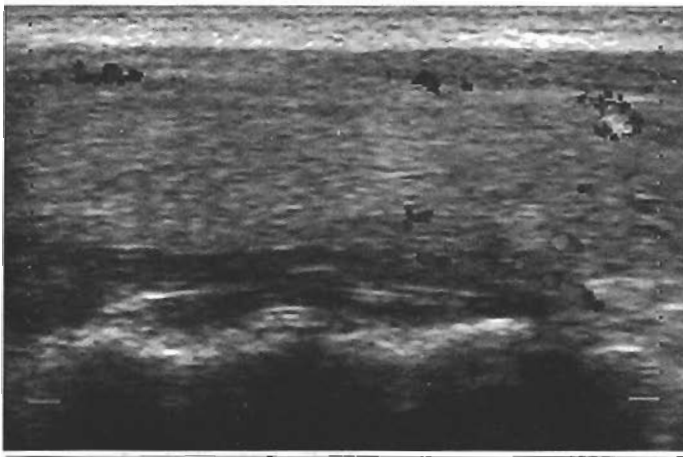


Figura 14.6.3. Ecografía del tiroides.

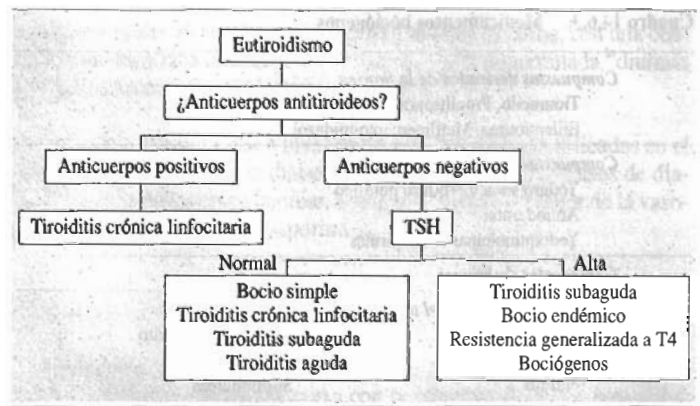


Figura 14.6.5. Diagnóstico del bocio difuso eutiroides.



Figura 14.6.6. Diagnóstico del bocio difuso hipotiroideo.

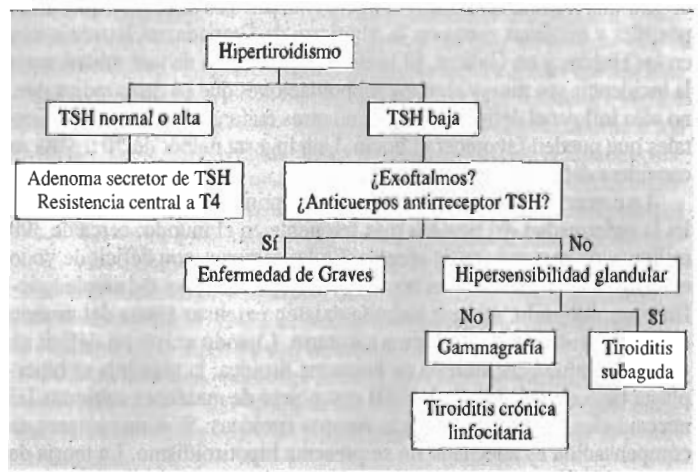


Figura 14.6.7. Diagnóstico del bocio difuso hipertiroideo.

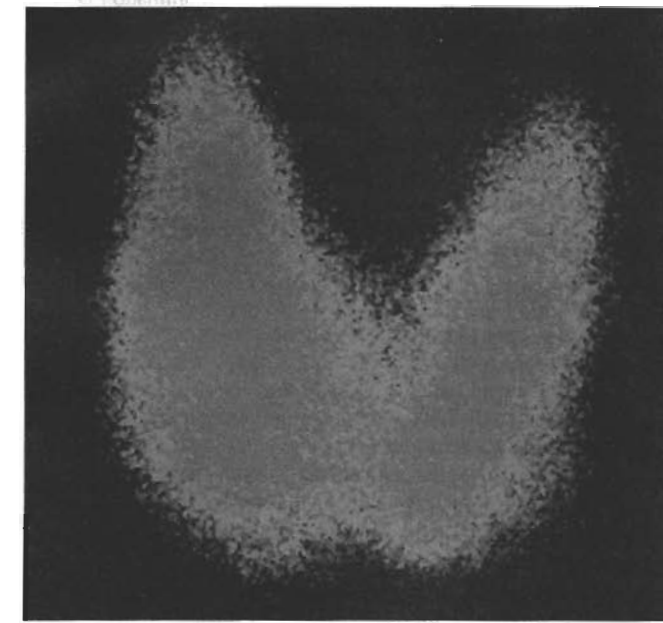


Figura 14.6.4. Gammagrafía de un bocio difuso.

función del bocio difuso se puede encontrar un bocio difuso con eutiroidismo, hipertiroidismo o hipotiroidismo (Figs. 14.6.5, 14.6.6 y 14.6.7).

FORMAS CLÍNICAS

Puede tratarse de: bocio benigno, puberal, endémico, familiar y hereditario, del neonato o bien secundario por alimentos, medicamentos, nefrosis.

Bocio benigno

El bocio benigno, simple o idiopático, es cualquier aumento benigno o difuso del tiroides de etiología desconocida, no inflamatorio ni tumoral que mantiene una función tiroidea normal, y no está relacionado con déficit de yodo. El diagnóstico es por exclusión, y se define como cualquier aumento (importante o discreto, global o parcial, homogéneo o heterogéneo) no inflamatorio, no maligno, visible y palpable, de las glándulas tiroideas en presencia de un metabolismo eutiroides.

La presencia de uno o varios de los factores causales conduce a bocio si existe predisposición o la demanda endocrina es mayor, lo que sucede en determinadas épocas de la vida.

Bocio puberal

Es el bocio benigno en la pubertad. Su frecuencia es mayor en las niñas (6:1). Las primeras manifestaciones suceden en el estadio puberal

II de Tanner. El bocio más frecuente del adolescente es el bocio benigno y, dentro de él, la forma clínica de bocio puberal simple. Un tercio de todos los bocios benignos aparecen en esta edad con un claro predominio en la mujer. Presenta un aumento de volumen moderado, regular, simétrico, homogéneo; cursa en brotes sucesivos. Puede presentar un brote con la menarquía y variar de tamaño con el ciclo menstrual. Por definición, el bocio puberal es un bocio simple y eutiroides y sólo presenta un problema estético. A veces hay un cierto estado neurótico: nerviosismo, palpitaciones, angustias, alteraciones del carácter, que hacen sospechar un hipertiroidismo que no se comprueba analíticamente; estas alteraciones no son atribuibles al bocio pero, cuando se instaura tratamiento, desaparecen. El nivel de T4 y T4 libre e índice de tirosina libre presenta valores medios. La T3 es, con frecuencia, un poco superior al nivel normal. La evolución es favorable: en una cuarta parte desaparece pasada la pubertad con o sin tratamiento y en los restantes persiste la hiperplasia, que tiende a la modificación con esclerosis y zonas quísticas. El período activo evolutivo no sobrepasa dos años; después se instauran las secuelas.

Cuadro 14.6.3. Medicamentos bociógenos

Compuestos derivados de la tiourea	
Tiouracilo. Propiltiouracilo	
Etilentiourea. Metilmercaptoimidazol	
Compuestos de yodo	
Yoduro sódico. Yoduro potásico	
Amiodarona	
Yodoquinoleínas. Yodopirinas	
Compuestos de litio	
Fármacos que alteran el transporte de yoduro	
Sulfocianuro	Clorato. Hipoclorito
Perclorato	Etionamida
Nitrato	Sulfonilureas
Peryodato. Biyodato	Tiocianatos
Bromuros	Resorcinol
Compuestos que bloquean la fijación orgánica del yodo	
Aminoglutetimida	Ácido paraaminosalicílico
Oxifenbutazona	Sulfonamidas
Cobalto	Tiocianatos
Agentes que actúan a nivel extratiroideo	
Difenilhidantoínas	Anticonceptivos
Bromuros. Metilxantinas	Estrógenos

Bocio endémico

Se considera así cuando más del 10% de la población de una zona geográfica está afectada de bocio o lo presentan más del 20% de los niños y adolescentes. Se produce en áreas deficitarias de yodo. El organismo requiere entre 50-500 µg/día de aporte de yodo para un normal funcionamiento tiroideo. Según la OMS, las necesidades óptimas diarias son de 150-200 µg/día. En España el bocio endémico es raro, pero quedarían posibles y mínimas zonas en la Alpujarra de Granada; en Extremadura en las Hurdes y en Galicia. El hecho de que dentro de una misma zona la incidencia sea mayor en unas subpoblaciones que en otras indica que, no sólo influye el déficit de yodo, sino otros factores genéticos o ambientales que pueden favorecer el bocio. Una ingesta menor de 50 µg/día se considera deficitaria (véase cap. 12.22).

La carencia de yodo constituye la causa principal del bocio endémico. Es la enfermedad del tiroides más frecuente en el mundo; cerca de 300 millones de personas están afectas. En las regiones con déficit de yodo en el agua y los alimentos el bocio era muy común antes del empleo profiláctico del yodo, aunque todavía existen extensas zonas del mundo donde constituyen un problema sanitario. Cuando existe un déficit de yodo utilizable para síntesis de hormona tiroidea, la glándula se hiperplasia bajo el estímulo de la TSH con objeto de mantener cubiertas las necesidades periféricas de las hormonas tiroideas. Si el mecanismo de compensación es adecuado no se presenta hipotiroidismo. La teoría de que el déficit de yodo sea la causa principal de la producción de bocio en las regiones endémicas ha sido confirmada con el éxito de la profilaxis yodada, por la baja eliminación de yodo en los pacientes afectados de bocio y por la gran apetencia de yodo de la glándula en la captación del isótopo radiactivo. La observación de que no todos los habitantes de las zonas endémicas presentan bocio hace pensar en la intervención de otros factores, tales como hábitos dietéticos, trastornos enzimáticos, genéticos, etc. El bocio endémico cursa frecuentemente con eutiroidismo. En este caso, la clínica se limita a problemas estéticos, a síntomas compresivos de tráquea o esófago en los bocios muy grandes e intratorácicos y a un riesgo aumentado de padecer cáncer de tiroides. Otras veces aparecen trastornos funcionales, hablándose propiamente de *cretinismo*, del que se distinguen dos formas: el cretinismo nervioso, que se caracteriza por retraso mental, sordomudez, diplejía espástica y estrabismo, y el cretinismo mixedematoso, que muestra todas las características propias del hipotiroidismo.

El tratamiento y profilaxis del bocio endémico en los estadios precoces es dar yodo 150 µg/día antes de la pubertad y 200-250 µg/día después de la pubertad, bajo la forma de solución de lugol o comprimidos de 200 µg; si existen signos de hipotiroidismo, el tratamiento será L-tirosina sódica a dosis correctas para mantener la función tiroidea adecuada.

Otra causa de déficit de yodo es la pérdida de yodo por orina, como ocurre en el síndrome nefrótico, en el cual el yodo se pierde unido a las proteínas de transporte. Los niveles de T3 y T4 están reducidos en sangre y elevados en orina. En los casos más intensos aparece bocio y clínica de hipotiroidismo.

Bocio familiar o hereditario

Es debido a trastornos de la hormonogénesis con carácter genético (véase cap. 14.4). La transmisión es AR sin distinción de sexo y suelen existir varios casos en la misma familia; siempre es necesario realizar consejo genético. Hay varios tipos (véase cap. 14.3). Son raros. Entre ellos se encuentra el *síndrome de Pendred* de herencia AR con una frecuencia de 10:100.000. Incluye bocio, que suele aparecer en la pubertad, sordera neurosensorial, que puede manifestarse al nacimiento o más tarde. Representa el 10% de todas las sorderas hereditarias e hipotiroidismo por defecto de la peroxidasa tiroidea. Aunque el bocio puede aparecer en el nacimiento, es más frecuente posteriormente, cuando las necesidades aumentan y puede ser la única manifestación. El defecto genético radica en 7q22-31.1. Se ha identificado el gen y ha sido denominado PDS (*Pendred Syndrome*); consta de 21 exones y 20 intrones y da lugar a un ARN de aproximadamente 5 kb. El gen PDS codifica una proteína de 780 aminoácidos y 86 kDa, que se ha denominado pendrina. El tratamiento es la administración de L-tirosina sódica para mantener la función tiroidea.

Bocio del neonato

Es poco frecuente. Suele ser de gran tamaño, dando lugar a distocias. Debe tratarse urgentemente con L-tirosina. También es posible el diagnóstico y tratamiento prenatal.

Bocio secundario

Numerosas sustancias, fármacos o alimentos, pueden inhibir uno o varios de los pasos metabólicos necesarios para la normal biosíntesis de las hormonas tiroideas; cuando la producción de estas hormonas se reduce, la secreción de TSH aumenta e inicialmente aparece un bocio compensador, que puede no ser suficiente y dar lugar a la aparición de un hipotiroidismo. Cualquier fármaco que interfiera con la biosíntesis de las hormonas tiroideas es causa potencial de bocio, lo que incluye aniones como nitrato, perclorato y tiocianato; cationes como cobalto, arsénico y litio; fármacos antitiroideos, como las tionamidas; ácido aminosalicílico, así como una variedad de alimentos bociógenos naturales tales como col, soja y mandioca. Esta última ejerce su acción por la liberación de cianuro a partir de linamarina, un glucósido presente en grandes cantidades en la mandioca, y su posterior conversión del cianuro en tiocianato por el organismo humano tras su ingesta. Las principales sustancias bociógenas se relacionan en el Cuadro 14.6.3. Todos los fármacos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo son bociógenos, ya que se utilizan precisamente por su acción bloqueante de la síntesis de las hormonas tiroideas, pero existen, además, otros fármacos, como antiinflamatorios, hipoglucemiantes, etc., en los que el efecto bociógeno puede considerarse como colateral o secundario. El poder bociógeno de los alimentos es escaso y posiblemente sea necesario un defecto enzimático de base para que aparezca bocio. La sustancia bociógena puede llegar al paciente de forma indirecta; así, cuando una mujer hipertiroides es tratada con fármacos antitiroideos, éstos llegan al feto a través de la placenta y el RN puede presentar un bocio de tamaño suficiente para dificultar el parto u ocasionar trastornos respiratorios por compresión de la tráquea. Algunas sustancias bociógenas presentes en los vegetales, especialmente plantas del género *Brassica*, pueden llegar al paciente, no directamente, sino a través de la leche de vacas alimentadas con estos vegetales. Un exceso de yodo conduce, paradójicamente al bocio por el efecto inhibitorio de hormonas tiroideas de Wolff-Chaikoff.

Bocio nodular

Los nódulos tiroideos (NT) son masas localizadas en el tiroides de consistencia distinta al resto de la glándula. Pueden ser múltiples o únicos y estar asociados o no a un bocio difuso. En la población infantil, la incidencia es aproximadamente del 0,2 al 1,5%, siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (relación 6 a 11) y aumentando inicialmente con la edad. Un 5-10% son potencialmente malignos, siendo

mas frecuentes en los nódulos únicos que en los múltiples, por ello es necesario hacer un diagnóstico diferencial rápido y extenso.

Entre los factores etiológicos de la formación de nódulos tiroideos el más documentado es la radiación externa, observándose una incidencia de tumores tiroideos más alta en personas que recibieron radiación en la cabeza o el cuello durante la infancia. Ni los datos de la anamnesis ni la exploración pueden orientar sobre la benignidad o malignidad de un nódulo tiroideo, por lo que las pruebas complementarias serán, en la mayoría de las ocasiones, decisivas para el diagnóstico. Cabe destacar la patología previa del tiroides, los antecedentes familiares, los síndromes de neoplasia endocrina múltiple, la radiación de la zona tiroidea o zonas próximas.

Los nódulos tiroideos pueden ser descubiertos incidentalmente durante una exploración médica y cursar de forma asintomática o acompañarse de sintomatología según la funcionalidad del tiroides o del nódulo tiroideo. La palpación correcta del cuello permitirá delimitar las características del nódulo: el tamaño, número (único o múltiple), la localización, la consistencia (si es dura y de superficie irregular suele acompañar a los carcinomas), la presencia de signos inflamatorios, la existencia de vascularización en la zona y la adherencia a planos profundos, y el signo que tiene más valor es la velocidad de crecimiento del nódulo. Por regla general, los nódulos malignos tienen una aparición brusca y un crecimiento rápido. Es preciso no olvidar la presencia de bocio difuso y ciertos datos sugerentes de afectación de las estructuras vecinas tales como la existencia de adenopatías laterocervicales o paratraqueales, ronquera, disfagia o parálisis de las cuerdas vocales por afectación del nervio recurrente laríngeo.

Bocio multinodular

El agrandamiento multinodular del tiroides es la consecuencia final de una variedad de enfermedades tiroideas con diferentes mecanismos patogénicos. Es raro en la infancia. La patogenia es controvertida y seguramente representa la etapa final del bocio difuso. Es más frecuente en zonas con bocio endémico por déficit de yodo. Generalmente está formado por adenomas benignos multinodulares, nódulos coloideos o quistes. Desde el punto de vista clínico, puede pasar desapercibido, puede existir la sintomatología típica de la enfermedad tiroidea de base o síntomas locales como sensación de ocupación o de cuerpo extraño, disfagia, o tos imperiosa por ocupación retroesternal, ronquera por afectación del nervio recurrente laríngeo, disfagia o estridor por compresión de la tráquea. Suele ser eutiroides.

Bocio nodular tóxico

El hipertiroidismo es una complicación que se puede dar con cierta frecuencia en el bocio esporádico una vez alcanzada la fase de multinodularidad por la transformación autónoma de uno o varios nódulos. Esta situación de nódulo solitario tóxico o bocio multinodular tóxico en la que se secretan hormonas tiroideas de manera independiente y autónoma se conoce clásicamente como *enfermedad de Plummer*. El hipertiroidismo del nódulo o bocio multinodular tóxico, a diferencia de la enfermedad de Graves, es de aparición insidiosa y cursa sin exoftalmos. Hay cifras moderadamente elevadas de T3 y T4 y valores de TSH suprimidas que no se elevan tras el estímulo del factor liberador de tirotropina. En la gammagrafía se observa un patrón irregular con zonas de captación y otras no. Siempre hay que descartar un proceso maligno.

Pruebas de laboratorio. No existen marcadores tumorales específicos tiroideos. La valoración de un paciente con NT incluye determinación de T3, T4 y TSH, anticuerpos antitiroides con el fin de establecer la funcionalidad del tiroides. Generalmente el cáncer de tiroides no produce alteración de la función tiroidea. Los niveles elevados de TSH con niveles bajos de hormonas tiroideas orientan hacia un hipotiroidismo, siendo la enfermedad más frecuente la tiroiditis autoinmune pero no excluye la posibilidad de malignidad. La supresión de TSH con hormonas tiroideas elevadas puede indicar la existencia de un nódulo autónomo o hiperfuncionante. La determinación de tiroglobulina no ayuda al diagnóstico de precisión de un NT ya que puede estar elevada en situaciones benignas como la tiroiditis. La presencia de calcitonina se encuentra elevada en el carcinoma medular (véase cap. 14.8).

Ecografía. Es de gran utilidad: puede demostrar nódulos de 1 cm de diámetro y existencia de ganglios afectados, vasos y tráquea; permite saber si el resto del tiroides está sano o no. Asimismo, si el nódulo es sólido, con ecogenicidad aumentada, quístico, con contenido líquido o mixto. Las lesiones quísticas o predominantemente quísticas por lo general se consideran benignas ya que suelen originarse por necrosis y degeneración de nódulos previos. Una lesión sólida tiene riesgos elevados de ser maligna y uno parcialmente sólido. La ecografía orienta pero nunca es diagnóstica de malignidad; por último, controla la evolución del nódulo.

Gammagrafía. Es considerada como una prueba muy útil en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo, clasificándolo como nódulo caliente o funcionante: acoge gran cantidad de isótopo con menor captación a su alrededor, tiene una mínima incidencia de malignidad. El nódulo frío o hipofuncionante no capta isótopo y tiene un riesgo de malignidad hasta de un 50% especialmente si asienta en una glándula normal. Nódulos templados son cuando la gammagrafía no puede detectar la funcionalidad y tiene un riesgo de malignidad menor del 5%. Una limitación de la gammagrafía es cuando el nódulo es menor de 1 cm.

Punción-aspiración con aguja fina. La biopsia por PAAF es una técnica muy útil en el nódulo solitario. Debe ser sistemáticamente realizada en un nódulo frío; es una técnica segura, de fácil realización, poco molesta, de bajo coste y de alta fiabilidad en manos expertas con una sensibilidad cercana al 95%. La limitación más importante es la escasa especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser siempre *etiológico* pero en ocasiones la etiología es desconocida.

En el *bocio simple y normofuncional* existen varios criterios. Hay autores que dan L-tirosina a dosis de 50 µg/día con el fin de evitar su evolución a un bocio multinodular y reducir el tamaño, otros añaden yodo a 100 µg/día. En el caso de una eventual evolución a hipotiroidismo o un difícil control evolutivo del paciente se debe hacer el tratamiento.

Si se admite que un bocio simple siempre significa una reacción compensadora a una hipofunción, es fácil comprender que habrá que administrar tratamiento sustitutivo con L-tirosina sódica y que este tratamiento deberá mantenerse durante bastante tiempo, mientras dure la misma situación clínica.

Si el bocio es en la *época puberal* hay que vigilar la posible aparición de un hipotiroidismo subclínico con repercusión en el crecimiento y desarrollo en una época tan sensible y por ello debe tratarse con L-tirosina a dosis sustitutivas.

En el *bocio endémico*, lo más importante es la prevención vigilando una alimentación adecuada que contenga suficiente aporte de yodo, 35-40 µg/día durante el primer año de vida, de 60-100 µg/día de los 1-10 años y 100 µg/día en adolescentes y adultos. En España, fomentar el consumo de pescado y la sal yodada es la mejor forma de prevenirlo. Si ya está instaurado el bocio se dará L-tirosina sódica a dosis de 1-2 µg/kg/día, normalizando la ingesta de yodo dando 100-200 µg/día.

En el caso del *bocio congénito neonatal*, debido a la administración de medicamentos por vía oral o cutánea a la madre o al niño, el tratamiento es L-tirosina sódica, tanto tiempo como sea necesario para disminuir el tamaño y para preservar el desarrollo intelectual. Si existe compromiso respiratorio del RN puede ser necesario en casos excepcionales una tiroidectomía subtotal, traqueotomía y poner en hiperextensión la cabeza del niño. Si el bocio se debe a una enfermedad de Graves de la madre el bocio suele ser transitorio e hiperfuncional, siendo necesarios a veces betabloqueantes y tirostáticos durante algunos días.

En el *bocio secundario* el tratamiento debe ir orientado a evitar la sustancia bociógena y, si es necesario, hacer tratamiento sustitutivo con L-tirosina sódica.

En el *adenoma hiperfuncionante* se debe realizar la tiroidectomía subtotal en el niño (véase cap. 14.7). En el *adenoma no funcionante* solitario o nódulo frío se recomienda una actitud agresiva. Se debe hacer

biopsia; si aumenta de tamaño o existe duda en la biopsia debe ser intervenido. La terapéutica con L-tirosina sódica es recomendada para suprimir la secreción de TSH. Si la biopsia es negativa y no crece puede probarse un tratamiento con L-tirosina sódica durante un año y si no disminuye a la mitad debe intervenir (véase cap. 14.8).

En el *bocio multinodular* se recomienda la tiroidectomía total, aunque algunos autores prefieren quitar sólo las zonas más afectas y luego hacer un tratamiento con L-tirosina, evitando bastantes recidivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argente J, Muñoz MT, Molina JA et al. Patología tiroidea. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 886 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Braverman LE, Utiger RD. Werner-Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 8ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2000.

- Daliva AL et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53.
- Dubois J, Patriquin H. Doppler sonography of head and neck masses in children. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 15-52.
- Labarta JL, Fernández-Longas A, Mayayo E, Bocio. En: Argente J et al. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 719.
- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1997. p. 389-515.
- López-Siguero JP, Moreno-Molina JA, Bocios. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 570.
- Peterson S, Sanga A, Eklof H et al. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography. *Lancet* 2002; 355: 106-10.
- Romero F, López-Siguero JP, Martínez-Gaedo MJ et al. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 185-8.

14.7 Hipertiroidismo

J.M. Garagorri

Con frecuencia los términos tirotoxicosis e hipertiroidismo se emplean como sinónimos, no siéndolo siempre. La *tirotoxicosis*, que no es una enfermedad en sí misma, se refiere al cuadro clínico que se manifiesta cuando un exceso de hormonas tiroideas (de origen intra o extratiroideo) produce una respuesta excesiva. *Hipertiroidismo* indica un exceso de síntesis endógena y secreción de hormonas tiroideas originadas en la propia glándula. No obstante, la mayor parte de las tirotoxicosis se producen por un hipertiroidismo. Por su parte, la causa más frecuente de hipertiroidismo es la *enfermedad de Graves*, producida por una enfermedad autoinmune originada por anticuerpos de naturaleza estimulante contra el receptor tiroideo de TSH.

ENFERMEDAD DE GRAVES INFANTIL

La incidencia del hipertiroidismo infanto-juvenil es relativamente escasa, representando un 5-6% del total de casos de hipertiroidismo y, a su vez, constituye un 10-15% de toda la patología tiroidea en la infancia. La enfermedad de Graves, que representa alrededor del 90% de los casos de hipertiroidismo, tiene una prevalencia de un 0,02% (1:5.000) en pediatría. Es muy poco frecuente antes de los 5 años, con excepción del Graves neonatal, aumentando progresivamente hasta su pico en la pubertad-adolescencia. La relación varón/mujer es de 1:6.

Etiología y patogenia

La enfermedad de Graves es de *origen autoinmune*. La hiperfunción de las células foliculares está mediada por estímulo del receptor de TSH (TSH-R) por anticuerpos estimulantes contra ese receptor. Anteriormente, estos anticuerpos se denominaron LATS (*long acting thyroid stimulator*) y, posteriormente, TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*). Su nombre actual es TRAb (*thyroid receptor antibodies*). Estos anticuerpos (inmunoglobulinas de subclase G1) dirigidos contra el TSH-R son responsables de la secreción autónoma y excesiva de T4 y T3, las cuales originan el hipertiroidismo y la tirotoxicosis. El lugar de mayor producción de estos anticuerpos contra TSH-R parecen ser los linfocitos intratiroideos. Los anticuerpos estimulantes (TSI) se encuentran en un 95% de los pacientes con enfermedad de Graves no tratados. Sus niveles se reducen con el tratamiento y su negatividad es índice de remisión. La producción no se influye por los niveles circulantes de T4 y T3, siendo por ello incontrolable, originando a su vez un aumento de activación del sistema ner-

vioso simpático autónomo, responsable de la mayoría de los signos y síntomas. Si bien se conoce la correlación entre los niveles circulantes y propiedades biológicas de anticuerpos y la clínica del hipertiroidismo, se desconoce todavía el proceso primario que origina el fallo de la inmunorregulación de los linfocitos tiroideos.

No todos los anticuerpos contra el TSH-R son sólo estimulantes, algunos tienen propiedades estimulantes y bloqueantes y, cuando predominan los inhibidores, originan períodos de hipotiroidismo. La oftalmopatía originada por el exoftalmos parece tener también un origen autoinmune, mediada por inmunoglobulinas que interactúan, no sólo con el receptor de TSH, sino también con ciertos receptores de los tejidos retrobulbar y peribulbar, muy especialmente con los músculos extraoculares.

Por otra parte, los estudios epidemiológicos indican una *predisposición genética* para la enfermedad. Así, en un 60% de los pacientes hay antecedentes familiares de tiropatías autoinmunes. Diversos estudios en pacientes caucásicos relacionaron ciertos haplotipos del sistema HLA (DR-3 y B8) con el aumento de la incidencia de enfermedad de Graves. No obstante, el riesgo de enfermedad para portadores HLA-DR3 es sólo de un 3,7%. En la actualidad, mediante técnicas de biología molecular, se ha evidenciado en familias afectas, la existencia de un gen de susceptibilidad para padecerla, el cual está situado muy próximo al gen del receptor de TSH-R. Este último ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31). En este sentido, se han descrito mutaciones en el gen del TSH-R y en el gen de la subunidad α de la proteína G que regula la unión de la TSH a su receptor, y que explican ciertas disfunciones del receptor tiroideo.

Desde el punto de vista de la *histopatología*, es característica la existencia de hiperplasia e hipertrofia folicular, con infiltración linfocitaria variable, todo ello muy similar al observado en la tiroiditis de Hashimoto.

En la patogenia se han implicado diversos *factores desencadenantes*, como agentes infecciosos (virales, *Yersinia enterocolitica*), estrés y el efecto precipitante del aumento de estrógenos, que pueden originar un desajuste de la vigilancia inmune.

Clínica

Los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad de Graves se indican en el Cuadro 14.7.1. El signo aparente más frecuente es el bocio (Fig. 14.7.1), que se manifiesta prácticamente en todos los casos, seguido del muy frecuente exoftalmos (Fig. 14.7.2).

En general, y aunque el debut de la enfermedad parece brusco, en realidad el *comienzo es insidioso*, desarrollándose a lo largo de meses. Una cuidadosa anamnesis revela que algunos signos y síntomas ya estaban presentes antes de la eclosión clínica. Los más habituales son los trastornos de conducta y el descenso del rendimiento escolar. Además, en la entrevista retrospectiva, es frecuente que se informe sobre: nerviosismo, sudoración profusa con intolerancia al calor, pérdida de peso a pesar del incremento del apetito, insomnio con sueño inquieto, labilidad emocional (pasando fácilmente de la risa al llanto), deterioro del lenguaje,

Cuadro 14.7.1. Signos y síntomas de tirotoxicosis en lactantes, niños y adolescentes

<i>Signos</i>	<i>Síntomas</i>
Bocio	Labilidad emocional
Taquicardia	Hiperactividad y pérdida de atención
Aumento de la presión del pulso	Inquietud y nerviosismo
Exoftalmos	Hiperfagia sin ganancia de peso
Temblor fino (manos)	Alteración de los hábitos del sueño. Deterioro de la actuación escolar. Sudoración e intolerancia al calor. Humor cambiante. Debilidad, fatiga muscular

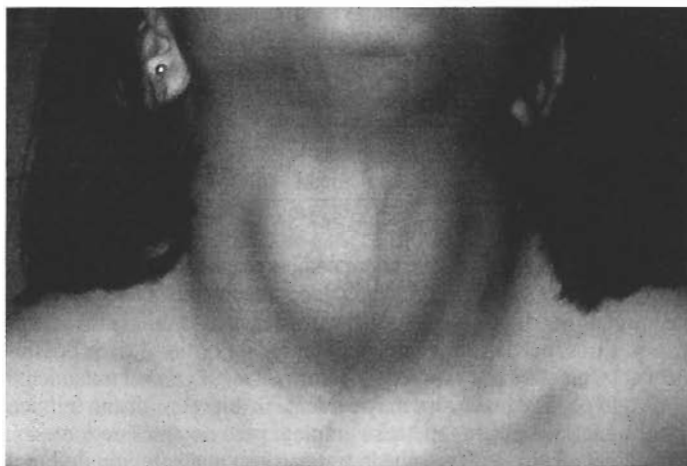


Fig. 14.7.1. Bocio difuso en niña con enfermedad de Graves.

escritura y atención, pérdida de fuerza muscular con calambres y fatiga. Es habitual un aumento del número de deposiciones. Los pacientes más pequeños presentan menos síntomas.

El aumento del volumen tiroideo (Cuadro 14.7.2) corresponde a un *bocio difuso*, simétrico, no doloroso, de consistencia homogénea, con bordes netos y de un tamaño dos o tres veces del normal. La palpación dudosamente nodular, o la presencia de ganglios, habitualmente en posición central, dolor tiroideo, con tiroides asimétrico o muy voluminoso, es sospechoso de tiroiditis o bocio multinodular. La asociación de tiroiditis y enfermedad de Graves, denominada *hashitoxicosis*, es posible y deberá evidenciarse por la existencia de datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo y tiroiditis (anticuerpos antitiroideos).

Las alteraciones oftalmológicas incluyen *exoftalmos*, generalmente bilateral, quemosis conjuntival, edema periorbitario, retracción del párpado con dificultad para sus movimientos, mirada fija y brillante e, incluso, diplopía y dolor ocular. Todos estos signos oculares son más habituales en niños mayores y adolescentes, pudiendo presentar ulteriores complicaciones: ulceración corneal, parálisis de la musculatura ocular y atrofia óptica con pérdida de visión.

Otros signos, como taquicardia con aumento de la sensación y presión del pulso, temblor fino, aumento de los reflejos profundos, son también habituales. Puede existir una aceleración estatural y de la edad ósea. En una serie casuística propia de 39 casos (33 niñas y 6 varones) de hipertiroidismo infantil revisados, se comprobó: 1) los antecedentes familiares de enfermedades tiroideas sólo se recogieron en un 31% de los casos; 2) la edad de mayor incidencia fue la comprendida entre los 5 y 10 años (46,1% del total), seguida por los pacientes de 10-15 años (43,5%), los pacientes menores de 5 años representaban un 7,7%, y 3) los signos clínicos de mayor incidencia fueron el bocio difuso (92%), taquicardia (85%) y exoftalmos (72%).

Diagnóstico

Requiere, obviamente, la asociación de datos clínicos y analíticos. En pacientes con bocio, tirotoxicosis y exoftalmos, se deben realizar una serie de determinaciones hormonales y, ocasionalmente, estudios de ima-



Fig. 14.7.2. Exoftalmos en niña de 7 años con enfermedad de Graves.

Cuadro 14.7.2. Sintomatología más frecuente de la enfermedad de Graves infanto-juvenil

<i>Signos y síntomas</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Bocio	98
Taquicardia	82
Nerviosismo	82
Exoftalmos	65
Hiperfagia	60
Temblor	52
Pérdida de peso	50
Intolerancia al calor	30

gen de la glándula tiroidea. Los niveles de *T4* y *T3*, *totales y libres*, están elevados, con cifras suprimidas o nulas de *TSH*. En ocasiones las cifras de *T3* están particularmente elevadas, siendo superiores a las de *T4* (que incluso puede ser normal). Esta situación de hiperfunción por *T3* es específica de las fases precoces del hipertiroidismo. Los niveles de *T3* libre y *T4* libre están más elevados que las totales y, a largo de la evolución, reflejan mejor el estado metabólico y hormonal. La determinación de *TSH* basal con los sensibles métodos actuales elimina la necesidad de realizar un estímulo con *TRH*. Una basal de *TSH* totalmente suprimida o indetectable es específica del exceso de hormonas tiroideas. Por otra parte, dicha valoración de *TSH* es obligatoria, para descartar un hipertiroidismo inducido por *TSH*. En la mayor parte de los casos de enfermedad de Graves se detectan *anticuerpos antitiroideos*, si bien sus títulos son inferiores a los encontrados en la tiroiditis autoinmune. En la fase inicial o activa de la enfermedad se encuentran anticuerpos contra *TSH-R*, ya sean estimulantes o bloqueantes, si bien no se considera un análisis rutinario para pacientes con cuadro clínico y hormonal evidente.

En relación con las *pruebas de imagen*, la gammagrafía con isótopos radiactivos no es en principio fundamental, habida cuenta que el cuadro de tirotoxicosis infantil se debe siempre a una enfermedad de Graves. No obstante, en caso de duda por la presencia de un bocio nodular o en pacientes con datos hormonales discordantes, interesa la gammagrafía.

Tratamiento

Ha sido causa de frecuente discusión motivada, entre otras razones, por las distintas preferencias terapéuticas entre países y sus diferencias para niños y adultos. Las distintas terapias empleadas sólo interrumpen el proceso intratiroideo de la enfermedad, sin actuar sobre la anomalía inmunológica desencadenante. Dichos tratamientos son: fármacos antitiroideos, tiroidectomía subtotal y empleo de yodo radiactivo. En la prác-

tica habitual, el tratamiento más ampliamente son los *antitiroideos* como opción inicial para la remisión del cuadro de tirotoxicosis. Habitualmente, los niños requieren tratamientos muy largos para obtener la remisión. Por otra parte, no existen protocolos estrictos para los antitiroideos, al respecto de su duración *versus* eficacia. Si dicha remisión no se obtiene o se presentan recidivas del cuadro clínico-hormonal, la segunda opción es el radioyodo o la cirugía. Por ello, algunos centros inician la terapia con radioyodo.

Fármacos antitiroideos. Los más eficaces son las *tionamidas*, derivadas de las tioureas. Inhiben la oxidación y organificación del yoduro intratiroideo, deplecionando los depósitos de tiroglobulina yodada con una disminución progresiva de las hormonas tiroideas. Los más empleados son el metimazol (MTZ), carbimazol (CBZ) y propiltiouracilo (PTU). El CBZ actúa transformándose en MTZ, por lo que la elección de uno u otro parece indiferente. No obstante, el MTZ tiene además un efecto inmunosupresor, reduciendo los niveles de TRAb. El PTU, empleado casi exclusivamente en Norteamérica, inhibe la conversión periférica de T4 a T3, siendo por ello empleado en los casos de hipertiroidismos grave y neonatal. La vida media del CBZ y MTZ es de 6 horas, siendo de 2 la del PTU. Además, la vida intratiroidea del MTZ es muy prolongada, de 16 a 24 horas; por lo cual, el CBZ y el MTZ pueden administrarse en una única dosis diaria. La dosis inicial de CBZ o MTZ es de 0,25 a 1 mg/kg/día, pudiendo administrarse cada 8 ó 12 horas, o incluso en una dosis única diaria en casos de tirotoxicosis leve. La dosis de PTU varía entre 5 a 10 mg/kg/día.

Existe un período de tiempo entre el comienzo del tratamiento y la consecución del estado eutiroides, relacionado con el tamaño inicial del tiroides. La mejoría puede observarse entre 3 semanas y 3 meses, con una media de 6 semanas. Durante esta fase, y ante la persistencia de signos de tirotoxicosis (labilidad emocional, taquicardia, temblor, nerviosismo) puede añadirse un beta-bloqueante, como propranolol, a la dosis de 0,5 a 2 mg/kg/día. Una vez logrado el estado eutiroides, clínico y analítico, el *tratamiento de mantenimiento* con antitiroideos puede realizarse bajo dos modalidades: 1) reduciendo su dosis a la mitad o un tercio, manteniendo las hormonas tiroideas dentro del rango normal, 6 2) reduciendo las dosis en menor proporción, con la idea de que el efecto inmunosupresor del antitiroideo se mantenga más tiempo. En esta fase de mantenimiento, una dosis diaria de MTZ es suficiente.

Efectos secundarios. Se presentan en un 30% de los casos. La complicación más grave es la agranulocitosis, cuya incidencia es de 1/1.000. Menos comunes son exantema macular, neutropenia transitoria, náuseas, cefaleas, parestesias, artralgias y pérdida de pelo. El hipotiroidismo es una complicación habitual durante el tratamiento con antitiroideos, y se tratará con L-T4 a razón de 50 a 100 µg/día. Las *revisiones* deben ser frecuentes, y serán inicialmente cada 4 semanas, hasta alcanzar el eutiroidismo, para ulteriormente ser cada 3 meses. En ellas se valorarán la evolución clínica y la hormonal. El tamaño del bocio se reduce en un 40-50% de los casos, pero su interpretación será paralela a la evolución de las hormonas tiroideas. En este sentido, la normalización de la T3 es siempre posterior a la de T4, si bien la que más tiempo requiere para su normalización es la TSH.

Duración. Como guía práctica para el seguimiento hay que considerar una serie de puntos: 1) el tratamiento habitualmente se mantiene durante 2 años con antitiroideos, si bien en ocasiones se requieren hasta 3-6 años; 2) el criterio de remisión se interpreta como el mantenimiento del estado eutiroides (hormonal) durante un período superior a 6 meses ó 1 año sin tratamiento; 3) el porcentaje de remisiones en la enfermedad de Graves infantil tratada con antitiroideos es bajo, con resultados muy dispares, que varían del 19 al 64%; 4) la tasa de recidivas es mayor cuanto más breve ha sido el tratamiento, y 5) el tamaño inicial del bocio es un indicador de la posible evolución: cuanto más pequeño, menos frecuentes serán las recidivas. El mejor indicador de recidiva es la elevación de T3 incluso con niveles normales de T4. El porcentaje de remisiones es del 22% cuando ésta se considera como el mantenimiento de un estado eutiroides tras 2 años sin tratamiento. Dicho porcentaje se reduce al 18% si el período de eutiroidismo se amplía a 3-4 años.

Las opciones terapéuticas en caso de *recaída tras terapia con antitiroideos* están representadas por el I¹³¹ o por la tiroidectomía subtotal.

Yodo 131. Es el tratamiento preferido para los adultos. En edad pediátrica ha sido motivo de discusión, por causar frecuentemente hipotiroidismo, así como por la duda de su potencial carcinogénico y de transmisión de alteraciones genéticas. No obstante, su eficacia, sencillez, bajo coste, alta tasa de curación y escasas recidivas, justifican que su empleo como tratamiento definitivo sea creciente en pediatría, bien como tratamiento inicial o como segunda alternativa tras el empleo de antitiroideos. Además, el retraso de su indicación en pediatría ha estado relacionado con el riesgo de neoplasias tiroideas, que justificaron emplear dosis ablativas de I¹³¹ en niños, o retrasar su empleo hasta la pubertad. No obstante, en una reciente revisión de la evolución (entre 5 y 20 años) de unos 1.000 pacientes tratados con I¹³¹ durante su infancia, no se han constatado ni aumento de la incidencia de neoplasias tiroideas en los pacientes ni incremento de anomalías congénitas en su descendencia. La mayoría propone una *dosis* conservadora estándar de 8 a 10 mCi, con la idea de reducir el tejido tiroideo y curar el hipertiroidismo. Otros prefieren una dosis ablativa de I¹³¹, para así evitar recidivas y posibles neoplasias. Esta dosis de I¹³¹ (mCi) se calcula según el tamaño de la glándula y la captación de yodo, con la fórmula:

$$\frac{100-200 \mu\text{Ci de I}^{131} \times \text{peso estimado del tiroides en gramos}}{\text{Valor de captación de I}^{131} \text{ en 24 horas}}$$

Tras recibir el yodo se requiere una breve cuarentena de unos tres días para evitar la emisión del radioyodo, recomendándose empíricamente el no acudir al colegio durante dos semanas. Los efectos secundarios, raros, pueden ser vómitos, dolor local por tiroiditis y, ocasionalmente, una fase transitoria de hipertiroidismo. Si tras el tratamiento con yodo persiste un cuadro muy evidente de hipertiroidismo (clínico y hormonal), se puede repetir su empleo, pero no antes de 6 meses. Cuando el cuadro es leve, puede tratarse con una solución de lugol (8 mg de yodo/gota) a razón de 3 gotas/día, por vía oral durante 6-12 meses.

Cirugía. Es la modalidad terapéutica más rápida para conseguir el eutiroidismo. La técnica más empleada es la *tiroidectomía subtotal*, con la que se obtiene una tasa alta de curaciones. Esta técnica quirúrgica implica el riesgo de afectación del nervio recurrente, con parálisis parcial o completa de las cuerdas vocales, así como la posibilidad de un hipoparatiroidismo permanente. En este sentido, la experiencia del cirujano es fundamental. Los candidatos para esta terapia podrían ser: los portadores de un gran bocio difuso, aquellos que no realicen adecuadamente el tratamiento con antitiroideos y pacientes demasiado jóvenes para tratamiento con yodo radiactivo.

ENFERMEDAD DE GRAVES NEONATAL

Es una situación infrecuente, que representa algo menos del 1% del hipertiroidismo infantil (1/25.000 RN). No obstante, puede interpretarse como un cuadro grave, con una mortalidad del 16%. Casi siempre es una enfermedad transitoria, adquirida por el transporte transplacentario de anticuerpos TRAb de la madre, la cual puede haber padecido o estar padeciendo una tirotoxicosis. Estos TRAb de origen materno pueden estimular la función y el crecimiento del tiroides fetal, neonatal y postnatal, incluso en madres previamente afectas que han requerido un tratamiento ablativo con cirugía o radioyodo. Es decir, el estado tiroideo de la madre no puede predecir la situación clínica de su hijo. No obstante, los valores maternos de TSI tienen que ser muy elevados para afectar al tiroides del feto/neonato, dado que sólo un 2% de las madres gestantes con enfermedad de Graves tienen hijos afectados, sin haber diferencias entre niñas y niños. En ese sentido, un título de anticuerpos TSI maternos muy elevados (por encima del 250% de los valores normales) sería sospechoso de inducir un Graves neonatal. Ocasionalmente se ha descrito la *rara incidencia familiar* permanente, de difícil interpretación por la rápida desaparición de anticuerpos. Además, existen otras formas de hipertiroidismo neonatal cuyo origen se explica por diversas anomalías del TSH-R ligadas a mutaciones del gen responsable (Cuadro 14.7.3).

Cuadro 14.7.3. Defectos genéticos que producen hipertiroidismo neonatal

Patología	Gen mutado (OMIM#)	Locus cromosómico	Herencia
Hipertiroidismo no-autoinmune esporádico	TSH-R(603372)	14q31	Esporádica
Hipertiroidismo no-autoinmune familiar	TSH-R	14q31	AD
Hipertiroidismo congénito con bocio	TSH-R	14q31	Esporádica
Hipertiroidismo gestacional familiar	TSH-R	14q31	AD
Adenoma tóxico solitario	TSH-R	14q31	Esporádica

Clínica

Habitualmente, la primera manifestación es una taquicardia, incluso detectada en el último trimestre de la gestación, con frecuencias cardíacas superiores a 160 latidos/minuto. El uso de ultrasonografía de color Doppler puede identificar una *enfermedad de Graves fetal*, al detectar señales de incremento de la vascularización tiroidea, ayudando a seleccionar a los pacientes candidatos para cordocentesis como diagnóstico definitivo. Es frecuente que los niños afectados nazcan prematuramente. Si la madre ha recibido anti-tiroideos, los signos neonatales de tirotoxicosis pueden tardar unos 10 días en manifestarse. Incluso, en ocasiones, si la madre ha transferido anticuerpos estimulantes y bloqueantes, la enfermedad en el lactante tarda de 4 a 6 semanas en manifestarse. Los signos neonatales de hipertiroidismo, además de la taquicardia, incluyen: bocio, temblor, rubor, hipertensión, poca ganancia ponderal, irritabilidad con apetito excesivo, vómitos y diarrea. Puede haber dificultad respiratoria grave por el tamaño del bocio. El exoftalmos es frecuente y siempre llamativo en un RN. Asimismo, pueden encontrarse otras manifestaciones clínicas: hepatoesplenomegalia con ictericia e hipoprotrombinemia. Algunos casos graves pueden finalizar en *exitus*, desencadenado por una insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica inicial puede originarse por los antecedentes maternos, así como por los niveles de sus anticuerpos TSI, y también por las mencionadas manifestaciones clínicas fetales o neonatales. Dicha sospecha se confirma en el RN con los valores de T3 y T4 libres, que estarán elevados y con cifras bajas o nulas de TSH. A veces es un hallazgo del cribado neonatal con T4.

Tratamiento

El *tratamiento anti-tiroideo* debe iniciarse en cuanto se evidencia la tirotoxicosis neonatal. Se realiza asociando tionamidas y yodo oral, que tienen efecto aditivo y, en caso necesario, se añaden sedantes y digitalización. Se comienza con MTZ (o bien CBZ) a la dosis de 0,5-1 mg/kg/día o bien con PTU (5-10 mg/kg/día), repartiendo la dosis total cada 8 horas, y a las horas se administra solución de lugol (1 gota cada 8 horas). Habitualmente, a las 24-36 horas se evidencia una mejoría clínica. El propranolol, puede ser útil a los días de suprimir el yodo, momento en que puede incrementarse la tirotoxicosis. La *digoxina* se reserva para casos de insuficiencia cardíaca. En las formas graves, se emplea prednisona a razón de 2 mg/kg/día. En relación al hipertiroidismo fetal, el PTU, que actúa inhibiendo la conversión periférica de T4 en T3, es el anti-tiroideo que atraviesa en menor proporción la placenta, siendo por ello el más indicado para el tratamiento de la enfermedad de Graves gestacional.

Cuadro 14.7.4. Otras causas de tirotoxicosis/hipertiroidismo en niños y adolescentes

Hipertiroidismo por mutaciones del receptor de TSH
Hipertiroidismo inducido por TSH
• Adenoma hipofisario de TSH
• Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas
Nódulos funcionantes autónomos
• Adenoma tóxico
• Carcinoma tiroideo hiperfuncionante (papilar o folicular)
• Síndrome de McCune-Albright
Tiroiditis
• Subaguda
• Crónica (Hashimoto)
Ingestión de hormonas tiroideas
Hipertiroidismo inducido por yodo

OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

En el Cuadro 14.7.4 se muestran otras causas de hipertiroidismo o tirotoxicosis, poco frecuentes en la infancia-adolescencia, revisadas en otros capítulos de esta obra. Sus etiologías son muy diferentes. Así, los tiroides nodulares funcionantes y autónomos pueden deberse a hiperplasias benignas o malignas. En el *síndrome de McCune-Albright* existe una mutación específica en el exón 8 del gen *Gs α*, causante de un aumento de producción del AMPc en todos los tejidos endocrinos afectados. Las *tiroidopatías secundarias a mutaciones del gen que codifica el TSH-R* (14q31) pueden originar cuadros clínicos, tanto por defecto como por exceso de la función tiroidea y, en el segundo ejemplo, son causa de hipertiroidismo familiar (Cuadro 14.7.3.). La *ingestión de hormonas tiroideas* de manera prolongada, deliberada o accidentalmente, puede originar un cuadro de tirotoxicosis sin bocio, con escasa captación tiroidea de yodo y niveles bajos de tiroglobulina. El *hipertiroidismo inducido por ingestión de yodo* (expectorantes o amiodarona) o por absorción cutánea (antisépticos con yodo), ha sido descrito en RN y otras edades. Origina un cuadro de hipertiroidismo leve, sin signos oculares, mínimo bocio, valores elevados de T4 y cifras normales o ligeramente elevadas de T3, baja captación de radioyodo por el tiroides y valores normales de tiroglobulina. Los *hipertiroidismos inducidos por exceso de TSH* (adenoma hipofisario o por resistencia hipofisaria a las hormonas periféricas) son procesos muy poco frecuentes en la infancia. En estos casos, además de la anormal elevación de T4 y T3, hay unos valores elevados de TSH, que justifican la valoración de otras hormonas hipofisarias, así como el estudio neuro-radiológico de la región hipofisaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso M, Barrio R. Tirotoxicosis. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouhelier R y Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 739-58.
- Argente J, Muñoz MT, Molina JA et al. Patología tiroidea. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 886-905.
- Fisher DA. Neonatal hyperthyroid screening. *J Pediatr* 2003; 37: 63-66.
- La Franchi SH, Shyder DB, Sesser DE et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143: 296-301.
- Pérez-González JM, Ramos F, Ventura MP et al. Alteraciones neonatales de la función tiroidea. Libro de Ponencias, Comunicaciones y Pósteres. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal. Barcelona, 2001. p. 55-7.
- Sandrini R, Nesi S, De Lacerda L. Hipertiroidismo. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 557-64.

14.8 Carcinoma de tiroides

M.T. Muñoz-Calvo, J. Argente-Oliver

En la edad pediátrica el carcinoma de tiroides (CT) es una entidad poco frecuente, pues representa del 1,5 al 3% de los tumores malignos en la infancia, con una incidencia de 0,5 a 1 caso por millón de niños. Se estima que el 10% de los carcinomas diferenciados de tiroides se presentan en jóvenes menores de 20 años. La proporción con respecto al sexo es de 1,5/1 (mujer/hombre) en pacientes menores de 15 años y de 3/1 en edades comprendidas entre los 15 y 20 años.

CLASIFICACIÓN

La clasificación histológica de los tumores tiroideos realizada por la OMS (Cuadro 14.8.1) describe 4 tipos principales de tumores malignos de origen epitelial: papilar, folicular, medular y anaplásico. Los tumores diferenciados, papilar o folicular, derivan ambos de las células foliculares y suponen el 89% de los tumores epiteliales malignos.

Cuadro 14.8.1

FACTORES ETIOLÓGICOS

Las *radiaciones ionizantes* son la única causa ambiental unida a la aparición de CT. El efecto de la radiación va a depender de la dosis, y el principal motivo es la radioterapia sobre la cabeza y el cuello. Otras fuentes de radiación ionizante son los accidentes nucleares (Chernobyl) y las explosiones atómicas (Japón, Islas Marshall, área de Utah). El carcinoma que se desarrolla con más frecuencia tras la radiación es el papilar, pero también pueden encontrarse variedad folicular e incluso nódulos benignos. El porcentaje de niños con CT y antecedente de radiación en cara y cuello llegó a ser del 100% en la década de los 1950; actualmente, ha disminuido hasta un 4%, no existiendo ningún antecedente en algunas series.

El carcinoma papilar puede asociarse con *síndromes genéticos* infrecuentes como la poliposis adenomatosa familiar (*síndrome de Gardner*) o el *síndrome de Cowden* (hamartomas múltiples, lesiones benignas o malignas de la mama, pólipos gastrointestinales, quistes ováricos). El carcinoma medular se presenta de forma esporádica o familiar; esta última puede aparecer formando parte del síndrome genético de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), donde se han demostrado mutaciones germinales en el protooncogén RET (cromosoma 10).

Cuadro 14.8.1. Clasificación de los tumores malignos del tiroides

Diferenciados
• Adenocarcinoma papilar
– Puro
– Mixto (papilar-folicular)
• Adenocarcinoma folicular
– Variante células de Hürthle
– Variante oxifílica o de células claras
• Carcinoma medular
Indiferenciados o anaplásicos
• De células pequeñas
• De células gigantes
Otros
• Linfomas. Sarcomas
• Metastásicos

Bases moleculares

La proliferación y diferenciación celulares están reguladas por factores de crecimiento (citocinas y hormonas) que actúan a través de receptores (generalmente localizados en la superficie celular), conectados a una cascada intracelular de señales. Existen distintos puntos clave en el mecanismo de regulación, cinco de ellos activadores y uno, inhibidor del crecimiento celular, que se han implicado en la oncogénesis tiroidea. El desarrollo de una neoplasia sería el resultado de un proceso multistepencial que necesita la cooperación de varios oncogenes en distintas etapas de crecimiento. En los tumores tiroideos esporádicos se ha demostrado la existencia de oncogenes estimuladores responsables de la activación de la vía del AMPc-receptor de la TSH y de su proteína G, y la de otros genes que codifican receptores de factores del crecimiento (*RET* y *TRK*) o una proteína G traductora del citoplasma (*RAS*). Las mutaciones en el oncogén *RAS* se observan en el 10-20% de los casos de carcinoma papilar de tiroides. El gen supresor tumoral más importante identificado en el cáncer humano es el *p53*. Las mutaciones de dicho gen son más frecuentes en el carcinoma anaplásico. En los últimos años, en el carcinoma papilar se ha puesto de manifiesto el papel del oncogén *RET/PTC* y su implicación en la iniciación tumoral. Así, la activación *RET/PTC3* se asocia a tumores agresivos. Por el contrario, el gen *RET/PTC1* lo hace con carcinoma papilar clásico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clínica

El primer signo de la enfermedad carcinomatosa tiroidea es, generalmente, la aparición de una masa firme y no dolorosa en el cuello. Los nódulos tiroideos (NT) son masas localizadas en el tiroides, de consistencia distinta al resto de la glándula. Pueden ser múltiples o únicos y estar asociados o no a un bocio difuso. Pueden ser descubiertos incidentalmente durante una exploración médica y cursar de forma asintomática o acompañarse de sintomatología dependiendo de la funcionalidad del NT. La palpación correcta del cuello permitirá delimitar las características del nódulo: el tamaño, su cuantía (único o múltiple), la localización, la consistencia (si es dura y de superficie irregular, suele acompañar a los carcinomas), la presencia de signos inflamatorios, la existencia de vascularización en la zona afectada y la adherencia a los planos profundos. El signo que tiene mayor valor es la velocidad de crecimiento del nódulo. En general, los tumores malignos hacen su aparición de modo brusco y tienen un crecimiento rápido. Es preciso no olvidar la posible presencia de bocio difuso y ciertos datos sugerentes de afectación de estructuras vecinas, como adenopatías laterocervicales o paratraqueales, ronquera, disfagia o parálisis de las cuerdas vocales por afectación del nervio recurrente laríngeo (Cuadro 14.8.2).

Estudios complementarios

Laboratorio. No existen marcadores tumorales específicos tiroideos en las pruebas del laboratorio. La valoración de un paciente con un NT

Cuadro 14.8.2. Datos clínicos que indican malignidad en un nódulo tiroideo

Alto grado de sospecha

- Historia familiar de carcinoma tiroideo
- Crecimiento rápido del tumor
- Firmeza del nódulo
- Fijación del nódulo a estructuras vecinas
- Disfonía con parálisis de cuerdas vocales
- Presencia de adenopatías cervicales
- Metástasis a distancia (pulmonares u óseas)

Modo moderado

- Edad < 15 y > 45 años
- Historia previa de radiación
- Varones con nódulo solitario
- Nódulo > 4 cm de diámetro
- Quiste > 4 cm

Bajo

- Sin síntomas ni signos sospechosos

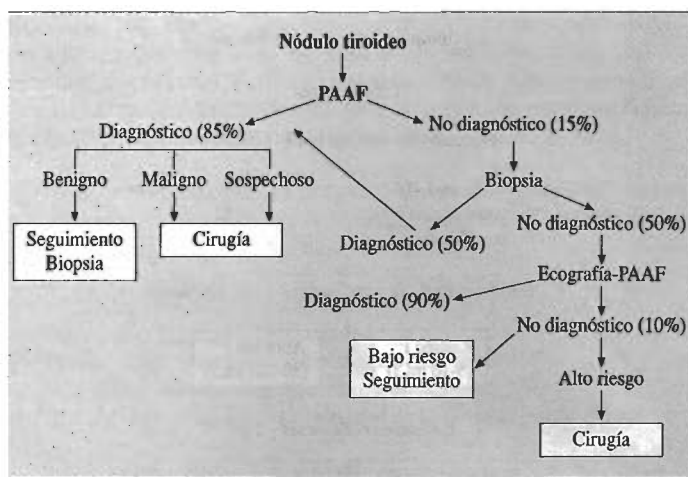


Figura 14.8.1. Actitud a seguir ante un nódulo tiroideo basado en la PAAF.

incluye las determinaciones de tetrayodotironina (T4) libre, triyodotironina (T3), hormona estimulante del tiroides (TSH) y anticuerpos anti-tiroideos (antitiroglobulina, antimicrosomales, estimulantes o inhibidores de la TSH) con el fin de establecer el grado de funcionalidad del tiroides. Generalmente, el cáncer de tiroides no produce alteración de la función tiroidea, pero no se excluye su presencia ante nódulos encontrados en pacientes con enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmune. Los niveles elevados de TSH, con o sin niveles disminuidos de T4 libre y T3 en un paciente con un NT orientan hacia un hipotiroidismo, y el diagnóstico más probable es una tiroiditis autoinmune. Si bien este hecho reduce la posibilidad de enfermedad maligna, no la elimina completamente. En efecto, una elevación de los niveles de T4 libre y T3, y la supresión de la TSH pueden indicar que se trate de un nódulo autónomo e hiperfuncionante. La determinación de tiroglobulina no ayuda al diagnóstico de precisión de un NT, ya que puede estar elevada también en situaciones benignas, como las tiroiditis. Los niveles de calcitonina, útiles como marcador tumoral en familiares asintomáticos, se encuentran elevados en el carcinoma medular.

Ecografía. Detecta NT a partir de 1 mm de diámetro, a la vez que descubre cambios en las estructuras vecinas. Es un método rápido e inocuo que, además de aportar información sobre la consistencia del NT (sólido, quístico o mixto) y su localización dentro o fuera de la glándula, permite guiar la PAAF del mismo y, en última instancia, controlar su tamaño durante el tratamiento con L-tiroxina. Los patrones ecográficos que orientan hacia la malignidad en un NT son, generalmente, masas irregulares mal definidas e hipoecogénicas. Por tanto, la presencia de tejido sólido en el NT indica un mayor riesgo de malignidad. Aunque las lesiones quísticas presentan menor malignidad potencial, no hay que olvidar que, entre el 1 y el 7% de los nódulos quísticos, son malignos. Asimismo, la ecografía visualiza también ganglios linfáticos cuando están aumentados de tamaño.

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Debe realizarse de forma sistemática en todos los NT. Es una técnica segura, de fácil realización, indolora, de bajo coste y alta fiabilidad, con una exactitud cercana al 95%, en manos de un citopatólogo experto. Actualmente, es el método idóneo para el diagnóstico de los NT y en algunos casos es un procedimiento terapéutico, ya que consigue hacer desaparecer las lesiones quísticas (entre el 20 y el 65% de ellas). La limitación más importante de esta técnica es la escasa especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos. De modo general, los falsos negativos de las diferentes series oscilan entre el 4 y 9%; los falsos positivos, entre el 0 y 1%, y la PAAF no diagnóstica, de un 2 a un 28%. La actitud a seguir ante un nódulo tiroideo basado en la PAAF está expuesta en la Figura 14.8.1.

Gammagrafía. Es de escaso valor en los casos de carcinoma de tiroides. Su utilización permite detectar la presencia de nódulos, siempre que tengan un tamaño superior a 1 cm de diámetro, así como su funcionalidad.

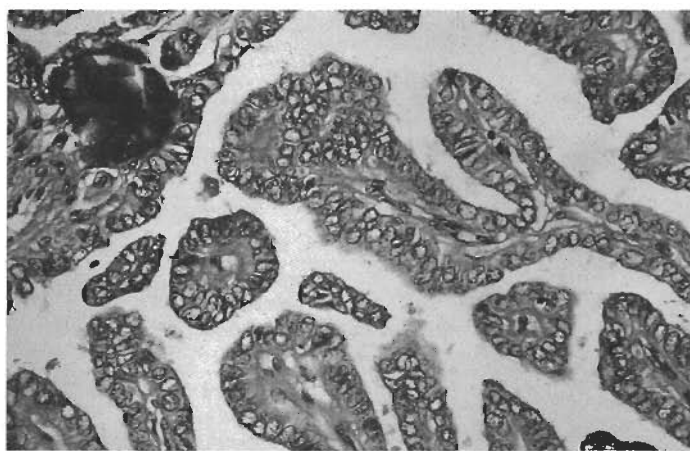


Figura 14.8.2. Lesiones anatómicas del carcinoma papilar.

El I^{131} y el Tc^{99} son los isótopos más empleados; el primero es organificado por las células tiroideas y el segundo sólo es captado pero no se organifica. El I^{123} es el isótopo ideal, ya que se obtienen imágenes de mayor resolución; ahora bien, su disponibilidad es escasa y al utilizarlo se absorben altas dosis de radiación. No se debe olvidar que algunos NT malignos captan tecnecio pero no yodo, al presentar defectos en la organificación.

Radiología. La radiografía cervical puede mostrar diversos hallazgos: calcificaciones relacionadas con los cuerpos de psamoma hallados frecuentemente en el carcinoma papilar de tiroides, o efectos de compresión y desplazamiento de las estructuras vecinas al NT. TC y RM no discriminan entre procesos benignos y malignos, por lo que su utilidad es limitada.

TIPOS HISTOLÓGICOS: METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TRATAMIENTO

Carcinoma papilar (CP)

Es el más frecuente de los tumores malignos del tiroides, constituyendo el 85% del total de las neoplasias tiroideas. Si bien puede presentarse a cualquier edad, ocurre preferentemente en niños y adultos jóvenes, sin que en estos últimos exista predominancia de algún sexo. Es un tumor de crecimiento lento, circunscrito al lugar de aparición en la glándula durante muchos años. Su crecimiento parece depender de la TSH. El tumor primario afecta a un lóbulo en el 70% de los casos, es bilateral en el 20% y tiene expresiones múltiples en la glándula en el 25% de los pacientes. Macroscópicamente, puede estar encapsulado o no, y frecuentemente es multicéntrico. Microscópicamente, las dos características morfológicas que lo definen son: la formación de papilas con eje fibrovascular y el cambio en la morfología de los núcleos, que se agrandan, alargan y parecen vacíos en "cristal esmerilado" (Fig. 14.8.2). En un 50% de los pacientes se observan los cuerpos de psamoma, constituidos por láminas concéntricas definidas, y que parecen deberse a necrosis simple y depósito de calcio; no son patognomónicos de CP, ya que también se han detectado en carcinoma folicular, medular y metastásico. Los factores asociados con mayor riesgo de mortalidad son: la edad, menor de 20 años, el tamaño del tumor, superior a 4 cm, la existencia de invasión capsular del tiroides, metástasis a distancia y ausencia de lesiones histológicas de tiroiditis.

Clínica. Suele presentarse, de modo asintomático, como un NT único. Las adenopatías cervicales son frecuentes, indoloras y, a veces, palpables en la exploración inicial. Las metástasis a distancia por vía hemática se observan en un 7% de los CP, siendo el pulmón el lugar de elección. Pueden tener un patrón miliar o macronodular difuso (Fig. 14.8.3). Estas metástasis son compatibles con alta supervivencia frente a las metástasis en hueso, hígado y SNC, que son de peor pronóstico. En la anamnesis hay que analizar si hubo antecedentes de radiación sobre la cara y el

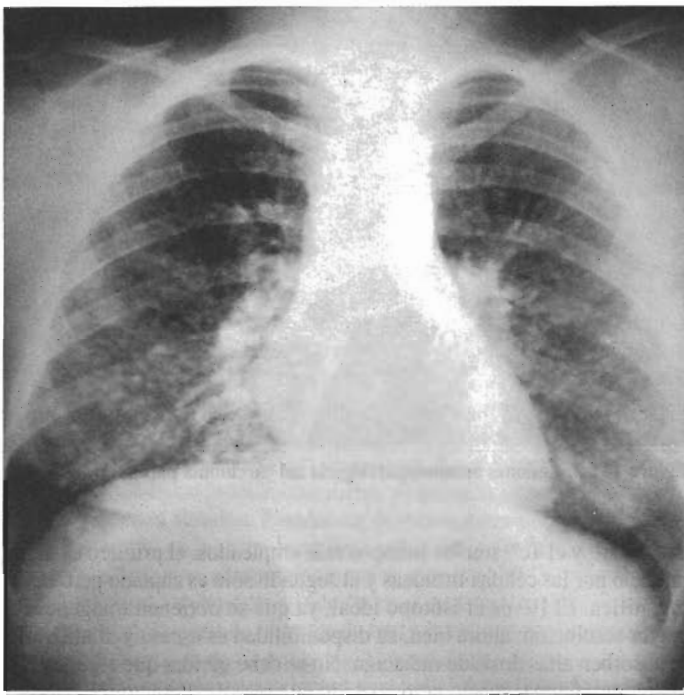


Figura 14.8.3. Patrón pulmonar micronodular difuso en un paciente con carcinoma papilar de tiroides.

cuello, enfermedad tiroidea asociada o síndrome de neoplasia endocrina múltiple familiar. El examen clínico se realizará con especial énfasis en la región del cuello, sobre todo el tiroides y las cadenas ganglionares. Es menester precisar las características del nódulo tiroideo: consistencia, tamaño, movilidad, adherencia a planos profundos y presencia o ausencia de signos inflamatorios locales.

Pruebas complementarias. Se empezará por la determinación de niveles sanguíneos de T3, T4 libre, TSH y anticuerpos antitiroideos. En la gammagrafía tiroidea aparece, generalmente, un área que suele ser mayor de 5 mm de tamaño. La ecografía tiroidea es importante para determinar las características, número y tamaño del nódulo. En la PAAF los criterios citológicos más importantes son: grupos celulares papiliformes, células aisladas poligonales o cilíndricas con bordes citoplasmáticos muy bien definidos, núcleos "en vidrio esmerilado", inclusiones citoplasmáticas intranucleares y coloide viscoso que forma partículas o filamentos. Es menester efectuar una ecografía de alta resolución de cuello, con examen detenido de las cuerdas vocales para precisar la extensión tumoral.

Tratamiento. Es quirúrgico, siendo más aceptada la tiroidectomía subtotal con preservación de las paratiroides y biopsia ganglionar de la cadena yugular ipsilateral. Si hay evidencia de metástasis ganglionar se realizará linfadenectomía radical. Existen varios argumentos a favor de la tiroidectomía total, ya que el 87,5% de los tumores son politópicos y hasta un 10% de los pacientes desarrollan carcinoma clínico en el lóbulo no extirpado. El tratamiento supresivo de TSH se realiza con L-tiroxina (L-T4) oral a las 24 horas de la tiroidectomía, con objeto de impedir la diseminación precoz. La dosis de L-T4 que se debe utilizar para un niño menor de 10 años es de 3-4 µg/kg/día y entre los 16 y 18 años de edad de 2,4 a 2,8 µg/kg/día. Estas dosis son suficientes para mantener la TSH suprimida, sin que se produzcan síntomas de hipertiroidismo.

Pasadas 4-6 semanas desde la tiroidectomía, se realizará un rastreo con I^{131} (5-10 mCi) con determinación previa de TSH, T4 libre, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. Para ello, se suspenderá el tratamiento con L-T4 y se sustituirá por T3 oral (50 µg/día) durante tres semanas, y se retirará éste al menos dos semanas antes del rastreo hasta que los niveles de TSH alcancen valores superiores a 40 µU/mL, ya que, de lo contrario, el isótopo no es captado por las lesiones porque la TSH es un estimulador menos eficaz del tejido neoplásico que del tejido tiroideo normal. Deberá administrarse una dieta baja en yodo (menos de 50 µg/día), al menos una semana antes de la prueba, restringiéndose el uso

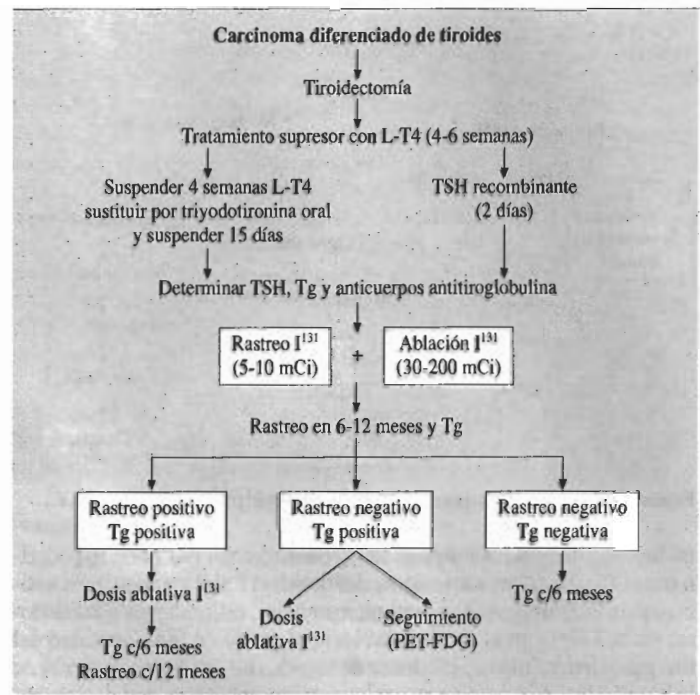


Figura 14.8.4. Actitud a seguir ante una carcinoma diferenciado de tiroides.

de sal yodada, pescados, huevos, leche y derivados. La captación isotópica se realizará 3-5 días después, para mejorar su resolución y sensibilidad. El rastreo se sigue de una dosis ablativa de I^{131} , siendo de 100 mCi si la localización está sólo en tiroides, de 150 mCi si además existen adenopatías regionales, y de 175 a 200 mCi si presentan metástasis pulmonares, con el objeto de eliminar el resto de tejido tiroideo y las posibles metástasis. La utilización del yodo radioactivo pretende destruir los restos microscópicos del tumor que quedan en la zona del cuello después de la cirugía y, dado que no existe captación por el tiroides, puede contribuir a eliminar las posibles metástasis existentes (Fig. 14.8.4).

La TSH recombinante (rTSH) humana es eficaz en la captación de radioyodo, ya que no será preciso suspender la terapia con L-T4 durante 4 semanas, pero la indicación debe realizarse en sujetos a partir de los 18 años. Otros agentes para la realización de rastreos identificando lesiones que no se visualizan con el tradicional I^{131} son el Tc^{99m} -sestímibi o el talio²⁰¹.

A continuación, se administrará una dosis sustitutiva de L-tiroxina para frenar eficazmente la TSH, recomendándose mantener los niveles de TSH por debajo de 0,1 mU/mL para los pacientes de bajo riesgo; es decir, sin recurrencias e inferiores a 0,01 mU/mL para los de alto riesgo.

La primera revisión y eventual tratamiento con radioyodo se realizará a los 4-6 meses mediante las determinaciones de TSH, tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, y una ecografía de alta resolución de cuello. Si el rastreo es positivo y la tiroglobulina > 2 ng/mL, se administrará una dosis ablativa de I^{131} , y posteriormente se realizarán determinaciones de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina cada 6 meses y rastreos anuales (Fig. 14.8.4). Si el rastreo es negativo y la tiroglobulina positiva (> 2 ng/mL), existen dos posibilidades; una, tratar empíricamente con I^{131} y otra, más reciente, consistente en efectuar un seguimiento periódico del paciente con la realización de una PET con F18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), para detectar en los pacientes lesiones tumorales que no concentran radioyodo. Si el rastreo es negativo y la tiroglobulina negativa, se realizarán niveles de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina cada 6 meses y ecografía de alta resolución de cuello anual (Fig. 14.8.4).

La tiroglobulina es un marcador de recurrencia local y de metástasis. Es imprescindible la determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina, ya que la presencia de éstos da lugar a falsos negativos. Valores elevados de tiroglobulina sugieren la suspensión del tratamiento con L-tiroxina y realizar un rastreo corporal con I^{131} . Ante la sospecha de recidiva local, la ecografía de alta resolución acompañada de la PAAF es el método de elección, ya que puede detectar lesiones no palpables.

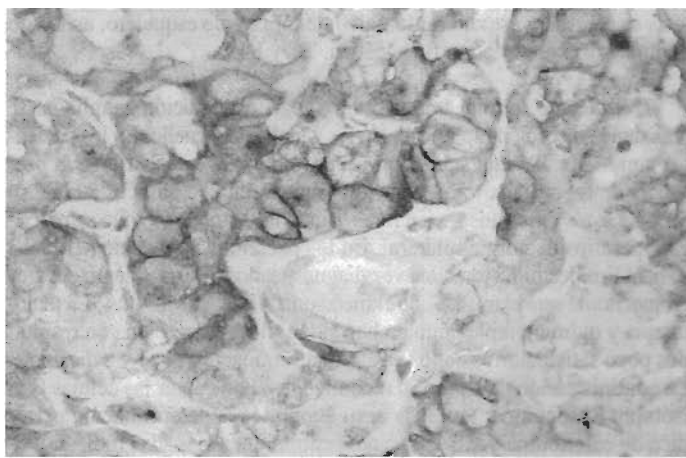


Figura 14.8.5. Lesiones anatomopatológicas del carcinoma medular.

Este tumor es menos agresivo y produce menor **mortalidad** en los niños que en los adultos. Cuando la resección tiroidea es **incompleta**, la recidiva es cinco veces mas frecuente y la mortalidad **por CT** asciende al 8% de los casos diagnosticados. Si, además del tratamiento quirúrgico se realiza tratamiento hormonal supresivo con L-T4, la recurrencia es del 10% a los 5 años. Si a lo anterior se añade el tratamiento con yodo radioactivo, se observa sólo un 1% de recurrencias en 15 años.

Carcinoma folicular (CF)

Representa el 10-15% del total de las neoplasias tiroideas. Pueden existir antecedentes de radiación en el cuello durante la infancia, déficit de yodo o bocio endémico. El grado de malignidad es variable, aunque siempre es superior al del CP. La diseminación hematogena a distancia, fundamentalmente a huesos, pulmón, cerebro y mediastino, es frecuente, presentándose en el momento del diagnóstico en el 15% de los casos. Macroscópicamente están bien encapsulados y son de crecimiento lento. El aspecto histológico varía de un área a otra; en ocasiones, se asemeja al tejido tiroideo normal, con la excepción de que los folículos son más pequeños y contienen cantidades anormales de coloide, pudiendo aparecer en otras zonas láminas celulares sólidas que muestran mitosis en diferentes estadios. Los factores que determinan el pronóstico son: la edad (peor cuanto más avanzada sea), el grado de extensión del tumor y las metástasis a distancia.

Clínica. Se manifiesta de manera similar al CP; es decir: como un nódulo tiroideo generalmente indoloro, firme y duro. Puede existir dolor local y haber otros síntomas, que indican invasión de estructuras adyacentes, como disfonía y disfagia. Más infrecuente es la sintomatología relacionada con metástasis pulmonares u óseas. En la exploración, se palpa un crecimiento asimétrico de la glándula, con características nodulares. Si el nódulo está confinado al tiroides se desplaza con la deglución, pero si ha invadido tráquea o estructuras vecinas puede estar fijo, siendo éste un signo muy sospechoso de malignidad.

Pruebas complementarias. La función tiroidea habitualmente es normal y raramente cursa con hipertiroidismo. La gammagrafía del tiroides suele evidenciar un nódulo frío solitario. La PAAF tiene una utilidad limitada en este tipo de tumor, ya que es necesario el examen de la pieza completa para el diagnóstico preciso de malignidad, resultando como dato concluyente de ésta las invasiones capsular y vascular.

Tratamiento. De elección será la tiroidectomía total, con un protocolo de actuación similar al descrito para el CP. Es frecuente que el CF produzca metástasis a distancia (especialmente en hueso y pulmón). El Tc99-tetrafosmin, un agente catiónico empleado para visualizar imágenes de perfusión miocárdica, detecta todas las lesiones positivas que se observan con el I^{131} , pero adicionalmente, en casi el 50% de los casos, muestra lesiones que fueron negativas para el I^{131} . El tratamiento de las metástasis sólo se realizará con I^{131} si éstas concentran radioyodo, ya que aproximadamente el 50% de las metástasis pulmonares no lo hacen, y las

Cuadro 14.8.3. Tipos de carcinoma medular de tiroides

Tipo	Glándulas afectadas	Tumor
Esporádico	Tiroides	Carcinoma medular
MEN 2A	Tiroides Paratiroides Suprarrenales	Carcinoma medular Hiperparatiroidismo Feocromocitoma
MEN 2B	Tiroides Suprarrenales	Carcinoma medular Feocromocitoma
Familiar aislado	Tiroides	Carcinoma medular

metástasis óseas, aunque concentran yodo, no responden bien a esta terapéutica. Otra alternativa es la radioterapia de las recidivas locales y de las metástasis. También se ha empleado la quimioterapia en los casos avanzados, con porcentajes de curación alrededor del 15-25% de los pacientes afectados. El *seguimiento* es similar al recomendado para el CP. El pronóstico, si no hay invasión, es bueno; pero, si existe invasión local o metástasis en el momento del diagnóstico inicial, la mortalidad es del 30-40%.

Carcinoma de células de Hürtle

Representa el 5% de todos los tumores tiroideos. Dentro de la clasificación de la OMS, constituye una variante anatomopatológica del carcinoma folicular. La primera descripción de estas células se debe a Hürtle, quién las describió en el perro en 1894, como células interfoliculares. Posteriormente, Askanazy las describió en 1898 en el tiroides humano, donde el 75% de sus células son oncócitos, también denominados células oxifílicas o de Askanazy, con un citoplasma granular y acidófilo debido a la abundancia de mitocondrias. La *presentación clínica* es similar al CF, aunque en el 30% de los casos se asocia a lesiones tiroideas no malignas. El paciente está eutiroides, si bien puede presentar hipertiroidismo por la asociación concomitante de enfermedad de Graves o bocio multinodular. La afectación ganglionar es rara, pero pueden existir metástasis a distancia, fundamentalmente en hueso y pulmón, en el 15% de los casos en el momento del diagnóstico inicial. Lo más característico de este tumor es la dificultad para distinguir las lesiones benignas de las malignas, por lo que su diagnóstico conlleva un alto grado de incertidumbre. Es preciso demostrar la invasión vascular de la cápsula (Fig. 14.8.5) y, por tanto, la utilidad de la PAAF como prueba diagnóstica es limitada. En su evolución, este tumor es más agresivo que el carcinoma papilar y el folicular.

Tratamiento. Es quirúrgico, habiendo autores que recomiendan mayor radicalidad para todos los tumores malignos y para los benignos de un tamaño superior a 2 cm, practicando en todos ellos tiroidectomía total o subtotal. La radioterapia con I^{131} no suele ser eficaz, pues con frecuencia las metástasis no captan el isótopo.

Carcinoma medular (CM)

Es un tumor neuroendocrino derivado de las células parafoliculares (células C), capaces de secretar una serie de sustancias hormonales, como la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario (CEA), cuya identificación en el tumor o en sangre periférica puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento. Representa el 5-10% de los tumores tiroideos malignos. Atendiendo a la forma de presentación, se han descrito cuatro tipos de CM; tres son de carácter familiar (Cuadro 14.8.3).

Forma no familiar o esporádica. Es la más frecuente de las cuatro (70-80% del total). Se presenta entre la cuarta y sexta décadas de la vida y suele ser unifocal y unilateral. La presentación más habitual es el hallazgo de una masa en el cuello, que puede ser un nódulo tiroideo único o múltiple, generalmente asintomático. Es más rara la existencia inicial de metástasis. Puede manifestar síntomas derivados de su producción hormonal; por ejemplo, aparece diarrea en el 30% de los pacientes con tumores diseminados, aunque en su patogenia se han implicado sustancias como la calcitonina, la serotonina, las prostaglandinas y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). El síndrome de Cushing es una complicación rara

del CM, debida a una producción ectópica de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a una producción de la hormona hipotalámica liberadora de corticotrofina (CRH) o a la combinación de ambas.

Diagnóstico. Es histopatológico, ya sea mediante el análisis de la PAAF o de la pieza operatoria. El CM está compuesto por células redondas, poliédricas o fusiformes, y una de sus características específicas es la existencia de sustancia amiloidea en el estroma del tumor. Los niveles de calcitonina se encuentran elevados, y lo mismo ocurre con los del antígeno carcinoembrionario (CEA). Se han identificado mutaciones en el protooncogén *RET* en aproximadamente el 25% de los CM esporádicos.

Tratamiento. Quirúrgico, realizando una tiroidectomía total sin tener en cuenta la extensión del tumor. A ello debe añadirse la extirpación de los ganglios linfáticos del compartimento central del cuello, dada la frecuente diseminación tumoral hacia ellos. Si existiera mayor diseminación o la resección total no fuera posible, se efectuará quimioterapia o radioterapia cervical.

Forma familiar aislada. Es una entidad rara, que se hereda de forma AD y con frecuencia se presenta de forma más temprana que la esporádica. La neoplasia suele ser bilateral y multicéntrica, encontrándose asociada a hiperplasia de células C.

Formas familiares asociadas a otras alteraciones endocrinas. El CM es parte de las formas de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). La forma del tipo A de la MEN 2 (MEN 2A) incluye carcinoma medular, feocromocitoma (en el 50% de los casos y, habitualmente, bilateral) y, ocasionalmente, hiperplasia o adenoma de las paratiroides (20-30% de los casos). En el tipo B de la MEN 2 (MEN 2B), los pacientes presentan carcinoma medular y feocromocitoma (50% de los casos), junto a ganglioneuromas y neuromas múltiples de la lengua, párpados, labio y tubo digestivo, rasgos marfanoides y facies típica. La presentación clínica es similar a la forma esporádica; es decir, nódulo tiroideo único o múltiple o aumento del tamaño de los ganglios linfáticos próximos. Tradicionalmente, el diagnóstico y cribado del CM se ha llevado a cabo mediante las determinaciones de calcitonina sérica basal y la estimulada con pentagastrina. La existencia de valores elevados sugiere la necesidad de efectuar una tiroidectomía total, incluso en ausencia de nódulo.

El protooncogén *RET* (10q11.2) codifica un receptor transmembrana tipo tirosinasa, cuya estructura extracelular es rica en cisteína. El gen se expresa en diversas líneas celulares neuronales, incluidas las células C del tiroides. La mayoría de los autores considera que debe practicarse la tiroidectomía cuando se detecte la mutación del protooncogén *RET*, puesto que la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado de portador de la mutación es del 100%, por lo que no hay falsos positivos en el estudio genético. En el MEN 2B el estudio genético sugiere el análisis de los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16. En general, los niños con mutaciones en el exón 16 se consideran de alto riesgo de presentar una forma agresiva de CMT, y suelen ser tiroidectomizados en los primeros seis meses de vida; sin embargo, si la mutación se encuentra en los exones 10 u 11, no deben ser intervenidos quirúrgicamente hasta los 5 años de edad. Si la mutación se encuentra en los exones 13, 14 ó 15, cursan con una forma de CMT muy leve y la edad de intervención puede retrasarse hasta los 10 años. El cribado mediante estudio genético estaría indicado en familias con CM familiar aislado, MEN 2A y 2B con riesgo directo de heredar la enfermedad, y en nuevos casos de CM aparentemente esporádico para confirmar la ausencia de mutaciones. Este estudio en las familias tiene dos fines: por un lado, ya que la enfermedad se hereda con un patrón AD, excluye al 50% de los miembros de la familia y a su descendencia del seguimiento y, por otro, identifica a los portadores de la enfermedad que desarrollarán este tumor en más del 90% de los casos si no reciben tratamiento. Para la localización de las metás-

tasis se efectuará estudio radiológico de tórax y de esqueleto, así como gammagrafía ósea, ecografía hepática, TC y RM.

Tratamiento. Tiroidectomía total. Si existe afectación ganglionar se realizará la disección modificada de los ganglios del cuello. En los pacientes con MEN 2A, antes de la cirugía tiroidea debe descartarse la presencia de feocromocitoma y efectuar una adrenalectomía bilateral; un 30% de estos enfermos tienen hiperparatiroidismo, por lo que se practicará paratiroidectomía bilateral. En los pacientes afectados de MEN 2B se hará tiroidectomía total una vez diagnosticados. El tratamiento del feocromocitoma será el mismo que el mencionado para el MEN 2A. La radioterapia y quimioterapia también han sido utilizadas, si bien con resultados poco satisfactorios en los casos de diseminación local y a distancia. La administración de I^{131} no se recomienda, al no captar las células C el isótopo. El seguimiento tras la cirugía implica la determinación periódica de calcitonina y CEA. Las concentraciones elevadas indican persistencia del tumor o metástasis a distancia, y es necesaria la utilización de técnicas de imagen para plantear opciones terapéuticas adecuadas. Las elevaciones bruscas de CEA indicarán progresión de la enfermedad y un mal pronóstico. Respecto al pronóstico de este tipo de tumor, los pacientes con la forma MEN 2A o forma familiar aislada tienen mejor pronóstico de supervivencia que los pacientes con la forma MEN 2B o la forma esporádica. La forma MEN 2B es la más agresiva del CM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC et al. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1088-92.
- Cabrera MN, Carreras JL. Localización morfológica de lesiones tumorales: ecografía y tomografía por emisión de positrones. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Suppl 1): 36-9.
- Fernandes JK, Day TA, Richardson MS et al. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 47-57.
- Gatta G, Capocaccia R, Stiller C et al; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3742-51.
- Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 315-25.
- Hod N, Hagag P, Baumer M et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 387-90.
- Lacroix L, Soria JC, Bidart JM et al. Oncogenes and thyroid tumors. *Bull Cancer* 2005; 92: 37-43.
- Leboulleux S, Baudin E, Hartl D et al. Follicular cell-derived thyroid cancer in children. *Horm Res* 2005; 63: 145-51.
- Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y et al. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology* 2005; 235: 604-13.
- Magalhaes PK, de Castro M, Elias LL et al. Polymorphisms in the RET proto-oncogene and phenotypic presentation of familial medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14: 848-52.
- Montero C, Muñoz MT, Pozo J et al. Tumores tiroideos en la infancia: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 282-7.
- Muñoz MT, Argente J. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Madrid: Doyma, 2000. p. 763-72.
- Orlandi A, Puscar A, Capriata E et al. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 2005; 15: 274-8.
- Ruibal A, Pubul V, Cabezas JM et al. Actualización del tratamiento con radioyodo: utilidad de la TSH recombinante. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Suppl 1): 18-22.
- Schlumberger M, Berg G, Cohen O et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European Perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 50: 105-12.
- Támez-Pérez HE, Saavedra-Castillo E, Oliveros-Rodríguez A et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 449-53.

14.9 Paratiroides. Desarrollo y exploración

G. Bueno-Lozano

La hormona paratiroidea (PTH) es la principal reguladora del metabolismo fosfocálcico y del equilibrio de la formación/resorción ósea. Realiza sus funciones por medio de receptores específicos localizados en la superficie de las membranas de las células osteoblásticas y de las células tubulares renales. La excesiva o la baja producción de PTH por las glándulas paratiroides provoca importantes entidades clínicas, siendo en pediatría mucho más frecuente el hipoparatiroidismo ("tetania hipocalcémica") que el hiperparatiroidismo ("síndrome hipercalcémico"). Entre los avances en el campo del metabolismo fosfocálcico destacan: el redescubrimiento de la vitamina D, sus metabolitos y su receptor celular, la identificación de la hormona hipocalcemiante del tiroides (calcitonina) y los nuevos conocimientos en genética molecular (Cuadro 14.9.1).

RECUERDO ANATÓMICO Y FISIOLÓGICO

Las glándulas paratiroides son estructuras pequeñas con diferentes formas (ovales o esféricas, alargadas, bilobuladas y multilobuladas). La mayoría de los humanos presentan cuatro glándulas paratiroides, aunque pueden variar entre dos y seis. Su posición anatómica no es constante; generalmente, están situadas cerca de la tráquea, en la zona media del cuerpo tiroideo, una por encima y otra por debajo de la arteria tiroidea inferior que las irriga, pero también pueden encontrarse más laterales en el tiroides, en el timo e incluso en el pericardio. Normalmente miden 4-6 mm de eje vertical, 3-15 mm de anchura y 2-3 mm de espesor. Cada glándula pesa aproximadamente entre 35 y 40 mg. Su color varía según tengan un alto contenido de células parenquimatosas (rojizo) o un alto contenido de células grasas (amarillento). Embriológicamente proceden de la tercera y cuarta bolsas faríngeas: las superiores de la bolsa inferior y las inferiores de la superior, emigrando éstas con el timo (la parte dorsal da lugar a las paratiroides y la ventral al timo). En su histología destacan diferentes células secretoras separadas por tejido conjuntivo y agrupadas en forma de cordones. Las células principales son las más importantes de la glándula y son responsables de la síntesis y secreción de PTH, de una proteína secretora (SP-I) cuya función fisiológica no está bien definida y de un péptido relacionado con la PTH (PTHrP) que, durante la vida fetal puede desempeñar una función crucial en el metabolismo óseo fetal y en el transporte transplacentario de calcio. Las células principales tienen un diámetro variable entre 5 y 12 micras, son redondas o poligonales, con citoplasma granuloso, rico en glucógeno, lo que da lugar a la formación de vacuolas; el núcleo es grande y contiene uno o varios nucleolos. Otra variedad la constituyen las células oxifílicas, de núcleo pequeño, tamaño variable entre 7 y 18 micras, de citoplasma acidófilo y abundantes mitocondrias. Su número no es importante en la infancia, aumenta después de la pubertad y su función es desconocida. Para algunos, representarían una forma degenerativa de las células principales.

Biosíntesis y secreción de la parathormona

La PTH es sintetizada en los ribosomas de las células principales como un polipéptido de 115 aminoácidos llamado pre-pro-PTH. Esta secuencia pre es de suma importancia para el correcto funcionamiento de la PTH, ya que existen estudios que han mostrado que una mutación en la señal pre-pro produciría hipoparatiroidismo. En el retículo endoplasmático rugoso pierde una cadena polipeptídica de 25 aminoácidos, realizándose la separación o clivaje en un grupo amino terminal, para quedar la pro-PTH, que se degrada a PTH en el aparato de Golgi por actividad proteolítica. Parte de la PTH producida se almacena en los grá-

Cuadro 14.9.1. Metabolismo fosfocálcico y genética

Cromosoma	Metabolito
1	Fosfatasa alcalina
2	Receptor de vitamina D
3q13	Receptor Ca gl. PTH
4q11-13	Proteína transportadora de vitamina D
5, X	Receptor de P renal
8	Proteína transportadora de Ca
11p15	PTH, calcitonina
12p	PTH-RP
12q12-14	Receptor intestinal de vitamina D
20q13-11	Subunidad receptor PTH
21q22.3	Regulación autoinmune (AIRE)

nulos de secreción y otra parte pasa a la circulación. En algunas circunstancias, especialmente en caso de hipercalcemia, la PTH puede ser degradada intracelularmente, contribuyendo esta función a la regulación de la hormona almacenada.

La PTH así sintetizada es un polipéptido lineal de 84 aminoácidos, de 9.500 daltons de peso molecular, con un grupo aminoterminal. La secuencia de aminoácidos 1-34 con grupo amino terminal posee la misma actividad biológica que la cadena completa 1-84. La parte mínima activa es la secuencia 1-27 con grupo aminoterminal, que es de suma importancia para la unión de la hormona a los receptores celulares específicos y para la actividad biológica. La unión al receptor depende de dos regiones dentro de la molécula: los residuos 10 a 27 y 25 a 34. El 10% de la hormona circulante corresponde a la molécula completa (*PTH intacta*), con una vida media de 20-30 minutos; otro 10% está constituido por fragmentos aminoterminales biológicamente activos y con una vida media de 1 a 3 minutos; el 80% restante, circula como fragmentos carboxiterminales, biológicamente inactivos, con una vida media de horas en condiciones normales, y de días en la insuficiencia renal. Hay, por tanto, gran *heterogeneidad* de productos circulantes, unos biológicamente activos y otros no. La sangre no posee enzimas capaces de degradar PTH. Por el contrario, tres tejidos intervendrían en la degradación o conversión periférica de la PTH: la glándula paratiroidea en sí misma, el hígado y el riñón. En los microsomas hepáticos (células de Kupffer) y por acción de catepsinas, la PTH es degradada en la región comprendida entre los aminoácidos 33 y 43 en fragmentos carboxi y aminoterminales. Los fragmentos de la región carboxiterminal son de nuevo liberados a la circulación, mientras que los fragmentos aminoterminales sufren nuevas transformaciones por lo que no son liberados como sustancias bioactivas. El riñón también posee mecanismos enzimáticos capaces de degradar las formas circulantes de PTH intacta, pero no a través de la liberación de fragmentos amino y carboxiloterminales, motivo por el que se acumulan en sangre, especialmente estos últimos en los casos de insuficiencia renal terminal.

La *síntesis de PTH* está estimulada por la disminución de la calcemia, aumento del fósforo sérico, disminución del magnesio, aumento de la calcitonina, las catecolaminas y otras sustancias. El regulador más importante de la secreción de PTH es el *calcio iónico*. Siempre que la calcemia varíe entre 4 y 12 mg/dL, existe una correlación inversa entre la cifra de calcio iónico y la PTH. La rápida disminución (en segundos) de la concentración sanguínea de calcio iónico incrementa la secreción de PTH e inhibe en tan sólo unos minutos la degradación intraglandular de la hormona. Los iones calcio ejercen un efecto directo o indirecto en varios puntos de la biosíntesis y secreción de PTH: a) favorecen la incorporación de aminoácidos en las células principales; b) regulan el recambio intracelular de pro-PTH y PTH; c) y parece ser que favorecen la fusión de la hormona almacenada con la membrana de las células principales, facilitando su liberación. De este modo, los estados de hipocalcemia crónica determinan la síntesis continuada de PTH y la proliferación de las células principales de la glándula paratiroidea. Por el contrario, la hipercalcemia ejerce efectos opuestos. El patrón de secreción hormonal se relaciona con una curva de forma sigmoidea. Esto significa que, a pesar de

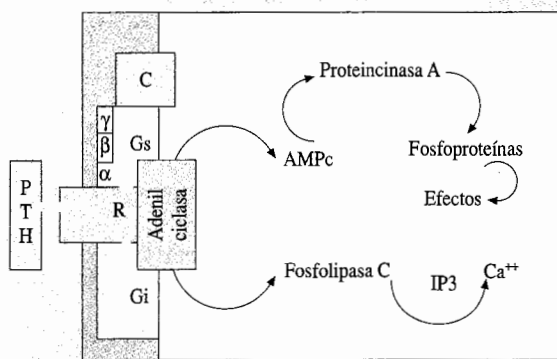


Figura 14.9.1. Receptor y mecanismo de acción de la PTH.

una hipercalcemia extrema, persiste un nivel mínimo de secreción de PTH. La tasa o velocidad de secreción máxima representa la reserva de la glándula paratiroidea con la cual puede responder a la hipocalcemia. Se ha demostrado que la célula paratiroidea responde, tanto a los niveles absolutos del calcio plasmático, como al porcentaje de cambio de calcio.

El gen del receptor-sensor del calcio ionizado humano (RCa) codifica para una proteína de 1.078 aminoácidos que incluye tres regiones estructurales: a) un dominio extracelular aminoterminal, cuya misión sería el facilitar la unión al calcio iónico plasmático, b) siete dominios transmembrana, similares a los que presentan la superfamilia de receptores asociados a proteínas G, y c) un dominio citoplasmático carboxiterminal. Una vez activado el receptor-sensor de superficie de las células paratiroides, se inicia la síntesis de las fosfolipasas A₂, C y D a través de su interacción con una proteína G. La activación de las fosfolipasas conducen al acúmulo de inositol trifosfato y de calcio iónico. En las células paratiroides, la activación receptor-sensor del calcio determina la inhibición de la liberación de PTH. Se ha observado, asimismo, la existencia de este receptor en otros tejidos como son: riñón, pulmón, intestino, glándulas mamaria y suprarrenal, células C del tiroides y sistema nervioso central. A nivel renal, dicho receptor inhibe la reabsorción acuosa de la vasopresina así como las de calcio y magnesio cuando sus concentraciones están elevadas en el compartimento peritubular. Este mecanismo parece ser el responsable de la poliuria, que suele acompañar a la hipercalcemia.

Diversas experiencias indican que existe la posibilidad de una acción directa de los derivados activos de la *vitamina D* sobre la secreción hormonal. De esta forma, se han encontrado lugares de transporte para el dihidroxicalciferol; además, cabe la posibilidad de que el 1,25-(OH)₂-D₃ pueda inhibir la secreción de PTH directamente mediante la modificación de la transcripción génica de dicha hormona.

El *magnesio* juega también un papel importante en la secreción de la PTH. Las cifras altas de magnesio en sangre tienen acción supresora de la secreción igual que la hipercalcemia. Por el contrario, la hipomagnesemia estimula la secreción, siempre que la concentración de magnesio no sea extremadamente baja. Calcio y magnesio, por tanto, tienen una acción aditiva, siendo más importante el papel del calcio, que favorece la síntesis y secreción, mientras el magnesio sólo favorece la secreción hormonal. También parece que los *hidrogeniones* (H⁺) estimulan la secreción. El *fósforo sérico* inorgánico no tiene acción directa, sino por las modificaciones en relación con la calcemia.

La *porción bioactiva* de PTH es cuantificable, correspondiéndole una acción rápida liberadora de calcio del hueso y restauradora de la calcemia. El mecanismo íntimo por el cual se liberan sales de calcio y fósforo del compartimento óseo al espacio extracelular no es bien conocido. El riñón es el órgano final de eliminación. Menos del 1% de la PTH completa se elimina por orina, así como una pequeña parte de los fragmentos aminoterminales. Sin embargo, los grupos o los fragmentos carboxiterminales se eliminan de la circulación a través de la orina. La reducción del filtrado glomerular da lugar a una acumulación de fragmentos carboxiterminales y a la prolongación de la vida media durante horas o días. El cálculo de AMPc nefrogénico puede constituir una medida indirecta de la secreción de PTH.

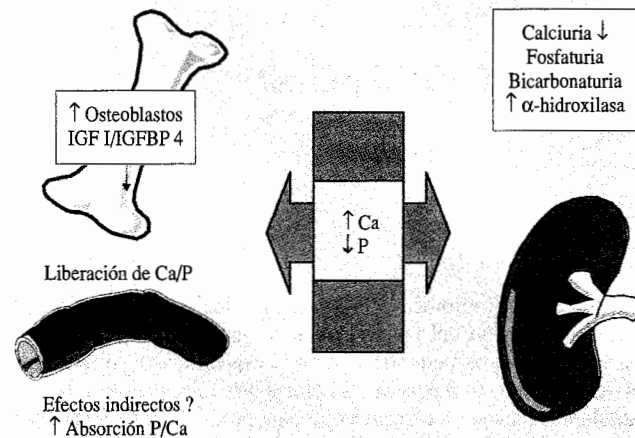


Figura 14.9.2. Acciones de la PTH.

Mecanismo de acción de la parathormona

Las acciones son el resultado de la interacción de sus 34 aminoácidos iniciales sobre un receptor específico en la membrana celular del osteoblasto y de las células tubulares renales. La unión a dicho receptor se produce a través de la interacción con la denominada proteína Gs, compuesta de tres subunidades (α, β, y γ). La subunidad α de dicha proteína activa la molécula de GTP, estimulándose de esta manera la adenilato ciclasa y la producción de AMP cíclico intracelular. El AMPc producido se une a las subunidades reguladoras de la proteincinasa A (PKA) induciendo los diferentes efectos fisiológicos. Por otra parte, el complejo hormona receptor se podría acoplar a otra proteína G (la Gi o la Gq), inhibiendo la adenilato ciclasa y estimulando la fosfolipasa C (PLC) y la producción intracelular de inositol trifosfato (IP₃), lo que explicaría en parte el aumento de calcio libre intracelular y la estimulación de la proteincinasa C (PKC). Estas dos vías de acción no parecen ser únicas, sino que también se ha descrito la activación de canales de calcio sin que estén implicadas las proteínas G (Fig. 14.9.1).

Acciones fisiológicas de la parathormona. La fundamental es regular y mantener la concentración de iones calcio en todos los medios biológicos del espacio extracelular, destacando su independencia habitual en relación con el sistema nervioso y la hipófisis. Su acción es directa en el hueso y el riñón, e indirecta en el tracto gastrointestinal y en otros órganos efectores (Fig. 14.9.2). Regula, asimismo, la concentración plasmática de fósforo y la de magnesio.

Acción de la PTH sobre el tejido óseo. Está basada en un sistema de retrocontrol: la disminución de la calcemia estimula la producción de PTH y ésta, a su vez, eleva la calcemia por movilización del calcio óseo. En el hueso la acción de la PTH es bipolar. En una primera fase estimula los osteocitos y osteoclastos, aumentando la osteólisis y la reabsorción ósea, alarga la vida de los osteoclastos e inhibe la función osteoblástica y la formación de colágeno. En una segunda fase, hay una estimulación osteoblástica con formación y síntesis de nuevo colágeno y mineralización. Con el primer efecto de la PTH en el hueso hay una *elevación de la concentración de calcio* sin aumento de hidroxiprolina. En la respuesta tardía después de 12 horas, se elimina también *hidroxiprolina* por orina, como consecuencia de la formación de nuevos osteoclastos y el aumento de la reabsorción ósea. La liberación de calcio óseo se hace junto con la de fósforo y de otros constituyentes minerales del hueso, magnesio y citratos. En todos estos procesos resulta primordial la acción de los factores de crecimiento locales y sus proteínas transportadoras. Tal es el caso del IGF1 y la IGFBP4. Esta última podría inhibir la formación de tejido óseo.

Acción de la PTH sobre el riñón. Tiene como efecto más importante el aumento en la reabsorción de calcio, produciendo hipocalciuria (Fig. 14.9.3). En el túbulo proximal, produce una reabsorción de magnesio y una reducción isotónica de la reabsorción de sodio, junto con la de calcio. Sin embargo, en el túbulo distal hay una disociación entre la reab-

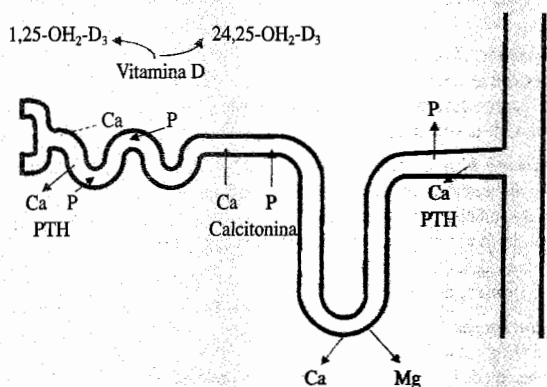


Figura 14.9.3. Regulación renal del metabolismo fosfocálcico.

sorción de calcio y de sodio, resultando una disminución de la excreción de calcio, con el consiguiente aumento de la reabsorción de éste. Aunque solamente el 10% del filtrado llega al túbulo distal, ello equivale en el adulto a 1.000 mg de calcio diariamente, suficiente para regular las necesidades sistémicas. En los túbulos proximal y distal, la PTH disminuye o inhibe la reabsorción de fosfatos, favoreciendo la fosfatúria. La PTH produce *bicarbonaturia*, al parecer no mediada por la inhibición de la anhidrasa carbónica favoreciendo, a su vez, la excreción de fosfatos por cambios de la acidez intratubular. La elevación de la PTH en niños y jóvenes da lugar a *aminoaciduria* por un mecanismo no conocido.

Regulación de la activación de la vitamina D. La PTH favorece la conversión del 25-hidroxi-vitamina D₃ en 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ en las mitocondrias tubulares. En el hiperparatiroidismo existe una elevación de 1,25-(OH)₂-D₃ en suero, mientras en el hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo hay una concentración baja de los metabolitos activos de la vitamina D. La acción endocrina más importante, junto a la *hipocalciuria* y la *fosfatúria*, es la *estimulación de la hidroxilasa renal* para producir 1,25-(OH)₂-D₃, que es vehiculizado por una proteína hasta los receptores proteicos del enterocito, fijándose en el complejo hormona-receptor, con la aparición subsiguiente de proteínas sintetizadas de nuevo, que intervienen en el transporte de calcio desde la luz intestinal hasta la circulación. La acción sobre el intestino es indirecta a través de la formación de 1,25-(OH)₂-D₃, que da lugar a la absorción de calcio en el intestino. El efecto total de la hormona es el *aumento del calcio sérico*. La falta de hormona da lugar a hipocalcemia. Las hipocalcemias causadas por otros mecanismos se corrigen compensatoriamente con un hiperparatiroidismo: la persistencia de hipocalcemia indica siempre un fallo de las paratiroides o una resistencia a la hormona en el órgano terminal.

El aumento de la actividad de la PTH da como resultado, además, a un incremento de la *reabsorción de fósforo gastrointestinal*, mediada por los metabolitos de la vitamina D. El aumento de la concentración de fósforo da lugar a un incremento de la fosfatúria; inhibición de reabsorción de fósforo causado por la hormona, con reducción de la cifra de fósforo en sangre. Con la elevación de la concentración de calcio y la disminución de fósforo, el producto calcio-fósforo se mantiene dentro de los límites normales, evitando la formación de depósitos cálcicos en los tejidos. En caso de disminución de la filtración glomerular, no se produce fosfatúria, dando lugar a la elevación de la concentración del fósforo sérico, producto calcio-fósforo superior a 70 y calcificaciones fuera del esqueleto en diferentes tejidos. El estado ácido-básico, la concentración de fósforo y magnesio circulantes, la presión parcial de oxígeno y el flujo sanguíneo, condicionan también el efecto global de la PTH: *hipercalcemiante*, *hipofosfatémico*, *hipocalciúrico*, *fosfatúrico* y *estimulante del metabolismo de la vitamina D*.

Péptidos y hormonas relacionados con la parathormona. Las células principales sintetizan también una glicoproteína de cadena larga llamada *proteína secretora paratiroidea*, que es un dímero de elevado peso molecular, 150.000 daltons, que se almacena, asimismo, en los gránulos secretorios y se segrega junto con la PTH, en la proporción de 1 molécula

de proteína secretora paratiroidea por cada 6 moléculas de PTH. Igual que la secreción de PTH, está influida por la concentración de calcio y magnesio, desconociéndose su función exacta, aunque puede ser un transportador proteico, análogo en función al que en la neurohipófisis da lugar a la secreción de vasopresina y oxitocina.

Péptido parathormona similar (PTH-RP). Es responsable de las hipercalcemias malignas. Es segregado por diferentes estirpes celulares (carcinoma de riñón, feocromocitoma, leucemia de células T, fibras musculares lisas, miocardio, SNC, entre otras). Un gen en 12p codifica tres ARN alternativos que codifican tres proteínas distintas de 139, 141 y 173 aminoácidos. La secuencia de los primeros ocho aminoácidos de su molécula a nivel de la región aminoterminal es homóloga a la de la PTH. Esta región homóloga involucra a la parte de la molécula necesaria para la activación del receptor de PTH, de tal forma que termina desarrollando las mismas actividades biológicas que la propia PTH. Por lo demás, el PTH-RP es un polipéptido más largo que la PTH con sus tres isoformas. La presencia de PTHrP en placenta, tejido mamario y en las glándulas paratiroides, hace sospechar que tenga un papel destacado en la regulación del metabolismo fosfocálcico durante el embarazo y lactancia. Mutaciones en el receptor de la PTH/PTHrP parecen estar en el origen de la condrodisplasia metafisaria de Jansen.

Calcitonina. Se produce en las células parafoliculares o células C del tiroides. Tiene un peso molecular de 3.200 daltons con 32 aminoácidos, número igual en todas las especies animales, siendo la actividad biológica común, pese a la variación de especie. Se presenta como forma monómera, dímera (unión covalente de dos monómeros) y la fracción lipófila. En los enfermos con cáncer medular de tiroides se ha encontrado calcitonina inmunorreactiva con peso molecular de 10.000-20.000 sin acción biológica. El gen de la calcitonina codifica también para una proteína denominada péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que se expresa fundamentalmente en el sistema nervioso central y cuyos principales efectos biológicos son de tipo vasodilatador y cardiotónico. La regulación de su síntesis y secreción depende de la concentración de iones calcio; el aumento de la calcemia estimula su secreción. El magnesio parece tener el mismo efecto, pero a dosis extrafisiológicas. Algunos antibióticos (estreptomina), gastrina, pancreozimina, colecistocina y glucagón, aumentan el nivel en plasma. El efecto hipocalcemiante del glucagón se debe a inhibición de la reabsorción ósea, pero también a este estímulo de la calcitonina.

El *metabolismo de la calcitonina* no se conoce al completo. Su vida media es de 10-15 minutos y el riñón contribuye a su aclaramiento y degradación. Ello explica que los pacientes con insuficiencia renal presenten niveles elevados de calcitonina. El hígado desempeña también un papel destacado en su metabolismo. En riñón y tejido óseo se ha demostrado la presencia de receptores celulares para la calcitonina (CTR), con siete dominios transmembrana y con estructura similar a la del receptor de la PTH.

La *acción de la calcitonina* es, ante todo, disminuir la calcemia, la fosfatemia y el calcio intracelular. En el hueso produce inhibición de la reabsorción ósea y en el riñón, aumento de la excreción urinaria de calcio, fósforo, sodio y potasio (Fig. 14.9.4). La *síntesis de calcitonina* está favorecida por: hipercalcemia, gastrina, pentagastrina, hipermagnesemia e hiperglucemia. Su efecto, en definitiva, es el contrario a la PTH. Otros efectos biológicos son actuar como neurotransmisor o modulador de señales intercelulares del SNC o su interacción con otras hormonas gastrointestinales ante una dieta rica en calcio.

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN PARATIROIDEA

La función paratiroidea debe ser entendida dentro de la valoración global del metabolismo fosfocálcico e incluye determinaciones sanguíneas y urinarias, parámetros bioquímicos, pruebas funcionales y técnicas de imagen (Cuadro 14.9.2). El estudio funcional del metabolismo fosfocálcico es difícil, ya que su homeostasis es un proceso dinámico y son muchos los mecanismos reguladores y múltiples los factores que en él influyen.

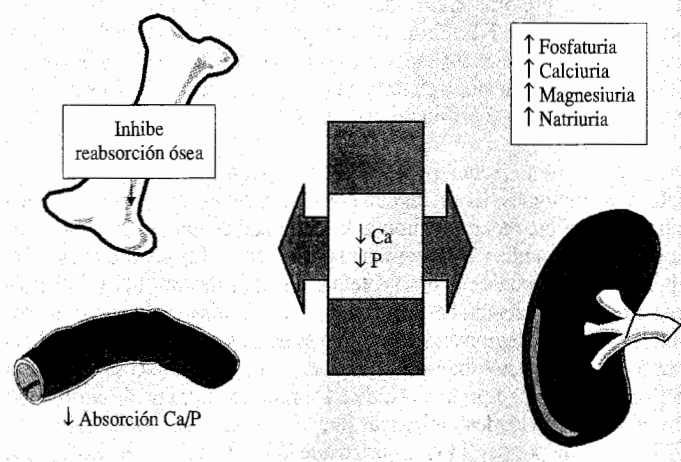


Figura 14.9.4. Acciones de la calcitonina.

Determinaciones bioquímicas en plasma. Durante la infancia, los valores de *calcio plasmático* (8,8-11,5 mg/dL) son discretamente más elevados a los correspondientes en adultos. El calcio se encuentra presente de tres formas: libre o ionizado, unido a proteínas plasmáticas y formando complejos de unión con el citrato y fosfato. El *calcio iónico* es la fracción biológicamente activa y representa el 40-50% de la calcemia total, lo que supone cifras de 4,1-4,9 mg/dL (1,15-1,4 mmol/L). Su determinación es obligada junto con la del calcio total. Los estados de acidosis incrementan estas cifras, mientras que los de alcalosis las disminuyen. El 45% del calcio sanguíneo circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. En términos generales se admite que la disminución de 1 g/dL de albúmina condiciona un descenso de calcio de 0,8 mg/dL. En la práctica clínica, pueden resultar de utilidad las siguientes fórmulas:

$$\text{Ca iónico} = \text{Ca total (mg/dL)} - 0,68 \times \text{proteínas (g/dL)}$$

$$\text{Ca iónico} = \text{Ca total (mg/dL)} - 0,98 \times \text{albúmina (g/dL)}$$

El *fósforo* presenta un ritmo circadiano y sus valores en sangre están relacionados con su aporte en la dieta. El 85% circula libre en sangre y su concentración es significativamente más alta en los primeros años de la vida, disminuyendo progresivamente con la edad. La concentración media de fósforo es: RN a término: 6,1 mg/dL, niños y adolescentes: 4,6 mg/dL, adultos: 3,5 mg/dL. Sus deficiencias suelen ser secundarias a hiperfosfatúria debida a raquitismo fosfopénico, bien directamente por lesión tubular o bien por hiperparatiroidismo primario o secundario. Su disminución plasmática es capaz de estimular la hidroxilación renal de la vitamina D (véase cap. 12.22).

Las concentraciones de *magnesio* son constantes a partir de los dos años de vida y se mantienen de forma independiente de la influencia de las hormonas calciotropas. Su fácil absorción a nivel intestinal hace que en la práctica no existan hipomagnesiemias. Los valores plasmáticos normales se sitúan entre 1,5-2,9 mg/dL (véase cap. 12.22).

Determinaciones bioquímicas en orina. La *calciuria* debe determinarse en orina de 24 horas, recogiendo en recipientes decalcificados. Sus valores dependen del aporte de calcio con la dieta y se expresan en mg/kg/día. Se considera hipercalciuria cualquier valor superior a 4 mg/kg/día. La calciuria puede determinarse también en relación a la creatinina urinaria, evitándose así las variaciones ligadas al aporte de calcio. Los valores normales del cociente de calcio/creatinina son: $0,14 \pm 0,06$ mg o $0,30 \pm 0,15$ mmol. Este cociente se encuentra muy aumentado ($> 0,2$ mg o $> 0,4$ mmol) en el hiperparatiroidismo y disminuido en el hipoparatiroidismo.

La *fosfatúria* es un parámetro de escaso valor diagnóstico, pues está en relación directa con la dieta. Por esto es necesario valorarla a través del cálculo de la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), que permite además cuantificar la acción fosfatúrica de la PTH. El valor normal de RTP es del 85-95%, encontrándose incrementado en el hipoparatiroidismo y disminuido en el hiperparatiroidismo. Se calcula según la fórmula: RTP

Cuadro 14.9.2. Técnicas y métodos de estudio del metabolismo fosfocálcico

Determinaciones bioquímicas sanguíneas

- Calcemia, calcio iónico, fósforo, magnesio
- Creatinina, urea, equilibrio ácido-básico, albúmina
- Metabolitos de la vitamina D, PTH, calcitonina

Determinaciones bioquímicas urinarias

- Calciuria, índice calcio en orina/creatinina en orina
- Reabsorción tubular de fosfato, TmP/FG
- Magnesuria, índice magnesio en orina/creatinina en orina
- Piridinolina y desoxipiridinolina
- Excreción urinaria de AMPc

Pruebas funcionales

- Prueba de Ellsworth-Howard
- Determinación de la actividad enzimática de la proteína Gs
- Prueba de Pak
- Estimulo con pentagastrina

Parámetros bioquímicos de metabolismo óseo

- Parámetros de formación ósea
- Parámetros de reabsorción ósea

Técnicas de imagen

- Estudios radiológicos
- Absorciometría fotónica
- Ultrasonografía
- Tomografía computarizada cuantitativa

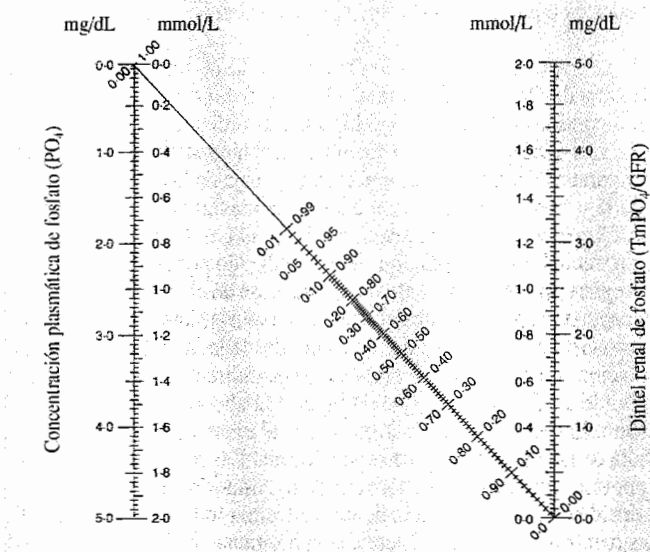


Figura 14.9.5. Nomograma para determinar el dintel renal para el fosfato por 100 mL de filtrado glomerular.

$= 1 - \text{fosfato plasmático/creatinina en plasma}$, donde fosfato plasmático/creatinina en plasma = (fosfato en orina x creatinina en plasma)/(creatinina en orina x fosfato en plasma). La RTP es difícil de valorar cuando la fosforemia no es normal. Conociendo los valores de fósforo y creatinina en sangre, se calcula la tasa máxima de reabsorción tubular de fósforo en relación al filtrado glomerular (TmPO₄/GFR) llevando las cifras del RTP y fosfato al *nomograma de Walton y Bijvoet* (Fig. 14.9.5). Los valores normales en niños están comprendidos entre 4-8 mg/dL. Este índice es bajo en el hiperparatiroidismo y alto en el hipoparatiroidismo.

El *magnesio urinario* depende de la ingesta y las reservas orgánicas; en los pacientes con sospecha de hipomagnesemia es necesario calcular el índice $\text{magnesio}_{\text{orina}}/\text{creatinina}_{\text{orina}}$, que es normal si presenta un valor de 0,21.

La *piridinolina* y *desoxipiridinolina* son factores estabilizadores del colágeno de tipo I propio de la matriz ósea del hueso mineralizado. Al aumentar la actividad osteoclástica y la desmineralización ósea, son liberados al torrente sanguíneo y excretados por la orina. Se pueden cuantificar por enzimo-inmunoanálisis.

Determinación de AMP cíclico (AMPc) urinario. El AMPc depende de la actividad de la PTH y la ADH. El AMPc plasmático se filtra en el riñón y no es reabsorbido, representando el 50% del AMPc urinario. La otra mitad corresponde al AMPc generado por el riñón, fundamentalmente por acción de la PTH. Los valores normales son inferiores a $1,95 \pm 0,07$ mmol/m². Este índice es bajo o normal en pacientes con secreción o acción disminuida de la PTH.

El estudio urinario debe incluir también la determinación del pH, la cuantificación de bicarbonatos, la acidez titulable y el amonio, ya sea de forma espontánea o tras prueba de sobrecarga.

Determinación de hormonas calciotropas. La determinación de PTH presenta el inconveniente de la heterogeneidad de las formas circulantes en plasma. El método mayoritariamente aceptado es la dosificación de PTH nativa o intacta mediante análisis radioinmunométrico con doble anticuerpo. Los valores normales son de 15-60 ng/mL durante toda la infancia.

La concentración media de 25-(OH)-vitamina D₃ debe ser de 30 ng/mL (rango 10-50 ng/mL), en relación con el estado de síntesis y de absorción de vitamina D. Los niveles plasmáticos de 1,25-(OH)₂-vitamina D₃ están comprendidos entre 25 y 86 pg/mL. Son más altos en los períodos de máximo crecimiento como son el de lactante y la pubertad. Las cifras de 24,25-(OH)₂ y la 25,26-(OH)₂-vitamina D₃ se correlacionan positivamente con las de 25-(OH)-vitamina D₃ (véase cap. 11.10). En el momento actual pueden cuantificarse los receptores de vitamina D (VDR) y sus metabolitos mediante el cultivo de células periféricas mononucleares. La concentración normal de calcitonina monomérica, principal forma activa en la circulación, es muy baja en los niños y adultos (10 pg/mL).

Pruebas funcionales. Son útiles cuando se quiere diferenciar entre el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo.

Prueba de Ellsworth-Howard. Analiza la sensibilidad del receptor renal a la acción de la PTH. Valora la respuesta fosfática tras la inyección intravenosa lenta de PTH (hPTH 1-34), a razón de 3 UI/kg de peso (100 UI/m² de superficie corporal). Se cuantifican AMPc plasmático (0,5, 10 y 60 minutos) y AMPc urinario junto con fosfatúria (60 y 240 minutos). En el caso de hipoparatiroidismo se observa incremento en AMPc sérico y urinario, fenómeno que no se produce cuando lo que existe es un pseudohipoparatiroidismo.

Dosificación de la actividad de la proteína Gs eritrocitaria. Valora la capacidad de generar AMPc por parte de la membrana del hematíe una vez es estimulado con PTH. Diferencia entre pseudohipoparatiroidismo tipo IA, con valores de dicha actividad enzimática inferiores al 75% e IB.

Prueba de Pak. Se determina calciuria y PTH basales, tras seis días de una dieta con aporte cálcico máximo de 400 mg/día. Antes de la determinación de PTH y calciuria del sexto día se procede a la administración vía oral de 1 g de calcio elemento/1,73 m² de superficie corporal. Distingue entre hipercalciuria de origen intestinal (la calciuria disminuye con la restricción y aumenta tras la sobrecarga de calcio) y la de origen renal (la calciuria no disminuye tras la restricción y aumenta aún más con la sobrecarga).

Estímulo con pentagastrina. Con el paciente en ayunas, se determina calcitonina basal. A continuación se administra 0,5 µg/kg de pentagastrina y se vuelve a determinar calcitonina en los tiempos 1,2,5,10 y 20 minutos. Cualquier elevación de calcitonina superior a los 30 pg/mL implica la existencia de carcinoma medular de tiroides. La posibilidad de determinar mediante biología molecular diversas mutaciones del protooncogén RET implicadas en el desarrollo del MEN 2 y carcinoma medular de tiroides ha disminuido la utilidad de esta prueba.

Marcadores de formación y reabsorción óseas. Entre los primeros se encuentran: osteocalcina, fosfatasa alcalina (FA o ALP) y los péptidos del colágeno. Su actividad se encuentra aumentada en casos de osteopenia, osteoporosis y en los hipoparatiroidismos. En ausencia de enfer-

medad hepática, una elevación de ALP coincide con el crecimiento óseo. Entre los marcadores de reabsorción ósea caben ser distinguidos: hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina tartratorresistente, piridinolina y telopéptidos del colágeno I. Se encuentran elevados en los casos de osteoporosis. En el momento actual se considera que la medición plasmática de propéptido carboxiterminal del procólágeno de tipo I, junto con la fosfatasa alcalina ósea, es de los mejores biomarcadores de la formación ósea. Para la resorción ósea sigue siendo básica la medición del índice hidroxiprolina/creatinina tras ayuno de dos horas.

Técnicas de imagen. La mayor parte de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico cursan con disminución de la masa ósea, ya sea global o localizada. El estudio secuencial de las mismas permiten el seguimiento clínico de los pacientes.

Radiología convencional. Para que exista una disminución de la mineralización ósea detectable radiológicamente debe haberse perdido, al menos, un 30% de la masa ósea. La radiogrametría mide el espesor de la cortical con ayuda de una lupa graduada, pero la disminución de la cortical expresa una consecuencia tardía de la alteración del metabolismo fosfocálcico.

Absorciometría fotónica. Se basa en la atenuación de uno o más haces de radiación por la masa de tejido interpuesta entre la fuente y el detector. La diferente absorción permite calcular el contenido mineral óseo. Según el tipo de radiación emitida, hay dos grandes tipos: la fotónica y la de rayos X (DEXA o DXA). Esta última precisa una duración de la exploración limitada en el tiempo, por lo que es de utilidad en la población pediátrica.

Ultrasonografía. Se basa en cuantificar la distinta velocidad con que la señal emitida atraviesa varios tejidos. Es un método sencillo y poco invasivo pero menos preciso que los anteriores. En niños tiene escasa utilidad.

TC cuantitativa. Valora hueso trabecular y cortical. Sus patrones de normalidad en el adulto están establecidos pero no en la infancia. Probablemente sea el método de elección del futuro. Cuando las diferentes técnicas de estudio determinen que la etiología del cuadro se encuentra en la propia glándula paratiroidea, puede ser útil el realizar estudio ultrasonográfico o TC cervical para identificar la anatomía local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argente J, Carrascosa A, Gracia R et al. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1395-440.
- Bueno G. Patología de las Paratiroides. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 906-17 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Cassinelli HR. Desarrollo de la glándula paratiroidea. Tratado de Endocrinología Pediátrica. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 603-9.
- Holick MF. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739S-48S.
- Moya M, Juste M, Cortés E. Exploraciones complementarias y funcionales del metabolismo fosfocálcico. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 611-8.
- Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187: 311-25.
- Purroy J, Spurr NK. Molecular genetics of calcium sensing in bone cells. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 2377-84.
- Stone JA, Figueroa RE. Embryology and anatomy of the neck. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 55-73.
- Tylavsky FA, Ryder KA, Lyytikäinen, Cheng S. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Mass in Adolescents. *J Nutr* 2005; 135: 2735S-8S.
- Yeste D, Audí L, Carrascosa A. Metabolismo fosfocálcico (I). Fisiopatología. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1117-41.

14.10 Hipoparatiroidismo

G. Bueno-Lozano

El hipoparatiroidismo o insuficiencia paratiroidea es el resultado de una alteración en la síntesis y secreción de la PTH o en la acción periférica de la misma. Tanto en un caso como en el otro, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia son la norma. En la infancia, la hipofunción paratiroidea es mucho más frecuente que la hiperfunción.

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Su clasificación y sistematización es difícil. Puede resultar útil aquella que refleja la etiología orgánica o funcional del proceso, su presentación esporádica o familiar, su comienzo precoz o tardío, su asociación o no a otras anomalías y su evolución transitoria o permanente (Cuadro 14.10.1).

Independientemente de la etiología, los datos bioquímicos secundarios a la disminución de la acción de la PTH pueden resumirse en: hipocalcemia, hiperfosfatemia, disminución de los niveles plasmáticos de la PTH en el hipoparatiroidismo y elevación de la misma en el pseudohipoparatiroidismo o en las formas de PTH biológicamente inactiva. La *hipocalcemia* se produce por: a) disminución en la reabsorción ósea (descenso del *turnover* del calcio); b) falta de reabsorción de calcio en túbulo renal con hiper calciuria relativa, que contrasta con las cifras de calcemia; c) descenso de la fosfatemia, que a la larga puede ser normal; d) ausencia de conversión del 25-(OH)-D₃ en 1,25-(OH)₂-D₃, lo que condiciona un defecto en la absorción de calcio a nivel intestinal. La *hiperfosfatemia* es menos constante que la hipocalcemia, porque el nivel de PTH necesario para mantener un dintel renal normal de fosfato es menor que el necesario para el calcio. Entre los factores que condicionan su aparición se encuentran: a) el aumento de la reabsorción de fosfato en túbulo renal, debido a la ausencia de la adecuada inhibición por la PTH; b) la hipocalcemia existente; c) el déficit en 1,25-(OH)₂-D₃, que parece estar implicado en la capacidad de las nefronas para adaptarse a los niveles alterados de fosfato plasmático. La falta de PTH va a dar lugar también a una mayor reabsorción renal de bicarbonato, por lo que se pueden detectar

niveles de bicarbonato y pH sanguíneos elevados. Además, se produce una menor remodelación ósea, reflejándose en una disminuida excreción urinaria de hidroxiprolina (Cuadro 14.10.2).

FORMAS CLÍNICAS DEL HIPOPARATIROIDISMO

La deficiencia en la síntesis y secreción de PTH configura diversos cuadros clínicos, como los que a continuación se exponen.

Hipoparatiroidismo neonatal transitorio

Se caracteriza por la presencia de una hipocalcemia de aparición dentro de las primeras 72 horas de vida, con cifras plasmáticas inferiores a los 7,5 mg/dL. Es una situación relativamente frecuente, asociada a factores de riesgo bien definidos, como son la prematuridad, el crecimiento intrauterino retrasado, la asfisia neonatal o factores maternos que conducen a una disminución en la secreción de PTH (diabetes mellitus, deficiencia de calcio, carencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, toxemia). Generalmente, son hipocalcemias de curso breve, asintomáticas, aunque raramente se prolongan en su curso evolutivo y dan lugar a sintomatología clínica: hiperexcitabilidad, fasciculaciones, tremulaciones peribucales o de miembros, temblor, hipotonía, hipertonía, crisis de apnea, taquicardia, taquipnea, cianosis. Son frecuentes las convulsiones generalizadas, aunque los síntomas de tetania aparecen sólo en el 20% de los casos. En el EEG se encuentra un aumento del espacio QT, onda T puntiaguda y taquicardia. Los síntomas clínicos son muy inespecíficos y pueden ser atribuidos a hipoglucemia, hipercapnia o distrés respiratorio, con los que se asocia en algunas ocasiones. La hipocalcemia es debida a una o varias de las siguientes circunstancias: inadecuada administración de calcio, disminución o baja reabsorción tubular, deficiencia en vitamina D, hipoparatiroidismo "funcional", hiperfosfatemia, hiper calcitoninemia o resistencia transitoria a la PTH. En los prematuros y en los RN de bajo peso, parece confirmada una disminución funcional de las paratiroides, que es la causa de la hipocalcemia, con retención de fosfato por escasa capacidad de excreción de fosfato renal. La hiperfosfatemia disminuye la concentración de calcio sérico al estimular la secreción de calcitonina y al inhibir la respuesta esquelética a la parathormona y el depósito de calcio en hueso o en tejidos extraóseos. La hipocalcemia inducida por la hiperfosfatemia es reversible, desapareciendo en los primeros días de vida de forma espontánea.

Hipoparatiroidismo neonatal transitorio del primer semestre. Aparece de forma esporádica, no hereditaria. Los síntomas surgen después de la primera semana de vida y durante el primer mes. Su evolución es transitoria, curando por lo general en los seis primeros meses o en el primer año. Se atribuye a hemorragias de paratiroides, siendo más frecuentes en pretérmino, con recuperación posterior y curación por hiperplasia del tejido sano. Los síntomas de tetania son claros y, aunque transitorios, el trastorno puede dar lugar a cataratas, alteraciones del esmalte y lesiones del sistema nervioso. No se acompaña de alteraciones ectodérmicas. Bioquímicamente hay hipocalcemia, hiperfosfatemia, y cifras muy bajas de PTH en suero. La radiografía muestra inconstante doble contorno óseo perióstico. A veces se puede confundir con hipovitaminosis D, pero en ésta hay, como es sabido, hipofosfatemia, hiperaminoaci-

Cuadro 14.10.1. Clasificación etiológica del hipoparatiroidismo

Deficiencia en PTH

- Neonatal
 - Transitorio. Permanente
- No neonatal
 - Familiar
 - Autosómico dominante. Autosómico recesivo
 - Recesivo ligado al X
 - Autoinmune
 - Aislado
 - Síndrome pluriglandular autoinmune (APECED)
 - Secundario
 - Postcirugía, radioterapia cervical
 - Hemosiderosis. Enfermedad de Wilson
 - Amiloidosis
 - Tumoral
 - Idiopático
 - Hipomagnesemia

PTH biológicamente inactiva

Resistencia periférica a PTH

- Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia
- Pseudohipoparatiroidismo tipo Ib
- Pseudohipoparatiroidismo tipo II
- Pseudopseudohipoparatiroidismo
- Pseudohipoparatiroidismo con osteítis fibroquística

Cuadro 14.10.2. Alteraciones bioquímicas del hipoparatiroidismo

Sangre	
Calcemia	↓
Fosfatemia	↑
PTH	↓ Hipoparatiroidismo ↑ Pseudohipoparatiroidismo
1,25-(OH) ₂ -D ₃	↓
Bicarbonato	↑
pH sangre	↑
Fosfatasa alcalina	+/-
Orina	
Hidroxiprolina	↓
Calciuria relativa	↑

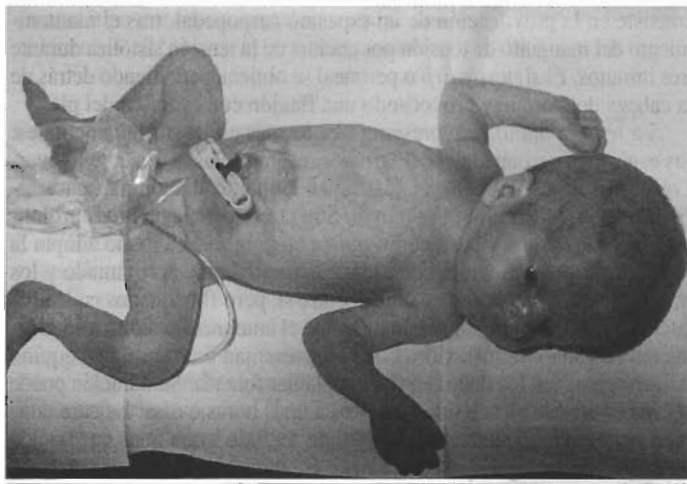


Figura 14.10.1. Síndrome de DiGeorge.

dura y elevación de la fosfatasa alcalina. El hiperparatiroidismo materno es otra causa de hipoparatiroidismo neonatal transitorio. La elevación del calcio en la madre da lugar a la supresión de las paratiroides en el feto. La hipocalcemia desaparece espontáneamente a la segunda o tercera semanas, incluso sin tratamiento. La PTH no atraviesa la placenta, y es la hipercalcemia la que da lugar durante el embarazo a la supresión funcional de las paratiroides del feto. Algunos casos diagnosticados inicialmente de hipoparatiroidismo congénito transitorio han vuelto a recurrir al cabo de unos años. Por ello, tras la recuperación inicial del cuadro clínico, se aconseja realizar un seguimiento de la función paratiroidea, así como un análisis genético de la delección 22q11.

Hipoparatiroidismo neonatal permanente. La falta de desarrollo de las glándulas paratiroides puede presentarse como un defecto aislado (fetopatía secundaria a diabetes materna, embriofetopatía alcohólica, administración de I^{131} e ingestión de ácido retinoico durante el embarazo) o asociado a otros defectos de desarrollo, como ocurre en la delección 22q11, alteración que se asocia a fenotipos variables, siendo el hipoparatiroidismo una parte importante del cuadro clínico. Esta alteración, también conocida como CATCH 22 (acrónimo de *cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*) incluye varios síndromes: a) *anomalía de DiGeorge*, que tiene como características más típicas: una facies especial (hipertelorismo, implantación anormal de los pabellones auriculares, micrognatia, posición especial de la boca en forma de pescado), cardiopatía congénita, generalmente afectación del arco aórtico y ausencia de timo con inmunodeficiencia (Fig. 14.10.1). El pronóstico depende más de los síntomas asociados que de la hipocalcemia. Dado que el síndrome principal es el cardíaco, no se debe olvidar el estudio del metabolismo calcio-fósforo en toda cardiopatía congénita, en especial formas atípicas de tetralogía de Fallot, truncus y anomalías del arco aórtico. b) *Síndrome velo-cardio-facial* (hendidura palatina, malformación cardíaca, rasgos faciales peculiares y dificultades en el aprendizaje). c) *Síndrome conotruncal-facial* (malformación cardíaca, anomalías faciales, hipoplasia tímica): no existe relación entre la extensión de la delección y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Se ha demostrado la relación del síndrome de DiGeorge con anomalías cromosómicas, como la monosomía 22q11 y monosomía 10p13 (véase cap. 4.3).

Existen además otros síndromes congénitos que asocian hipoparatiroidismo bien dentro, o bien fuera del período neonatal. Entre éstos, se pueden destacar: *síndrome de Kenny-Caffey* (displasia ósea osteoesclerótica con estenosis medular de los huesos largos, retraso del crecimiento, anomalías oculares y dismorfia facial), con dos tipos de herencia: AD y AR. *Síndrome de Sanjad-Sakati*, con fenotipo similar al anterior pero con microcefalia y retraso mental. En ambos síndromes se ha encontrado una mutación 1q42q43. *Síndrome de Yumita* (hipoacusia e hipoparatiroidismo). *Síndrome de Kallmann* (véase cap. 13.11). *Holoprosencefalia*. Se han descrito también asociaciones con el *síndrome de HDR* (sordera, displasia renal, hipoparatiroidismo) y otros (Silver-Russell, disgenesias gonadales).

Otras formas de hipoparatiroidismo congénito permanente. Son la ausencia hereditaria de paratiroides, que se transmite de forma AR o ligada al sexo, la hipomagnesemia hereditaria con hipocalcemia magnesio-dependiente, de transmisión AR y el raquitismo pseudocarencial hereditario, con frecuentes crisis tetánicas, hipofosfatemia o fósforo normal en sangre, aumento de FA y, a veces, hiperaminoaciduria.

Hipoparatiroidismo familiar. Puede ser aislado o asociado a otras anomalías como las mencionadas anteriormente. La forma aislada es poco frecuente y, aunque habitualmente se hereda de forma AD, se han descrito familias con un patrón de transmisión AR y recesivo ligado al cromosoma X. Engloba un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por una deficiencia relativa de PTH, hipocalcemia e hipercalcemia, acompañadas de sintomatología neuromuscular, que puede presentarse a cualquier edad. Estos cuadros clínicos se han asociado a mutaciones en el gen de la PTH localizado en 11p y a mutaciones en el gen del receptor sensible al calcio (CaR) localizado en 3q13-3q21. La alteración en este último gen podría dar lugar a una falta de sensibilidad al calcio por parte de las células paratiroides en los dos sentidos: en unos casos, la hipercalcemia no frenaría la secreción de PTH, dando lugar a un hiperparatiroidismo; en otros, la hipocalcemia no la estimularía, siendo la causa de hipoparatiroidismo. En las familias cuya transmisión se ha demostrado ligada a X, se ha encontrado la alteración en Xq26-27.

Hipoparatiroidismo autoinmune hereditario. Aunque se han publicado casos esporádicos, habitualmente se transmite con carácter AR, y se presenta asociado a otras alteraciones, constituyendo la enfermedad poliglandular autoinmune tipo I, también llamada *síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-displasia ectodérmica* (APECED). Es más frecuente en el sexo femenino (4:3). Puede existir fallo endocrino múltiple, siendo la alteración endocrina más frecuente el hipoparatiroidismo (79%), que aparece en casi el 90% de los casos pasados los 3 años de evolución de la enfermedad. Pasados los 6 años de edad, suele aparecer la enfermedad de Addison. La tríada clásica (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis) sólo aparece en la mitad de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentan de tres a cinco manifestaciones clínicas, algunas de las cuales pueden no aparecer hasta los 50 años de vida, de ahí la importancia de realizar un seguimiento cuidadoso de estos pacientes.

En algunos casos con APECED se han identificado mutaciones en el gen AIRE (gen para la regulación autoinmune), localizado en el cromosoma 21q22.3 y que se expresa en timo, nódulos linfáticos e hígado fetal, codificando una proteína que funciona como regulador transcripcional. Puede asociar diferentes entidades clínicas: 1) alteración glandular con insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, tiroiditis linfocitaria, fallo ovárico prematuro y hepatitis crónica; 2) distrofia ectodérmica: afectación del esmalte dental, uñas, alopecia areata, vitiligo y queratoconjuntivitis flictenular; 3) candidiasis mucocutánea crónica. Normalmente las alteraciones de candidiasis mucocutánea seguidas de hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal aparecen a partir de los tres años de edad e indican una alteración de la inmunidad celular.

La sospecha de un mecanismo autoinmune en el hipoparatiroidismo está basada en el hallazgo de anticuerpos antiparatiroides o de otros anticuerpos específicos de órgano, así como su asociación con otras enfermedades autoinmunes.

Hipoparatiroidismo idiopático aislado, tardío o crónico. Esta denominación debe reservarse para casos en los que se desconoce el mecanismo de producción. Es un proceso heterogéneo en el que probablemente estén involucradas mutaciones del gen de la PTH y de otros loci. Puede aparecer en cualquier edad con su sintomatología bien definida en gran parte derivada de la hipocalcemia y, por tanto, similar a la de la tetania hipocalcémica. Existen formas incompletas permanentes o de evolución en brotes y síntomas dudosos, como trastornos psíquicos, hipertensión intracraneal (pseudotumorales) y lesiones óseas. En unas ocasiones aparece ya en la época neonatal y en otras en niños mayores.

Hipoparatiroidismo adquirido. Es debido a tumoraciones, traumatismos, extirpación quirúrgica de las glándulas tras tiroidectomía total

Cuadro 14.10.3. Clínica del hipoparatiroidismo

Tetania latente
• Aumento de la neuroexcitabilidad
Tetania manifiesta
• Espasmo carpopedal
• Laringoespasmio
• Convulsiones tonicoclónicas
Síntomas sensoriales y vegetativos
• Parestesias. Sudoración profusa
• Cólico biliar
Síntomas neurológicos
• Hipertensión de fontanela
• Hipertonía, hiperreflexia
• Atetosis. Ataxia
• Síndrome cerebeloso
Síntomas oculares
• Hiperemia conjuntival
• Cataratas. Edema de papila
Alteraciones mentales
• Trastornos del comportamiento
• Ansiedad, delirio, depresión
• Retraso mental
Alteraciones ectodérmicas
• Trastornos del esmalte y dentina
• Uñas y pelo quebradizos
• Piel seca y eczematosa
Calcificaciones metastásicas
• Ganglios basales. Tejidos blandos
Alteraciones digestivas
• Dolor abdominal. Vómitos

o infiltración de la glándula paratiroidea por sales de hierro, cobre (enfermedad de Wilson) y sustancia amiloide. También se han descrito algunos casos de hipoparatiroidismo en pacientes con SIDA. La hipomagnesemia produce hipocalcemia por uno o por varios mecanismos: supresión de la secreción de PTH, resistencia a la liberación de calcio por el hueso o por reducción de calcio a nivel intestinal en su absorción, aunque parece ser que el mayor papel lo efectúa la disminución de la respuesta a la PTH por parte del hueso. Éste sería uno de los mecanismos por los que se produciría el hipoparatiroidismo en los grandes quemados.

Otros procesos relacionados con el hipoparatiroidismo. Hay que citar el *síndrome de Fhar* con calcificación en núcleos basales cerebrales, *síndrome de Gardner* de poliposis intestinal con osteomas y el *síndrome de nevus de células basales*.

Manifestaciones clínicas

La clínica es muy variada y depende de la hipocalcemia, motivada por el déficit de PTH y manifestada, ante todo, por el síndrome de tetania que expresa un aumento de la excitabilidad neuromuscular. Su traducción clínica suele ser muy parecida en todos los casos, si bien a veces al cuadro clínico fundamental se añaden algunos signos y síntomas, que ayudan a establecer el diagnóstico etiológico (Cuadro 14.10.3).

Alteraciones neuromusculares. La tetania es la manifestación más típica de la hipocalcemia, expresando un estado de hiperexcitabilidad del SNC y periférico. Existen dos formas clínicas de expresión: tetania latente y tetania manifiesta. En la *tetania latente* no existen manifestaciones espontáneas de tetania, aunque se ponen en evidencia ante situaciones de isquemia o estimulación eléctrica o mecánica de los nervios motores. Los signos exploratorios son característicos como el facial de Chvostek, el de Trousseau, Erb y otros. El *signo de Chvostek* se explora golpeando el nervio facial, por delante del pabellón auricular. Dependiendo de la respuesta se pueden distinguir tres grados: grado 1, contractura de la comisura labial; grado 2, contracción de la comisura labial y ala nasal; grado 3, afecta además al orbicular del ojo. Un signo de Chvostek positivo grado 1 puede presentarse en niños normales. El *signo de Trousseau* positivo

consiste en la provocación de un espasmo carpopedal, tras el mantenimiento del manguito de tensión por encima de la tensión sistólica durante tres minutos. El *signo de Erb* o peroneal se obtiene percutiendo detrás de la cabeza del peroné y provocando una flexión con eversión del pie.

La *tetania manifiesta* presenta tres formas clínicas fundamentales: los espasmos carpopedales, el laringoespasmio y las crisis convulsivas. Los espasmos carpopedales constituyen la manifestación más característica, sobre todo en el niño mayor. Son contracciones tónicas prolongadas de las manos y pies, como indica su nombre. La mano adopta la típica posición en flexión, con el pulgar fuertemente aproximado y los restantes dedos extendidos y unidos entre sí, pero flexionados en la articulación metacarpofalángica. Igualmente el antebrazo se coloca en supinación forzada y semiflexión. Los pies presentan una actitud en equino y ligero varo, con los dedos en flexión plantar forzada. Su duración puede ser muy variable, desde unos minutos a unas horas o días. La cara también suele estar afectada, con aspecto de "enfado", con boca en "hocico de carpa". El laringoespasmio consiste en un cuadro agudo y aparatoso, producido por espasmo total de los músculos constrictores de la laringe; existe estridor laríngeo, cianosis, disnea inspiratoria, tiraje y un cornaje especial, pudiendo incluso presentarse convulsiones de tipo anóxico si se prolonga. Las crisis convulsivas generalizadas o eclampsia son la manifestación más frecuente, sobre todo en el lactante. Son contracciones tonico-clónicas generalizadas, que repiten con intervalos variables, acompañándose de pérdida del conocimiento, fontanela abombada y rigidez de nuca, con LCR normal. Entre las crisis, el niño está aparentemente normal, hecho que las diferencia de las convulsiones epilépticas, que van seguidas de un estado de inconsciencia o semiobnubilación. No obstante, es muy frecuente catalogar de epilépticos a estos pacientes, error en el que colaboran las habituales alteraciones del EEG.

Síntomas sensoriales y autonómicos. Son menos frecuentes y, en general, pasan desapercibidos. Es característico que, en niños mayores, las manifestaciones convulsivas estén precedidas de parestesias en manos, pies y alrededor de la boca y vayan seguidas de entumecimiento de los dedos de las manos y los pies, y rigidez de los músculos afectados. El enfermo las describe como calambres. Las crisis pueden ir acompañadas de sudoración profusa, broncoespasmo o cólico biliar (por espasmo del esfínter de Oddi). Estos síntomas se deben, probablemente, a trastornos de la función neurovegetativa. Edema de papila aparece en el hipoparatiroidismo idiopático o quirúrgico, siendo excepcional en el pseudohipoparatiroidismo. La catarata es una complicación frecuente y su desarrollo depende más de la hipocalcemia que de la deficiencia de PTH; son posibles ptosis palpebral e hiperemia conjuntival.

Síntomas neurológicos. Pueden aparecer hipertonia aislada o en forma de crisis, hiperreflexia y lesiones transitorias reversibles de la médula, en las que se afectan especialmente los cordones laterales y posteriores. Un 5-10% de los enfermos con hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo desarrollan lesiones extrapiramidales o cerebelosas, con temblor, atetosis, rigidez, o ataxia. En el lactante, puede detectarse hipertensión en la fontanela; cursa con presión normal de LCR de forma que, cuando se asocia a convulsiones, puede formularse el diagnóstico erróneo de tumor cerebral.

Alteraciones psíquicas. Incluyen cefaleas, trastornos de conducta y comportamiento, estados de ansiedad, delirio, inadaptación escolar y familiar, deficiencia mental y, con frecuencia, estados depresivos, que no siempre ceden con el tratamiento.

Alteraciones esqueléticas. Se reflejan como un aumento de la densidad mineral ósea, pudiendo observarse formación de hueso nuevo subperióstico en los huesos largos. En el pseudohipoparatiroidismo aparecen, además, anomalías óseas (véase más adelante). La tetania grave también puede ocasionar fracturas óseas múltiples, siendo más fácil su aparición en enfermos hiperparatiroides o con enfermedad ósea grave, que desarrollan tetania después de un tumor paratiroideo. Las *calcificaciones metastásicas* son típicas en la insuficiencia paratiroidea, con frecuente localización en los ganglios basales, tanto en el hipoparatiroidismo, como en el pseudohipoparatiroidismo, donde también pueden

Hipocalcémicas

- Alteraciones hormonales
 - Hipoparatiroidismo
 - Hipersecreción de calcitonina
 - Exceso de glucocorticoides
 - Exceso de estrógenos
- Alteraciones de órganos diana
 - Raquitismo. Osteopetrosis
 - Nefropatías. Insuficiencia renal
 - Malabsorción intestinal
- Otras
 - Disproteinemias
 - Alteración de electrolitos (alcalosis)
 - Tratamiento con resinas intercambiadoras

Normocalcémicas

- Alteración nerviosa (psicógena, intoxicaciones)
- Alteración electrolítica (hipomagnesemia y otras)
- Alcalosis metabólica o respiratoria
- Idiopática crónica

aparecer calcificaciones de tejidos blandos y simular una miositis osificante progresiva. El hipocrecimiento es una característica del hipoparatiroidismo idiopático o adquirido.

Alteraciones ectodérmicas. Son frecuentes. La piel es seca y escamosa, a veces con lesiones eccematosas. Las uñas son frágiles y el cabello, áspero y seco. Las infecciones por *Candida albicans* son habituales en estos enfermos. Los dientes aparecen tarde y se caen pronto; tanto la dentina como el esmalte son defectuosos y está aumentado el espesor de la lámina dura.

Otros síntomas. Todo lo anterior puede verse acompañado por: síntomas respiratorios (disnea, crisis de broncoespasmo y asma), manifestaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca de aparición brusca, taquicardia, lipotimias, alargamiento del espacio QT y bloqueo cardíaco completo en recién nacidos) y alteraciones digestivas (vómitos, meteorismo, dolor, macroglosia y esteatorrea, que ceden con la administración de calcio). Pueden observarse también otras manifestaciones no relacionadas directamente con el hipoparatiroidismo, como candidiasis mucocutánea, enfermedad de Addison, tiroiditis linfocitaria, anemia perniciosa, hepatitis autoinmune y otras (relación con la etiología).

DIAGNÓSTICO DEL HIPOPARATIROIDISMO

Ante la sospecha de un hipoparatiroidismo, se debe hacer una cuidadosa historia clínica, investigando la existencia de otros familiares afectados. Entre los antecedentes personales, es conveniente insistir en medicaciones previas, enfermedad crónica subyacente, cirugía cervical o ingesta de medicaciones hipocalcemiantes.

Diagnóstico clínico. Se basará en los signos ya referidos, en especial la tetania hipocalcémica y los síntomas asociados. En la infancia es muy frecuente una crisis convulsiva como primera manifestación de la enfermedad, siendo diagnosticados estos pacientes de epilépticos. En toda convulsión generalizada siempre se debe realizar la determinación de calcio iónico y plantear el diagnóstico diferencial con otras situaciones que cursan con tetania (Cuadro 14.10.4). La existencia de retraso mental y calcificaciones subcutáneas deben hacer pensar en hipoparatiroidismo. La presencia de alteraciones ectodérmicas, vitiligo y otras alteraciones autoinmunes, deben inducir al estudio de síndrome pluriglandular. Se tendrá en cuenta, asimismo, la existencia de signos y síntomas propios de otras endocrinopatías, que pueden estar presentes junto con un hipoparatiroidismo en la enfermedad pluriglandular autoinmune o asociadas a un pseudohipoparatiroidismo tipo Ia. El hallazgo de anomalías y malformaciones asociadas (faciales, cardíacas, renales, sordera), ayuda al diagnóstico de algunas formas de hipoparatiroidismo.

Alteraciones bioeléctricas. Son muy características en la tetania: la hiperexcitabilidad neuromuscular se consigue poner de manifiesto mediante diversas pruebas de electrodiagnóstico de estimulación. El EMG muestra típica actividad repetitiva rítmica (dobletes, tripletes), el EEG disritmia lenta e hipersensibilidad a los estímulos y el ECG alargamiento de QT, acortamiento de PR, ondas T picudas y taquicardia.

Exploración radiológica. Se puede observar un aumento en la densidad ósea de las metafisis o en la lámina dura. Pocos pacientes poseen el cuadro de osteítis fibrosa quística, pero los exámenes histomorfométricos en biopsia ósea muestran los efectos sobre la remodelación y reabsorción óseas. En la TC craneal destacan las posibles calcificaciones de los ganglios basales.

Determinaciones bioquímicas. La presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia con normalidad del magnesio, proteínas y función renal, sugiere la existencia de un hipoparatiroidismo. Ante una hipocalcemia se confirmará en primer lugar que no existe una hipomagnesemia, y si existe, su corrección normalizará la calcemia, cediendo las manifestaciones de tetania. En las formas leves de hipoparatiroidismo, las concentraciones de calcio pueden ser normales en un momento determinado, coincidiendo los descensos de los valores sanguíneos con la presencia de factores desencadenantes, como disminución de la ingesta de calcio, aumento de la ingesta de fosfatos o tratamiento con furosemida. Si existe hipocalcemia e hiperfosfatemia, será necesario valorar los niveles de PTH, que estarán disminuidos si se trata de un hipoparatiroidismo y elevados en el pseudohipoparatiroidismo. En algunas ocasiones, los valores basales de PTH no aclaran estas dos situaciones, por lo que será necesario recurrir al estímulo con PTH exógena o prueba de Ellsworth-Howard. En orina se evidenciará una disminución de la hidroxiprolina. La excreción urinaria absoluta de calcio está disminuida, aunque se encuentra elevada en relación con el calcio plasmático. Analizado el fosfato y la creatinina en sangre y orina, se determinará la existencia de hipofosfatemia.

Cariotipo y estudios de genética molecular. Permiten distinguir los distintos cuadros malformativos con agenesia o hipoplasia de las paratiroides. La proteína Gs puede ser estudiada mediante técnicas especiales en diferentes tejidos: eritrocitos, plaquetas y fibroblastos. En algunos laboratorios especializados puede realizarse el estudio del gen de la proteína Gs. En los casos de hipoparatiroidismo con nefrocalcinosis, se debe estudiar el gen del receptor sensible al calcio (CaR), ya que el seguimiento del tratamiento en estos casos ha de ser mucho más minucioso, con monitorización más exhaustiva de la calciuria.

Para el diagnóstico de los factores etiológicos son importantes los estudios de autoinmunidad, análisis para las inmunodeficiencias y determinaciones hormonales para descartar enfermedad de Addison y otras endocrinopatías.

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO

Crisis de tetania. La medicación de urgencia es sintomática para aumentar la calcemia: consiste en la administración EV de gluconato cálcico al 10% (90 mg de calcio elemental por 10 mL o 89 mEq por gramo) a razón de 2 mg/kg (0,20 mL/kg), 1 mL por minuto con monitorización cardíaca por el peligro de hipercalcemia por sobredosificación y afectación cardíaca. Las sales de calcio pueden diluirse en solución salina o dextrosa y es preferible su administración por vía central.

Tratamiento de mantenimiento. Ha de conseguir mantener unas cifras de calcio sérico en los límites inferiores de la normalidad (8,5-9 mg/dL, 2,1-2,25 mmol/L), con lo que se logra que desaparezca la sintomatología hipocalcémica y, por otra parte, se evita el riesgo de hipercalcemia e hipercalcemia, que es la complicación más importante del tratamiento. Se recomendará la ingesta de abundantes líquidos para mantener buena diuresis; se debe evitar el ayuno prolongado, así como limitar la ingestión de alimentos ricos en fósforo. Junto al calcio se dará vitamina D y sus metabolitos.

El 1,25-dihidrocalciferol (*calcitriol*) es el metabolito más activo de la vitamina D. No necesita la hidroxilación renal para ser activo. Su acción comienza entre el primer y cuarto días de administración y se elimina rápidamente, aumentando así su seguridad terapéutica. La dosis inicial de calcitriol es de 0,25 µg/día. Las dosis de mantenimiento varían entre 0,01 y 0,1 µg/kg/día, en dos dosis, hasta un máximo de 1-2 µg/día. Una vez alcanzada la normocalcemia se puede pasar al ergocalciferol (o vitamina D₂) entre 0,1 y 2 mg/día según la edad del niño. Su farmacocinética es más lenta, pero comercialmente es un producto más barato.

Después de dos primeros días de tratamiento se puede dar calcio oral a dosis cuatro veces superiores a la EV. Según los casos puede ser necesario corregir la alcalosis y la hipomagnesemia. En todas las tetanias, aparte de las medidas para elevar la calcemia y las etiológicas para modificar otras alteraciones humorales citadas, es importante la medicación anticonvulsivante, común con la terapéutica de urgencia de las convulsiones, es decir, fenobarbital o diazepam, así como sulfato de magnesio como suplemento de la calcioterapia.

En pacientes con hipocalcemia crónica por hipoparatiroidismo debe procurarse un suplemento oral de calcio (20 mg/kg/día o 500 a 2.000 mg por día) y vitamina D o sus metabolitos a dosis superiores a las antiirráquicas.

La dieta será pobre en fósforo durante la época neonatal; en edades posteriores puede asociarse un gel de aluminio, con el riesgo de su posible acumulación en el SNC del lactante. En los casos en que se mantengan cifras elevadas de fosforemia, se instaurará una dieta pobre en fosfatos, limitando el consumo de leche, queso, pescado, almendras y huevo.

En el seguimiento de estos pacientes se hará estudio de función renal, calcemia y calciuria, de preferencia en relación con la creatinina. La periodicidad de los controles puede oscilar entre semanal o cada 4-6 semanas, sobre todo en las etapas iniciales tras el diagnóstico.

La hipercalcemia (calcemia superior a 11 mg/dL en una o dos semanas o superior a 11,5 mg/dL en una ocasión) es una de las complicaciones de la administración de vitamina D o sus metabolitos, lo mismo que la hipercalcemia (excreción de calcio mayor de 4 mg por kilo y día para una eliminación de orina en una sola muestra o relación calcio/creatinina superior a 0,25). La calcemia y la relación calcio/creatinina deben ser vigiladas durante uno o dos meses, para establecer las dosis adecuadas de vitamina D. En caso de hipercalcemia, se suprime el tratamiento con vitamina D durante 3 ó 6 días y, una vez normalizada, se reemprende con dosis variables menores, entre el 50 y 75% de la inicial. En caso de hipercalcemia, debe darse dieta pobre en sodio e hidrocortizida a dosis de 1-2 mg/kg/día, administrada por VO en dos dosis con lo que se consigue la normalización de la calciuria. La nefrocalcinosis, como más temida complicación, puede ser detectada por ultrasonografía y confir-

mada por biopsia. Ante una hipercalcemia grave, habrá que recurrir a la rehidratación EV, así como a la posible utilización de calcitonina y glucocorticoides, forzando diuresis con suero fisiológico y furosemida.

El futuro del tratamiento del hipoparatiroidismo está en la administración de PTH biosintética. Actualmente se dispone de fragmentos sintéticos de PTH, pero este tratamiento es muy costoso y requiere una administración parenteral diaria a dosis de 150 U USP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldini A. DiGeorge syndrome: the use of model organisms to dissect complex genetics. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 2363-9.
- Bamber L, Tufarelli C, Patel S et al. Identification of a novel mutation disrupting the DNA binding activity of GCM2 in autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Med Genet* 2005; 42: 443-8.
- Bueno Lozano G. Patología de las Paratiroides. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001, p. 906-917 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 2068-79.
- González I, Gracia R. Metabolismo fosforocálcico (II). Hipoparatiroidismos e hiperparatiroidismos. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000, p. 1143-54.
- Halonen M, Eskelin P, Myhre AG et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 2568-74.
- Hendy GN, Minutti C, Canaff L et al. Recurrent familial hypocalcaemia due to germline mosaicism for an activating mutation of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 3674-81.
- Kelly TE, Blanton S, Saif R et al. Confirmation of the assignment of the Sanjad-Sakati (congenital hypoparathyroidism) syndrome (OMIM 241410) locus to chromosome 1q42-43. *J Med Genet* 2000; 37: 63-4.
- Nesbit MA, Bowl MR, Harding B, Ali A et al. Characterization of GATA3 mutations on the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem* 2004; 279: 22624-34.
- Oliveira JR, Spiteri E, Sobrido MJ et al. Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Neurology* 2004; 63: 2165-7.
- Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dimorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nature Genet* 2002; 32: 448-52.
- Sobradillo B, Fernández C, Rica I. Hipoparatiroidismo. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2002, p. 631-45.
- Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet* 2001; 357: 974-6.
- Zhou Y, Lu BJ, Xu P et al. Optimizing gene therapy of hypoparathyroidism with hematopoietic stem cells. *Chin Med J* 2005; 118: 204-9.

14.11 Pseudohipoparatiroidismo

M.F. Rivas-Crespo

F. Albright, en 1942, descubrió que la hipocalcemia e hiperfosfatemia de ciertos pacientes que muestran un fenotipo clínico de anomalías óseas y trastornos del desarrollo —conocido ahora como *osteodistrofia hereditaria de Albright* (OHA)— se deben a insensibilidad renal a la paratirina (PTH), antes llamada parathormona. Acababa de hacer la primera descripción de una enfermedad debida a insensibilidad hormonal, a la que denominó pseudohipoparatiroidismo (PHP). Numerosas aportaciones posteriores han dado carácter polisémico al término PHP que, actualmente, incluye enfermedades que comparten la insensibilidad hormonal pero son diversas en su causa y manifestaciones.

La biosíntesis y secreción de PTH se exponen en el capítulo 14.9, recordando que se conocen dos receptores, siendo del mayor interés el PTHR1, que es un receptor del tipo “de siete dominios”, que acciona sobre sus efectores intracelulares mediante la “proteína G” (proteína ligadora de la guanina), un heterotrímero formado por las subunidades α, β y γ. La subunidad α (Gsα), específica del receptor y codificada por trece exones del complejo gen GNAS1 (20q13.2; OMIM: 139320), es la protagonista de la transmisión de la señal y de su regulación, en varias fases (Fig. 14.11.1):

El receptor inactivo mantiene la Gsα unida a una molécula de difosfato de guanina (GDP) y al dímero β-γ que, firmemente unido entre sí y a la membrana plasmática, es imprescindible para la activación de la Gsα. Cuando la PTH se une al receptor, éste toma contacto con la proteína G. Esto supone la activación de ésta, que sustituye la molécula de GDP por una de trifosfato de guanina (GTP) y se separa del receptor y del dímero β-γ. El tándem Gsα-GTP es el auténtico activador del efector, la adenilato-ciclasa, que inducirá la formación de AMPc a partir de ATP. El AMPc activa la proteinquinasa A, hecho que supone la transmisión de la señal.

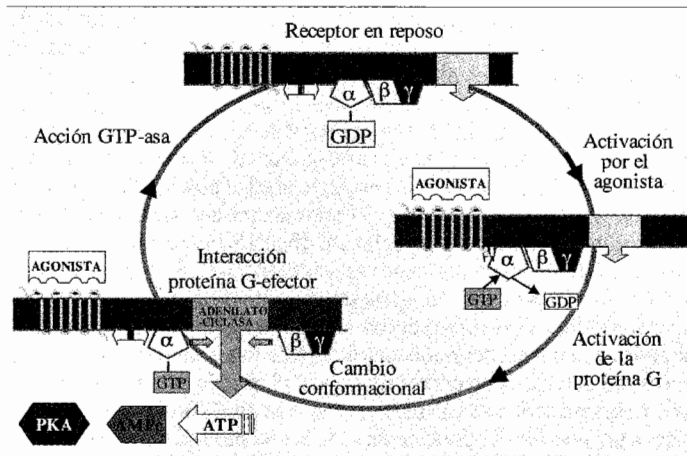


Figura 14.11.1. Papel de la proteína G en el receptor de "siete dominios".

La $G\alpha$ tiene actividad GTP-asa intrínseca, que funciona como sistema auto-regulador de la señal: tras un determinado tiempo de activación, hidroliza la molécula de GTP a GDP, desactivando la unidad (que vuelve a unirse al dímero β - γ), dejando al receptor en reposo.

FORMAS PATOGENICAS

La complejidad del receptor y de la transmisión intracelular del impulso propicia diversas posibilidades de fallo en su transmisión. Se distinguen distintos tipos de PHP, según el nivel al que se produce el bloqueo de la señal:

PHP 1a. Corresponde metabólica, radiológica y clínicamente (OHA) con la descripción de Albright; se debe al déficit de subunidad $G\alpha$, causado por una mutación germinal heterocigota (de las 63 descritas) inactivadora del gen $GNAS1$. La proteína G participa en la transmisión de muy variables estímulos (fotones, estímulos olorosos y gustativos y numerosas hormonas y neurotransmisores). Por ello, estos pacientes pueden tener asociados déficit sensoriales (gustativo y olfatorio), deficiencia de otros ejes hormonales que utilizan el mismo receptor en la transmisión de su impulso (hipofunción tiroidea, disfunción gonadal, resistencia al glucagón o a la hormona antidiurética) y, al avanzar su edad, hipertensión arterial esencial.

La PTH, a través del receptor $PTH1R$, tiene un papel relevante en la diferenciación y proliferación condrocíticas y, por ello, en el crecimiento endocrinal. El bloqueo del $PTH1R$, por déficit de $G\alpha$ en el lecho proliferativo metafisario, limita la maduración condrocítica y el crecimiento longitudinal óseo. Buena parte del fenotipo OHA debe atribuirse a ello.

La transmisión de este rasgo familiar dominante supone que los pacientes heterocigotos tienen una actividad $G\alpha$ eritrocitaria reducida al 50% (un solo alelo funcionante), insuficiente para las necesidades orgánicas (haploinsuficiencia del $GNAS1$). Sin embargo, su exigua incidencia (3,4/10⁶ en una encuesta nacional japonesa, única referencia poblacional conocida) es doble en el sexo femenino que en el masculino, lo que no

se ajusta al patrón mendeliano indicado. Además, una misma mutación (en las distintas generaciones de una familia, por ejemplo) puede producir PHP 1a (la forma "completa") en unos miembros, mientras otros sufren únicamente OHA (sin trastornos metabólicos), a pesar de adolecer del mismo déficit de $G\alpha$.

Esta última forma, "incompleta", fue denominada *pseudopseudohipoparatiroidismo* por el propio Albright, diez años después de la anterior descripción, y se debe a un fenómeno epigenético, que regula la expresión del $GNAS1$. Se trata de un patrón de impronta genómica paterna en la resistencia hormonal que, lejos de ser universal, únicamente afecta a ciertos tejidos, como el túbulo proximal renal, el tiroides, las gónadas o las células somatotróficas hipofisarias. Estos tejidos solamente expresan el alelo materno, por ello, cuando se recibe por vía materna una mutación inactivante, los tejidos referidos no tendrán actividad $G\alpha$, mientras que el resto mantendrá el 50%. Si la herencia es paterna, todo el organismo mantendrá una actividad del 50%. Otros ejes hormonales, potencialmente afectados, se ven sometidos al mismo fenómeno de impronta genómica. En suma, si la mutación $G\alpha$ se recibe vía materna, los descendientes tendrán PHP 1a (OHA + resistencia hormonal múltiple); si se hereda del padre, solo sufrirán OHA, sin déficit hormonal, es decir, PHPP.

PHP 1b. Como en el PHP 1a, existe hipocalcemia, hiperpotasemia y elevación de la PTH sérica, sin anomalías endocrinas asociadas. Se debe a un defecto de metilación del exón 1A del mismo gen $GNAS1$ que impide la expresión, tanto del alelo materno como del paterno, en las células del túbulo renal proximal. Como en el PHP 1a, se produce impronta genómica paterna aunque, en este caso, la producción de proteína $G\alpha$ es normal.

PHP 1c. Es semejante al PHP 1a, incluyendo déficit hormonal múltiple. En esta forma, sin embargo, la actividad $G\alpha$ es normal. Por tanto, con toda seguridad es una anomalía del sistema receptor-adenilato ciclasa, posterior a dicha proteína, posiblemente de la unidad catalítica.

PHP 2. Los pacientes presentan exclusivamente el síndrome metabólico. A diferencia de todas las formas de PHP 1, su generación de AMPc (excreción de AMPc urinario) es normal, identificándose por el fallo en la respuesta fosfatúrica. Por tanto, el defecto debe estar en la fosfocinasa A, uno de sus sustratos o dianas (una fase de transmisión de la señal posterior a la generación de AMPc). El Cuadro 14.11.1 resume algunas de las características de las distintas entidades descritas y su diferencia con el hipoparatiroidismo (HP).

DIAGNÓSTICO

En la *osteodistrofia hereditaria de Albright*, que sufren la mayoría de estos pacientes, se aprecia facies redonda, puente nasal deprimido y frecuentes anomalías dentales (hipoplasia del esmalte (Fig. 14.11.2), coronas pequeñas, hipodontia, erupción tardía, caries). Su cuello es corto y, frecuentemente, su tronco es ancho y obeso. También son notables su baja talla y los acortamientos metacarpianos y metatarsianos (Fig. 14.11.3). Más de la mitad de los casos sufren retraso mental de distinto grado que, como el hipoprecimiento, está en función del déficit

Cuadro 14.11.1. Características de las distintas formas de pseudohipoparatiroidismo (PHP) frente al hipoparatiroidismo (HP)

	Sangre				$G\alpha$	Orina		Defectos asociados
	PO_4	PTH	25-(OH)-D	1,25-(OH) ₂ -D		AMPc	PO_4	
PHP 1a	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓	Sí
PHP 1b	↑	↑	↔	↓	↔	↓	↓	No
PHP 1c	↑	↑	↔	↓	↔	↓	↓	Sí
PHP 2	↑	↑	↔	↓	↔	↔	↓	No
HP	↑	↓	↔	↓	↔	↔	↔	Posibles

Los símbolos: ↑ ↔ ↓ refieren concentración elevada, normal y reducida, respectivamente.



Figura 14.11.2. Facies redonda característica, apreciándose hipoplasia de esmalte dental y caries. Expresión hipopsíquica.

génico, independientemente de que la hipocalcemia prolongada, no tratada, pueda agravarlo. Desde edad temprana pueden aparecer zonas de osificación de tejidos blandos, subcutánea (tórax, ingles, extremidades inferiores) o periarticular. Si afecta al tejido blando espinal, llegando a fusión vertebral, puede producir compresión medular. La propensión de estos enfermos a la degeneración articular llega incluso a la necrosis de la cabeza femoral.

Frecuentemente el proceso diagnóstico de PHP (con o sin OHA) se inicia ante hiperexcitabilidad neuromuscular periférica (producida por la hipocalcemia), en forma de parestesias o de espasmos carpo-pedales. El hallazgo de signos de tetania latente (signos de Trousseau y Chvostek) orientan a su origen hipocalcémico. En otras ocasiones es un estridor laríngeo o una convulsión generalizada, con alta tendencia a la recurrencia en la que el paciente, que se mantiene consciente, aqueja un sufrimiento intenso. La imprescindible determinación de la calcemia, en toda crisis de causa desconocida, indicará su origen.

La radiología confirma el acortamiento de diversos huesos largos distales, pudiendo apreciarse también hiperdensidad ósea metafisaria. Es característico el cierre epifisario precoz que produce la citada braquimetacarpiar de uno o varios huesos (Fig. 14.11.3), braquifalangia, especialmente de la falange distal del pulgar, confiriendo a este dedo un aspecto corto y ancho, y braquimetatarsia. Esta semiología va haciéndose patente con los años, siendo infrecuente antes de la edad escolar. La radiología también puede descubrir osificaciones no siempre accesibles en la exploración clínica, incluyendo posibles calcificaciones cerebrales. La búsqueda de éstas, no obstante, debe realizarse con TC o RM (Fig. 14.11.4).

La tasa sérica de PTH *íntegra* (sensible y específica) está elevada en diverso grado, casi siempre por encima de 100 pg/mL, debido a la insensibilidad a la misma del riñón, por otra parte funcionalmente normal. A veces se observa, en aparente paradoja que, cuando el tratamiento normaliza la tasa sérica de calcitriol, se supera una PTH inicialmente sólo discretamente elevada. La insensibilidad renal produce hipocalcemia (7 mg/dL o menos), hiperfosfatemia (7 mg/dL o más) y déficit de calcitriol, aunque el calcidiol es normal. Es importante confirmar que la magnesemia es normal (pues su descenso es causa de resistencia a la PTH), excluyendo expresamente hipoproteinemia e insuficiencia renal, para evitar interpretación errónea de estos resultados. Como la carga renal de calcio es baja, la calciuria también puede serlo; pero se trata de una *hipercalciuria relativa*, debida a la baja absorción tubular de calcio. También aumentará con el tratamiento. Estos pacientes tienen una fosfatemia escasa y excretan cantidades muy reducidas de AMPc nefrogénico, tanto basalmente, como tras estímulo con PTH exógena. Mientras el paciente se mantenga en hipocalcemia, presentará un intervalo Q-T alargado en su ECG y ondas lentas difusas en el EEG.

Las formas de PHP que asocian otros déficit hormonales (PHP 1a y 1c) frecuentemente acusan *hipotiroidismo*. Puede ser primario, por resistencia a la TSH, o a su hormona liberadora hipotalámica (TRH). Clínicamente suele ser moderado o incluso subclínico, pero al menos algunas formas primarias son detectables ya en el *screening* neonatal del hipotiroidismo congénito, mucho antes que el propio PHP. Estos niños también pueden sufrir hipoglucemias, relacionables con la insensibilidad al glucagón (posiblemente potenciadas por la escasa respuesta cortisólica) a veces graves, que llegan a producir crisis cerebrales, hipotónicas, o coma hipoglucémico. La *resistencia a gonadotropinas* provoca mal descenso testicular e hipogonadismo hipogonadotropo, con disfunción gonadal más adelante. Casi tres cuartas partes de los casos, correspondiendo casuísticamente con pacientes obesos, tienen *déficit somatotropo*, con IGF 1 sérico bajo; los que no son obesos no tienen tal déficit. Probable-



Figura 14.11.3. Mano de un chico púber con PHP 1a. Apréciense los acortamientos metacarpiano y falángico.

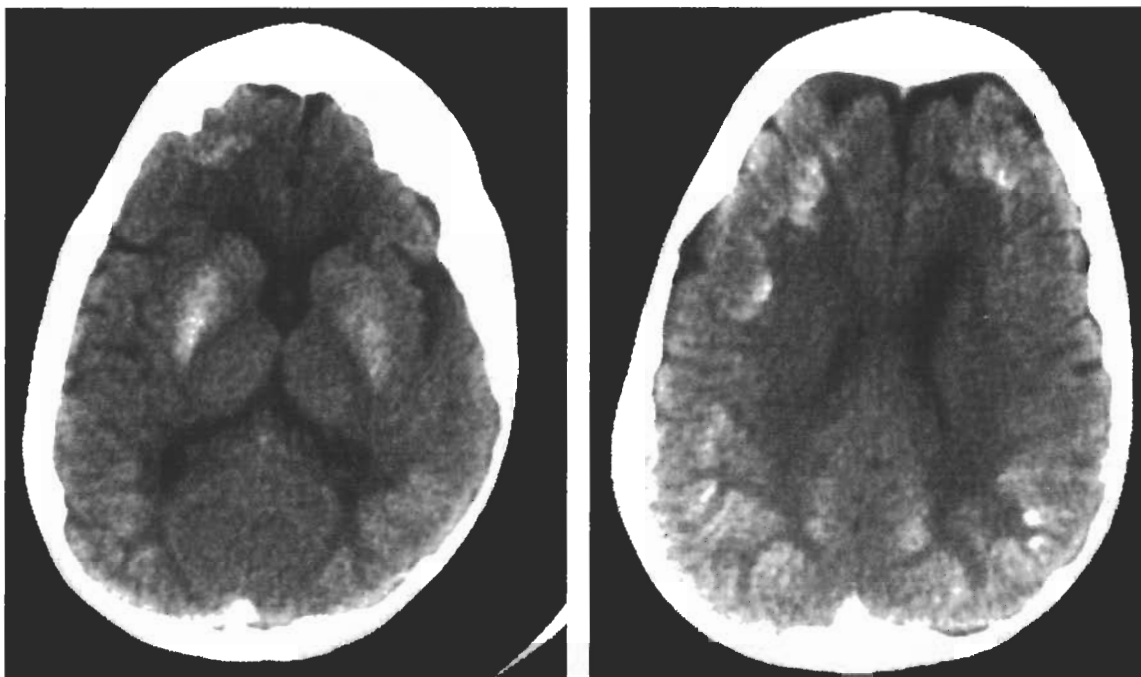


Figura 14.11.4. Calcificaciones en diversas estructuras del SNC y atrofia cortical, en un paciente con déficit mental profundo.

mente la propia obesidad troncular deba relacionarse con resistencia a los receptores β_3 adrenérgicos y su existencia anuncia la probable asociación con otros déficit, en este caso el somatotropo, debido a resistencia a la hormona liberadora de la somatotropina (GHRH).

Diagnóstico diferencial

La distinción entre las distintas formas de PHP requiere la utilización combinada de los diversos elementos potencialmente diferenciales: la presencia de semiología propia de OHA, los posibles déficit endocrinos asociados, la capacidad del paciente de generar AMPc, su excreción renal de fosfatos y la medición de la proteína Gs α en la membrana eritrocitaria y en distintos tipos de células. Pero ni aun la combinación estratégica de todo ello logra la discriminación entre los tipos de PHP en todos los casos. La investigación de posibles mutaciones del gen GNAS1 actualmente es posible, pero no resuelve todas las posibilidades, si no se considera el fenómeno de impronta genómica.

TRATAMIENTO

Una eventual situación de hipocalcemia aguda en estos pacientes se tratará con gluconato cálcico al 10% (1-2 mL/kg) administrado lentamente por vía EV, con la misma técnica y precauciones que en una hipocalcemia de otra etiología (véase cap. 14.10).

El tratamiento de fondo se basa en la administración oral de calcitriol. Puesto que en el PHP se afecta la 1α hidroxilación renal de la vitamina D, no son recomendables otros derivados de esta hormona-vitamina que los que tienen este grupo hidroxilo en su molécula. El calcitriol tiene una acción rápida y corta, por lo que logra una mejoría casi inmediata de la absorción intestinal del calcio y de la calcemia. Además, no se acumula, como otros fármacos empleados en este tratamiento (el dihidrotaquisterol, por ejemplo), por lo que la eventual sobredosificación se corrige fácil y rápidamente. El tratamiento se inicia con una cápsula de 0,25 μ g al día, ajustando la dosis progresivamente con la monitorización de la calcemia cada 3 ó 4 días. El objetivo es situarla en su rango normal-bajo. Esto se suele obtener con una dosis, variable según los casos, de entre 2 y 4 cápsulas al día (0,03 μ g/kg/día). El inconveniente de este fár-

maco es la necesidad de repartir su administración a lo largo del día, dada su corta vida media, para lograr un efecto regular, uniforme, lo que no es siempre fácil con la presentación galénica referida.

Al normalizarse la calcemia, aumentará la calciuria hasta triplicar el rango normal. Esto, junto con la hiperfosfatemia, conlleva el riesgo de *calculus renal* y *nefrocalcinosis*. No se perderá de vista el objetivo terapéutico de una calcemia normal en rango bajo y, no tanto, normalizar la tasa de PTH sérica, para lo cual puede ser necesaria una dosis mayor y, por consiguiente, mayores calcemia y calciuria. Se harán análisis de calcio y fosfato séricos cada 4-6 semanas y trimestrales o semestrales, según la necesidad, de la calciuria. Si la fosfatemia se mantiene elevada será necesario combatirla con la restricción dietética de leche, queso, huevos y pescado, ricos en fosfatos. Si ésta supera los 4 mg/kg/día, se suspenderá el tratamiento durante un par de días, para reiniciarlo con una cápsula de calcitriol menos cada día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest* 2003; 112: 1255-63.
- Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO et al. Insights into G Protein Structure, Function and Regulation. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 765-81.
- Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL et al. Growth Hormone Deficiency in Pseudohypoparathyroidism Type 1a: Another Manifestation of Multihormone Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4059-69.
- Linglart A, Carel JC, Garabedian M et al. GNAS1 Lesions in pseudohypoparathyroidism 1a and 1c: Genotype Phenotype Relationship and Evidence of the Maternal Transmission of the Hormonal Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 189-97.
- Murray TM, Rao LG, Divieti P et al. Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 78-113.
- Perheentupa J. Hypoparathyroidism and Mineral Homeostasis. En: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. 4ª ed. Nueva York: Marcel Dekker, 2003. p. 421-67.
- Sakamoto A, Liu J, Greene A et al. Tissue-specific imprinting of the G protein Gs α is associated with tissue-specific differences in histone methylation. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 819-28.

14.12 Hiperparatiroidismo

D. Yeste

El hiperparatiroidismo es una endocrinopatía caracterizada por la secreción excesiva de parathormona o paratirina (PTH), bien por un trastorno primario de las glándulas paratiroides por una afección única (adenoma) o multiglandular (hiperplasia) o bien como mecanismo compensador para corregir estados de hipocalcemia crónica (hiperparatiroidismo secundario). El exceso de PTH determina hipercalcemia e hipofosforemia y tiene una amplia abanico de manifestaciones clínicas inespecíficas en las fases iniciales de la enfermedad (poliuria, astenia, anorexia, adelgazamiento, abdominalgia, náuseas y vómitos) lo que hace difícil su reconocimiento y diagnóstico precoz, siendo diagnosticada, en general, en fases evolucionadas de la enfermedad cuando ya se ha producido una afección significativa en los órganos efectores de la actividad de la PTH (riñón y tejido óseo). El hiperparatiroidismo es muy poco frecuente en la edad pediátrica (incidencia de 2-5/100.000).

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Etiología

El hiperparatiroidismo primario abarca un amplio número de procesos que incluye el adenoma paratiroideo aislado esporádico, la hiperplasia paratiroidea relacionada con los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) I y II y el hiperparatiroidismo familiar no MEN. En raras ocasiones está determinado por un carcinoma paratiroideo. Es ligeramente más frecuente en las muchachas jóvenes que en los varones, sobre todo en caso de adenomas, y es excepcional su presentación en niños menores de 10 años, en los que predomina la hiperplasia, muy especialmente en RN y lactantes, y que está determinada por mutaciones inactivantes del gen receptor sensible al calcio de las células principales paratiroides y de los túbulos renales (Cuadro 14.12.1). Los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen tanto una alteración en el punto de ajuste de la secreción de PTH a las concentraciones de la calcemia como una secreción de PTH variable e independiente del calcio, relacionada posiblemente con la masa del tumor.

El *adenoma paratiroideo* es la causa más frecuente de HTP en los pacientes jóvenes, estimándose que representa el 50-70% de los casos según las series. El hiperparatiroidismo MEN o el familiar no MEN pueden representar hasta un 30-50% de los casos, en contraste con el 5% en los adultos. El *síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1* (MEN-I) está causado por mutaciones en el gen MEN1 y es una endocrinopatía que se caracteriza por la hiperplasia de las células paratiroides y tumores de la hipófisis anterior (no funcionantes o secretores de prolactina, hormona del crecimiento o ACTH) y de las células insulares pancreáticas. El síndrome MEN-IIa se produce por mutaciones en el oncogén RET y comprende el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y, ocasionalmente, el hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se hereda con carácter AD. El *hiperparatiroidismo familiar no MEN* es un proceso hereditario distinto de MEN-I y MEN-II y se caracteriza por una historia familiar de hiperparatiroidismo, cambios adenomatosos y ausencia de otras características MEN. La herencia es también autosómica dominante.

El *hiperparatiroidismo grave neonatal* se debe a la herencia de dos alelos mutantes asociados al gen del receptor sensible al calcio situado en el cromosoma 3 que determinan mutaciones inactivadoras con pérdida de función de estos receptores de la membrana de las células principales paratiroides y de los túbulos renales que son responsables del ajuste minuto a minuto de la secreción de PTH a las concentraciones de la calcemia. Los RN portadores de formas homocigotas presentan las formas clínicas más graves, alcanzando concentraciones de calcio total potencialmente letales (14-20 mg/dL), y manifiestan un cuadro clínico carac-

Cuadro 14.12.1. Clasificación del hiperparatiroidismo en la infancia y adolescencia

Hiperparatiroidismo primario

- No familiar
 - Adenoma único
 - Adenomas múltiples
 - Hiperplasia paratiroidea esporádica
 - Carcinoma
 - Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroides secretores de PTH)
- Familiar
 - Adenomatosis paratiroidea familiar quística
 - Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (autosómica dominante)
 - Tipo I (síndrome de Wermer)
 - Tipo IIa (síndrome de Sipple)
 - Mutaciones gen del receptor-sensor del calcio (autosómica dominante)
 - Hiperparatiroidismo neonatal severo (homocigoto)
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (heterocigoto)

Hiperparatiroidismo secundario

- Insuficiencia renal
- Déficit de vitamina D
- Defectos del metabolismo de la vitamina D (raquitismos vitaminorresistentes)
- Síndrome de malabsorción intestinal
- Tubulopatías renales
- Inmovilización prolongada
- Fármacos: diuréticos, fenobarbital, hidantoínas

terizado por hipotonía intensa, desmineralización ósea y retraso del crecimiento. Por el contrario, el estado heterocigoto en estos loci determina un cuadro clínico de mejor pronóstico conocido como hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hasta la actualidad se han identificado 25 mutaciones, principalmente en el dominio de unión al calcio extracelular del receptor, que reduce su afinidad por el calcio. Debido al descenso del número y función de estos receptores, se eleva el punto de ajuste para la supresión por el calcio de la secreción de PTH. De esta forma, las concentraciones de calcio total (11-12 mg/dL) y de calcio ionizado son altas mientras que las concentraciones séricas de PTH suelen ser normales. En el túbulo renal, el descenso en el número y función de estos receptores produce hipocalciuria pero la capacidad de concentración urinaria se acerca a la normal. Habitualmente, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar no requiere tratamiento, pero debe distinguirse del hiperparatiroidismo primario leve, aunque también se han descrito formas de hiperparatiroidismo neonatal grave en niños que son heterocigotos para mutaciones de pérdida de función del receptor sensible al calcio, probablemente porque el receptor mutado ejerce un fuerte efecto dominante negativo. Estas formas de hiperparatiroidismo de presentación neonatal se transmiten de forma AD y tienen una alta penetrancia.

En todos los procesos citados la demostración de unos valores séricos de PTH anormalmente elevados, o inapropiadamente normales para las concentraciones de calcemia, es esencial para distinguir el hiperparatiroidismo de otras etiologías de hipercalcemia.

Presentación clínica

Mientras que más del 50% de los pacientes adultos con hiperparatiroidismo no presentan síntomas en el momento del diagnóstico, en la edad pediátrica el 80% de los pacientes se hallan sintomáticos en el momento de la presentación. Los síntomas más comunes (Kollars, 52 pacientes pediátricos) son: astenia y somnolencia (35%), cefaleas (35%), nefrolitiasis (33%), náuseas (29%), dolores abdominales (25%), vómitos (23%) y polidipsia (21%). Además, hay un amplio número de signos y síntomas a menudo inespecíficos como letargo, irritabilidad, anorexia, estreñimiento, poliuria, deshidratación, insomnio, falta de medro y dolores óseos. La mayor frecuencia de los síntomas corresponde a los pacientes con síndrome MEN-I o adenoma. Cuando el hiperparatiroidismo provoca sintomatología, los principales órganos afectados son el esqueleto y los riñones. En el momento del diagnóstico, cerca del 34% de los pacientes pediátricos presentan lesiones de osteítis fibrosa quística y el 8%, lesiones de nefrocalcinosis. En los niños con afectación grave pueden aparecer convulsiones, hipertensión arterial, dificultad respiratoria (por hipotonía, desmineralización y deformidad de la caja torácica), pancrea-

titis y queratopatía en el limbo esclerocorneal (infrecuente). La hipercalcemia de larga evolución puede dar lugar a calcificaciones metastásicas. Los resultados de la exploración clínica en general son irrelevantes, aunque ocasionalmente puede llegar a palparse una masa paratiroidea (generalmente de 1 cm de tamaño) y adenopatías cervicales.

Diagnóstico

Se establece normalmente detectando un nivel de PTH elevado en un paciente con hipercalcemia asintomática, aunque en algunos pacientes la hipercalcemia puede ser leve o incluso intermitente. Los valores de calcio ionizado están casi siempre elevados aunque la calcemia se encuentre a veces sólo un poco elevada o en el límite superior de la normalidad. El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede tener un valor normal, especialmente si existe insuficiencia renal. Es frecuente una acidosis metabólica hiperclorémica. Otras características bioquímicas son el incremento de la FA y de las concentraciones circulantes de 1,25-dihidroxi-vitamina D, un aumento de la excreción urinaria de AMPc nefrogénico y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato.

Los *signos radiológicos* más habituales son erosiones subperiósteas en las falanges, quistes solitarios o múltiples en la osteítis fibrosa y reabsorción de la lámina dura de los alvéolos dentarios. En la bóveda craneal son frecuentes los focos de rarefacción con aspecto granulado (cráneo en “sal y pimienta”) (Fig. 14.12.1). Cuando la enfermedad está evolucionada puede observarse desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas. La localización preoperatoria de las glándulas paratiroides mediante técnicas de imagen, además de su interés en el diagnóstico etiológico, es de gran utilidad para facilitar al cirujano la topografía exacta de la glándula afecta, entre ellas, la ecografía cervical de alta resolución, la RM, la TC y la gammagrafía con Tc⁹⁹-sestamibi. Si estas metodologías no ponen de relieve la existencia de adenoma o de hiperplasia paratiroidea, pueden plantearse el cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH y la práctica de angiografía digital. En los pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario y con riesgo de desarrollar neoplasia endocrina múltiple debe explorarse la existencia de hipertensión arterial, de feocromocitoma y de carcinoma medular de tiroides y efectuar estudio genético mutacional del gen MEN. El diagnóstico diferencial debe considerar otras causas de hipercalcemia: hipercalcemia idiopática, hipervitaminosis A y D y secundaria a inmovilización prolongada.

Tratamiento

Tratamiento médico. En el hiperparatiroidismo primario o secundario a corto plazo está dirigido a controlar los episodios sintomáticos de hipercalcemia o los niveles séricos de calcio superiores a 14 mg/dL. La expansión del compartimento líquido extracelular mediante la administración intravenosa de 10-20 mL/kg de una solución de suero salino isotónico seguida de la inyección intravenosa de un diurético de asa potente como la furosemida a dosis de 1 mg/kg cada 6-8 horas por vía intravenosa, puede incrementar la eliminación urinaria del calcio con disminución del nivel sérico del mismo. En los cuadros de hipercalcemia grave también se han utilizado la calcitonina, los glucocorticoides, los bifosfonatos y la diálisis. Puede ser útil el tratamiento a corto plazo con *calcitonina* de salmón (dosis: 4-8 UI/kg cada 6-12 horas por vía SC o IM), con prednisona (1-2 mg/kg/día) o mediante una combinación de ambos. El efecto hipocalcémico de la calcitonina (un inhibidor potente de la resorción ósea) puede ser transitorio y desaparece al cabo de unos días; sus efectos se pueden prolongar si se administran simultáneamente glucocorticoides. Los *bifosfonatos* (agentes que inhiben la resorción ósea) pueden ser útiles en el tratamiento. En los cuadros de hipercalcemia grave y persistente pueden plantearse la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Tratamiento quirúrgico. En casi todos los casos de hiperparatiroidismo primario es necesario con paratiroidectomía de una sola glándula en el adenoma aislado, y paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante en la enfermedad glandular múltiple o hiperplasia. La extirpación de las glándulas paratiroides tiene escasas complicaciones a largo plazo en manos experimentadas, siendo muy poco frecuente la parálisis per-

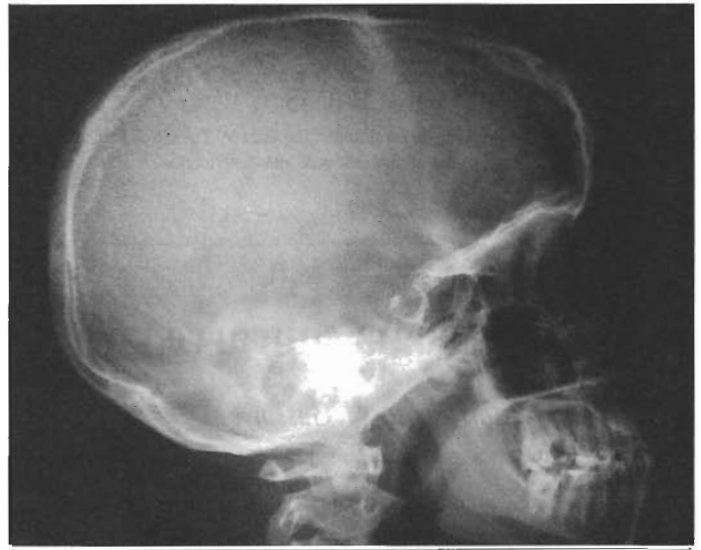


Figura 14.12.1. Radiografía de cráneo. Aspecto de la bóveda del cráneo en “sal y pimienta” en un adolescente afecto de hiperparatiroidismo primario.

manente de las cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente. Un mínimo porcentaje de los pacientes intervenidos (entre el 4 y el 6%) presentan hipocalcemia de forma transitoria en el postoperatorio inmediato, siendo preciso administrar gluconato cálcico EV (500-1.000 mg/día) y efectuar controles seriados de calcemia. En algunos de estos pacientes la hipocalcemia es permanente y es preciso el tratamiento a largo plazo con calcitriol y calcio oral.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Aparece cuando la resistencia parcial a los efectos metabólicos de la hormona determina una producción excesiva de PTH. La hiperplasia de las paratiroides se produce porque la resistencia a unos niveles normales de la hormona causa hipocalcemia y ésta es un estímulo para que las glándulas paratiroides aumenten de tamaño. El hiperparatiroidismo se encuentra en todas aquellas situaciones que se acompañan de *hipocalcemia crónica*, como la insuficiencia renal crónica, el raquitismo carencial no tratado, los síndromes de malabsorción intestinal, las enfermedades hepatobiliares, los raquitismos vitaminorresistentes, la acidosis tubular o el síndrome de Fanconi, entre otras. Cuando se corrige la situación que desencadena el proceso, la función paratiroidea se normaliza. El término *hiperparatiroidismo secundario refractario* describe a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario sin hipercalcemia que presentan una secreción de PTH que no se suprime del todo cuando se corrigen los trastornos metabólicos que originaron la hipersecreción de PTH (p. ej., en pacientes urémicos tras un trasplante renal), y se debe a la gran hiperplasia paratiroidea que se había producido.

En la *insuficiencia renal* (véase cap. 20.8) la reducción del parénquima renal determina la disminución de la eliminación tubular de fósforo y el incremento, por tanto, de sus concentraciones plasmáticas. Este estado conduce a la disminución efectiva de las concentraciones plasmáticas de calcio iónico y el incremento de la PTH en un intento de incrementar la fosfatúria y de normalizar la calcemia promoviendo la reabsorción de calcio en el tejido óseo y su absorción intestinal mediante la actividad de la vitamina D (calcitriol), cuya síntesis es estimulada por la PTH. El incremento de las concentraciones de PTH es muy precoz en la insuficiencia renal crónica. Las consecuencias del exceso de la PTH sobre el hueso en la insuficiencia renal crónica son histológica y radiológicamente similares a las que produce el hiperparatiroidismo primario, aunque las lesiones quísticas son menos frecuentes, pero las lesiones escleróticas y las calcificaciones extraesqueléticas son más habituales. El *tratamiento* consiste en normalizar el calcio, el fosfato y el calcitriol sérico mediante sales calcio, quelantes del fósforo y empleo de calcitriol. En los casos muy graves puede ser precisa la paratiroidectomía. El trasplante renal corrige el metabolismo fosfocálcico de la uremia, con lo que

las paratiroides hiperplasiadas tienden tendencia a volver a la situación normal de manera progresiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bueno Lozano G. Patología de las paratiroides. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).

- Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res* 2002; Suppl 2: N44-50.
- Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
- Rodríguez Soriano J. Neonatal hypercalcemia. *J Nephrol* 2003; 16: 606-8.

14.13 Patología suprarrenal

A. Carrascosa, M. Gussinyé

La glándula suprarrenal o adrenal está constituida por dos regiones anatómica y funcionalmente bien caracterizadas: la corteza y la médula. Durante la infancia y adolescencia, su patología está presidida por el síndrome de la hiperplasia suprarrenal congénita. Sin embargo, otras entidades clínicas han de ser consideradas, como la insuficiencia, la hiperfunción de la corteza suprarrenal y la patología de la médula suprarrenal, aunque mucho menos frecuentes.

Con el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita se denomina un conjunto de enfermedades hereditarias que presentan un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal. La síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos puede verse afectada de forma global o parcial, dando lugar a un heterogéneo grupo de cuadros clínicos, que pueden manifestarse ya sea en el período neonatal, durante la infancia e incluso más tardíamente, durante la adolescencia y edad adulta. El bloqueo enzimático siempre afecta a la síntesis de cortisol en mayor o menor grado, condicionando una hipersecreción de ACTH que, al actuar ya tempranamente durante el desarrollo embrionario y fetal, implica una hipertrofia de la glándula suprarrenal, razón por la cual se denomina a este conjunto de enfermedades con el nombre de hiperplasia suprarrenal, aun cuando funcionalmente siempre existe una deficiencia de la función suprarrenal.

CORTEZA SUPRARRENAL

Embriología y anatomía

Entre la quinta y sexta semanas del desarrollo embrionario se forma la corteza suprarrenal a partir de la proliferación de grupos celulares proce-

descentes del peritoneo dorsal, cerca del extremo craneal del mesonefros. Sobre la séptima semana se produce la migración de las células cromafines procedentes de los ganglios simpáticos paravertebrales y preaórticos, formando la médula suprarrenal. Durante el desarrollo fetal se distinguen dos zonas de la corteza suprarrenal: una zona subcapsular, relativamente pequeña y que dará lugar al córtex definitivo, y otra zona perimedular, denominada zona fetal y que, tras el parto, degenera, con la consiguiente disminución del volumen de la suprarrenal. En la corteza suprarrenal postnatal se diferencian tres zonas: glomerular, fasciculada y reticular.

Fisiología

La corteza suprarrenal sintetiza a partir del colesterol y mediante una serie de conversiones enzimáticas tres clases de hormonas: glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos (Fig. 14.13.1). El ACTH, regulado a su vez por su factor hipotalámico liberador, el CRF (*corticotropin-releasing factor*), controla la esteroidogénesis suprarrenal. Los niveles plasmáticos de cortisol regulan la secreción de CRF, cerrándose de esta forma el sistema hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Cualquier situación que implique una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol conllevará un incremento en la secreción de CRF y de ACTH. Las enzimas de las etapas finales de la biosíntesis de cortisol y aldosterona (21 alfa-hidroxilasa, 11 beta-hidroxilasa y 18-hidroxilasa) son expresadas únicamente en la suprarrenal. Por contra, las enzimas de las primeras etapas de la síntesis, que son comunes con las de los andrógenos, son expresadas en la suprarrenal y en las gónadas. Destacan dos factores de transcripción en el desarrollo de las suprarrenales: DAX-1 (*dosage-sensitive sex reversae, adrenal hipoplasia X cromosoma*) y SF-1 o factor esteroidogénico. El primero tiene el locus en Xp21.

A partir del *colesterol* mediante una desmolasa se sintetiza *pregnenolona*; ésta, a través de la enzima 3 beta-esteroidehidrogenasa, es transformada en *progesterona* la cual, a través de la enzima 21-hidroxilasa pasa a *deoxicorticosterona* que, mediante la enzima 11 beta-hidroxilasa se convierte en *corticosterona* la cual, a través de la 18-hidroxilasa, pasa a *18-hidroxycorticosterona* y, finalmente ésta, gracias a la enzima 18-hidroxi-dehidrogenasa, es transformada en *aldosterona*, cerrándose de esta forma la vía metabólica de síntesis de mineralocorticoides (Fig. 14.13.1).

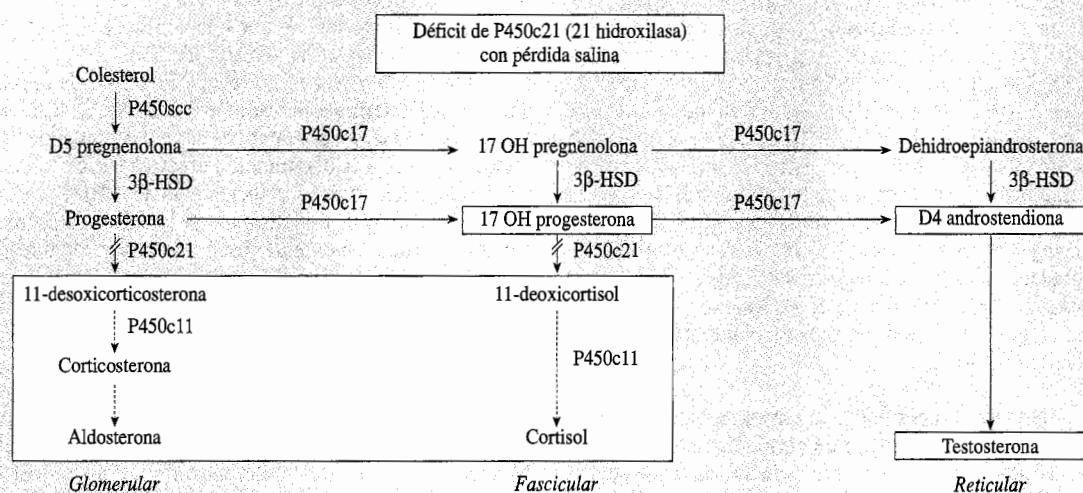


Figura 14.13.1. Alteraciones en la esteroidogénesis suprarrenal en el déficit de 21-hidroxilasa: deficiencia en la síntesis de cortisol y aldosterona, junto a hipersecreción de testosterona.

Cuadro 14.13.1. Enzimas de la biosíntesis del cortisol y de la aldosterona

Enzima	Reacción enzimática	Gen	Cromosoma
P450 _{scc}	20-22 desmolasa	CYP11A	15
P450 _{c17}	17 α hidroxilación	CYP17	10
P450 _{c21}	21 hidroxilación	CYP21	6
P450 _{c11} β	11 hidroxilación 18 hidroxilación	CYP11B1	8q22
P450 _{c18}	11 hidroxilación 18 hidroxilación 18 oxidación	CYP11B2	8q22
3 β -HSD	3 β -HSD	3 β -HSD-1	1p13

Los glucocorticoides se sintetizan a partir de la *pregnenolona* la cual, mediante una enzima 17-hidroxilasa, es transformada en *17 hidroxipregnenolona*, siendo ésta a su vez metabolizada a *17 hidroxiprogesterona* mediante la enzima 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa; la *17 hidroxiprogesterona* es metabolizada a *11 deoxicortisol* por la 21-hidroxilasa, y el *11 deoxicortisol* a *cortisol* mediante la 11 beta-hidroxilasa, terminándose de esta forma la vía de síntesis de glucocorticoides.

A partir de la *17 hidroxipregnenolona* y mediante la enzima 17,20-liasa, ésta se transforma en *dehidroepiandrosterona* la cual, por acción de la 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa, es metabolizada a *delta 4 androstendiona* y ésta a su vez, por la 17 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa, es transformada a *testosterona*, completándose la vía metabólica de síntesis de andrógenos.

Una serie de enzimas son comunes y otras específicas en la síntesis de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. Cualquier situación que implique un bloqueo en la acción enzimática dará lugar a una disminución en la síntesis de las hormonas situadas por debajo y un incremento en los productos previos, pudiendo afectarse globalmente las tres estirpes hormonales, dos de ellas con hiperproducción de la tercera, y específicamente la síntesis de sólo una de ellas. En la combinación de estas posibilidades está la heterogeneidad de la expresión fenotípica de los diferentes cuadros clínicos. Heterogeneidad que se acrecienta por el hecho diferencial de afectar a un feto masculino o femenino.

Todas las enzimas son citocromos (P450c), excepto la 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa. La localización es citosólica para los citocromos responsables de la 17- y de la 21-alfa hidroxilasas y para la 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa. El resto de citocromos son de localización mitocondrial (Cuadro 14.13.1).

PATOLOGÍA CORTICOSUPRARRENAL

Se revisan sucesivamente la hiperplasia suprarrenal congénita, la insuficiencia suprarrenal, los hipoaldosteronismos, los hipercortisolismos y los tumores de la corteza suprarrenal.

Hiperplasia suprarrenal congénita. Formas clínicas

Varios son los déficit enzimáticos descritos en la esteroidogénesis suprarrenal, presentando cada uno de ellos diversas formas clínicas. El déficit de 21-hidroxilasa es el más frecuente, seguido por el de 11 beta-hidroxilasa y el de 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa. Se estima que aproximadamente un 92% de todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita corresponden al déficit de 21-hidroxilasa, un 5% al de 11 beta-hidroxilasa, un 2% al de 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa y el resto a los otros déficit enzimáticos.

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Es la forma clínica más frecuente. Se hereda con carácter AR y existen dos formas clínicas de presentación: la forma clásica y la forma no clásica o de presentación tardía. En esta última existe un grupo de pacientes que presentan el déficit enzimático, pero sin manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo (forma críptica).

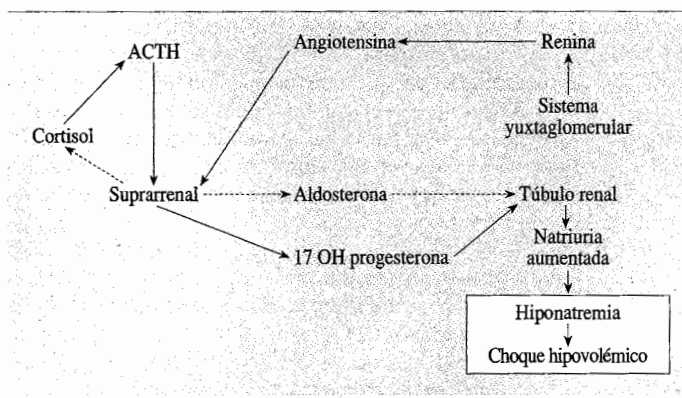


Figura 14.13.2. Fisiopatología del síndrome de pérdida salina en el déficit de 21 hidroxilasa. La carencia de aldosterona y el efecto inhibitorio de la 17 hidroxiprogesterona sobre el túbulo renal son responsables de una natriuria elevada.

Déficit de 21-hidroxilasa. Forma clásica

También constituye la forma clínica más frecuente. La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, comporta un déficit en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, junto a un exceso en la síntesis de andrógenos. Existen dos formas clínicas, una con pérdida salina y otra sin pérdida salina. En la primera, la deficiencia genética se manifiesta en las zonas fascicular y glomerular de la suprarrenal, afectándose la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides. En la segunda, se afecta fundamentalmente la zona fascicular, inhibiéndose la síntesis de glucocorticoides. En ambas existe una acumulación de los metabolitos previos a la deficiencia enzimática, traduciéndose por unos niveles plasmáticos elevados de progesterona, 17 hidroxiprogesterona, androstendiona y testosterona. El hiperandrogenismo fetal y postnatal, junto a la pérdida salina, serán las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. El hiperandrogenismo fetal y el postnatal tendrán una traducción clínica diferente según el sexo genético del paciente: varón o mujer. La pérdida salina se manifestará clínicamente en el período neonatal, tanto en varones como en mujeres, mediante un cuadro de deshidratación hiponatrémica y choque hipovolémico de consecuencias fatales para la vida del RN, si no se instaura una terapéutica precoz.

La forma perdedora de sal representa entre un 75 y un 85% del total de los casos. En el resto únicamente existen manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo. En los fetos varones, la *pérdida salina* será la única manifestación clínica en el período neonatal. En el RN mujer el hiperandrogenismo, presente ya desde las primeras semanas de desarrollo intrauterino, condicionará un grado mayor o menor de masculinización de las estructuras del seno urogenital, manifestándose clínicamente mediante un cuadro de *pseudohermafroditismo femenino*. Las estructuras müllerianas, al no ser órganos diana para la acción androgénica, se desarrollan normalmente, siendo en consecuencia normales el desarrollo del útero, trompas y dos tercios internos de vagina. El grado de malformación de genitales externos puede variar desde una simple hipertrofia del clítoris (tipo I de Prader) hasta una completa masculinización de genitales externos con desarrollo peneano total, meato urinario en la punta y fusión completa de labios mayores con apariencia de bolsas escrotales normales (tipo V de Prader). La ausencia de palpación de testículos en un RN obliga a investigar el sexo cromosómico y comprobar la posible aparición de pérdida salina (véase más adelante) ante la sospecha diagnóstica de que pueda tratarse de un RN mujer masculinizado por hiperandrogenismo fetal, siendo el déficit de 21 hidroxilasa, la causa más frecuente.

La deficiencia en la síntesis de mineralocorticoides es responsable de un cuadro clínico de deshidratación hiponatrémica, con choque hipovolémico, acidosis metabólica e hiperpotasemia junto a niveles elevados de renina plasmática (Fig. 14.13.2). Este cuadro clínico se presenta durante las primeras semanas de la vida y, en el caso de RN varones, es la única manifestación clínica, como se ha dicho. El síndrome de pérdida salina suele comenzar entre los siete y los dieciocho días de vida, siendo mucho más intenso cuanto más tardío es el diagnóstico. En los casos de diag-

nóstico tardío de los Autores, los valores de natremia fueron inferiores a 120 mEq/L, la kaliemia superior a 8 mEq/L, y existían una importante acidosis metabólica y choque hipovolémico (deshidratación superior al 10%). El control clínico y el analítico es obligado en todos los RN de riesgo, a fin de diagnosticar precozmente la enfermedad. La población de RN de riesgo está formada por todos los RN con algún grado de ambigüedad de genitales externos y por los hermanos e hijos de pacientes afectados.

El *síndrome de pérdida salina* es el resultado de dos mecanismos diferentes. En primer lugar, existe una deficiente secreción de mineralocorticoides, particularmente aldosterona. En segundo, los niveles elevados de los precursores hormonales previos al déficit enzimático, particularmente los altos niveles circulantes de 17 hidroxiprogesterona actúan en el túbulo renal inmaduro del recién nacido como antagonistas de los mineralocorticoides, inhibiendo la acción de aquellos que hayan podido sintetizarse. El déficit en la síntesis de mineralocorticoides tiende a hacerse menos intenso con la edad. El mecanismo inhibitorio de la acción mineralocorticoide en el túbulo renal secundario a la 17 hidroxiprogesterona, tiende también a mejorar al madurar la función renal del recién nacido con la edad. Por esta razón, con el paso del tiempo las necesidades de mineralocorticoides y suplemento salino disminuyen.

Los autores han diagnosticado 44 RN mujeres y 12 RN varones con hiperplasia suprarrenal secundaria a déficit de 21 hidroxilasa. De ellos, el 85% presentaron un síndrome de pérdida salina en el período neonatal. En los 44 RN mujeres existían diversos grados de pseudohermafroditismo. Seis presentaban hipertrofia de clítoris con fusión de los grandes labios (tipo II de Prader). Veintiuno presentaban hipertrofia de clítoris, fusión de los labios mayores y seno urogenital único (tipo III de Prader). Once presentaban micropene con hipospadias perineal y fusión completa de labios mayores con apariencia escrotal (tipo IV de Prader). Los seis restantes presentaban desarrollo peneano con meato urinario en la punta y fusión completa de labios mayores con apariencia escrotal (tipo V de Prader) (Fig. 14.13.3). En los RN varones el diagnóstico se hizo en cinco casos por síndrome clínico de pérdida salina y, en los siete restantes, por pertenecer a una población de riesgo (hermanos de pacientes afectados). El número desigual de RN varones y mujeres es un índice de la dificultad de diagnóstico de esta enfermedad en los varones pertenecientes a familias sin riesgo conocido y advierte sobre la existencia de un alto índice de casos que posiblemente han pasado desapercibidos en el período neonatal y a quienes el síndrome de pérdida salina les ha conducido a un desenlace fatal.

Transcurridos los primeros meses de vida, el *hiperandrogenismo* es el único responsable del cuadro clínico, ya que el síndrome de pérdida salina sólo se presenta clínicamente en el período neonatal. Tanto niños como niñas presentan un cuadro de *pseudopubertad precoz* con hipertrofia de clítoris o pilosidad labial en las niñas, y aparición de pilosidad pubiana, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea en ambos sexos. Es útil destacar que en las niñas no aparece desarrollo mamario y en los niños existe una macrogenitosomía, pero con tamaño testicular prepuberal de 2 mL e incluso inferior. Si no se realiza el diagnóstico, el cuadro clínico continúa, pudiendo desencadenarse una auténtica pubertad precoz de origen central con cierre prematuro de las epífisis y talla adulta disminuida en ambos sexos. En las niñas, además, existirán datos clínicos de hiperandrogenismo: acné, hipertrichosis, hiperandrogenismo funcional ovárico, trastornos en los ciclos menstruales y cambios en la orientación sexual (véase cap. 13.11).

Déficit de 21-hidroxilasa. Forma no clásica

Las formas atenuadas de hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia en la enzima 21 hidroxilasa fueron descritas por primera vez (Balieu y cols.) en mujeres adultas con cierto grado de hirsutismo, acné e infertilidad. En estas mujeres se demostró la existencia de un hiperandrogenismo que cedía clínica y analíticamente tras la administración de glucocorticoides. El estudio posterior de familias afectas permitió identificar a otros miembros afectados con formas atenuadas o de presentación más tardía. Genéticamente se transmite con un rasgo autosómico recesivo y su frecuencia es elevada en la población blanca.

Clínicamente se manifiesta por un *cuadro variable de hiperandrogenismo*, que puede hacerse evidente durante la infancia, adoles-

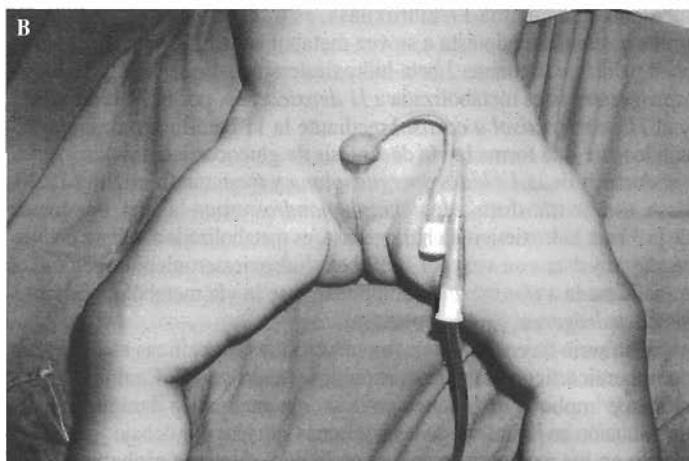


Figura 14.13.3. Malformaciones de genitales externos en niñas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: A) Hipertrofia de clítoris con discreta fusión labial (tipo II de Prader). B) Hipertrofia franca de clítoris con fusión de labios mayores y seno urogenital único (tipo IV de Prader). C) Pene con meato urinario en la punta y fusión completa de labios mayores en forma de bolsa escrotal (tipo V de Prader).

Cuadro 14.13.2. Valoraciones hormonales en las diferentes formas de hiperplasia suprarrenal congénita

	P450c21			P450c11	3 β -HSD	P450c17
	SV	PS	Tardía			
17 OH progesterona	+++	+++	+++*	+	N	N
11-deoxicortisol	N	N	N	+++*	N	N
17 OH pregnolona	N	N	N	N	+++*	N
D4 androstendiona	++	++	N/+	++	N	N
Dehidroepiandrosterona	N/+	N/+	N/+	N/+	+++*	N
Renina	N/+	+++	N	N/-	N/+	N
11 cetosteroides urinarios	+++	+++	+	+++	++	N

*Tras estimulación con ACTH. SV: simple virilizante; PS: perdedora de sal.

cencia e incluso la edad adulta. Nunca existe síndrome de pérdida salina ni virilización morfológica prenatal. En los niños puede presentarse como un cuadro de pseudopubertad precoz de evolución lenta. En las niñas, como una pubarquía prematura. En las adolescentes, los trastornos del ciclo menstrual, hirsutismo y acné, suelen ser evidentes. En las mujeres adultas: oligomenorrea, baches amenorreicos, acné, hirsutismo e infertilidad. En los adolescentes varones y hombres adultos las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo suprarrenal son completamente enmascaradas por las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo fisiológico de origen testicular, diagnosticándose por alteraciones analíticas o estudios genéticos. En la mayoría de los casos no existe traducción clínica del hiperandrogenismo, que se manifiesta únicamente a través de las determinaciones plasmáticas hormonales: es la llamada forma críptica.

Diagnóstico del déficit de 21-hidroxilasa

Se realizará por la sospecha clínica y se confirmará mediante la determinación de los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona, sea en condiciones basales o tras estímulo con ACTH.

Período neonatal. En la forma clásica el diagnóstico se sospecha por la presencia de genitales ambiguos en un RN genéticamente mujer, por la presencia de un síndrome de pérdida salina o por pertenecer a un grupo de riesgo, es decir, ser hermano o hijo de un o una paciente afecta. El diagnóstico se confirma mediante la determinación en condiciones basales de los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona superiores a 2.000 ng/mL (Cuadro 14.13.2). Durante el período neonatal no es necesario realizar el test de estimulación con ACTH, ya que los valores de 17 hidroxiprogesterona son francamente elevados. Además, una hiperestimulación con ACTH podría comportar un incremento mayor de los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona y favorecer el desencadenamiento de un síndrome de pérdida salina.

Transcurridos los primeros meses. El diagnóstico en la forma clásica se sospecha ante un cuadro clínico de hiperandrogenismo y se confirma valorando los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona tras estimulación con 0,25 mg de ACTH. A los 60 minutos de la administración de ACTH los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona son superiores a 2.000 ng/dL.

La tipificación de los haplotipos de sistema HLA y el estudio de las delecciones, mutaciones y conversiones génicas del gen codificador de la enzima 21 hidroxilasa, es actualmente posible y de utilidad, particularmente en el diagnóstico prenatal.

Diagnóstico prenatal de la forma clásica. Se justifica plenamente por la posibilidad de realizar con éxito un tratamiento prenatal con glucocorticoides en los fetos femeninos afectados, con objeto de prevenir totalmente o minimizar las anomalías secundarias al hiperandrogenismo fetal. Se realiza en las poblaciones de riesgo: cuando la madre tiene otros hijos afectados o ella misma está afectada por la enfermedad. La instauración de una terapéutica hormonal con dexametasona (20 μ g/kg peso/día) se realizará tempranamente (si es posible antes de la 6ª semana). Sobre la 10ª semana fetal se realizará toma de muestra de vellosidades coriales, para determinar el sexo fetal y realizar estudio génico. Si el feto es varón la

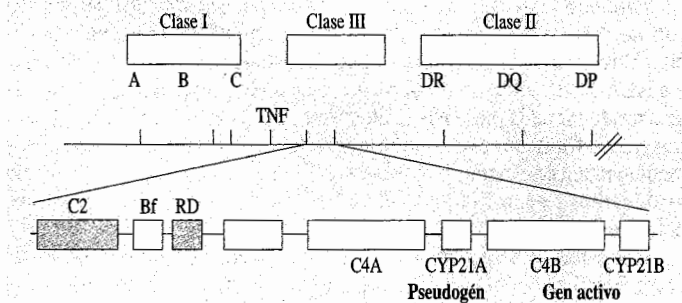


Figura 14.13.4. Localización del gen activo para la 21 hidroxilación (CYP21B) y del pseudogén (CYP21A) en el locus de los antígenos de clase III del sistema mayor de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6. Obsérvese la estrecha relación con los genes del complemento C4A y C4B. C2: factor de complemento 2. BF: factor de properdina. TNF: factor de necrosis tumoral.

terapéutica se suprimirá, independientemente de si está afectado o no. Cuando el sexo es femenino, el tratamiento se continuará únicamente si éste está afectado. Para ello será necesario disponer de la tipificación génica de ambos padres y otros miembros de la familia. Cuando no es posible, por motivos técnicos, realizar una biopsia de vellosidades coriales, entre la 12ª y 15ª semanas fetales se realizará amniocentesis, cultivándose las células fetales, con objeto de determinar el sexo fetal y realizar estudio génico. Una vez obtenidos los resultados se procederá tal como se comentó anteriormente.

En el curso de los últimos años se ha comenzado a realizar *cribado neonatal* mediante la determinación de 17 hidroxiprogesterona plasmática en recién nacidos en filtro de papel, al mismo tiempo que se realiza el estudio neonatal del hipotiroidismo. Sin embargo, esta práctica aún no se ha generalizado (véase cap. 3.11).

Diagnóstico de la forma no clásica. Se realiza siempre ante la sospecha clínica de hiperandrogenismo suprarrenal y se confirma mediante la determinación de los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona, basales y tras estimulación con 0,25 mg de ACTH. A los 60 minutos estos niveles son superiores a 2.000 ng/dL pudiendo llegar hasta 15.000 ng/dL, pero nunca son tan elevados como en la forma clásica. Los niveles plasmáticos basales de androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona y testosterona suelen ser normales o discretamente elevados y no son útiles para el diagnóstico (Cuadro 14.13.2).

Un problema particular lo presentan aquellos pacientes con manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo y niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona comprendidos entre 1.000 ng/dL y 2.000 ng/dL, a los 60 minutos de la estimulación con ACTH. El estudio de las anomalías génicas podrá, en un futuro, ayudar a clasificar a estos pacientes.

Epidemiología del déficit de 21-hidroxilasa

La incidencia de la forma clásica es aproximadamente de 1:14.000 RN vivos, de los cuales el 75% de los casos presentan pérdida salina. La frecuencia de la forma *no clásica* es considerablemente mucho más elevada, estimándose que es de 1:100 personas en la población caucásica blanca, e incluso superior en ciertos grupos étnicos, como los judíos ashkenazi, donde se estima que es de 1:30.

Genética del déficit de 21-hidroxilasa

Se transmite con un tipo de herencia AR, tanto para la forma clásica, como para la forma no clásica. El gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa, una monooxigenasa del grupo citocromo P450, se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma seis, en la región 6p23, dentro del locus de los antígenos de clase III del sistema HLA. Este gen se conoce con la denominación CYP21B. Próximo a él se encuentra un gen no funcional o pseudogén, denominado CYP21A, con el que comparte un 98% de homología para la zona codificante de los exones y un 96% para la zona codificante de los intrones. Ambos genes se encuentran separados por una distancia de unas 30 kilobases y son adyacentes a los que codifican para el cuarto componente del complemento, C4B y C4A (Fig. 14.13.4).

Diferentes combinaciones de haplotipos del sistema HLA se asocian con las formas clásica y no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. Los haplotipos HLA-Bw47;DR7 se asocian con la forma clásica y los HLA-B14; DR1 con la forma no clásica. Se acepta que la forma clásica resultaría de la presencia de dos alelos intensamente afectados, mientras que la forma no clásica podría resultar de la presencia de dos alelos medianamente afectados o de la asociación de un alelo muy afectado con otro medianamente afectado. El interés de determinar los haplotipos del sistema HLA ha sido desplazado por el análisis genético.

Los estudios de genética molecular con técnicas *Southern Blot* y de amplificación de ADN por la reacción en cadena de polimerasa han demostrado que existen una serie de anomalías que pueden afectar al gen CYP21B, condicionando la expresividad clínica de la enfermedad. Estas anomalías genéticas son, a su vez, debidas en gran parte a la existencia del gen no funcionante CYP21A. Ambos genes están muy próximos y son prácticamente homólogos. Este hecho da lugar a que durante el proceso de meiosis pueda producirse un apareamiento no homólogo de la región del cromosoma que incluye ambos genes y el gen del C4B, con intercambio o transferencia de material genético del pseudogén CYP21A al gen CYP21B, dando lugar a anomalías estructurales en el segundo. Dos posibilidades existen: la conversión génica y la recombinación asimétrica.

En la *conversión génica* se produce un reemplazamiento, por transferencia, de una cierta cantidad de ADN (de uno a varios cientos de pares de bases) por otra que le es homóloga. De esta forma se pueden introducir en el gen CYP21B, ya sean las mutaciones puntuales no funcionantes del gen CYP21A, o porciones mayores de material genético de este gen, dando lugar a las llamadas grandes conversiones génicas. En ambas situaciones el resultado final es la presencia de un gen CYP21B anómalo.

En la *recombinación asimétrica* se produce un entrecruzamiento de cromátides de dos regiones no alélicas, pero muy homólogas de ambos genes, teniendo como resultado: a) deleciones a nivel del pseudogén; b) duplicaciones del pseudogén; y c) deleciones del gen funcionante CYP21B. Las dos primeras anomalías no tienen traducción clínica. Las deleciones del pseudogén CYP21A se encuentran en un 10% de la población normal. La duplicación del pseudogén se asocia frecuentemente a la mutación Val 281 Leu y en este caso sí aparecen manifestaciones clínicas. Las deleciones del gen CYP21B comprenden un complejo híbrido de 30 kilobases integrado por el gen C4A, la mitad de la parte final del gen CYP21A y la primera mitad del gen CYP21B. La estructura génica resultante, conocida también como híbrido pseudogén-gen, no es funcionante y su configuración depende del punto de ruptura, siendo las formas más frecuentes aquellas en las que el punto de ruptura se produce entre los exones 3 y 8. Finalmente, hay mutaciones puntuales que afectan exclusivamente al gen CYP21B.

En resumen, las anomalías del gen CYP21B pueden ser debidas: a) mutaciones puntuales, ya sean provenientes del gen CYP21A o a mutaciones propias del gen CYP21B, a grandes conversiones génicas como consecuencia de la inclusión de material genético del gen CYP21A y a deleciones génicas formando un complejo híbrido de 30 kilobases pseudogén-gen. En la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, aproximadamente un 60%-70% de los casos son secundarios a mutaciones, un 10% son debidos a grandes conversiones génicas y un 25% por deleciones.

Relación entre genotipo y fenotipo

La actividad enzimática está comprendida entre un 25-50% en las formas no clásicas, un 1-2% en las formas clásicas sin pérdida salina y 0% para las formas clásicas con pérdida salina. En éstas hay deleciones, conversiones génicas, diversas mutaciones (triple mutación en codones 236-239 de isoleucina, valina y metionina a asparagina, ácido glutámico y lisina en el exón 6; glutamina en el codón 318; arginina 356 triptófano; 8 bp en el exón 3; e inserción de una T en el codón 307) y aparición de un sitio de procesamiento incorrecto del ARN mensajero a nivel del intrón 2. Estas anomalías tienen como característica común producir graves alteraciones funcionales del gen CYP21B, que condicionan una actividad 21-hidroxilasa nula. En las formas clásicas no perdedoras de sal, las anomalías genéticas permiten conservar cierta actividad enzimática (la mutación isoleucina 172 asparagina). También se ha observado

Cuadro 14.13.3. Hiperplasia suprarrenal congénita. Anomalías genéticas del déficit de P450c21

Forma clínica	Anomalías gen CYP21B	Localización	Actividad enzimática
Perdedora de sal	Deleciones		0%
	Conversiones génicas		0%
	Mutaciones:		0%
	Iso-Val-Met/Asp-Glu-Lis	Exón 6	
	Gln318/X	Exón 8	
	307insT	Exón 7	
Simple virilizante	Arg356Trp	Exón 8	
	Anomalías intrón 2		0-1%
No clásica	Mutación Iso172Asp	Exón 4	1-2%
	Anomalías intrón 2		0-1%
No clásica	Mutaciones:		50%
	Pro30Leu	Exón 1	
	Val281Leu	Exón 7	
	Pro453Ser	Exón 10	
	Arg339His	Exón 8	

en estas formas la mutación de procesamiento del ARNm del intrón 2, interpretándose como si fuese debido a un procesamiento alternativo, en este caso correcto, del ARNm. Finalmente, en las formas no clásicas las anomalías genéticas son menores y permiten conservar un porcentaje importante de actividad enzimática. Estas anomalías están representadas por mutaciones puntuales, como las de valina 281 leucina, prolina 453 serina, prolina 30 leucina y arginina 339 histidina (Cuadro 14.13.3).

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Se tratarán por separado el tratamiento de la forma *clásica* y de la forma *no clásica* diferenciando, dentro de la forma clásica, el tratamiento *prenatal*, durante el *período neonatal* y en *edades posteriores*.

Tratamiento prenatal de la forma clásica

Tendrá por objeto frenar la hipersecreción de ACTH responsable del hiperandrogenismo fetal en un feto femenino con objeto de evitar o minimizar la masculinización. El desarrollo de genitales externos en los fetos masculinos se inicia tempranamente, sobre la octava semana de vida fetal. Este hecho indica que los tejidos embrionarios son sensibles a testosterona ya en edades tan tempranas, cuando existe un hiperandrogenismo suprarrenal. Estos hechos obligan a instaurar una terapia precoz, como es sabido. La *dexametasona administrada a la madre* alcanza la circulación fetal e inhibe la hipersecreción de ACTH en los fetos. Su utilidad terapéutica está ampliamente demostrada. Se administra a dosis de 20 µg/kg peso/día en embarazos de riesgo y se mantiene durante toda la gestación si el feto es de sexo femenino y está afectado. No incrementa el riesgo de hipertensión ni diabetes gestacional en la madre y carece de efectos secundarios conocidos sobre el feto.

Tratamiento de la forma clásica en el período neonatal

Tendrá por objeto: a) frenar la hipersecreción de ACTH y del hiperandrogenismo mediante la administración de hidrocortisona; y b) evitar y tratar si se presenta la pérdida salina. La administración de *hidrocortisona* a dosis promedio de 20 mg/m² de superficie corporal y día, dividida en dos o tres dosis, suele ser suficiente para frenar la hipersecreción de ACTH. En las formas perdedoras de sal la *administración concomitante de ClNa* a razón de 4 a 8 mEq/kg peso/día y un mineralocorticoide de síntesis, la 9-alfa fludrocortisona, a dosis 0,05-0,1 mg/día en dos tomas, suele ser necesaria.

Si se presenta el *cuadro de pérdida salina* se procederá a la reposición EV de ClNa, en solución de suero glucosado al 10% suplementada con ClNa (150 mEq/L). Los objetivos son: a) expandir el volumen extracelular; y b) reponer las pérdidas y necesidades de mantenimiento en 24 horas. La expansión del volumen extracelular se realizará perfundiendo suero fisiológico a razón de 20 mL/kg peso durante la primera hora. Sin embargo, si la acidosis es importante, se sustituirá por una solución

bicarbonatada 1/6 molar a razón de 20 mL/kg de peso durante la primera hora. A continuación se administrarán en forma de solución glucosada al 10% con suplementos de ClNa a razón de 150 mEq/L las pérdidas y el mantenimiento, durante 24 horas. Si persiste la acidosis se podrá administrar bicarbonato 1 MEV lentamente. De forma concomitante se inyectará *hidrocortisona* vía EV. Con la administración de soluciones glucosadas, *hidrocortisona* y corrección de la acidosis la hiperpotasemia suele corregirse. La 9- α *fludrocortisona* pasará a VO tan pronto como sea posible a dosis de 0,1 mg/día repartido en dos tomas.

A las 24-36 horas se ha corregido el cuadro clínico de descompensación y puede iniciarse la realimentación oral, así como la administración de suplementos de ClNa, *hidrocortisona* y 9- α *fludrocortisona* por vía oral, a las dosis de mantenimiento.

Tratamiento postneonatal de la forma clásica

Tendrá por objeto: a) frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo; b) evitar la aparición de crisis de pérdida salina; c) permitir un crecimiento y un desarrollo de la función gonadal normal; d) corregir quirúrgicamente las malformaciones de genitales externos; y e) realizar soporte psicológico y orientación sexual.

La hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo concomitante se frenan con la administración diaria de *hidrocortisona* VO a dosis adaptadas a cada paciente que varían entre 18 y 22 mg/m² de superficie corporal/día. En las formas perdedoras de sal 9- α *fludrocortisona* a dosis 0,05-0,1 mg/día repartidos en dos tomas suelen ser suficientes. Los suplementos de ClNa se mantendrán durante el primer año de vida; a partir de este momento y al madurar la función tubular renal no suelen ser necesarios.

Aspecto importante es la búsqueda de parámetros hormonales indicativos de frenación del hiperandrogenismo suprarrenal con la administración de la menor dosis de *hidrocortisona* que permita un crecimiento y maduración ósea normales durante la infancia y un desarrollo puberal y función gonadal normales durante la adolescencia y vida adulta. La cuantificación de 17 cetosteroides urinarios y la de los niveles plasmáticos de sulfato de dehidroepiandrosterona, androstendiona y testosterona, junto a la de la actividad renina en las formas perdedoras de sal, son los parámetros evaluados, aunque los primeros ya no son necesarios. Durante el desarrollo prepupal se recomienda que los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona-sulfato sean inferiores a 5 μ g/dL y los de testosterona, inferiores a 15 ng/dL. En la fase puberal los mismos criterios son válidos en las niñas; sin embargo, en los niños los niveles de testosterona no son exclusivamente de origen suprarrenal y se utiliza la cuantificación de delta 4 androstendiona, cuyos valores plasmáticos deben ser inferiores a 50 ng/dL.

Crisis de descompensación. Puede producirse ante cualquier situación clínica que implique un aumento de las necesidades de cortisol, como infecciones, situaciones de estrés e intervenciones quirúrgicas. En las infecciones intercurrentes se recomienda doblar la dosis de *hidrocortisona* y 9- α *fludrocortisona* durante los días que dure el proceso. Si existen vómitos, los glucocorticoides se darán por vía EV, se monitorizará el ionograma y se realizará la corrección de electrolitos en las formas con pérdida salina.

Intervención quirúrgica. En las formas perdedoras de sal se administra 1 mg de 9- α *fludrocortisona* VO 6 horas antes de iniciar el acto quirúrgico, seguida de *hidrocortisona* 1-2 mg/kg peso/ 6 horas vía EV y solución glucosada al 5% con suplemento de ClNa 75 mEq/L. A las 24 horas del acto quirúrgico se prosigue con la pauta habitual.

Todos los pacientes diagnosticados de déficit de 21 hidroxilasa deberán portar una *medalla indicativa*, a fin de facilitar su tratamiento ante situaciones de descompensación. En adolescentes, una vez finalizado el crecimiento, la toma antes de acostarse de una única dosis de dexametasona 0,5-1,0 mg/día, se ha propuesto como pauta de tratamiento.

Corrección quirúrgica de las malformaciones. Dependerá del grado de las mismas, siendo preciso realizarlas en uno o varios tiempos, según el tipo de malformación de genitales externos. La cliterotomía respetando el glande y la vaginoplastia son las técnicas a realizar.

Soporte psicológico. Deberá darse a estos pacientes, en relación a su enfermedad crónica y las posibles malformaciones de genitales externos, así como orientación sexual.

Tratamiento de las formas no clásicas

Hidrocortisona a dosis supresivas de unos 10-15 mg/m²/día o dexametasona 0,5-1,0 mg/día, deberá reservarse para aquellas situaciones en las que existen síntomas importantes de hiperandrogenismo y pueden tener repercusiones sobre el crecimiento y maduración ósea o sobre la función gonadal.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Los pacientes han de realizar la terapia sustitutiva con glucocorticoides y, si son perdedores de sal, también con mineralocorticoides, durante toda su vida, ya que están sujetos a un doble riesgo: a) hiperandrogenismo, si éste no se frena adecuadamente; y b) efectos de una dosis supra-fisiológica de glucocorticoides. El crecimiento y mineralización del esqueleto óseo y las repercusiones sobre el funcionalismo gonadal son, posiblemente, los dos aspectos más importantes que pueden verse afectados por el tratamiento del hiperandrogenismo. Se suele observar una afectación importante del *crecimiento* durante los primeros años de la vida y durante el desarrollo puberal en pacientes tratados con dosis promedio de *hidrocortisona* de 32 mg/m²/día durante el primer año de vida, y de 22 mg/m² SC durante el desarrollo prepupal y el puberal. En estos pacientes la mineralización del esqueleto óseo no parece estar globalmente afectada cuando alcanzan la edad adulta. Sin embargo, es precisa una mayor experiencia y la vigilancia individual de cada paciente.

El *hiperandrogenismo* resultante de un tratamiento deficiente puede ser responsable de un crecimiento y maduración óseos exagerados durante la infancia, con la aparición de un cuadro clínico de pseudopubertad precoz. Durante la adolescencia y edad adulta se pueden producir alteraciones en el funcionalismo gonadal secundarias a la frenación de la secreción normal de gonadotropinas. Una situación particular, que es actualmente objeto de investigación, es la valoración y la forma de prevención de un posible *hiperandrogenismo de origen ovárico* en adolescentes y mujeres adultas (véase cap. 13.16).

Una *complicación poco frecuente* y relacionada con la existencia de tejido suprarrenal ectópico en las gónadas es el desarrollo de *adenomas de tejido suprarrenal en los testículos* de pacientes clínicamente mal controlados. El tratamiento con dexametasona (1 mg/día) es suficiente para la desaparición ecográfica de estos adenomas. Una situación que ha de considerarse, tanto dentro de los aspectos terapéuticos, como en la evolución posterior, es la relativa a la *psicoafectividad y conducta sexual* en aquellas pacientes con malformaciones de genitales externos, particularmente si la corrección quirúrgica se ha realizado tardíamente. Los trastornos psicológicos pueden destacar y necesitar la adecuada terapia.

DÉFICIT DE 11 BETA-HIDROXILASA

Esta enzima es común a la vía de síntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides y no interviene en las vías de síntesis de andrógenos. Regula la transformación de deoxicorticosterona a cortisona y de 11-deoxicortisol a cortisol. Su déficit bloquea la síntesis de aldosterona y de cortisol y provoca una hipersecreción de ACTH (Fig. 14.13.5). La hipersecreción de ACTH condiciona un hiperandrogenismo, presente ya durante las primeras fases de vida intrauterina, pudiendo ser responsable de una masculinización de un feto femenino, al igual que ocurría en el déficit de 21-hidroxilasa, pero nunca existe un síndrome de pérdida salina, ya que la deficiencia de aldosterona es compensada por los niveles elevados de deoxicorticosterona, que en épocas más tardías de la vida pueden ser responsables de un síndrome de hipertensión arterial.

Es una enfermedad hereditaria con *transmisión AR*. El gen codificante para el citocromo p450c11, responsable de la 11 beta-hidroxilación, se encuentra en el cromosoma 8 y, al igual que ocurría en el déficit de

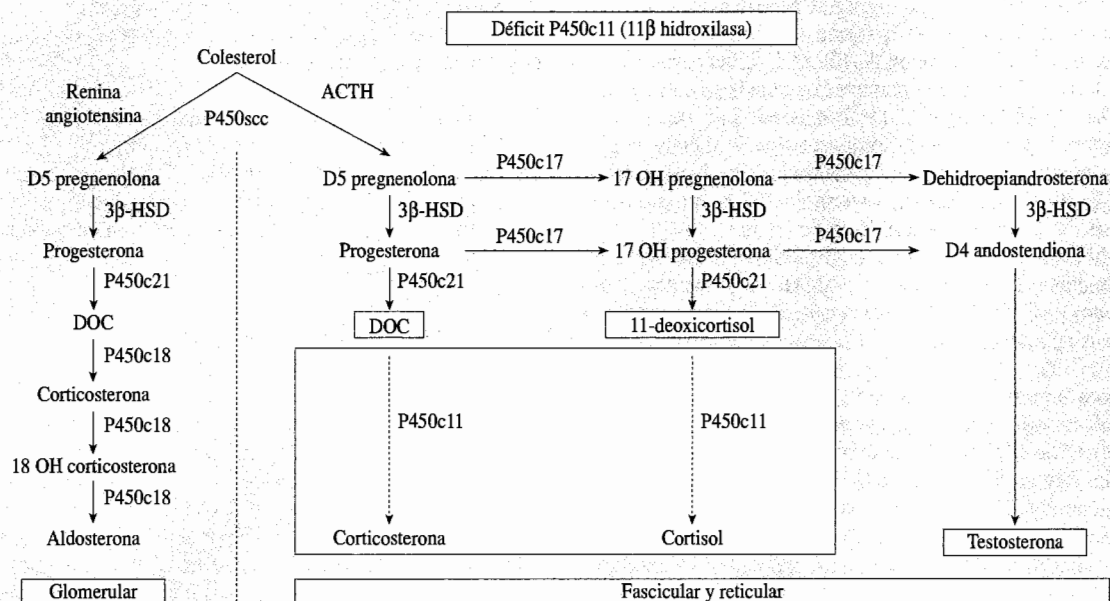


Figura 14.13.5. Esteroidogénesis suprarrenal en el déficit de 11 beta hidroxilasa: deficiencia de cortisol y aldosterona, junto a hiperproducción de 11 deoxicorticosterona y testosterona.

21-hidroxilasa, está duplicado, existiendo dos genes, el CYP11B1 y el CPY11B2. Sin embargo, ambos genes son activos y codifican productos diferentes. El gen CYP11B1 codifica para el citocromo P450c11beta, que posee una fuerte actividad 11-hidroxilasa y una débil actividad 18-hidroxilasa, está regulado por el ACTH y se expresa, fundamentalmente, en la zona fascicular de la suprarrenal. El gen CYP11B2 codifica para el citocromo P450c18, responsable de la 18-hidroxilasa, estando regulado por el sistema renina-angiotensina y expresándose, fundamentalmente, en la zona glomerular de la suprarrenal. Diversas mutaciones han sido descritas en el gen CYP11B1, pero las correlaciones entre anomalías génicas y fenotipo no están bien caracterizadas.

Diagnóstico. Durante el desarrollo fetal se realiza en las poblaciones de riesgo de forma similar a lo comentado en el déficit de 21-hidroxilasa. En el período neonatal, se trata de un RN de sexo femenino con genitales ambiguos, en el que los niveles plasmáticos de 11-deoxicortisol están elevados (superiores a 15 ng/dL) y los de 17 hidroxiprogesterona son normales o discretamente elevados, no alcanzándose nunca los del déficit de 21-hidroxilasa. En los RN afectados de sexo masculino, el diagnóstico durante el período neonatal no suele realizarse a no ser que se trate de un estudio sistemático en una población de riesgo.

Durante la infancia y adolescencia el diagnóstico se basa en la aparición de signos clínicos de *hiperandrogenismo*, ya sea en un niño o en una niña. La *hipertensión* arterial no siempre está presente pero, cuando aparece un cuadro de hipertensión arterial en cualquier edad pediátrica, siempre debe descartarse este déficit enzimático. Tras estimulación con 0,25 mg de ACTH, los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona serán normales o discretamente elevados (nunca del orden de los alcanzados en el déficit de 21 hidroxilasa), y los niveles plasmáticos de 11 deoxicortisol estarán elevados, siendo superiores a 15 ng/mL.

Tratamientos fetal y postnatal. Lo mismo que la evolución clínica, son similares a los de las formas sin pérdida salina del déficit de 21-hidroxilasa.

DÉFICIT DE 3 BETA-HIDROXIESTEROIDEHIDROGENASA

Es el tercer déficit enzimático por orden de frecuencia responsable del cuadro clínico de hiperplasia suprarrenal congénita y afecta a las tres vías de síntesis hormonal de la suprarrenal (Fig. 14.13.6). Sin embargo, esta enzima no se activa exclusivamente en la suprarrenal, sino que tam-

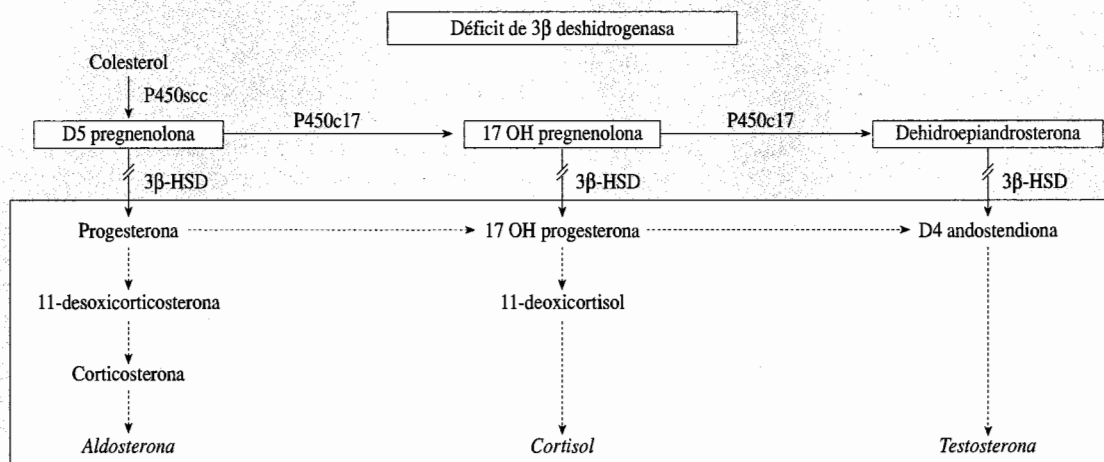


Figura 14.13.6. Esteroidogénesis suprarrenal en el déficit de 3 beta hidroxiesteroidehidrogenasa: deficiencia en la síntesis de cortisol, aldosterona y testosterona, junto a incremento de la síntesis de dehidroepiandrosterona.

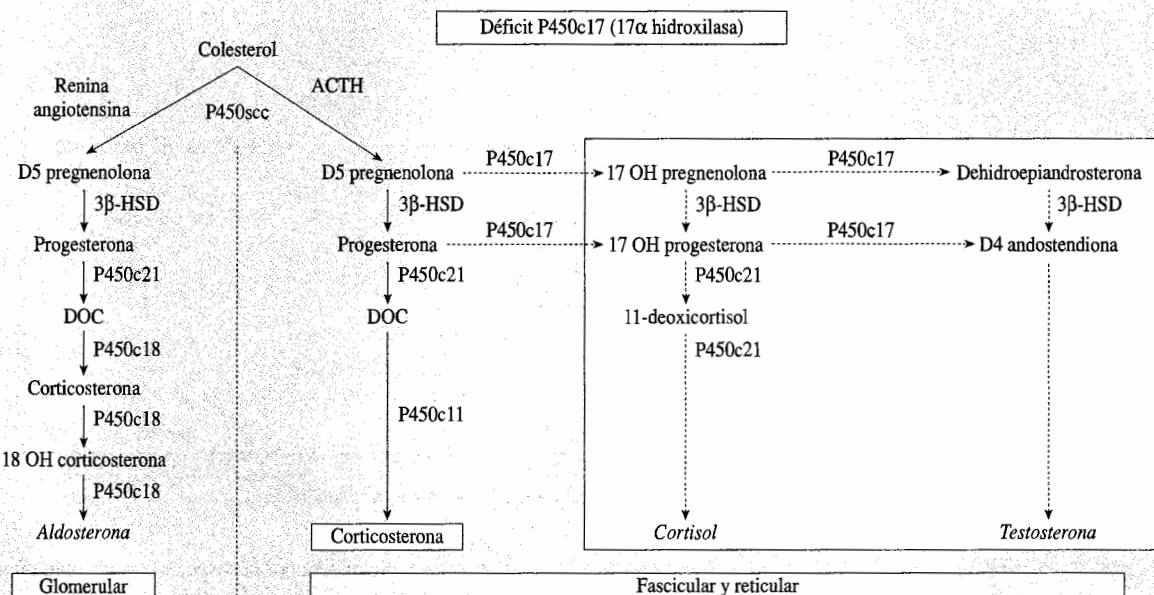


Figura 14.13.7. Esteroidogénesis en el déficit de 17 alfa hidroxilasa: deficiencia en la síntesis de cortisol y testosterona, junto a incremento en la síntesis de aldosterona.

bién lo hace a nivel de gónadas, placenta y otros tejidos, como hígado, tejido adiposo, piel y riñón.

Cuadro clínico. No es homogéneo, sino que depende del grado de afectación de la esteroidogénesis suprarrenal y testicular y de si es un varón o una niña. Así, tanto cabe observar un cuadro clínico de pérdida salina con debut neonatal o síndrome sin pérdida salina con manifestaciones más tardías. Si el déficit es intenso, puede aparecer pseudohermafroditismo masculino en los varones, con respuesta disminuida de testosterona y elevada de dehidroepiandrosterona a la prueba de estimulación con gonadotrofinas, ya que también existe un déficit en la síntesis de testosterona testicular. Durante la infancia y adolescencia, la acumulación de productos delta 5, dehidroepiandrosterona entre ellos, que tienen una acción androgénica débil, puede ser responsable de un hiperandrogenismo leve o moderado con escasa traducción clínica en general.

Diagnóstico. Se sospecha en el período neonatal por un cuadro clínico de pérdida salina en un varón con pseudohermafroditismo masculino o en una niña sin malformaciones de genitales. En el período postnatal, ante una androgenización débil en niñas fundamentalmente. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de los valores plasmáticos de 17 hidroxipregnenolona en condiciones basales y a los 60 minutos de estimulación con 0,25 mg de ACTH. Se consideran diagnósticas las cifras superiores a 18 ng/dL. Recientemente, el estudio del cociente entre 17 hidroxipregnenolona y 17 hidroxiprogesterona a los 60 minutos de estimulación con ACTH ha sido también considerado de interés diagnóstico. Valores superiores a 10 son propios del déficit de 3 beta-hidroxiesteroidehidrogenasa.

En varones con pseudohermafroditismo masculino, la respuesta a la prueba de estimulación con gonadotrofinas demostrará un incremento en los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona con respuesta disminuida de testosterona.

Al igual que las otras formas de hiperplasia suprarrenal congénita, es una entidad transmitida genéticamente con un tipo de herencia AR, localizándose en la región p13 del cromosoma 1, el tipo I y el tipo II. Las mutaciones del tipo II son responsables de los cuadros clínicos graves con pérdida salina.

Otros déficits enzimáticos

Menos frecuentes son:

17 alfa-hidrolasa. Es una enzima necesaria en la síntesis de glucocorticoides y andrógenos (Figura 14.13.7). Su carencia, si es importante,

dará lugar a un cuadro clínico de pseudohermafroditismo masculino en un varón y fenotipo femenino en las niñas. Nunca existe pérdida salina, al no estar afectada la síntesis de mineralocorticoides. Al contrario, puede aparecer un cuadro de hipertensión arterial. Hay formas clínicas leves de retraso puberal con hipertensión arterial (varones). El tipo de herencia es, igualmente, AR y el gen que codifica para el citocromo P450c17 ha sido localizado en el cromosoma 10. Este citocromo es responsable de la actividad 17 alfa-hidroxilasa y de la actividad 17,20-liasa, habiéndose descrito una veintena de mutaciones que afectan a la actividad 17 alfa-hidroxilasa y otras diferentes responsables de los déficit de 17,20-liasa.

Déficit de colesterol desmolasa. Cuando es total resulta incompatible con la vida, afectándose la síntesis de las tres vías enzimáticas (Figura 14.13.8). El examen necrópsico del feto presenta unas suprarrenales tremendamente hiperplasiadas, descritas como *hiperplasia lipoidea de las suprarrenales*. Cuando el déficit es parcial puede ser compatible con la vida, con un cuadro clínico de pérdida salina y fenotipo femenino en los dos sexos. El gen codificante para el citocromo P450scs responsable de la actividad colesterol desmolasa ha sido localizado en el cromosoma 15.

Déficit de 17,20-liasa. Afecta únicamente a la vía de síntesis de los andrógenos, por lo que no cursará con hiperplasia suprarrenal y dará origen a un pseudohermafroditismo masculino, sin afectación clínica en el sexo femenino (véase cap. 13.11).

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

Puede ser el resultado de una deficiencia de la glándula suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria; de una deficiencia a nivel hipotálamo-hipofisario resultante en una secreción insuficiente de CRF y/o ACTH, insuficiencia suprarrenal secundaria; o de una falta de respuesta del órgano periférico a la acción hormonal.

Clínica. La sintomatología comprende síntomas debidos al déficit de glucocorticoides, al déficit de mineralocorticoides y a la combinación de ambos.

La deficiencia de glucocorticoides es responsable de un corolario variado de signos y síntomas clínicos, como anorexia, astenia, tendencia a la hipoglucemia, hipotensión ortostática, anemia normocítica y normocrómica, linfocitosis, eosinofilia y neutropenia. Los niveles de cortisol plasmático disminuidos condicionan un aumento de la secreción de CRF, de ACTH y de otros péptidos derivados de la proopiomelano-

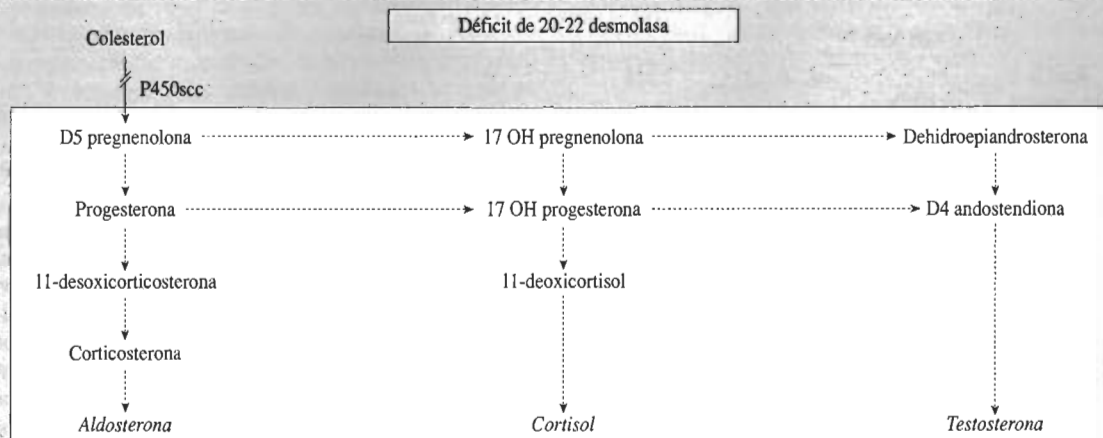


Figura 14.13.8. Esteroidogénesis en el déficit de 20-22 desmolasa: deficiencia en la síntesis de las tres vías enzimáticas.



Figura 14.13.9. Pigmentación cutánea en la enfermedad de Addison.

cortina, entre ellos la β -lipotropina. Bien por efecto de esta última, de la propia ACTH o de las dos, existe un incremento la actividad melanocito estimulante, con hiperpigmentación de la piel y de las mucosas (Fig. 14.13.9).

El *déficit de mineralocorticoides* es responsable de un síndrome de pérdida salina por hipoaldosteronismo, que causará hipovolemia, hiponatremia con natriuria aumentada, hiperkalemia y acidosis metabólica, mientras el de *andrógenos* durante la infancia y adolescencia no tendrá traducción clínica o, como sumo, podrá originar un discreto retraso de la maduración ósea que, en algunos casos, podrá contribuir a la aparición de un desarrollo puberal más tardío.

La sintomatología clínica aparece progresivamente, estimándose que en la insuficiencia primaria se manifiesta cuando al menos tres cuartas partes de la glándula están destruidas y en la secundaria, cuando existe una grave insuficiencia en la secreción de ACTH. Las infecciones, intervenciones quirúrgicas o cualquier otro tipo de estrés, pueden desencadenar un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda que, en ocasiones es la primera manifestación de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la crisis de insuficiencia suprarrenal aguda corresponden a un cuadro grave de choque hipovolémico con hiponatremia, hiperkalemia, acidosis y síndrome de pérdida salina, junto a hipoglucemia.

Diagnóstico. Se realiza por la sospecha clínica ante un niño y un adolescente que presentan alguno de los síntomas antes comentados y se confirma por la determinación hormonal. Las técnicas de imagen, permitiendo el estudio de la región hipotálamo-hipofisaria y de la suprarrenal, completarán la semiología diagnóstica.

Las determinaciones de laboratorio reflejan hiponatremia, hiperkalemia, cierto grado de acidosis metabólica e hipernatriuria. Las tasas de cortisol y ACTH plasmáticos, con estudio de su ritmo nocturno, son fundamentales para diagnosticar y diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria.

En la *insuficiencia suprarrenal primaria*: valores bajos de cortisol y elevados de ACTH, respuesta insuficiente del cortisol plasmático a la estimulación con ACTH endovenoso (0,25 mg). Además, niveles plasmáticos elevados de renina y bajos de aldosterona, junto a pérdida salina.

Insuficiencia suprarrenal secundaria: valores plasmáticos basales de cortisol y ACTH disminuidos. La prueba de estimulación con ACTH refleja un incremento valorable de los niveles plasmáticos de cortisol. No se asocia síndrome de pérdida salina, siendo normales la actividad renina y la aldosterona plasmáticas.

Insuficiencia suprarrenal por alteración del órgano diana: niveles basales elevados de ACTH y bajos de cortisol (síndrome de insensibilidad a ACTH). No existe síndrome de pérdida salina. En los hipoaldosteronismos la secreción de ACTH y cortisol es normal, con síndrome de pérdida salina.

La prueba de estimulación prolongada con ACTH y de estimulación con CRF ayudan a discernir entre la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria.

Etiología. Múltiples son las causas que pueden originar un cuadro de insuficiencia suprarrenal. Desde un punto de vista práctico, se agrupan según el momento de la vida en el que puede debutar la insuficiencia suprarrenal: el período neonatal y la infancia y adolescencia

Insuficiencia suprarrenal de inicio neonatal

Las formas de insuficiencia de origen hipotalámico que se presentan a esta edad son secundarias al tratamiento esteroideo en la madre o la enfermedad de Cushing materna. El mecanismo patogénico es la inhibición de la secreción de ACTH fetal secundaria a la inhibición de la secreción de CRF.

Las formas de insuficiencia suprarrenal debidas a hipoplasia o aplasia hipofisaria se presentan en el cuadro de un *panhipopituitarismo*. La etiología puede ser infecciosa (meningoencefalitis), malformaciones (porencefalia, holoprosencefalia, displasia septoóptica), o bien a destrucción de la glándula (hemorragia, anoxia). La clínica, lógicamente, no sólo se circunscribe a los síntomas suprarrenales, sino que añade otros derivados de la enfermedad causal (infección, tumor) y los del déficit hipofisario de TSH, hormona del crecimiento o ADH. Puede existir, simplemente, una insuficiencia suprarrenal muy discreta, con tasas de cortisol frecuentemente normales, sin alteraciones electrolíticas y con fre-

cuentas hipoglucemias. La exploración de la función suprarrenal es obligada en todo RN que presenta hipoglucemias de repetición.

Hipoplasia suprarrenal primitiva o aplasia congénita idiopática. Es un defecto del desarrollo glandular. Existen cuatro formas de aparición: 1) esporádica, asociada muchas veces a una hipoplasia hipofisaria; 2) autosómica recesiva; 3) ligada al cromosoma X, que puede estar asociada a un hipogonadismo hipogonadotrópico; y 4) ligada al cromosoma X asociada a déficit de glicerolcinas, con retraso psicomotor y, muchas veces, distrofia muscular. El cuadro puede iniciarse durante el desarrollo fetal, pudiéndose sospechar por una cifra de estradiol muy baja. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal tras el nacimiento son precoces y muy graves: choque hipovolémico por hipoaldosteronismo, junto a hipoglucemias mantenidas. Con mucha frecuencia, el diagnóstico se realiza en el examen necrópsico, describiéndose tres tipos anatomopatológicos diferentes: tipo "citomegálico" (glándula atrofica, típicas células gigantes, corteza poco desarrollada sin diferenciación entre zona granulosa y fascicular); "suprarrenal en miniatura" (corteza muy delgada con estructura normal), y un tipo "anencefálico" (glándula pequeña con zona fetal reducida o ausente y cortical bien diferenciada), el más frecuente. El tipo citomegálico suele asociarse con hipogonadismo hipogonadotrópico y el tipo miniatura, con frecuentes alteraciones del sistema nervioso central.

Déficit de glicerolcinas. Es una enfermedad caracterizada por hiperglicolemia, hipoplasia adrenal congénita y retraso mental, asociada o no a una distrofia muscular indistinguible de un Duchenne. Existen dos formas clínicas: la infantil y la juvenil. Se ha descrito una microdelección en la región Xp21, también constatable en las madres de los pacientes.

Enfermedad de Wolman. Es otra entidad que cursa con insuficiencia suprarrenal. Es debida al déficit de colesterol-esterasa, enzima lisosomal, acumulándose el colesterol normalmente esterificado, no sólo en la glándula suprarrenal, sino en diversos órganos (véase cap. 12.12). La hepatoesplenomegalia y la esteatorrea son signos de sospecha, junto a las calcificaciones de las suprarrenales. La falta de medro, la desnutrición intensa, junto a escasos signos de insuficiencia suprarrenal, puestos de manifiesto sobre todo en situaciones de estrés, son la clínica más usual.

Otras entidades, como la *insuficiencia suprarrenal debida a hemorragia suprarrenal* o la *insuficiencia suprarrenal transitoria del recién nacido*, no están del todo claras. La hemorragia masiva bilateral suprarrenal parece ligada a partos prolongados y distócicos, por lo que hoy es mucho menos frecuente. Se presenta en el curso de un cuadro hemorrágico generalizado, con choque hipovolémico.

Insuficiencia suprarrenal de comienzo en la infancia y adolescencia

Insuficiencia suprarrenal por afectación hipotálamo-hipofisaria. Las formas hipotalámicas de insuficiencia suprarrenal debidas a un déficit de CRF son difíciles de separar de la afectación de la región hipofisaria (infeciones, tumores, sarcoidosis, radioterapia). Las formas *postcorticoterapia* son frecuentes en enfermedades en las que se han utilizado tratamientos con corticoides a dosis iguales o mayores a las fisiológicas y cuya duración es superior a un mes. Esto puede suceder con la corticoterapia inhalada con preparados del tipo de la fluticasona. También pueden aparecer en tratamientos más cortos si se han utilizado dosis elevadas. La inhibición del sistema CRF-ACTH-cortisol permanece durante periodos de tiempo variables, siendo el término medio 6 meses, durante el cual la insuficiencia suprarrenal puede hacerse evidente ante cualquier estrés, siendo necesario reanudar el tratamiento corticoideo.

En la insuficiencia suprarrenal debida a un *panhipopituitarismo* con déficit de todas o alguna de las hormonas hipofisarias, el hipocortisolismo es, generalmente, poco acusado; clínicamente predomina la hipoglucemia. La lesión hipofisaria puede estar condicionada por infecciones (tuberculosis o histoplasmosis), tumores (sobre todo el craneofaringioma), enfermedades infiltrativas, hipofisitis linfocítica, ablación quirúrgica o radioterapia, pudiendo también ser idiopática.

La *insuficiencia aislada de ACTH* es un cuadro discutido, ya que su asociación a otras insuficiencias, sobre todo de hormona del crecimiento o a endocrinopatías autoinmunes, hacen dudar de su autonomía. La falta

de respuesta de ACTH a la inyección de CRF presupone este origen hipofisario y la detección, en algunos casos, de anticuerpos antihipofisarios ha sugerido un proceso autoinmune. Suele tratarse de una insuficiencia suprarrenal sin pigmentación.

Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison)

Implica una destrucción progresiva de la glándula suprarrenal, con la aparición de manifestaciones clínicas cuando más de las tres cuartas partes han sido destruidas. Comienza de forma solapada aunque, ocasionalmente, las crisis de insuficiencia suprarrenal pueden ser la primera manifestación clínica.

La insuficiencia suprarrenal primaria puede presentarse como una entidad aislada o asociada a otras enfermedades. Estas asociaciones constituyen entidades clínicas con personalidad propia y son: las endocrinopatías autoinmunes o síndromes de afectación pluriglandular, la adrenoleucodistrofia y el síndrome de insuficiencia suprarrenal asociado a acalasia de cardias y alacrima. Hace años la tuberculosis fue considerada como la principal causa de destrucción masiva de la glándula suprarrenal. La afectación secundaria a hemorragia masiva en el curso de una sepsis meningocócica es posible. En la mayoría de casos no existe un antecedente etiológico claro. Sin embargo, en el curso de estos últimos años se ha ido evidenciando la existencia de *fenómenos de autoinmunidad*, que pueden dar lugar a la destrucción progresiva de la glándula suprarrenal, como un trastorno aislado o formando parte de un proceso sistémico con afectación de otras glándulas endocrinas, constituyendo los llamados síndromes poliendocrinos o endocrinopatías múltiples.

Adrenoleucodistrofia o enfermedad de Schilder-Addison. Es una enfermedad hereditaria con dos tipos de herencia: una recesiva autosómica (de comienzo neonatal) y otra ligada al sexo (la más común). Se encuadra dentro de las enfermedades peroxisomales. Existe una deficiencia en la beta-oxidación de los ácidos grasos secundaria a déficit de la enzima acil-coenzima-A sintetasa, originándose un acumulo de ácidos grasos saturados de cadena muy larga, de ácidos biliares y de otros ácidos (sobre todo ácido píceico y ácido fitánico) en diversos órganos (véanse capítulos 12.14 y 12.16). La afectación suprarrenal se produce en un tercio de los casos y puede ser, o bien la forma de comienzo de la enfermedad, o añadirse a la sintomatología neurológica.

Existe una forma de *Addison de inicio neonatal* indistinguible de cualquier otro tipo de hipofunción suprarrenal congénita; otra forma de *inicio sobre los 3-4 años de edad*; y una tercera de debut durante la *adolescencia*, donde la adrenomieleno neuropatía cursa con leve sintomatología suprarrenal, en ocasiones sin clínica, siendo la falta de respuesta del cortisol plasmático a la estimulación endovenosa con ACTH quien la revela.

Diagnóstico. Se basa en la clínica, en la imágenes de la TC o resonancia magnética (que muestran la desmielinización del sistema nervioso central), y en el aumento de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en plasma y diversos órganos (hígado, fibroblastos cultivados). El diagnóstico prenatal es posible en familias de riesgo conocido.

Síndrome de insuficiencia suprarrenal primaria asociado con acalasia y alacrima. Es muy raro. Se intenta explicar por una anomalía triple del sistema nervioso vegetativo que conduce a la afectación de los nervios neumogástrico, parasimpático y simpático. La anomalía del primero origina degeneración ganglionar y postganglionar de los plexos de Auerbach del esófago y es responsable de la acalasia y del megaesófago. La alteraciones del parasimpático son responsables de la alacrima, que es el signo más precoz, y la alteración conjunta del parasimpático y del simpático produce atrofia de las zonas reticular y fascicular de la suprarrenal con un déficit de glucocorticoides, insensibilidad parcial al ACTH y déficit parcial de mineralocorticoides. La hipoglucemia es la manifestación más importante y la que condiciona el pronóstico. Se asocia con mioneuropatía periférica e insensibilidad al dolor.

Insuficiencia suprarrenal por ausencia de respuesta hormonal del órgano diana

Existen dos entidades diferenciadas. En la primera únicamente se ha descrito una insensibilidad periférica al ACTH. En la segunda existe una insensibilidad a glucocorticoides y mineralocorticoides.

Insensibilidad periférica congénita al ACTH. Este cuadro clínico es conocido con la sinonimia de "insuficiencia aislada de glucocorticoides", o "deficiencia familiar de glucocorticoides". Es poco habitual y cursa con una clínica precoz que incluye problemas de alimentación, hipoglucemia e hiperpigmentación, afectando predominantemente a varones con talla alta. Existe una insuficiencia glucocorticoidea que no responde al estímulo con ACTH. Nunca hay deficiencia en mineralocorticoides. En las observaciones anatomopatológicas la corteza suprarrenal está disminuida, con una zona fascicular y reticular ausente y una glomerular ancha. Las hipótesis que se barajan son una falta de respuesta al ACTH, por persistencia o falta de diferenciación de la corteza primaria o que conserva una diferenciación tipo fetal. A su favor existirían la descripción de trastornos de la inervación parasimpática y su frecuente asociación a formas de acalasia y alacrima. La segunda hipótesis supone un fallo en la formación del AMPc con una anomalía del receptor del ACTH, que impediría su acción.

Insuficiencia suprarrenal por respuesta deficiente del órgano diana. Descrita por Check, se caracteriza por síndrome de pérdida salina con ausencia de respuesta al tratamiento hormonal y respuesta positiva a suplementos de cloruro sódico, demostrándose pérdida por su orina, saliva y sudor. La aldosterona y renina plasmáticas están aumentadas. Suele remitir a los 12-24 meses de edad, por lo que se podría argüir un estado de dismadurez funcional temporal de los múltiples órganos diana.

Tratamiento

Insuficiencia suprarrenal aguda. Requiere un tratamiento urgente para corregir la hipovolemia y las alteraciones hidroelectrolíticas, a la par que se inicia el tratamiento sustitutivo hormonal, como para la hiperplasia suprarrenal congénita

Insuficiencia suprarrenal crónica. La terapia de mantenimiento, tras remontar la crisis aguda, comprenderá: glucocorticoides: 10-15 mg/m²/día de hidrocortisona, repartidos en 2-3 tomas al día, mineralocorticoides y, eventualmente, la administración de cloruro sódico, tal como se comentó para la hiperplasia suprarrenal congénita. En las situaciones de estrés, incluidas las intervenciones quirúrgicas, tanto mayores como menores, las dosis se han de duplicar o triplicar.

Una situación especial la constituyen los *enfermos sometidos a corticoterapia crónica*, cuando ésta es retirada. La supresión se hará de forma paulatina hasta llegar a las dosis fisiológicas sustitutivas (10-15 mg/m²/día de hidrocortisona). Esta dosis puede mantenerse durante 15 días, seguida de supresión paulatina hasta la mitad (6 mg/m²/día) durante los siguientes quince días. Si no aparecen signos clínicos de insuficiencia suprarrenal, puede continuarse con una dosis próxima a 3 mg/m²/día durante otros 15 días hasta la supresión total de la hidrocortisona. Durante los siguientes 6 meses se vigilará la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal, particularmente ante situaciones de estrés que conlleven un incremento en las necesidades glucocorticoideas. La instauración de un ritmo nictameral normal y la respuesta positiva a una prueba de estimulación con ACTH indicarán la reinstauración de la función hipotálamo-hipofisio-suprarrenal.

HIPOALDOSTERONISMOS

El *déficit de mineralocorticoides* puede ser primario por déficit congénito o adquirido en la biosíntesis de aldosterona (con aumento reactivo de la renina, hiperreninémico), o secundario a una alteración en la secreción de renina (hipoaldosteronismo hiporreninémico). Finalmente, puede haber una insensibilidad tubular a los mineralocorticoides, el pseudohipoaldosteronismo.

Fisiopatología. La aldosterona es segregada exclusivamente por las células de la zona glomerular de la glándula suprarrenal. Aunque en el mecanismo de su secreción juegan un cierto papel múltiples sustancias, unas estimulantes (potasio, ACTH, péptidos hipofisarios derivados de la proopiomelanocortina y vasopresina) y otras inhibitorias (dopamina, somatostatina y el factor natriurético atrial), el control principal recae en

el sistema renina-angiotensina. La aldosterona no tiene una proteína plasmática transportadora específica, como el cortisol, sino que se liga inespecíficamente a la albúmina, por lo cual es rápidamente separada del torrente circulatorio por el hígado, con una vida media corta, 20-30 minutos. Se elimina, en forma conjugada, por la orina. Existen dos tipos de receptores para los corticosteroides: de alta afinidad (tipo I) y de baja afinidad (tipo II). Los primeros ligan *in vitro* glucocorticoides y mineralocorticoides; los de tipo II son los receptores específicos de los glucocorticoides. La acción de los mineralocorticoides consiste en regular el transporte de electrolitos a través de células epiteliales, promoviendo una activa absorción de Na, con excreción paralela de K. En el túbulo renal, cuando falla la reabsorción tubular de Na, mediada por la aldosterona, y concomitantemente se incrementa la del K, el incremento de este último ion disminuye la excreción de iones amonio y, consecuentemente, la excreción neta de ácido, conduciendo a una acidosis tubular renal hiperkaliémica (véase cap. 20.6).

Hipoaldosteronismo hiperreninémico por déficit primario de aldosterona

Hipoaldosteronismo por déficit congénito aislado de aldosterona (déficit de la enzima P-450c11, CMO-I y II). Es un *enfermedad genética* que se transmite con carácter autosómico recesivo. Se han descrito dos mutaciones puntuales distintas del gen CYP 11 B2 (8q) que codifica el citocromo P-450 CMO. La alteración de la enzima mitocondrial P-450c11 produce un error congénito de la esteroidogénesis que puede afectar, bien a la actividad de la 18-hidroxilasa (CMO-I), o a la 18-oxidasa (CMO-II) teniendo, en ambos casos, como resultado una deficiente secreción de aldosterona. La síntesis de glucocorticoides y andrógenos es normal.

La *forma más común* y posiblemente la única es el déficit de CMO-II. Existe una deficiencia en la metabolización de 18-hidroxycorticosterona a aldosterona, resultando un déficit aislado de aldosterona con incremento del metabolito precedente. La elevación del cociente plasmático 18-OH-corticosterona/aldosterona (en condiciones normales 2) es un dato diagnóstico. La actividad de la renina plasmática es elevada. En el déficit de CMO-I existe una deficiencia en la metabolización de corticosterona a 18-OH-corticosterona. El incremento del cociente plasmático corticosterona/18-OH-corticosterona (en condiciones normales, comprendido entre 5 y 15) es diagnóstico. Sin embargo, la reevaluación posterior de los casos descritos parece confirmar la hipótesis de que realmente se trataba de déficit de CMO-II.

Manifestaciones clínicas. Se traducen por un síndrome de pérdida salina con falta de medro, vómitos, tendencia a la deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica con función renal normal. La gravedad es muy variable, existiendo formas agudas, formas monosintomáticas con alteración del crecimiento durante la infancia, y otras prácticamente asintomáticas de comienzo en la edad adulta.

Tratamiento. Consiste en la administración suplementaria de sal y 9-alfa-fluorhidrocortisol a dosis de 0,05 mg dos veces al día.

Hipoaldosteronismo hiporreninémico

Deficiencia primaria de renina, se presenta en enfermedades renales intersticiales con posible destrucción del aparato yuxtaglomerular y en el curso de enfermedades que cursan con aumento de la volemia (insuficiencia cardíaca congestiva), con hipotensión crónica (tumores cerebrales) o con el uso continuado de inhibidores de las prostaglandinas (indometacina).

Clínica. Corresponde a la de una acidosis tubular renal, con hiperpotasemia mantenida y disminución de la capacidad para excretar hidrogeniones en el túbulo distal. La corrección de la hiperkaliemia mejora la acidosis, lo mismo que el aporte de mineralocorticoides. Biológicamente se observa un hipoaldosteronismo con hiporreninemia inmodificable tras estímulos del eje renina-angiotensina-aldosterona, como son la restricción salina y la diuresis provocada por furosemida.

Tratamiento. Por lo general, queda limitado a la enfermedad causal.

Pseudohipoaldosteronismo

Cursa con el cuadro típico de un hipoaldosteronismo: hiponatremia, hipovolemia, hiperkaliemia e hiperreninemia. Sin embargo, los nive-

les plasmáticos y urinarios de aldosterona están elevados y existe una resistencia al tratamiento con mineralocorticoides. Se ha postulado un *déficit de receptores para la aldosterona* en los órganos diana (túbulo renal, glándulas sudoríparas y salivales, intestino). Es una enfermedad genética con transmisión AD, unas veces, y otras, AR. Dada la ineffectividad de los mineralocorticoides, el tratamiento se limita al aporte salino en cantidad suficiente para que cedan los trastornos bioquímicos y clínicos. Es importante señalar que, en estos pacientes, el test del sudor es siempre positivo, y que no deben confundirse con un cuadro de mucoviscidosis. Una cierta mejoría se observa durante la adolescencia.

HIPERCORTISOLISMO. SÍNDROME Y ENFERMEDAD DE CUSHING

La denominación enfermedad de Cushing engloba los hipercortisolismos secundarios a exceso de síntesis de ACTH por adenoma hipofisario. El de síndrome de Cushing es debido a la producción excesiva de cortisol de origen suprarrenal. Se estudian en el capítulo 14.14.

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Los tumores suprarrenales son poco frecuentes en la población general y, más aún, en la infancia. Cuando aparecen a esta edad suelen hacerlo por debajo de los 8 años, no en la vida fetal y casi nunca en el RN. Se estudian con más detalle en el capítulo 14.15.

MÉDULA SUPRARRENAL

Embriología, histología y función

Hacia la 7ª semana de vida embrionaria llegan al esbozo de la glándula suprarrenal células cromafines que proceden de la cresta neural y originan la médula suprarrenal. Otras células cromafines permanecen alrededor de la aorta, piel, vasos, nervios y tubo digestivo, constituyendo el tejido cromafín extramedular, que es predominante. En los tejidos cromafines medular y extramedular, en las terminaciones nerviosas simpáticas y en ciertas áreas del cerebro (sistema simpaticomedular) se sintetizan, almacenan y liberan catecolaminas. Estas hormonas, con el rasgo químico común de estar formadas por un núcleo catecol (anillo bencénico dihidroxilado) y una amina, se sintetizan a partir de la tirosina. El almacenamiento se realiza intracelularmente en forma de gránulos y la liberación tiene lugar por exocitosis. La principal fuente de noradrenalina en sangre son las terminaciones de los nervios simpáticos y, para la adrenalina, la médula suprarrenal. La adrenalina y la noradrenalina son O-metiladas por la catecol-O-metil transferasa (COMT) y transformadas en metanefrina y normetanefrina, respectivamente, las cuales son oxidadas por la MAO y forman ácido vanilmandélico. Éste es el principal catabolito de las catecolaminas en orina.

La liberación de catecolaminas ante un estrés físico, psíquico o metabólico (hipoglucemia), se mediatiza a través de fibras simpáticas preganglionares; no obstante, se ha comprobado que también la anoxia suprarrenal llega a provocar directamente tal secreción. En términos generales la adrenalina tiene una función esencialmente metabólica (glucólisis por activación de las fosforilasas hepática y muscular), mientras la noradrenalina ejerce una acción homeostática circulatoria: estimula los α -receptores, produce vasoconstricción de las arteriolas y sube la tensión arterial. La adrenalina tiene actividad α y β adrenérgica, aumenta la frecuencia cardíaca, relaja la musculatura bronquial, estimula la glucogenólisis, libera glucagón e inhibe la secreción de insulina y tiene, además, actividad lipolítica.

Los principales trastornos de este sistema simpaticomedular son los tumores, distinguiéndose fundamentalmente dos: los *neuroblastomas*, muy indiferenciados, que se desarrollan a partir del sistema simpático extra o intramedular (véase cap. 23.27), y los *feocromocitomas*, tumores más diferenciados, que se forman a partir del tejido cromafín medular o extramedular.

Las células de la médula suprarrenal y del sistema simpático forman parte del *sistema APUD*, formado por numerosos tipos de células, con

los siguientes rasgos comunes: 1) su origen embrionario, ya que todas proceden de células de la cresta neural; 2) sus propiedades histoquímicas, en cuanto contienen o pueden contener aminas (serotonina, catecolaminas) o precursores de las mismas (DOPA, 5-hidroxitriptófano), siendo capaces de decarboxilarlas, de donde deriva el término de células APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*); 3) sus características histológicas: todas tienen gránulos secretorios citoplásmicos; 4) su funcionamiento secretor de aminas o polipéptidos activos; y 5) su patología posible con aparición de tumores funcionales, adenomas o, mejor, apudomas, que pueden presentarse aislados o bien asociados, como adenomatosis o apudomatosis múltiples con determinadas asociaciones conocidas como neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipos I, II y III.

Feocromocitoma

Cursa con hiperproducción y liberación, a veces brusca, de catecolaminas, especialmente noradrenalina. En los casos de presentación familiar la sintomatología puede faltar y se habla de "tumores silenciosos". El signo más importante es la hipertensión arterial. Para más datos, véase el capítulo 14.15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aahwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-45.
- Abdu TAM, Clayton RN. The low-dose synacthen test for the assessment of secondary adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol* 2000; 7: 116-21.
- Berberogly M, Aycan Z, Deal G et al. Syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001; 14: 1113-8.
- Berenbaum SA et al. Behavioral effects of prenatal versus post-natal androgen excess in children with 21-hydroxylase deficient adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 727-33.
- Berenbaum SA. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 173-92.
- Borrajo E, Gutiérrez A. Hipofunción e hiperfunción corticosuprarrenal. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000.
- Carral F, Lechuga JL, Merino J et al. Eficacia terapéutica del ketoconazol en el síndrome de Cushing. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 381-4.
- Carrascosa A, Gussinyé M. Patología suprarrenal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 919 (con bibliografía de años precedentes).
- Clark PA. Nonclassic 11 beta-hydroxylase deficiency: report of two patients and review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 105-9.
- Collet-Solberg PF. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice. I y II. *Clin Pediatr* 2001; 40: 1-16 y 40: 125-32.
- Dluhy RG. Glucorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinologist* 2001; 11: 263-8.
- Drake AJ, Howells RJ, Shield PH et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081-2.
- Eleidrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV infection. *Am J Med Sci* 2001; 321: 137-44.
- Jaaskelainen J, Voutilainen R. Long term outcome of classical 21 hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr* 2000; 89: 183-7.
- Jenkins BD, Pullen CB, Darimont BD. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 122-6.
- Mesa J, Simó R. Patología de la médula suprarrenal: Feocromocitoma. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-22.
- Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15-30.
- Vaidya B, Pearce S, Kendall-Taylor B et al. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 403-18.
- White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 254-91.
- White PC. Steroid 11-beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 61-78.

14.14 Síndrome de Cushing

A. Carrascosa

Harvey Cushing describió a 15 pacientes (1932), 3 de ellos menores de 16 años, con un cuadro clínico peculiar debido a la existencia de niveles plasmáticos elevados de cortisol secundarios a un adenoma hipofisario. Desde entonces esta terminología se utiliza para definir todos los *cuadros clínicos de hipercortisolismo* de cualquier etiología. *Enfermedad de Cushing* se reserva para definir aquellos que son secundarios a adenomas hipofisarios.

ETIOPATOGENIA

Desde un punto de vista fisiopatológico se consideran tres situaciones: síndrome de Cushing ACTH dependiente, síndrome de Cushing ACTH-independiente y síndrome de Cushing yatrogénico. El *síndrome de Cushing ACTH dependiente* puede ser secundario a adenoma hipofisario y, más raramente, a producción ectópica de ACTH por tejidos tumorales (síndrome paraneoplásico). Los adenomas hipofisarios son muy raros en la infancia y aún más raros son los síndromes paraneoplásicos. La síntesis excesiva y autónoma de ACTH hipofisario o extrahipofisario condiciona la frenación del CRF hipotalámico y el hipercortisolismo por estimulación de la glándula suprarrenal. El *síndrome de Cushing ACTH-independiente* es también raro en la infancia. Tiene su origen en una producción autónoma de cortisol por la suprarrenal con el consiguiente freno de la síntesis de ACTH por la hipófisis. Puede ser secundario a hiperplasia difusa, a adenomas, carcinomas o bien displasia nodular. El *síndrome de Cushing yatrogénico* es secundario a la administración terapéutica de altas dosis de corticoides en el curso de diferentes enfermedades pediátricas. Es el más frecuente e implica una frenación total de la síntesis hipotalámica de CRF, de la síntesis hipofisaria de ACTH y de la síntesis suprarrenal de cortisol.

CLÍNICA

En el Cuadro 14.14.1 se recogen los principales síntomas y signos clínicos así como su frecuencia. El aumento de peso, la facies típica en forma de luna llena, la hipertensión, el acné y el parón en la progresión normal del crecimiento están entre los más frecuentes (Fig. 14.14.1). No hay ningún síntoma patognomónico. La clínica se inicia de forma insidiosa, incluso varios años antes de la aparición de manifestaciones clínicas evidentes, lo que hace a veces difícil el diagnóstico. Un aumento exagerado de peso con detención en el crecimiento constituye un signo de alerta en la infancia y adolescencia, ya que esta asociación es muy sugestiva de síndrome de Cushing. La hipertensión, la plétora facial y cara en luna llena están influenciados por una posible retención hidrosalina. La pubarquia, la hipertrichosis y el acné asociado son frecuentes cuando el origen es tumoral suprarrenal con hipersecreción de andrógenos. La osteopenia e incluso osteoporosis son muy frecuentes cuando la sintomatología clínica tiene un tiempo de duración prolongado, aunque existen condicionantes individuales y han de valorarse sistemáticamente en todos los casos.

DIAGNÓSTICO

Se hace por la sospecha clínica y por la confirmación analítica de un hipercortisolismo. Cuando se trata de un síndrome de Cushing yatrogénico no se plantean problemas, obviamente, siempre que se tenga en cuenta y no se olviden vías aparentemente inocuas como la cutánea o la inhalatoria. Sin embargo, puede resultar dificultoso diagnosticar un sín-

Cuadro 14.14.1. Principales síntomas y signos clínicos en el síndrome de Cushing en pacientes pediátricos

Síntoma/signo	Frecuencia (%)
Aumento de peso	85
Paro en el crecimiento	80
Hipertensión	71
Plétora facial	60
Cara de luna llena	45
Hipertrichosis	35
Acné	30

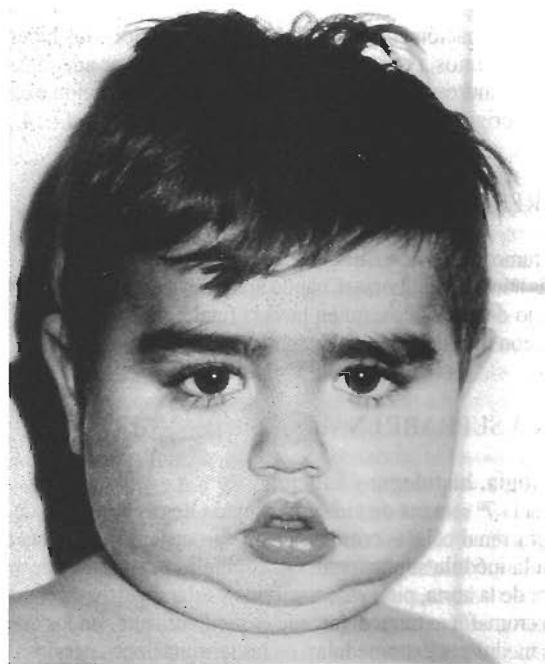


Figura 14.14.1. Facies típica de un niño con síndrome de Cushing.

drome de Cushing tanto en su forma ACTH dependiente como ACTH independiente. La demostración de una *hipercortisolemia* es obligada en estas dos últimas situaciones. La pérdida del ritmo circadiano del cortisol es constante y ocurre tempranamente, aunque muchas veces puede ser dificultosa su demostración. La *cortisoloria* en orina de 24 horas es muy fidedigna, aunque implica una recogida de orina de 24 horas con las dificultades inherentes en pacientes pediátricos. La determinación de *cortisol en saliva* se correlaciona directamente con el cortisol plasmático libre y es independiente del flujo salival por lo que suele ser útil, en especial como método de *screening* y en pediatría ambulatoria (Gafni, 2000). En algunos casos de obesidad exógena puede observarse un discreto aumento de la cortisoloria lo que, añadido a la facies plétórica que estos niños suelen presentar, plantea el diagnóstico diferencial entre obesidad y síndrome de Cushing. La valoración del crecimiento claramente muestra un entretimiento en el síndrome de Cushing y normalidad o aceleración en la obesidad.

Una vez demostrada la hipercortisolemia/hipercortisoloria es necesario determinar si es *ACTH dependiente* o *ACTH independiente* mediante la cuantificación de ACTH en plasma y la realización de un test de supresión con dexametasona. Los niveles plasmáticos de ACTH pueden ayudarnos, en el primer caso estarán elevados y en el segundo, suprimidos. La prueba de supresión con dexametasona puede ser corta (se administra dexametasona vía oral a razón de 25 µg/kg de peso, máximo 1 mg, en una sola dosis a las 24 horas y se determina la cortisolemia y ACTH a las 8 de la mañana siguiente), o larga cuando se administra dexametasona vía oral cada 6 horas a una dosis de 30 µg/kg peso/día, durante dos días y se valora la cortisoloria durante el segundo día. La dexametasona inhibe la secreción de ACTH y una supresión de los niveles plasmáticos de

ACTH y de la cortisolemia y/o cortisuluria en síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen hipofisario será observada y no en el ACTH dependiente paraneoplásico ni el ACT independiente (origen suprarrenal). La determinación de cortisol en la sangre del seno petroso inferior puede contribuir a determinar el origen hipofisario del hiper cortisolismo, aunque esta técnica es difícil y no siempre concluyente.

El estudio combinado con técnicas de imagen contribuirá a delimitar el origen y la etiología del mismo. La RM hipofisaria puede demostrar la naturaleza tumoral del síndrome de Cushing ACTH dependiente en hasta el 70% de los casos, aunque tiene una tasa de falsos positivos. En el síndrome de Cushing ACTH independiente la ecografía, TC y RM de las glándulas suprarrenales contribuyen a identificar el tumor. La búsqueda del tumor puede ser difícil en los de origen paraneoplásico.

TRATAMIENTO

Dependerá de la etiología. En el *síndrome de Cushing ACTH dependiente secundario a tumoración hipofisaria* la cirugía transesfenoidal es la técnica apropiada para realizar la extirpación del adenoma. La cirugía a cielo abierto ha de reservarse para situaciones en las que ha fallado la técnica transesfenoidal. Si fallan ambas técnicas puede contemplarse la radioterapia. La posibilidad de originar un panhipopituitarismo secundario ha de ser considerada en la cirugía a cielo abierto y en la irradiación hipofisaria. En el síndrome de Cushing paraneoplásico, el tratamiento será el de la neoplasia causante. La extirpación de la glándula suprarrenal y, en su caso, el tratamiento tumoral concomitante, se realizarán cuando el origen sea suprarrenal.

En el *síndrome de Cushing yatrogénico* la supresión de los corticoides tan pronto sea posible es el tratamiento de elección. La terapia prolongada con glucocorticoides origina una supresión del sistema ACTH-

suprarrenales, de forma que la supresión brusca de la terapia corticoide puede ocasionar una crisis de insuficiencia suprarrenal. Con objeto de evitarla, se aconseja que tras la supresión del tratamiento corticoide se deje una dosis de 20 mg/m² de superficie corporal/día de hidroaltesona repartidos en dos dosis durante un período de una a dos semanas e ir disminuyendo progresivamente 5 mg/m² superficie corporal y día, por períodos de 15 días, hasta la eliminación total. La monitorización del ritmo circadiano de cortisol está indicada para demostrar la recuperación de la función suprarrenal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Audí L. Anatomía, embriología y fisiología de la glándula suprarrenal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 969-94.
- Díez JJ, Rodríguez-Armao MD, Gómez Pan A. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primario. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill, 2002. p. 1006-25.
- Forets MG, Castro-Feijó L. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill, 2002. p. 970-1005.
- Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol measurement as a simple not invasive outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 30-5.
- Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 995-1042.
- Rodríguez-Hierro F, Ibáñez L. Hiperfunción e hipofunción suprarrenal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1063-89.
- Sáez JM, Li JY. Biosíntesis y regulación de los esteroides suprarrenales. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill, 2002. p. 913-28.

14.15 Tumores suprarrenales

J. Sánchez de Toledo, S. Gallego-Melcón

Las neoplasias de la glándula suprarrenal y, en concreto, el neuroblastoma, son una fuente de conocimiento constante en el campo de la oncología pediátrica, si bien sus resultados terapéuticos distan de los logrados en otras neoplasias pediátricas. Como en otros problemas patológicos pediátricos, el primer paso suele ser la distinción entre tumor verdadero y falso. El segundo, por fortuna, no rara vez es el predominante en la edad infantil. En este caso se habla de incidentaloma suprarrenal, por lo cual tiene interés didáctico recordarlo en primer lugar.

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

La práctica, cada vez más frecuente, de los métodos de diagnóstico por la imagen a nivel abdominal como ecografía, TC y RM, hace que se descubra de manera no excepcional una imagen de masa o tumoración en la situación anatómica habitual de las cápsulas suprarrenales, sin una significación patológica clara, sino como un dato incidental. Hay series, sobre todo con la práctica de TC pasada la pubertad, donde tal hallazgo ocurre entre el 1 y el 4% de los pacientes explorados. Como sucede en otras localizaciones, desde el SNC al aparato urinario, este dato de imagen supone un dilema para el clínico. Cuando se llega a un conocimiento final los diagnósticos son: adenomas adrenocorticales benignos y no funcionantes, hematomas, quistes, mielolipomas o secuelas de hemorragias. Sin embargo, es preciso descartar una neoplasia maligna o funcionante.

Para la solución del citado dilema diagnóstico es preciso echar mano de una historia clínica completa y del laboratorio especializado. De esta forma se descartarán casos posibles, pero raros proporcionalmente, de adenoma, carcinoma, feocromocitoma o neuroblastoma, así como la eventual metástasis de neoplasias de otras localizaciones. En algunas ocasiones será preciso completar el estudio diagnóstico con métodos isotópicos y, finalmente, la PAAF. Una orientación puede obtenerse a través del tamaño. Si es menor de 3 cm, con ausencia de otros síntomas, la conducta aconsejada es un control clínico y repetir periódicamente la exploración de imagen. Cuando es mayor de 4 cm (algunos clínicos elevan el tamaño a 6 cm) es muy conveniente proceder a la extirpación quirúrgica y proceder a continuación según la anatomía patológica.

Calcificaciones suprarrenales. Pueden considerarse como un subcapítulo del incidentaloma, al que igualan o superan en frecuencia, ya que en este caso también contribuye a su hallazgo la radiografía directa de abdomen. Su diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo en primer lugar la hemorragia suprarrenal en el período neonatal, como causa más frecuente y generalmente asintomática. A continuación se tomarán en consideración los tumores, como quistes, neuroblastoma, ganglioneuroma, carcinoma corticosuprarrenal o feocromocitoma. Igualmente la enfermedad de Wolman (calcificación bilateral), secuelas de sepsis meningocócica grave y de tuberculosis miliar, actualmente más rara.

TUMORES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

El principal es el *neuroblastoma*, que se estudia con detalle en el capítulo 19.8. Aquí se recuerdan algunos aspectos básicos, en cuanto es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia y deriva de las células primitivas del sistema nervioso simpático. Se localiza preferentemente en la *médula adrenal* y en las *cadenas simpáticas paravertebrales*. El comportamiento biológico del neuroblastoma es sumamente

Cuadro 14.15.1. Tumores del sistema nervioso simpático (SNS). Incidencia media anual en España (1980-1991, 0-14 años)

<i>Tasas de incidencia (x 10⁶ niños)</i>	<i>SNS</i>	<i>Neuroblastoma</i>
• 0-4 años	25,2	25,0
• 5-9 años	4,1	3,9
• 10-14 años	1,8	1,5
• Tasa cruda	9,0	8,7
<i>Tasa ajustada por edad*</i>		
• Niños	12,2	12,0
• Niñas	10,9	10,6
• Total	11,6	11,3

*Ajustada por la población mundial estándar. Fuente: International Incidence of Childhood Cancer-2. Lyon: IARC, 1998.

interesante dado que se trata de la neoplasia con mayor índice de regresiones espontáneas. La mayoría de los lactantes experimentan regresión con un tratamiento mínimo, incluso en estadios avanzados o metastáticos. Por el contrario, los niños más mayores presentan habitualmente enfermedad metastática, que progresa a pesar de tratamientos agresivos. En el momento del diagnóstico, el neuroblastoma acostumbra ya a haber metastatizado, habitualmente a ganglios, huesos, médula ósea, hígado o piel. La evolución del neuroblastoma puede predecirse por medio de la clínica y de factores biológicos.

El neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma se originan a partir de las *células de la cresta neural*. Al final de la fase del desarrollo embrionario que conduce a la formación de la gástrula, ya se han formado las tres últimas hojas embrionarias. De la hoja externa o ectoblasto deriva el sistema nervioso. En el primer esbozo del sistema nervioso, se pueden distinguir una parte central o neuroectoblasto y unas partes laterales y simétricas o epiblasto. El neuroectoblasto da lugar a la placa neural y en el centro de la misma aparece una depresión que se transformará en el canal neural. En el momento en que el canal neural se transforma en conducto, las células que ocupan el límite entre el neuroectoblasto y el epiblasto se dividen rápidamente y se separan formando unos cordones celulares que se sitúan en la parte dorsal de la médula. Estos cordones son los que formarán la cresta neural o ganglionar. Las células de la cresta neural terminan diferenciándose en gran cantidad de estructuras. Algunas de estas células forman neuroblastos, que se acumulan segmentariamente y constituyen los ganglios prevertebrales del sistema nervioso simpático. Parte de las células que llegan a la cadena prevertebral pronto se distinguen por su mayor tamaño, formando glándulas secretoras de entre las cuales destaca la médula adrenal. El Cuadro 14.15.1 muestra la incidencia media anual en niños de tumores del sistema nervioso simpático.

FEOCROMOCITOMA

Es un tumor poco frecuente en la infancia, que produce catecolaminas y se origina, en la médula adrenal. Puede tener también un origen extraadrenal en tejidos cromafines, denominándose entonces paraganglioma. El feocromocitoma puede ser de presentación esporádica o familiar. El feocromocitoma familiar se hereda con carácter autosómico dominante o como un componente del *síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2* (MEN-2A y MEN-2B), de la *enfermedad de von Hippel-Lindau* o de la *neurofibromatosis tipo 1*. Hasta ahora se creía que un 90% de los casos correspondían a formas esporádicas, pero se ha constatado (Dluhy, 2002), que un 25% de un amplio grupo de feocromocitomas considerados como esporádicos presentaban mutaciones en la línea germinal.

Sintomatología. En los adultos es típica la tríada clínica clásica de cuadros paroxísticos caracterizados por cefaleas, palpitaciones y rubor. En los niños no es habitual la presentación paroxística y el cuadro se caracteriza por la persistencia de los síntomas. En los niños pueden evidenciarse también cambios visuales, papiledema y vómitos. El cuadro

Cuadro 14.15.2. Diagnóstico del feocromocitoma en el niño

<i>Clínica</i>
• Hipertensión arterial, permanente
• Cefaleas, nerviosismo
• Palpitaciones, taquicardia
• Dolor epigástrico, vómitos
<i>Fondo de ojo</i>
• Edema de papila
• Signo del cruce vascular
• Hemorragia retiniana
<i>Laboratorio</i>
• Catecolaminas urinarias > 1,8 mg/24 h
• Catecolaminas plasmáticas > 2.000 µg/mL
• Ácido vanilmandélico urinario > 11 mg/ 24 h
• Pruebas de provocación (en desuso)
<i>Imagen</i>
• Gammaografía con I ¹²³ o I ¹³¹ MIBG
• TC y RM. Si el feocromocitoma es > 2-3 cm
• Ecografía y radiografía: calcificaciones posibles

Cuadro 14.15.3. Tratamiento del feocromocitoma

Intervención quirúrgica

- Preparación
 - Alfa-bloqueantes dos semanas antes: fenoxibenzamina (30-100 mg/24 h)
 - Beta-bloqueantes: propranolol o metoprolol
- Durante operación
 - Fentolamina o nitroprusiato sódico, si aparece hipertensión
 - Noradrenalina, si hay hipotensión

Tratamiento conservador

- Para casos inoperables
- Alfametildopa como inhibidor de la síntesis de catecolaminas
- Bloqueantes adrenérgicos

clínico en la edad pediátrica tan sólo permite el diagnóstico diferencial con otras causas de hipertensión, como son la tireotoxicosis o tumores carcinoides (véase cap 17.14).

Diagnóstico. Implica la práctica de ecografía abdominal, RM e I¹²³ metaiodobenzilguanidina. Debe tenerse en cuenta que algunos fármacos antihipertensores pueden interferir la captación de MIBG por el tumor. El estudio diagnóstico debe incluir determinaciones de parámetros biológicos endocrinos. Existe excreción elevada de catecolaminas en orina, norepinefrina y epinefrina o de sus metabolitos. Las catecolaminas plasmáticas también son de valor en el diagnóstico (Cuadro 14.15.2).

Tratamiento. Inicialmente se basa en el control de la hipertensión arterial. Es necesario bloquear la actividad alfa-adrenérgica, así como posteriormente el uso concomitante de betabloqueantes en algunos casos seleccionados. No se recomienda el uso de diuréticos. En el feocromocitoma localizado, la forma más común, una vez controlada la hipertensión arterial durante un período de dos semanas, se procede a la adrenalectomía. La aproximación quirúrgica, curativa en el feocromocitoma localizado, requiere de un control atento de la tensión arterial durante la intervención, así como de las oscilaciones en la misma que se producen tras la *adrenalectomía* en el postoperatorio, cuando es la hipotensión la que puede condicionar problemas (Cuadro 14.15.3).

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La relación entre síndrome de Cushing y tumores suprarrenales se remonta a principios del siglo pasado. El carcinoma suprarrenal o de la corteza suprarrenal es un tumor muy poco frecuente en la edad pediátrica. Por debajo del año de vida, la incidencia se reparte por igual entre adenomas y carcinomas. Después, en la edad pediátrica, el síndrome de Cushing se relaciona con la presencia de carcinomas suprarrenales. Los

Clínica

- Niños y niñas
 - Acné quístico
 - Sudor corporal tipo adulto
 - Velocidad de crecimiento aumentada
 - Mayor desarrollo muscular
 - Hipertensión y obesidad posibles
 - Datos de hiperaldosteronismo, a veces
- Niños
 - Axilarquia y pubarquia adelantadas
 - Testículos normales
 - Macropenisomía
- Niñas
 - Axilarquia y pubarquia adelantadas
 - Virilización. Hirsutismo
 - Clitoromegalia
 - Estrogenización deficiente

Laboratorio

- DHA y DHAS aumentadas
- Prueba de frenación con dexametasona y ACTH negativa

Imagen

- TC y RM: hallazgo de la posible tumoración y metástasis

A. Carrascosa, M. Gussinyé.

tumores benignos funcionantes se presentan precozmente dada su asociación con endocrinopatías.

Clasificación. Los tumores de la corteza suprarrenal pueden ser funcionantes o no funcionantes. La forma de presentación de los tumores funcionantes está en relación con la hormona producida por el tumor. En los tumores funcionantes predomina un efecto glucocorticoide, mineralocorticoide o de hormonas sexuales, dando lugar a síndrome de hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing o diversas formas de pubertad precoz o virilización. La forma más común de presentación es debida al exceso de glucocorticoides, dando lugar al *síndrome de Cushing* (véase cap. 14.14).

Sintomatología. Los siguientes, son considerados hallazgos clínicos que sugieren una producción elevada de cortisol y deben plantear el diagnóstico de un carcinoma suprarrenal: masa palpable, cara de luna llena,

obesidad, jiba nugal, retraso de talla y virilización en niñas o pubertad precoz en niños.

Diagnóstico. Las pruebas de laboratorio pondrán de manifiesto aumento de los niveles de cortisol sérico, disminución de ACTH sérica, aumento de 17-cetosteroides urinarios y datos de hiperaldosteronismo. La ecografía abdominal y TC o RM evidenciarán el tumor primario y su posible extensión. En el Cuadro 14.15.4 se ofrece una síntesis del diagnóstico de los *tumores suprarrenales virilizantes*.

Tratamiento. Es importante el diagnóstico precoz del carcinoma suprarrenal, dado que el abordaje quirúrgico de la lesión y su extirpación total puede ser curativa en los tumores localizados.

El pronóstico en los carcinomas metastáticos –metastatizan a hígado, hueso y pulmón– es infausto dada la mala respuesta ante los tratamientos quimioterápicos actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000; 163: 398-407.
- Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001; 25: 905-13.
- Carrascosa A, Gussinyé M. Patología suprarrenal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 919.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital Case. 16-2005. *N Engl J Med* 2005; 352: 2223-31.
- Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC et al. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 549-54.
- Dluhy RG. Pheochromocytoma. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002; 346: 1486-18.
- Gown A, Bacchi C. Immunohistochemistry of small blue round cell tumors. *J Histo-technol* 2002; 25: 229-34.
- Madero L, Muñoz A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005.
- Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters* 2001; 169: 107-14.
- Norton JA, Le HN. Adrenal tumors. En: DeVita VT, Hellam S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins, 2001. p. 1770-87.
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins, 2005.
- Ross JM. Pheochromocytoma: special consideration in children. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 393-402.

15.1 Desarrollo anatomofuncional del aparato digestivo

N. Lambruschini-Ferri, M. Cruz-Hernández

Pocos aparatos del organismo infantil deben experimentar una adaptación mayor que la del tubo digestivo desde el momento del nacimiento. Como en otros, pero también de forma más llamativa, se va a producir una interacción con el sustrato principal de su función, en este caso con la alimentación, siendo bien conocida la acción de la secreción láctea materna en la maduración de las funciones digestivas del lactante (Cuadro 15.1.1). Por otra parte, el aparato digestivo es, además, uno de los órganos de choque o efectores donde se van a manifestar numerosas afecciones pediátricas, no ya las que le afectan de modo directo, sino las localizadas parenteralmente. Desde el nacimiento, el niño tiene el aparato digestivo y su metabolismo especialmente adaptados y dependientes de la leche de mujer. Durante el curso del primer año se produce una progresiva maduración que le dejará al final de la lactancia con capacidad para hidrolizar, absorber y utilizar la totalidad de los alimentos y seguir la alimentación variada del adulto. Mientras tanto su inmadurez hace que la sintomatología sea distinta en cada edad, como se irá viendo sea al valorar los vómitos, el dolor, el estreñimiento o la diarrea, como signos más frecuentes. Esto, no sólo influye en la orientación diagnóstica, sino a veces en la elección terapéutica, tanto en afecciones adquiridas, como en congénitas (malrotación). En la valoración de los métodos diagnósticos (véase cap. siguiente) se insistirá en estos aspectos. Igualmente se han conocido nuevos datos gracias a las repercusiones de ciertas terapéuticas recientes, como la dexametasona o la eritromicina e incluso por el efecto de ensayos de inmunoprevención (vacuna antirrotavirus inicial). El conocimiento de estos fundamentos, lo mismo que la nueva genética redundará, no sólo en el mejor tratamiento de los niños afectados de digestopatías, sino de su salud en la edad adulta, por ejemplo, la prevención de neoplasias del tubo digestivo.

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

Cumplir con sus funciones digestivas, absorptivas, secretoras y de barrera mucosa, sirviendo al mismo tiempo de órgano endocrino y como parte importante del sistema inmunológico, obliga en el aparato digestivo al cumplimiento de un delicado proceso de desarrollo y maduración. Tiene lugar en varias etapas: a) organogénesis, a partir del disco embrionario; b) quimioarquitectura del epitelio en formación; c) diferenciación; d) maduración; e) adaptación en el nacimiento a la nutrición enteral; y f) por último, el desarrollo concluye con la transición entre la alimentación láctea y la sólida. El aparato digestivo deriva del *endodermo embrionario*, identificándose a las 4 semanas como un tubo de 4 mm de longitud, que se extiende desde la boca a la cloaca. Durante la vida intrauterina, el feto se encuentra suspendido en el líquido amniótico; la continuidad de la cavidad amniótica con el tubo digestivo sucede hacia la tercera semana, cuando se produce la ruptura de la membrana bucofaríngea. Asimismo, la circulación libre del líquido amniótico por el tubo digestivo coincide con la perforación de la membrana cloacal, alrededor de la 7ª semana.

Boca

Las estructuras faciales se originan de una depresión ectodérmica poco profunda llamada *estomodeo*. Cuando el embrión ha llegado a las 4 semanas y media, el estomodeo está rodeado de unas proliferaciones mesenquimatosas, apareciendo inferiormente los procesos mandibulares, lateralmente los maxilares, y la prominencia craneal en la parte superior. En las dos semanas siguientes los procesos maxilares crecen en dirección medial fundiéndose entre sí, para formar el *labio superior*. La unión con el arco mandibular origina las mejillas y determina el tamaño definitivo de la boca. A su vez, los engrosamientos laterales de la prominencia craneal se unen entre sí y dan lugar al paladar primario. A partir de la 8ª semana las crestas palatinas, que son prolongaciones de los procesos maxilares, forman el paladar secundario.

Los *dientes* proceden de un doble esbozo, uno ectodérmico (esmalte) y otro mesodérmico (dentina, pulpa y cemento). Hacia la 6ª semana de desarrollo, sobre el reborde gingival de ambos maxilares se forma la lámina dental que, posteriormente, da lugar a brotes que se introducen en el mesénquima subyacente. Estos brotes, en número de 10 en cada maxilar, son el componente ectodérmico del diente en formación. A partir de cada uno de ellos se forman dos mamelones alrededor del tercer mes de vida intrauterina, uno para los dientes temporales y otro para los permanentes. Los brotes dentarios incluyen en su interior porciones de mesénquima, que son las papilas dentales y que constituyen el componente mesodérmico del diente. Estas células mesenquimatosas se transforman en *odontoblastos*, que elaboran predentina y que, cuando se calcifican originan la dentina definitiva. Esta capa de odontoblastos perdura durante toda la vida del diente, proporcionando sin interrupción predentina. La composición de la dentina es similar a la del hueso, por lo que en ella podrán reflejarse algunas de las alteraciones carenciales del tejido óseo. Las células ectodérmicas, mientras tanto, se convierten en ameloblastos, que elaboran largos prismas de esmalte que se depositan sobre la dentina, inicialmente en el ápice del diente, y posteriormente lo revisten por completo. Existen unas células mesenquimatosas que están fuera del diente y en contacto con la dentina de la raíz: son los cementoblastos (elaboran el cemento dental).

Esófago

Se forma a partir del intestino embrionario proximal, por un estrechamiento anterior de la nasofaringe, justo en el inicio del esbozo traqueal. Se puede diferenciar a partir de la cuarta semana; sobre la quinta, el epitelio se encuentra dispuesto en dos capas y, a partir de la séptima, se inicia la vacuolización del epitelio para formar la luz esofágica (Fig. 15.1.1). El epitelio estratificado escamoso no aparece hasta la semana 25 y el aparato glandular en la 28. El componente muscular es detectado sobre la octava semana y los plexos mientéricos en la semana décima. La longitud del esófago al nacer es de 10 cm y el diámetro de 0,5 cm.

Cuadro 15.1.1. Lactancia materna: acciones favorables en la patología digestiva

Anticuerpos antirrotavirus
Otros anticuerpos adaptados a la epidemiología ambiente
Inhibidor infeccioso inespecífico
Protección frente a la alergia alimentaria
Transferencia de respuesta inmunológica mediada por células
Factor epidérmico de crecimiento
Factor transformante de crecimiento beta (TGF-β)
Otros factores tróficos
Potencia la flora probiótica
Inducción de la función digestiva a través de los péptidos hormonales (VIP, GIP, gastrina)

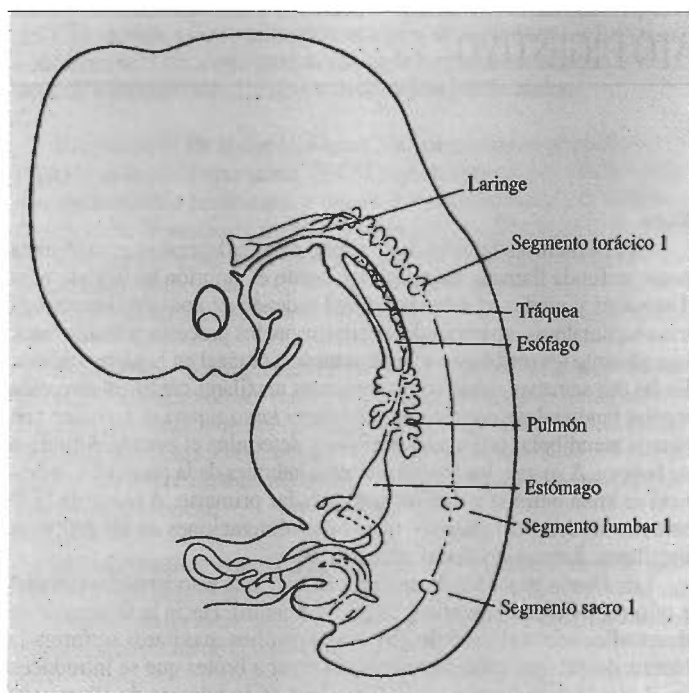


Figura 15.1.1. Desarrollo del tubo digestivo y aparato respiratorio en la octava semana (embrión de 17,5 mm).

Estómago

A las 4 semanas es identificable en forma de una dilatación fusiforme cercana al polo craneal del embrión y localizada entre los esbozos pulmonares, del páncreas y del hígado. A las 7 semanas desciende a su posición infradiaphragmática, sufriendo un giro ventrodorsal. Su componente muscular sigue un desarrollo craneocaudal, apareciendo en primer lugar el componente muscular circular sobre la 9ª semana. Hacia la 12ª es identificable el píloro como un engrosamiento muscular. Las células parietales y enteroendocrinas son evidentes en la 10ª semana. Al final del tercer mes, el epitelio gástrico se encuentra diferenciado, pudiendo producir pepsina, HCl, gastrina y factor intrínseco; su actividad enzimática es máxima en el fundus. La capacidad al nacimiento es de 30 mL.

Intestino delgado

Deriva del intestino medio fetal, dividiéndose en una parte craneal (entre las vías biliares y el conducto vitelino) y una parte caudal (entre el

conducto vitelino y la mitad del colon transverso). En la cuarta semana el *duodeno* se reconoce por su relación con el estómago, páncreas e hígado. En la sexta tiene lugar la fijación del duodeno y del ángulo esplénico a la pared abdominal posterior, lo cual va seguido por un rápido crecimiento del intestino medio y del hígado. Esto estimula la acomodación del intestino en desarrollo mediante un giro de 270° alrededor de un eje (la arteria mesentérica superior), perdiéndose en este momento la continuidad del saco vitelino con el conducto vitelinointestinal. Con esta rotación el *yeyuno* retorna a la cavidad abdominal y se sitúa al lado izquierdo. La posición final anatómica del tracto intestinal ocurre en la semana 20ª. Su longitud total al nacimiento es de 250-300 cm.

Control del desarrollo estructural del intestino delgado. Varios genes *hox* (homeobox) controlan en un primer nivel el desarrollo embriológico intestinal en una dirección constante, tanto en el sentido craneocaudal, como para el eje de las criptas. Asimismo, el *hox Cdx-2* regula la expresión de las enzimas del enterocito, como la lactasa. El siguiente punto regulador de la determinación tisular son las moléculas reguladoras, que controlan la síntesis local de ADN y tienen diversos factores de transcripción.

Mucosa intestinal. Inicialmente es un epitelio estratificado, pero en la 8ª-10ª semana es reemplazado por un epitelio columnar. La *formación vellositaria* aparece sobre la semana 9ª, la de las *criptas* en la 10ª-11ª y hacia la 20ª los componentes del sistema tubular apical (ATS) y del corpuscular meconial (MCS). La *diferenciación epitelial* hacia células mucíparas y enteroendocrinas sucede hacia la 9ª-10ª semana. La aparición de células M coincide con la formación de las placas de Peyer; los *linfocitos* se aprecian entre las semanas 8ª y 10ª. En cuanto a la *capa muscular* es visible antes que en el estómago, sobre la semana 6ª, completándose en dirección caudal hacia la 8ª, mientras los *plexos de Auerbach* y *Meissner* surgen en la 9ª y 13ª respectivamente. A partir de esta fecha son detectables los movimientos peristálticos.

En el escolar y adolescente, el microscopio anatómico o lupa muestra una típica *imagen digitiforme* de las excrecencias vellositarias de la mucosa intestinal (Fig. 15.1.2), pero no es igual en el niño menor de 6 años, en el que predominan imágenes más anchas (en forma de lengua o de hoja). También varía la morfología con la situación: hay más elementos digitiformes en el íleon y menos en el duodeno y yeyuno. Es curioso que en la edad prenatal, antes de las 26 semanas de vida intrauterina, hay morfología digital, que va desapareciendo al avanzar la gestación. La citada forma influye en la extensión de la superficie intestinal, que es menor relativamente desde el nacimiento a los 6 años, aunque como factor compensador actúa una acelerada renovación de las células vellosita-

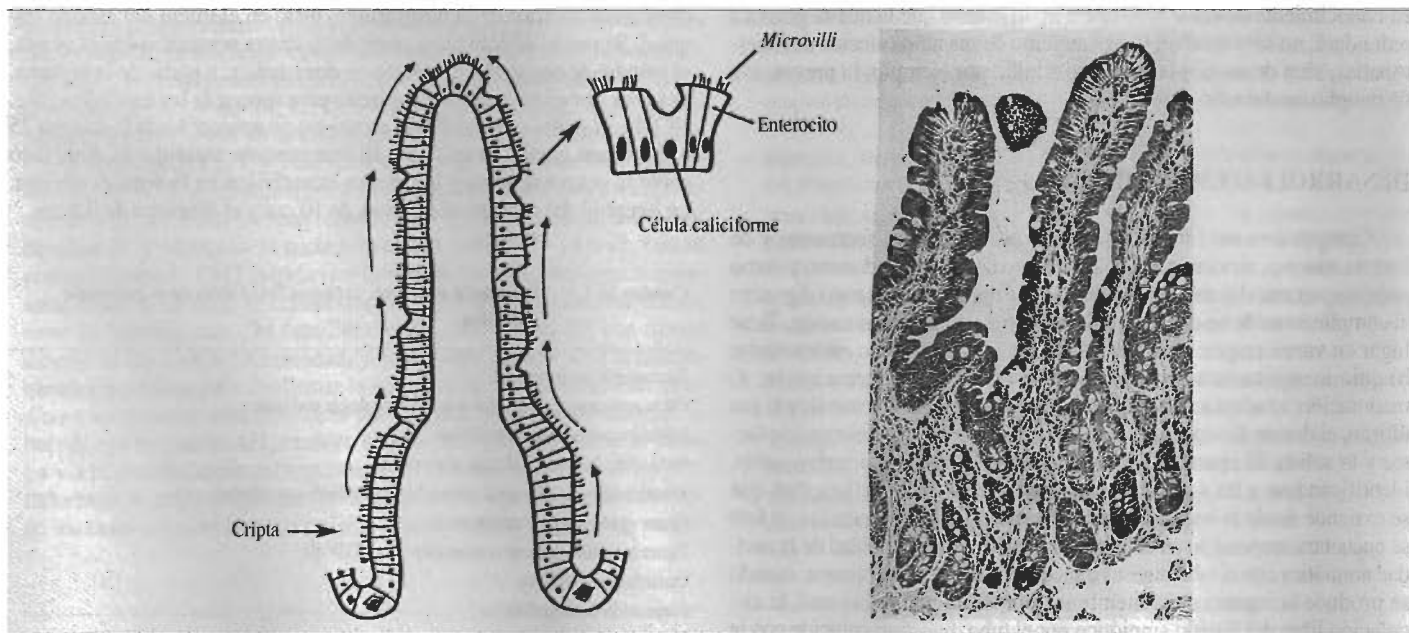


Figura 15.1.2. Esquema de una vellosidad intestinal normal en el niño, junto con la imagen biopsica.

rias, con un índice mitótico superior en un 20% a la media pasada la pubertad. Como se verá repetidamente, estos cambios morfológicos prenatales y postnatales precoces han sido relacionados con el paralelo desarrollo del sistema inmune y los estímulos antigénicos, como la ingestión de líquido amniótico en la fase prenatal y de la leche materna en la postnatal.

Cellularidad de la lámina propia. Gracias a la microscopia electrónica, es más fácil reconocer sus diversas células: musculares, nerviosas, fibroblastos, linfocitos B diferenciados (células plasmáticas), linfocitos de gran núcleo, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y los macrófagos. Estos últimos están situados cerca de la membrana basal y, además, son detectables precozmente en el desarrollo, incluso antes que los linfocitos epiteliales. Es otro dato más sobre su destacado papel en el desarrollo del tubo digestivo, de modo que una activación incorrecta de los macrófagos trasformaría seriamente la normal organogénesis.

Matriz extracelular. Responsable de la resistencia y “compliance” (distensibilidad) de la mucosa digestiva, consiste en una red fibrilar de colágeno completada por un gel de agua y polisacáridos (ante todo glucosaminoglicanos), cuyo papel en el desarrollo parece precoz y trascendental, lo mismo que contrasta con la simplicidad de su molécula (cadenas de disacáridos). Entre las *funciones biológicas de los glucosaminoglicanos* están la fijación y activación de algunas citocinas (factor de crecimiento de los fibroblastos, interferón gamma, entre otras) y control de la diferenciación y proliferación celulares, de modo que las variaciones en la composición de los glucosaminoglicanos provocarían respuestas diferentes en el desarrollo embrionario. No debe sorprender que en la etapa prenatal se compruebe una intensa síntesis de estas moléculas (hialuronano, dermatán y condroitín-sulfatos), para disminuir, posteriormente, conforme avanza la gestación. Después del nacimiento, el *predominio de los glucosaminoglicanos sulfatados* va paralelo con el incremento de la diferenciación y una menor proliferación. Para actuar como factores reguladores del crecimiento y remodelación, los glucosaminoglicanos sulfatados fijan macromoléculas, entre ellas los factores de crecimiento. Son *componentes no hidrocarbonados* de la matriz extracelular en el intestino: la fibronectina, la laminina (relacionada con la diferenciación tisular y crecimiento de los villi y criptas) y la tenascina, aumentada, tanto en el feto, como en los procesos inflamatorios postnatales, para cumplir su papel en la reparación y proliferación. Por su parte, el hialuronano (no sulfatado) aparece alrededor de las criptas cuando inician su formación hacia la semana 11ª, invadiendo el mesénquima, aunque finalmente en la base de las criptas están los glucosaminoglicanos sulfatados. Los fibroblastos próximos a la cripta serían unos reguladores importantes de la maduración de las células de esta estructura y de todo el epitelio. Este proceso embriológico, del que se dan aquí algunos apuntes elementales, sería doblemente importante, ya que se puede reproducir en la vida postnatal cuando la mucosa intestinal sufre una agresión patológica. Casi siempre será un fenómeno beneficioso, con la excepción de las neoplasias, donde se constata una disminución de los glucosaminoglicanos sulfatados.

Glicocalix. Esta fina película que recubre el extremo de las microvellosidades es rica en hidratos de carbono y realiza una serie de funciones que han sido comparadas con las del surfactante pulmonar: acción defensiva, regulación de la absorción de los HC, formación de micelas, transporte de las grasas al interior del enterocito, atrapamiento de toxas patógenas y regulación del paso de macromoléculas (véase Fig. 15.21.3).

Membrana basal. Separa la lámina propia del epitelio intestinal, situado inmediatamente por encima, presentando fibrocitos (fibroblastos adaptados). Contiene en su composición sustancias ya citadas en la matriz, como son tenascina (antiadherente), fibronectina, laminina (proadhesiva), proteoglicanos específicos y colágeno del tipo IV. Los vasos capilares, próximos a la membrana basal, tienen su propia membrana limitante en el *endotelio*, de actividad cada vez más conocida.

Factores de reparación intestinal. A través de la composición de la leche humana, una vez más, y de su acción antiinflamatoria, se han ido consiguiendo conocimientos sobre los diversos factores que permiten la rápida y normal reparación de una estructura sometida a continuas agre-

Cuadro 15.1.2. Mecanismo de algunas anomalías de desarrollo del tubo digestivo

Anormal proceso de regresión

- Divertículo de Meckel (sistema vitelino)
- Hernia de Bochdalek (canal pleuroperitoneal)

Falta de recanalización

- Atresia y estenosis duodenal (formación de lumen)

Trastorno del crecimiento

- Malrotación (elongación-rotación)

Insuficiente separación de estructuras

- Duplicación (endodermo-notocorda)
- Atresia anorrectal (tracto genitourinario-digestivo caudal)
- Fístula traqueoesofágica (aparato respiratorio-digestivo proximal)

Alteración desarrollo neuromuscular

- Megacolon agangliónico (inervación insuficiente)

siones, como es la mucosa intestinal. Esto interesa, tanto en la *normal proliferación en la etapa postnatal*, como después de sufrir una *lesión inflamatoria* o de otro tipo. Hay que destacar el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el TGF-alfa, IL-1 y el interferón gamma, que actúa gracias al estímulo de la síntesis por el enterocito de TGF-beta. Este último es reconocido como fundamental para la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, así como en el mantenimiento de su normal actividad.

Dinámica del enterocito. De nuevo la microscopia electrónica permite conocer con detalle la constitución de la mucosa intestinal y su continua transformación, especialmente en el intestino delgado. En el espacio de unos 2-4 días tiene lugar el paso desde la célula indiferenciada epitelial (enteroblasto), nacida en las criptas de Lieberkühn, hasta su fase funcionalmente madura (enterocito), llegando a los villi para caer en la luz intestinal. Además de los enterocitos con función absorbente, la misma célula madre indiferenciada (*stem cell*) va a provocar las células productoras de moco, las enteroendocrinas y las secretoras de péptidos antimicrobianos. Su cara luminal se conoce como “borde en cepillo”, conteniendo los *microvilli*, que forman unas finas prolongaciones lineales. En su interior tienen una estructura filamentosa de actina o similar y están cubiertas por el *glicocalix*, en parte producido por el mismo enterocito. En el niño la zona más rica en microvilli es la parte media de la vellosidad intestinal. En la edad madura predominan en el extremo distal.

Intestino grueso

Deriva de la porción más distante del intestino medio fetal. Se identifica el ciego a partir de la 4ª semana. Desde la disminución del volumen hepático, se inicia la visualización del colon *ascendente* y del ángulo hepático. El *recto* procede de la cloaca, estableciéndose su unión con el tubo digestivo en la semana 8ª y la aparición del aparato neuromuscular sucede sobre la 8ª-10ª, aunque la distribución de las células ganglionares no es completa hasta el sexto mes de gestación. Su *longitud* en el RN es de 30-40 cm.

En suma, el nacimiento representa el paso de una nutrición parenteral (materna) a una alimentación enteral, lo que requiere una completa maduración del aparato digestivo. Morfológicamente, el aparato digestivo está preparado hacia el final del segundo trimestre de la gestación, pero en cuanto a la función hay que esperar hasta la 34 semana de vida intrauterina. Una óptima adaptación del aparato digestivo se conseguirá, ante todo, gracias a la alimentación materna, por el ya mencionado aporte de factores neuroendocrinos, tróficos, inmunológicos y enzimáticos. El interés de conocer los puntos básicos del desarrollo del aparato digestivo queda justificado, además, para estudiar mejor las malformaciones, que serán expuestas en el capítulo siguiente. El Cuadro 15.1.2 ofrece algunos *mecanismos de los trastornos congénitos* según el fallo, comprobado o más probable, de la embriogénesis.

DESARROLLO FUNCIONAL

Función de la cavidad oral

En el lactante la principal es la succión; la leche pasa rápidamente al esófago y no existe al principio masticación ni digestión bucal. A los 5

meses de edad se inician movimientos de masticar, no apareciendo la masticación verdadera hasta los 6-7 meses de vida. La succión exige la integridad anatómica y funcional del sistema nervioso y de la boca, así como del aparato respiratorio. La succión se sigue de la deglución, que está estrechamente coordinada con la respiración (inhibición) y con la relajación de los esfínteres esofágicos y del fundus gástrico. El patrón succión/deglución se caracteriza por 10-30 movimientos de succión y 1-4 movimientos de deglución. La *saliva* es muy escasa hasta los 2-3 meses, lo que predispone al padecimiento de infecciones bucales, estomatitis de diversa causa, principalmente muguet. El niño, a partir de los 3 meses, comienza a tener una secreción salival abundante, mayor aún al sexto mes, coincidiendo con la salida de los primeros dientes, época en que el niño no deglute aún la saliva, lo que origina el típico "babeo" (sialorrea fisiológica); más tarde aprenderá a deglutir.

La saliva contiene el fermento *amilasa* o *ptialina* ya desde la semana 20 de gestación, que actúa sobre el almidón, transformándolo en dextrina y sobre ésta para convertirla en maltosa. En el lactante pequeño no existe digestión bucal propiamente dicha, ya que ni la leche de mujer ni la de vaca contienen almidón. Pasados los primeros meses, cuando se introducen las harinas en la dieta, la amilasa salival hidroliza el almidón contenido en las mismas, aunque por la corta permanencia del alimento en la cavidad bucal va a ejercer su acción en el intestino (por necesitar un medio alcalino), después de ser activada transitoriamente por la acidez gástrica. También existe una *lipasa lingual*: secretada por las glándulas serosas localizadas en la parte superior y dorsal de la lengua (glándulas de Von Eubner), actuando en el estómago para iniciar la hidrólisis de la grasa. Su actividad se ve favorecida por el pH gástrico, relativamente bajo, y por el lento vaciamiento gástrico. En el duodeno la lipasa permanece activa, debido a la escasa concentración de sales biliares y al pH duodenal no bajo.

Deglución

Como expresión de la coordinación neuromuscular, es una función de suma importancia, tanto por lo que respecta al aparato respiratorio (aspiraciones), como al aparato digestivo (malnutrición exógena). Es interesante conocer sus distintas fases:

Fase bucal. Sigue al proceso de masticación; el bolo alimenticio se coloca en el dorso de la lengua, en su parte más posterior, y es impelido hacia atrás, cerrándose la nasofaringe por medio del velo palatino, el istmo de las fauces y la pared posterior de la orofaringe.

Fase faríngea. La contracción del velo del paladar y el movimiento de la parte posterior de la lengua desplazan el bolo hacia la orofaringe, en donde se inicia una onda peristáltica (ondas primarias) que impulsa el bolo alimenticio, junto con la elevación del hueso hioides y laringe, que produce un aumento del diámetro anteroposterior de la laringofaringe y, por tanto, una zona de presión negativa con la consiguiente succión del bolo hacia la laringofaringe. La acción de los músculos intrínsecos de la laringe y cuerdas vocales cierra la región subglótica y la epiglotis se desplaza para ocluir la entrada de la laringe, aunque no de forma hermética, pudiendo pasar pequeñas partículas. La onda peristáltica avanza de forma ininterrumpida, relajándose el músculo cricofaríngeo previo al paso del bolo; terminado éste, el músculo se contrae y termina la fase faríngea de la deglución.

Fase esofágica. La onda peristáltica primaria avanza a una velocidad de 2-3 cm/segundo a lo largo del esófago hasta llegar a la zona llamada vestíbulo gastroesofágico, zona de alta presión o esfínter esofágico inferior (EEI), que no se relaja por completo hasta que la presión es suficiente para permitir el paso del contenido esofágico hacia el estómago. Finalmente, aumenta la presión en esta zona, que funciona como un esfínter para evitar el reflujo gastroesofágico. En el terreno clínico es posible de forma elemental la *exploración de la deglución* bajo control radioscópico para registrar sus diversas fases por medio de cineradiografía, anotando el paso del contraste hacia tramos inferiores o bien a coanas (parálisis velopatina) o vías respiratorias (incoordinación deglutoria). Se tiene que observar la relajación del EEI al iniciar la deglución, el tiempo que permanece dicho contraste en el esófago, la capacidad de limpieza de las ondas peristálticas y, por último, el grado de continencia del EEI.

La estructura tubular del esófago, al igual que el resto del tubo digestivo, posee dos capas musculares, una longitudinal externa y otra circular interna, que permiten la función peristáltica. En su extremo superior existe un esfínter esofágico superior (EES) que se identifica con el músculo cricofaríngeo; en el extremo inferior existe otra formación de alta presión que es el citado EEI; todo el esófago se encuentra tapizado por un epitelio secretor mucoso. La función esofágica se puede resumir en la de conducción del alimento hacia el estómago y evitar el reflujo del mismo y realizar un aclaramiento de la porción inferior esofágica cuando esto ha sucedido. De ahí que los *síntomas clínicos* que atraerán la atención sobre una alteración de la función esofágica sean: disfagia, regurgitaciones o vómitos de tipo esofágico, sialorrea y trastornos nutricionales o respiratorios secundarios. Como en otros capítulos de la pediatría, la fisiología ha sido mejor comprendida al analizar algunos procesos patológicos frecuentes, como es el caso del reflujo gastroesofágico o las consecuencias del tratamiento de la atresia esofágica y la fístula traqueoesofágica, lo mismo que los nuevos métodos de exploración, sean de laboratorio o por la imagen (véase bibliografía).

Función gástrica

En los RN a término, la mucosa y las glándulas gástricas están suficientemente desarrolladas, siendo deficiente, en cambio, el desarrollo de la musculatura.

Motilidad gástrica. Depende, fundamentalmente, de dos clases de movimientos: el perístole y los movimientos peristálticos. Estos últimos aparecen cuando el estómago está lleno, empezando en el cuerpo del estómago y adquieren mayor intensidad a medida que se acercan al antro. Se suceden con intervalos de unos tres minutos y tienden a evacuar el estómago, con mayor o menor rapidez según la composición del contenido. En los lactantes estos movimientos son muy débiles y sólo se hacen bien visibles cuando algún obstáculo se opone al vaciamiento gástrico (estenosis de píloro) y cuando se introducen los alimentos sólidos en la dieta. Las contracciones peristálticas del estómago distal regulan el vaciado gástrico de los sólidos, reteniéndolos hasta que son desmenuzados en finas partículas. El paso de nutrientes al intestino está regulado por la coordinación de la contracción del píloro y la zona proximal del duodeno con la contracción antral terminal de una onda peristáltica gástrica, y por la presencia de un gradiente de presión gastroduodenal, todo ello modulado por los nutrientes, por factores nerviosos y, posiblemente, por polipéptidos paracrinos y endocrinos.

Jugo gástrico. El moco forma una capa sobre la superficie gástrica, para protegerla contra los efectos digestivos de las enzimas del estómago. El *ácido clorhídrico* convierte el pepsinógeno inactivo en pepsina, mantiene un pH bajo permitiendo la digestión péptica, determina un estado de asepsia en el contenido gástrico, regula la motilidad del estómago y el plazo de su vaciamiento, y aumenta la formación de complejos solubles de hierro, facilitando su absorción intestinal. En los primeros minutos que siguen al nacimiento, el pH del jugo gástrico es neutro debido a la presencia de líquido amniótico ligeramente alcalino pero, al cabo de pocas horas, la producción de ácido motiva que el pH descienda a poco más de dos. En algunos RN, como los procedentes de cesárea, la hiperclorhidria es muy intensa y la aspiración respiratoria del jugo gástrico especialmente peligrosa (síndrome de Mendelson). Esta secreción ácida elevada es transitoria (24-48 horas), ya que las tasas de producción de ácido por el estómago son bajas, menores del 50% de las cifras del adulto en los 3 primeros meses de la vida.

Pepsina. Es secretada en forma del precursor pepsinógeno, con tasas de producción semejantes a las de ácido que se transforma en pepsina cuando baja el pH y por acción autocatalítica de la propia pepsina. El pepsinógeno se acumula en forma de gránulos dentro de las células principales de la mucosa gástrica y su liberación es producida por estímulo vagal, gastrina, secretina e histamina. La pepsina coagula la leche e inicia la hidrólisis de la caseína, a la que desdobra en albumosas y polipéptidos, potentes estímulos para la secreción gástrica y pancreática, pero no interviene sobre la α -lactoalbúmina ni sobre la β -lactoglobulina. El bajo nivel de producción de ácido y pepsinógeno por el estómago en las primeras etapas de la vida, puede ser importante para que no se inac-

Cuadro 15.1.3. Función gástrica

Glándulas	Células	Secreción
Del cuerpo y fundus	Mucosas superficiales	Moco
	Mucosas	Moco
	Cuello	?
	Parietales	HCl. Factor intrínseco
	Principales	Pepsinógeno I
Antrales	Argentoafines	Serotonina. Histamina
	Mucosas superficiales	Moco
	Células G	Gastrina
Pilóricas	Células D	Somatostatina
		Moco. Pepsinógeno II
Cardiales		Moco

tiven las inmunoglobulinas ingeridas con la leche materna y para que los antígenos sean reconocidos en el tubo digestivo favoreciendo el desarrollo inmunitario.

Lipasa. Actúa en medio ligeramente ácido, iniciando la hidrólisis de las grasas de la leche. Su acción está reforzada por la lipasa lingual y, en caso de lactancia natural, por la lipasa presente en la leche de mujer. Es importante la acción gástrica de la lipasa en la digestión de la grasa en el lactante. Hidroliza principalmente los triglicéridos de cadena media y corta, aunque también parece actuar sobre los triglicéridos de cadena larga. La lipólisis gástrica representa el 10-30% y puede compensar los bajos niveles de lipasa pancreática en el RN.

Gastrina. Es una hormona de tipo proteico segregada por las células enterocromafines o G del antro pilórico, bajo el estímulo de la distensión local, los productos de la digestión gástrica y por estímulo vagal. Aumenta la secreción de Cl, pepsina, excita la motilidad gástrica y determina la contracción del esfínter gastroesofágico, activando también la producción y liberación (células mastoideas de la mucosa gástrica) de histamina, un potente estimulante de la secreción clorhídrica y péptica del estómago. Las concentraciones de gastrina circulante son muy altas en el período neonatal y su no correspondencia con las tasas de producción ácida se debe a inmadurez de los receptores. Esta hipergastrinemia fisiológica probablemente es uno de los factores que contribuyen a la maduración de la función gastrointestinal y en la aceleración del crecimiento de la mucosa.

Digestión gástrica. Después de dos horas y media de ingerido el alimento si es leche de mujer, o de tres horas y media si es leche de vaca, pasa el producto de la digestión gástrica o *quimo* gástrico al intestino, con las siguientes modificaciones de los constituyentes de la leche: la caseína pasa desdoblada en albumosas y polipéptidos, la α -lactoalbumina y la β -lactoglobulina no se han modificado; los hidratos de carbono llegan al intestino sin sufrir alteración alguna; las grasas pasan parcialmente desdobladas en glicerina, monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos; el agua pasa casi en su totalidad, ya que la absorción gástrica es pequeña y, finalmente, las sales han sido parcialmente ionizadas. La secreción gástrica está regulada por: 1) mecanismos nerviosos: fibras parasimpáticas del vago y reflejos del plexo mientérico local; 2) mecanismos hormonales mediante la gastrina: la estimulación nerviosa produciría aumento predominante de la pepsina y menor del clorhídrico, moco y gastrina, mientras esta última aumenta, fundamentalmente, la secreción de clorhídrico y en poca cantidad de pepsina. Cuando el pH gástrico llega a un valor 2,0, el mecanismo de la gastrina queda bloqueado, lo que representa un papel protector de la mucosa. Existen factores intestinales inhibidores de la secreción gástrica, como son el reflejo enterogástrico y el moderado efecto inhibidor de la acción, tanto de la secretina, como de la colecistoquinina (CCK). El Cuadro 15.1.3 presenta los principales datos de la función gástrica.

La valoración de la secreción ácida se efectúa mediante la prueba de estimulación con pentagastrina. Se administra por vía IM de 0,3 a 0,6 μ g/kg, tras un ayuno de 6-10 horas, previo vaciado del contenido gástrico, obteniéndose muestras para conocer la secreción ácida basal (BAO)

Cuadro 15.1.4. Secreción gástrica en el lactante y púrpulo

	1 mes	2-4 meses	+ 4 meses
Jugo gástrico (mL/h)	3,3-6,4	13,4	42,5
Pepsina (mg/mL)	0,04-0,10	0,12	0,45
Factor intrínseco (conc. ng B ₁₂ /mL)	6,8-38,4	33,0	86,3
Secreción ácida (μ mol/kg/h)			
BAO	35 $\pm$ 10		
	43,2 $\pm$ 5,3		
MAO	248		
PAO	332 $\pm$ 50		
	203 $\pm$ 45		

MAO: determinada previa estimulación con 0,3-0,6 μ g/kg pentagastrina IM (acidez máxima); BAO: determinada en condiciones basales (secreción basal). PAO: (producción ácida).

en donde se suma la acidez total (volumen x acidez titulable). Después de la estimulación se recogen 4 muestras cada 15 minutos, correspondiendo la suma total (acidez titulable x volumen) a la producción máxima ácida (MAO). De este último resultado se deduce el pico de producción ácida (PAO) que corresponde a los dos valores consecutivos más altos multiplicados por 2 (Cuadro 15.1.4). La gastrinemia es valorada por RIA en plasma, tanto en ayunas, como tras una dieta de provocación. Después de 6-10 horas de ayuno se efectúa el vaciado gástrico y se administra por sonda nasogástrica un hidrolizado de caseína a la dosis de 0,8 g/kg. La dosificación se realiza 10 minutos antes de la provocación, en el momento de la misma y a los 10, 20, 60 y 90 minutos. Los valores normales se encuentran alrededor de 30-100 μ g/mL, doblándose tras la provocación. La determinación de la secreción ácida gástrica y la gastrinemia es de utilidad diagnóstica (ulcus, gastritis).

Intestino delgado

El 40% más proximal se denomina yeyuno. En él las válvulas coniventes o pliegues en semiluna son más elevadas y numerosas, dando un aspecto de pluma en el estudio con papilla baritada. El resto se llama íleon. La mucosa está bastante bien desarrollada desde el nacimiento, mientras la capa muscular presenta un desarrollo deficiente, como en el estómago. En la motilidad intestinal se distinguen dos tipos de movimientos: de segmentación y peristálticos; los primeros resultan de la contracción de cortos segmentos de la capa muscular circular y tienen como fin la mezcla del contenido intestinal; los segundos son debidos a la contracción de la capa muscular longitudinal, en forma de un anillo de contracción, que se desplaza distalmente una corta distancia y hace progresar el contenido intestinal; estos movimientos se suceden con mayor frecuencia que en el adulto y explican que el tránsito intestinal sea relativamente rápido. Así, un lactante que toma leche tarda en verificar el tránsito intestinal 14 horas (en el adulto, 24 horas), lo que explica, asimismo, el diferente número de deposiciones de uno y otro. La motilidad intestinal está regulada por factores nerviosos, hormonales (secretados por células cromafines como enteroglucagón y motilina) y por la presencia de nutrientes. Para más datos sobre motilina, véase el capítulo 15.23.

Existen mecanismos de retroalimentación desencadenados por la presencia de nutrientes en el íleon que regulan la función motora del tracto gastrointestinal superior participando, posiblemente, en el control de la digestión y absorción intestinales, como lo demuestra la lentificación del tránsito ante la presencia de lípidos. Por otro lado, las secreciones de los órganos endocrinos y la producción de hormonas gastrointestinales, bajo el influjo de los nutrientes, regula la homeostasis metabólica postprandial. La secreción hormonal del tracto gastrointestinal influye en los procesos de digestión y absorción. Participa así en la modulación de la motilidad gastrointestinal, en la regulación de las secreciones digestivas y en la renovación continua de la mucosa del tubo digestivo.

Digestión intestinal. En la luz intestinal se continúa la digestión del quimo gástrico, por la acción de las enzimas contenidas en los jugos pancreático e intestinal y con la ayuda de la bilis. La digestión final de las proteínas (Fig. 15.1.3), hidratos de carbono (Fig. 15.1.4) y grasas (Fig. 15.1.5) se realiza en el interior mismo de la célula del epitelio intestinal o enterocito, por acción de peptidasas, lipasas y disacaridasas.

Función inmunológica intestinal. Es muy importante por su extensión, estando representada por las placas de Peyer, que convierten el tubo digestivo en un órgano inmunocompetente. Será revisada en los capítulos de inmunidad, enfermedad celiaca y alergia alimentaria.

Jugo pancreático. Está compuesto, fundamentalmente, de: a) *proteasas*. Intervienen en la hidrólisis de las proteínas: tripsinas I y II, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas A y B y fosfolipasa A, diferentes según el lugar específico de la cadena polipeptídica en que actúan. Todas ellas se sintetizan en las células acinares del páncreas y se segregan en forma de proenzimas; la enterocinasa, una enzima intestinal, convierte el tripsinógeno en tripsina; posteriormente, la tripsina actúa autocatalíticamente, transformando el resto del tripsinógeno en tripsina y a las otras proenzimas en proteasas activas. Todos estos fermentos realizan de forma escalonada la hidrólisis de las proteínas iniciada en el estómago, quedando como productos finales aminoácidos y algunos oligopéptidos; la fosfolipasa hidroliza los fosfolípidos. La actividad de la tripsina en el líquido duodenal en el lactante pequeño es similar a la del adulto, de un 10-60% la de quimotripsina y carboxipeptidasas y del 10% la de la enterocinasa, sin que esta disminución de actividad afecte a la eficacia de la digestión proteica. La capacidad digestiva de las proteínas es buena desde el nacimiento en los lactantes normales, no existiendo diferencias de significado clínico con los niños mayores. b) *Amilasa*. Durante los primeros meses de la vida, la dieta carece de almidón y la producción de esta enzima es muy escasa, aumentando posteriormente al introducirse este hidrato de carbono en la alimentación (harinas). En los primeros estadios de la lactancia, el 50% de la amilasa intraduodenal es de origen salival, frente al 15% del adulto, cifra que se alcanza entre los 6-12 meses de la vida; sin embargo, la leche humana y, especialmente, el calostro, son ricos en esta enzima (1.000 a 5.000 U/L) y en el intestino hay glucoamilasa responsable de la hidrólisis de polímeros de glucosa. c) *Lipasa*. La acción de la lipasa pancreática precisa de la emulsión previa de las grasas por los ácidos biliares y la presencia de colipasa. La colipasa proporciona mayor afinidad a la lipasa para su unión a los sustratos micelares formados por las sales biliares, favoreciéndose, de este modo, la hidrólisis de las grasas. Existen dos enzimas con actividad lipolítica: la lipasa pancreática más activa sobre los sustratos insolubles emulsionados que para los no solubles, y una segunda lipasa, llamada esterasa carboxilasa pancreática, de mayor acción sobre los sustratos micelares o solubles. Ambas enzimas tienen una actividad reducida en los RN y, sobre todo en los prematuros, alcanzando valores semejantes a los de los adultos hacia los 6 meses de vida.

Jugo intestinal. Está constituido por la secreción de las glándulas existentes en las vellosidades intestinales, principalmente por las glándulas de Lieberkühn. Se han descrito diversas enzimas intestinales de acción intraluminal con acción sobre las proteínas (tripsina), grasas (lipasa) e hidratos de carbono (amilasas), aunque su existencia es discutida. Gran interés tiene la existencia de *disacaridasas*.

Desarrollo de las disacaridasas y de la amilasa

Un estudio más detallado se puede encontrar en el capítulo 15.21.

Glucoamilasa y sacarasa-isomaltasa. Comienzan a presentar actividad a la decimosegunda semana de la gestación. En la semana 26, su concentración equivale al 70% de la del adulto y los valores máximos se alcanzan sobre los ocho meses de vida fetal.

Lactasa. Madura más tardíamente que otras disacaridasas: su actividad hacia las semanas 26 y 34 de la vida fetal es sólo un 30% del nivel máximo, que se alcanza al final de la gestación. Puede ser deficiente, por tanto, en un prematuro de 28 semanas, aunque su actividad aumentará rápidamente en los días que siguen al nacimiento independientemente del aporte de lactosa. Su máxima actividad se localiza en el *extremo de la vellosidad* y, por ello, es muy sensible a las lesiones de la mucosa. La *amilasa pancreática* falta prácticamente durante los primeros 4-6 meses de la vida y la respuesta pancreática a los secretagogos y pancreocimina sólo se detecta hacia el mes después del nacimiento. El nivel del adulto de la amilasa pancreática se alcanza al final de la lactancia. En estas primeras etapas intervienen de una forma importante en la diges-

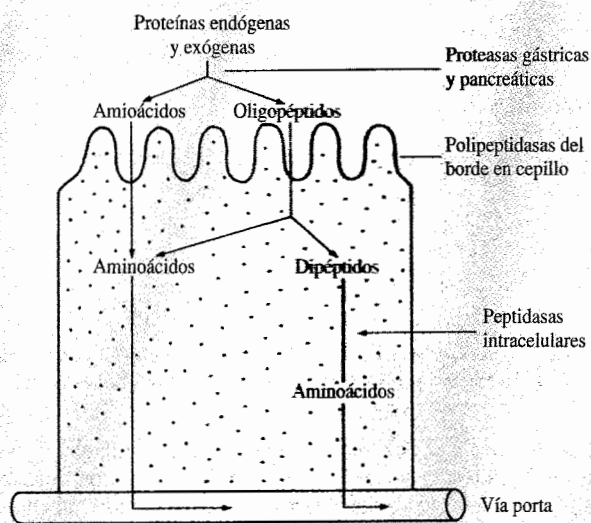


Figura 15.1.3. Esquema de la digestión y absorción de las proteínas.

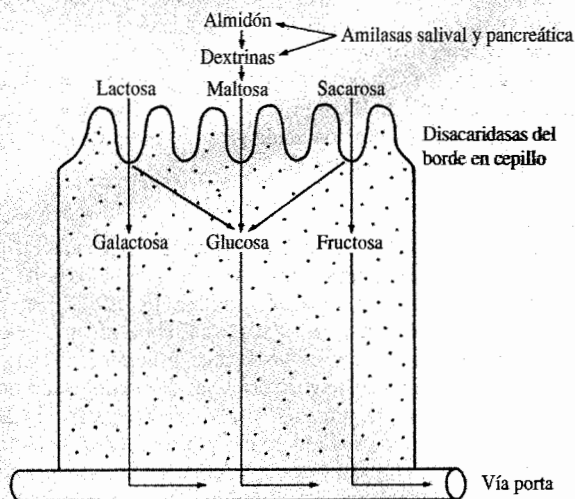


Figura 15.1.4. Esquema de la digestión y absorción de los hidratos de carbono.

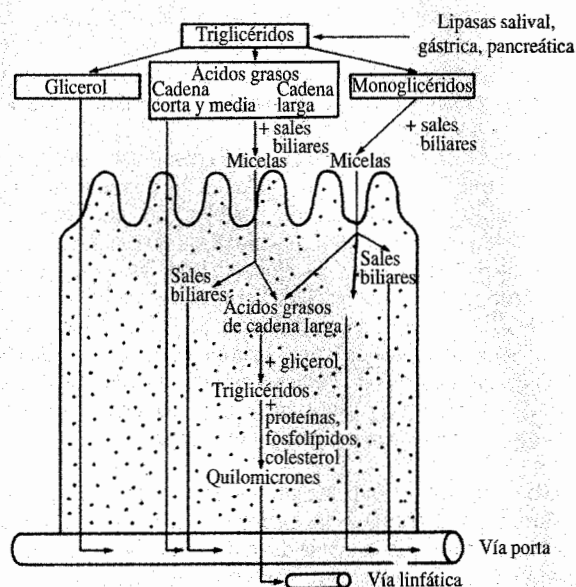


Figura 15.1.5. Esquema de la digestión y absorción de los triglicéridos.

tión de los carbohidratos la amilasa lingual y la mamaria. La concentración de amilasa en la leche humana es unas 25 veces mayor que en la leche de vaca, alcanzando su punto máximo en el calostro y en la leche de madres de niños prematuros, persistiendo durante toda la lactancia.

Bilis

Los ácidos biliares intervienen en la digestión intraluminal y en la absorción de las grasas. El hígado sintetiza a partir de colesterol los ácidos cólico y quenodesoxicólico y, antes de ser excretados, los conjuga con taurina o con glicina. En el intestino parte de estos ácidos biliares conjugados son desconjugados por la flora bacteriana y algunos además pierden hidroxilos y forman el ácido deoxicólico. El 90% de estos ácidos son absorbidos de nuevo en el íleon terminal y una pequeña proporción en yeyuno y colon y, por vía porta, llegan al hígado donde son de nuevo conjugados con glicina o con taurina (circulación enterohepática), constituyendo la principal fuente de ácidos biliares. Solamente una pequeña parte de la secreción total diaria de sales biliares es de nueva formación. Las sales biliares emulsionan las grasas favoreciendo la acción de la lipasa y, sobre todo, solubilizan los ácidos grasos de cadena larga, los monoglicéridos, el colesterol y las vitaminas liposolubles. Las sales biliares, como agentes tensoactivos, se unen con los lípidos constituyendo unos agregados macromoleculares llamados micelas, permitiendo así su absorción intestinal.

En el RN existe una inmadurez de la circulación enterohepática de los ácidos biliares debido a los siguientes factores: 1) síntesis reducida de ácidos biliares por el hígado; 2) reabsorción reducida de sales biliares en el íleon; 3) captación deficiente por el hígado de los ácidos biliares que le llegan por vía porta; y 4) conjugación deficiente de los ácidos biliares en el hígado. La consecuencia de todo esto es que en el neonato la digestión de la grasa es difícil.

Por acción de los jugos intestinales el quimo gástrico se convierte en quimo intestinal, apto para la absorción. Los alimentos de la dieta se han transformado en compuestos que pueden ser absorbidos y asimilados; estos productos finales de la digestión son, para los hidratos de carbono, los monosacáridos; para las proteínas, los aminoácidos y los dipéptidos; y, para las grasas, los ácidos grasos, la glicerina y los monoglicéridos.

Inervación

En general, las vías nerviosas llegan al intestino junto con los vasos arteriales constituyendo, finalmente, el *plexo mientérico*. Proceden del vago y de los nervios espláncnicos, quedando separados los sistemas autonómicos en la submucosa. Entre el plexo neuronal mientérico y el plexo submucoso existen numerosas fibras nerviosas. Es conocida la inmadurez del sistema, tanto por datos clínicos y patológicos, como por los estudios manométricos y por el resultado de biopsias, de modo que la maduración tiene lugar en la vida postnatal. Una de las características del SNA digestivo es el predominio del sistema no adrenérgico-no colinérgico, que utiliza el *óxido nítrico*, en vez de los otros neurotransmisores. En este proceso de maduración, como de todo el sistema nervioso intestinal, intervienen nuevamente el *estímulo de los alimentos*, las hormonas entéricas (enteroglucagón, especialmente) y los productos derivados de las células de la inflamación.

El sistema nervioso entérico procede de los elementos emigrados desde la *cresta neural primitiva*, de ahí ciertas asociaciones clínicas (neurocristopatías). Este proceso de emigración está controlado por genes *hox*, cuya mutación puede producir anomalías, como ha sido comprobado en el megacolon experimental y el clínico. La mutación produciría una pérdida de actividad en el factor de transcripción o protooncogén *ret* y, en consecuencia, un cuadro de Hirschsprung, mientras un aumento anormal de la acción del citado factor conduciría a la neoplasia endocrina múltiple. Intervienen igualmente diversos factores del microambiente, en donde de nuevo el papel de la degradación enzimática de los glucosaminoglicanos y su propiedad de secuestro biológico tienen interés como expresión de la importancia de los componentes de la matriz extracelular. En suma, la inervación del intestino está regida por una cadena de acontecimientos moleculares, que pueden sufrir perturbaciones en sus distintos eslabones; por ejemplo, una infección prenatal en el 1^{er} trimestre por CMV podría producir al menos un 10% de casos de enfermedad de Hirschsprung no familiar a través de la repercusión del proceso inflamatorio consecutivo a la activación de los macrófagos.

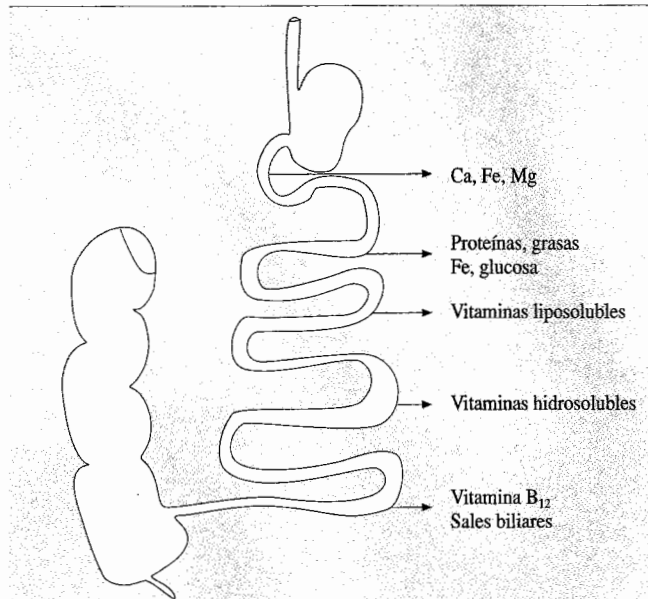


Figura 15.1.6. Representación esquemática de los principales puntos de absorción en el intestino delgado.

Circulación

La sangre arterial llega al duodeno por la arteria gástrica derecha, gastroepiploica derecha, supraduodenal y arterias pancreatoduodenales inferior y superior. El yeyuno e íleon la reciben de ramas de la arteria mesentérica superior. En todo caso, se van subdividiendo hasta llegar a las arteriolas de la submucosa, de donde procede el plexo capilar de las vellosidades.

Absorción intestinal

La función principal del enterocito es la *absorción de nutrientes*, con una dedicación bastante especializada, según el nivel anatómico, lo que tiene su importancia también en clínica. En el proceso patológico se puede lesionar más la parte distal del intestino delgado, como ocurre en la enfermedad de Crohn, donde se absorben la vitamina B₁₂ y las sales biliares. Otras veces, como en la intolerancia al gluten, queda más afectada la parte proximal, a cuyo nivel tienen lugar la mayor parte de los procesos de absorción, incluidas proteínas, grasas y vitaminas (Fig. 15.1.6).

Las *proteínas* se absorben escindidas en aminoácidos y en oligopéptidos. La digestión de los oligopéptidos se realiza por peptidasas del borde en cepillo y de localización intracelular. Los anticuerpos presentes en el calostro y en la leche de mujer no atraviesan la barrera intestinal, al revés de lo que ocurre en otras especies. Sólo cuando está alterada la pared intestinal pueden absorberse proteínas parcialmente hidrolizadas, que son causa de fenómenos tóxicos y alérgicos. Los aminoácidos se absorben, en parte, por mecanismos pasivos de difusión, y también por procedimientos activos y específicos. Existen condicionantes genéticos comunes para la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal de aminoácidos y en algunas afecciones (cistinuria y enfermedad de Hartnup) existe el mismo trastorno de transporte de aminoácidos, a nivel renal y a nivel entérico. La digestión y absorción de proteínas está bien desarrollada en el RN e incluso en el prematuro.

Los *hidratos de carbono* se absorben con facilidad. Las diversas hexosas: glucosa, fructosa y galactosa por mecanismos activos y específicos pasan a la sangre del sistema porta y así llegan al hígado. La digestión y absorción de los HC no está disminuida en el lactante normal, excepto la lactosa, que no se absorbe por completo; la no absorbida da origen a ácido láctico, que contribuye a crear una barrera química y bacteriológica contra la infección.

La *absorción de las grasas* se realiza por un mecanismo complejo. La glicerina y los ácidos grasos de cadenas corta y media son hidrosolubles y atraviesan la pared intestinal y se absorben directamente por vía porta. Los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos no son hidrosolubles y se absorben tras unirse a las sales biliares; esta unión se rompe en el interior del enterocito, dejando en libertad las sales bilia-

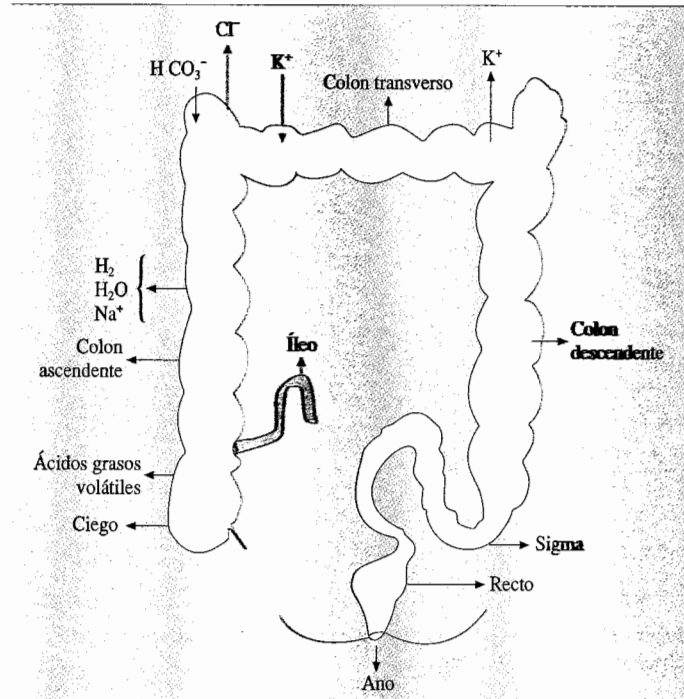


Figura 15.1.7. Funciones principales del intestino grueso, indicando algunos procesos de absorción y de secreción en los distintos niveles.

res, las cuales por vía porta llegan al hígado (circulación enterohepática de las sales biliares), y a los ácidos grasos de cadena larga y a los monoglicéridos, a partir de los cuales se resintetizan triglicéridos en el interior de la célula intestinal. También a partir de glicerina endógena y de ácidos grasos se forman triglicéridos. Estas grasas neutras se unen a proteínas, fosfolípidos y colesterol y, en forma de "quilomicrones", ingresan por vía linfática. Debe destacarse que los ácidos grasos de cadena larga saturados, especialmente los ácidos esteárico y palmítico, cuando se encuentran en forma libre son difícilmente absorbibles por el lactante. Interesa, desde el punto de vista nutritivo, la posición de estos ácidos dentro de la molécula del triglicérido: cuando se encuentran en los carbonos 1 y 3 (terminales) del glicerol, quedan pronto libres en la hidrólisis parcial del triglicérido y son difícilmente absorbidos; en cambio, cuando esterifican el carbono 2 o central, su absorción se ve facilitada, ya que el 2-monoglicérido formado es de más fácil absorción. La grasa se aprovecha tanto peor cuanto más joven e inmaduro es el lactante. En los niños menores de un año, la absorción se considera normal si llega a ser de un 80% de la grasa ingerida. es decir, el lactante tiene una esteatorrea fisiológica, menor en la lactancia natural que en la artificial.

Permeabilidad intestinal. Frente a la penetración a través de la mucosa intestinal de diferentes sustancias, es decir, su permeabilidad, el tubo digestivo y, mayormente, el intestino delgado, ofrecen una serie de barreras; de abajo hacia la luz intestinal: el endotelio capilar, la lámina basal del enterocito, la membrana de los microvilli y el glicocalix. Aunque a veces las sustancias pueden atravesar la mucosa intestinal gracias a funciones de pinocitosis, es decir, gracias a las modificaciones de la membrana y aprovechando la extensión o descamación del enterocito, el mecanismo principal es a través de los poros existentes en la mucosa de 4 a 8 Å de radio, lo que impediría el paso de grandes moléculas, aparte la influencia de la carga electrostática. Cuando no existe un mecanismo activo de transporte, la absorción equivale a una permeabilidad pasiva.

Intestino grueso. En él se absorben gran cantidad de agua y sales (Fig. 15.1.7) y se forman jabones. Se producen fenómenos fermentativos sobre los restos hidrocarbonados y de putrefacción y sobre los restos de las proteínas no absorbidas en tramos superiores, que originan distintos

gases: indol, escatol, amoníaco, etc. La motilidad del colon consiste, fundamentalmente, en movimientos de segmentación, el flujo es lento y potentes contracciones peristálticas desplazan las heces en dirección caudal. El principal estímulo fisiológico de la motilidad del colon parece ser la ingestión de alimentos y probablemente está mediada por colinérgicos y encefalinas. Se habla de "reflejo gastrocólico" para designar la motilidad aumentada del colon despertada por la ingestión de alimento y puede determinar la eliminación de una pequeña cantidad de heces, incluso de dolor cólico espasmódico, especialmente durante el primer trimestre de vida. En el lactante es un hecho para fisiológico clásicamente atribuido a hiperfunción vagal, pero no puede descartarse la intervención de hormonas gastrointestinales, especialmente si se sigue lactancia materna, ya que ésta induce su secreción.

Defecación

Después de la eliminación del meconio, las heces del niño tienen unas características transitorias entre el meconio y las heces definitivas. En la lactancia natural éstas tienen un color amarillo oro, son de consistencia blanda comparada con la pomada y despiden un olor aromático, no desagradable. En la lactancia artificial las heces son de color más pálido, de consistencia más dura y el olor es más fétido. El número de deposiciones varía también según el tipo de lactancia: en la natural son, durante el primer mes, de 3-4 diarias, para luego disminuir a 2-3 en los dos siguientes meses y ser, posteriormente, de 1-2; y, en la lactancia artificial este número es algo menor: 1-2 diarias; además, en ésta la flora intestinal es proteolítica con abundancia de colibacilos y otros gérmenes gramnegativos y no sacarolítica, con predominio del bifidus y otros gérmenes grampositivos como tienen las heces del niño alimentado con leche de mujer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P et al. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 647-50.
- González-Hachero J. Patología de la absorción intestinal de los hidratos de carbono. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1060.
- Hu F, Prestor RA, Post JC et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000; 284: 325-34.
- Lambruschini N, Cruz-Hernández M. Desarrollo anatómico funcional del aparato digestivo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 937 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Lin SL, Kong MS, Hwang DS. Decreasing early recurrence rate of acute intussusception by the use of dexametasona. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 551-2.
- McCabe ERB. Hirschsprung's disease: dissecting complexity in a pathogenetic network. *Lancet* 2002; 359: 1169-70.
- McLeary MS, Thomas RD, Young LW. Images of congenital and acquired gastric abnormalities in children. *Acad Radiol* 2000; 7: 117-27.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
- Parisi MA, Kapur R. Genetics of Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 610-7.
- Prasil P, Flageole H, Shaw KS et al. Should malrotation in children be treated differently according to age? *J Pediatr Surg* 2000; 35: 756-8.
- Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confer susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 2001; 29: 223.
- Romeo C, Bonanno N, Baldari S et al. Gastric motility disorders in patients operated for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 740-4.
- Shimotake T, Go S, Tsuda T et al. Ultrasonographic detection of intrauterine intussusception resulting in ileal atresia complicated by meconium peritonitis. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 43-4.
- Stringer D, Babyn P. Pediatric gastrointestinal imaging and intervention. 2ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2000.
- Taguchi A, Sharma N, Saleem RM et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001; 345: 935-40.
- Walker WA, Durie PR, Hamilton JR et al. Pediatric gastrointestinal disease. 3ª ed. Hamilton: Ontario: BC Decker, 2000.

15.2 Exploraciones gastroenterológicas

G. Cordeiro-Ferreira, J. Martín de Carpi,
I. Afonso

Dado que la exploración clínica viene expuesta en otros capítulos a propósito de los síntomas principales (dolor abdominal, vómitos, diarrea, ictericia), en éste capítulo se describen una serie de pruebas complementarias útiles en el diagnóstico de diferentes patologías dentro de la gastroenterología pediátrica. Los *exámenes diagnósticos a efectuar ante la sospecha de una patología del tubo digestivo pasan por la evaluación de los aspectos estructurales y funcionales* (Cuadro 15.2.1). En muchos casos resultan de la colaboración del pediatra gastroenterólogo con otras especialidades, concretamente diagnóstico por la imagen, medicina nuclear, laboratorio de bioquímica y microbiología, anatomía patológica y genética. Algunas pruebas son practicadas por el propio pediatra gastroenterólogo y forman parte de los procedimientos habituales de las unidades de gastroenterología pediátrica en hospitales de referencia. Tales son: técnicas endoscópicas (endoscopia alta y baja, CPRE, cápsula endoscópica), métodos para la evaluación del reflujo gastroesofágico (pHmetría esofágica, impedanciometría esofágica), técnicas de manometría digestiva (esofágica, antro-duodenal, colónica y anorrectal), pruebas del aire espirado y las biopsias intestinales o hepáticas (véanse figuras en Láminas de color VIII y IX).

TÉCNICAS DE IMAGEN

Radiología simple

La radiografía simple de abdomen es una técnica muy utilizada en los pacientes con sintomatología digestiva, si bien en determinados casos su utilidad es muy limitada, como es el caso del dolor abdominal. Para la correcta interpretación de una radiografía de abdomen es útil una determinada sistemática reglada, un ejemplo de la cual aparece en el Cuadro 15.2.2. Los siguientes procesos presentan características específicas que permiten su orientación diagnóstica mediante la radiografía simple de abdomen:

Obstrucciones congénitas. El nivel de la obstrucción puede deducirse en muchos casos de la radiología simple. En la atresia esofágica se observa la ausencia de aire intra-abdominal, si bien en casos asociados a fístula traqueo-esofágica distal no se apreciará esta imagen. La presencia de aire distendiendo el estómago y el duodeno proximal (signo de la doble burbuja) constituye un hallazgo típico de la atresia duodenal. La atresia yeyunal produce una imagen en que se aprecian varias asas intestinales dilatadas en el cuadrante superior izquierdo, siendo mayor el número de las mismas cuanto más distal sea la atresia.

Malformaciones anorrectales. Pese a que el diagnóstico de las malformaciones anorrectales es fundamentalmente clínico y requiere luego pruebas más complejas, la radiología simple permite valorar las anomalías sacras frecuentemente asociadas.

Obstrucción intestinal adquirida. La oclusión intestinal se manifiesta con una imagen de asas intestinales dilatadas proximales a la oclusión. Si la instauración de la oclusión es aún reciente, es posible observar todavía aire distal a la misma. La presencia de niveles hidroaéreos múltiples en el interior de las asas dilatadas es un hallazgo característico de estas situaciones.

Íleo paralítico. En el íleo paralítico existe una falta de peristalsis más que una obstrucción mecánica, por lo que se observa una dilatación tanto

Cuadro 15.2.1. Exámenes complementarios en gastroenterología pediátrica

Valoración de la estructura

- Imagen
 - Radiología convencional simple o contrastada
 - TC, RM (incluida colangiopancreatografía magnética)
 - Ultrasonografía
- Endoscopia digestiva
 - Alta (esófago, estómago, duodeno)
 - Baja (colonoscopia, rectosigmoidoscopia, anoscopia)
 - Cápsula endoscópica
 - Colangio pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
- Examen histológico
 - Esófago, estómago, intestino
 - Hígado

Evaluación funcional

- Motilidad
 - Manometría esofágica, antro-duodenal, colónica, anorrectal
 - Electrogastrografía (EGG)
 - Cintigrafía (vaciamiento gástrico, intestinal)
 - Marcadores radioopacos
- Reflujo gastroesofágico
 - pHmetría
 - Impedanciometría esofágica
 - Cintigrafía esofágica
- Digestión/absorción
 - Pruebas de aire espirado
 - Pruebas de permeabilidad intestinal
- Páncreas, hígado
 - Pruebas de función pancreática
 - Pruebas hepáticas
 - Cintigrafía hepatobiliar

Cuadro 15.2.2. Ejemplo de sistemática a seguir para la correcta interpretación de la radiología simple de abdomen

1. Comprobar datos del paciente, fecha y marcadores derecha-izquierda
2. Identificar el hígado y el aire en cámara gástrica para descartar situs inversus
3. Comprobar la distribución del aire intestinal. Colecciones líquidas o masas intra-abdominales pueden desplazar las asas intestinales de su localización habitual. Asimismo, se debe identificar el ciego en la fosa ilíaca derecha
4. Buscar la presencia anómala de gas intra-abdominal que pueda traducir situaciones de perforación intestinal
5. Si se aprecian asas intestinales distendidas, se debe identificar la extensión de las mismas y la posible existencia de aire distal
6. Identificar las siluetas renales, hepática y esplénica. Búsqueda de masas
7. Existencia de calcificaciones y determinar su localización y posible origen
8. Identificar las bases pulmonares y posibles herniaciones a través del diafragma, en algunos casos responsables de dolor abdominal
9. Examinar las imágenes óseas (anomalías vertebrales asociadas a otras malformaciones)

del intestino delgado como del grueso, con posible presencia de gas en el recto. Frente a las imágenes obtenidas en la oclusión intestinal, las asas suelen estar menos distendidas y los niveles son mayores.

Absceso intraabdominal. Los abscesos de gran tamaño pueden verse como masas abdominales que desplazan las asas. En algunos casos existe aire en su interior, pudiéndose observar la presencia de un nivel hidroaéreo. La existencia de un íleo paralítico secundario al absceso puede reflejarse en una dilatación de las asas adyacentes.

Enterocolitis necrotizante. Un paciente neonato con enterocolitis necrotizante presentará una serie de hallazgos inespecíficos en la radiología simple, como es el caso de la dilatación de asas. Sin embargo, el hallazgo más característico es la evidencia de gas intramural (neumatosis intestinal). Puede estar presente a cualquier nivel del tubo digestivo y adoptar desde imágenes lineales hasta imágenes en burbuja. Asimismo,

Cuadro 15.2.3. Estudios radiológicos con contraste utilizados en pediatría

<i>Técnica</i>	<i>Información</i>	<i>Indicación</i>
Estudio de deglución y del lenguaje	- Identificación del movimiento velopalatino y del cierre de coanas - Coordinación orofaríngea - Deglución esofágica de sólidos y líquidos	- Fisura palatina: estudios pre y post-cirugía reparadora - Problemas de lenguaje con escape nasal - Reflujo nasal de comida - Incoordinación orofaríngea en niños con retraso psicomotor - Anillos vasculares y otras masas extrínsecas afectando a la deglución - Estenosis postingesta de cáusticos - Seguimiento postquirúrgico en atresia de esófago y fístula traqueoesofágica - Ingestión de cuerpo extraño - Acalasia
Estudio baritado esofagográfico	- Estudio de la anatomía de la unión esofagagástrica - Estudio de la motilidad gástrica	- Estudio del reflujo gastroesofágico (útil en el estudio de factores anatómicos favorecedores, baja sensibilidad en el diagnóstico de enfermedad por reflujo) - Estenosis esofágica péptica - Hernia de hiato - Retraso en el vaciamiento gástrico - Estenosis pilórica (en la actualidad desplazada por la ecografía)
Estudio baritado a través de gastrostomía	Estudio de la funcionalidad de la gastrostomía	- Problemas en el vaciamiento gástrico - Episodios de reflujo gastroesofágico relacionados con el uso de la gastrostomía
Tránsito gastrointestinal completo (contraste deglutido o enteroclis)is	- Estudio de los tramos de intestino delgado no alcanzables por endoscopia - Estudio de alteraciones anatómicas congénitas o adquiridas	- Enfermedad de Crohn (estenosis, empedrado, úlceras...) - Estenosis intestinal - Síndromes malabsortivos (floculación de bario, yeyunización de ileon) - Masas intraintestinales (linfoma intestinal) - Malrotación/vólvulo - Pinza aorto-mesentérica
Enema de bario	- Estudio de la morfología y estructura del colon - Estudio de anomalías en la defecación	- Colitis ulcerosa - Invaginación (mejor, aire) - Íleo meconial - Poliposis del colon - Enfermedad de Hirschsprung - Megarrecto, megasigma en estreñimiento pertinaz
Fistulografía	Estudio de los tractos fistulosos	Enfermedad de Crohn fistulizante
Enemas con contraste hidrosoluble	Estudios del colon en neonatos	Patología obstructiva neonatal (íleo meconial, Hirschsprung, invaginación...)

el gas en vena porta, que habrá que diferenciar del aire en vía biliar, también puede estar presente.

Engrosamiento de la pared intestinal. La pared intestinal inflamada y edematosa presenta un aspecto de engrosamiento, apareciendo las asas discretamente separadas entre sí. Las impresiones digitales traducen situaciones de isquemia intestinal y aparecen también en la hemorragia de pared intestinal asociada a síndrome hemolítico-urémico, púrpura de Schönlein-Henoch o trombocitopenia.

Megacolon tóxico. La presencia de una importante dilatación no obstructiva total o segmentaria del colon (más de 6 cm de diámetro transversal), en el contexto de un cuadro tóxico, supone una situación de importante gravedad y, pese a ser poco frecuente en pacientes pediátricos, puede estar presente al diagnóstico o durante la evolución de la colitis ulcerosa.

Hernias. Una hernia inguinal puede dar imágenes de aire escrotal (en niños) o por debajo del ligamento inguinal (en niñas), si bien en hernias estranguladas dicho aire puede estar ausente. La interposición de aire entre el saco herniario y la pared abdominal en las hernias umbilicales puede traducirse en sombras aéreas inusuales a ese nivel.

Cuerpo extraño. Los cuerpos extraños radio-opacos ingeridos pueden ser visualizados, si bien la mayor parte avanzarán sin problemas hasta la eliminación. La persistencia de la misma imagen a nivel del estómago a lo largo de los días será importante a la hora de plantear las estrategias a seguir para su retirada.

Calcificaciones. Ante la evidencia radiológica de una calcificación intra-abdominal será importante determinar la localización exacta (tracto biliar, urinario, adrenal, ganglios linfáticos, tumoral, apendicular), así como la posible causa en cada uno de los casos.

Apendicitis. Si bien en la mayoría de los niños con apendicitis aguda la radiografía simple va a ser normal, hasta en un 10% de los casos pueden observarse fecalitos calcificados en fosa ilíaca derecha. Si el apéndice es retrocecal, la imagen será más superior, pudiéndose incluso confundir con una litiasis biliar. Otros hallazgos descritos en apendicitis aguda incluyen la presencia de una masa en fosa ilíaca derecha que desplaza asas y que puede contener gas, signos de oclusión en intestino delgado y borramiento de las líneas grasas peritoneales. Actualmente, la ecografía constituye la investigación de primera línea ante la sospecha de apendicitis aguda, lo que tiene la ventaja de no irradiar al paciente. Asimismo, existe evidencia de que la utilización del TC en casos seleccionados disminuye la tasa de apendicectomías blancas.

Radiología con contraste

Pese a haber sido desplazados en algunos casos por las nuevas técnicas de imagen (ecografía, TC, RM), los estudios con contraste del tracto gastrointestinal siguen siendo de gran utilidad para el especialista en gastroenterología pediátrica, al aportar importante información acerca de la anatomía y la motilidad. Constituyen técnicas bien toleradas por la mayor parte de los pacientes pediátricos, siendo su utilización de rutina en determinadas enfermedades. El sulfato de bario, que es un elemento barato y de fácil disponibilidad, proporciona excelente contraste y definición. Pese a ello, existen una serie de contraindicaciones a su uso, en cuyo caso se deberá utilizar un contraste hidrosoluble: 1) sospecha de perforación, por el riesgo de peritonitis química; 2) posibilidad de aspiraciones, por ejemplo, en pacientes con alteración neurológica; 3) pacientes neonatos y 4) alto riesgo de impactación del contraste (fibrosis quística, Hirschsprung). Los enemas de gastrográfín están limitados a la desimpactación del íleo meconial en los neonatos, si bien su alta osmolaridad requiere un estricto control hidroelectrolítico por el riesgo de deshidratación secundaria al arrastre importante de líquidos hacia la luz intestinal. Por ese mismo motivo está contraindicado en el tracto gastrointestinal alto ya que su aspiración podría desencadenar edema pulmonar.

Se recomienda la realización de grabaciones en vídeo de todos los estudios radiológicos pediátricos con contraste, lo que permite una valoración dinámica de los procesos estudiados (deglución, vaciamiento gástrico) así como minimizar las dosis de radiación empleadas. En el Cuadro 15.2.3 se resumen las principales técnicas con contraste utilizadas en gastroenterología pediátrica. Ejemplos se irán ofreciendo en diversos capítulos de esta Sección.

Ecografía

La ecografía ofrece muchas ventajas que la convierten en una técnica de primera elección para su uso en Pediatría. A la seguridad que supone el tratarse de un estudio exento de radiaciones ionizantes, se une el ser una técnica indolora, que apenas precisa preparación por parte del paciente, barata y de fácil accesibilidad en la mayoría de los centros. La falta de grasa interna, sobre todo en los pacientes más jóvenes, facilitará además la visualización de las estructuras intra-abdominales. En el Cuadro 15.2.4 se muestran los principales hallazgos ecográficos en la patología gastrointestinal pediátrica.

Tomografía computarizada

Al igual que la radiología convencional, TC utiliza la radiación ionizante para obtener imágenes. La variable atenuación que sufre la radiación al atravesar los diferentes tejidos permite la obtención de imágenes cuya reconstrucción resulta en la visualización de las diferentes estructuras del organismo. Con el uso de las nuevas técnicas helicoidales y espirales, las imágenes se producen de forma rápida y ajustada. El progresivo uso de la TC en la patología digestiva pediátrica ha ido paralelo al desarrollo de dicha técnica, si bien su utilización debe realizarse de forma controlada.

Resonancia magnética

La RM no emplea radiaciones ionizantes, lo que la convierte en una técnica óptima para su uso en Pediatría. Al igual que en la tomografía, las imágenes se ven modificadas por el movimiento, por lo que en el caso de los niños pequeños, requerirán algún tipo de sedación o anestesia. Los últimos avances aplicados a la RM han conseguido reducir los tiempos de adquisición de las imágenes, si bien sigue siendo una técnica cara cuya disponibilidad en muchos centros está más limitada que la tomografía axial.

Tanto la TC como la RM, constituyen en la actualidad dos técnicas muy útiles a la hora de evaluar la patología mural y transmural en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (engrosamientos de la pared, estenosis, abscesificaciones, fistulas). Asimismo, la colangiorresonancia magnética ha demostrado su utilidad en el estudio de la patología de la vía biliar, tanto congénita (quiste de colédoco, enfermedad de Caroli) como adquirida (colangitis esclerosante, litiasis biliar), llegando a sustituir en muchas ocasiones a la colangio-pancreatografía retrógrada, que presenta dificultades técnicas en los niños más pequeños así como una no despreciable tasa de posibles complicaciones. Sin embargo y pese a la expectación inicial, esta técnica no ha demostrado beneficios en el diagnóstico de la atresia de vías biliares respecto a la gammagrafía.

Gammagrafía

El uso de fármacos órganoespecíficos unidos a radio-isótopos y el posterior mapeo de su distribución mediante una gamma-cámara constituye una técnica útil en gastroenterología pediátrica en el estudio de diferentes patologías. La gammagrafía aporta datos acerca de la función de los órganos y también ofrece información anatómica, si bien ésta es más limitada. De la misma forma, su capacidad a la hora de diferenciar entre diversas patologías no siempre será concluyente, ya que diferentes entidades pueden causar las mismas alteraciones funcionales objetivadas. La mayoría de los estudios de medicina nuclear que se llevan a cabo en pediatría utilizan como isótopo el tecnecio 99m (^{99m}Tc), cuya vida media es de 6 horas y que puede administrarse por vía endovenosa unido a diferentes fármacos o marcando a células previamente extraídas del paciente. La dosificación del mismo se realiza normalmente en base al peso o a la superficie corporal del paciente, existiendo una dosis mínima necesaria para cada exploración. La radiación absorbida en una exploración gammagráfica es menor que la recibida durante la realización de fluo-

Cuadro 15.2.4. Hallazgos ecográficos en patología gastrointestinal

Vías biliares	- Anomalías congénitas de vesícula biliar (duplicidad, hipoplasia, agenesia) - Atresia de vías biliares extrahepáticas - Ausencia de vesícula visible y de vía principal extrahepática: sugestivo pero no concluyente - Imagen de cordón triangular fibroso: mejor correlación - Quiste de colédoco - Colelitiasis - Colecistitis acalculosa - Colostasis obstructiva (secundaria a patología de ampolla de Vater, litiasis)
Hígado	- Hallazgos inespecíficos del parénquima hepático (infecciones, metabopatías, enfermedades de depósito) con alteración de la ecogenicidad, tamaño y contornos: depósito graso, fibrosis, cirrosis - Abscesos hepáticos (bacterianos, fúngicos, parasitarios) - Malformaciones vasculares (hemangiomas, hemangioendotelomas) - Quistes (poliquistosis, hidatidosis) - Calcificaciones (hidatidosis, malformaciones vasculares, tumorales) - Tumores benignos (adenomas, hamartomas) - Tumores malignos (hepatoblastoma, hepatocarcinoma) - Hipertensión portal (eco Doppler) - Cavernomatosis portal
Páncreas	- Pancreatitis (traumática, obstructiva, infecciosa, tóxica) - Pseudoquistes - Quistes (único, poliquistosis) - Tumores pancreáticos
Bazo	- Anomalías congénitas (anesplenia, poliesplenia, quistes esplénicos) - Esplenomegalia (infecciosa, por depósito, secundaria a hipertensión portal) - Abscesos esplénicos - Tumores (linfagioma, hamartoma, hemangioma, leucemia, linfoma)
Tracto gastro-intestinal	- Anomalías congénitas (duplicidades, malrotación intestinal) - Estenosis hipertrófica de píloro - Apendicitis aguda - Absceso intraabdominal - Adenopatías mesentéricas - Invaginación - Enfermedad inflamatoria intestinal - Enterocolitis necrotizante

roscopia o TC abdominal, si bien se trata de una técnica larga que precisa de la colaboración del paciente.

El Cuadro 15.2.5 muestra los principales estudios gammagráficos usados en la patología digestiva pediátrica.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA

El amplio desarrollo que ha experimentado la endoscopia digestiva pediátrica ha ido paralelo a, por un lado, la adecuación de los equipos de fibroendoscopia y su utillaje, que pueden ser utilizados incluso en neonatos y, por otra parte, la progresiva mayor especialización técnica y práctica de los gastroenterólogos endoscopistas pediátricos. Todo ello ha hecho que la endoscopia constituya, hoy por hoy, una parte importante de la práctica clínica habitual en muchos servicios de gastroenterología infantil.

Método. Al tratarse de exploraciones molestas, e incluso dolorosas, para el paciente al necesitarse una cierta distensión aérea, se recomienda realizar la endoscopia digestiva bajo sedación profunda o anestesia y con una monitorización exhaustiva de las constantes vitales del paciente. Con la posible excepción de la rectosigmoidoscopia que se podría realizar con ayuda de una sedación superficial, la práctica habitual implica la colaboración de los especialistas en anestesiología con práctica en los pacientes pediátricos, tanto en los procedimientos diagnósticos como en aquellos con finalidad terapéutica.

Indicaciones. En pediatría varían mucho con la edad. Durante el primer año de vida, los motivos más frecuentes son vómitos, hemorragia digestiva, retraso en el crecimiento, rechazo persistente a la alimentación, diarrea e irritabilidad. En niños mayores, dolor abdominal, hemorragia digestiva, vómitos, ingestión de cuerpos extraños o de cáusticos, diarrea

Cuadro 15.2.5. Estudios gammagráficos en gastroenterología pediátrica

<i>Técnica</i>	<i>Radioisótopo</i>	<i>Indicación</i>
Escintigrafía esofágica	Coloides de sulfato o fitato marcados con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • No se absorbe por vía digestiva • En caso de aspiración permanece localizado, fácilmente detectable y se elimina sin secuelas	• Dismotilidad esofágica • Detección de episodios de reflujo gastroesofágico y extensión, no como única técnica para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico • Alteraciones en el vaciamiento gástrico • Sospecha de aspiración pulmonar
Gammagrafía hepatobiliar	Ácido iminodiacético marcado con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • Transportado hasta el hígado unido a albúmina • Captado por hepatocitos por transporte activo (88-98%) • Eliminado por vía biliar mediante transporte mixto activo-pasivo • Excreción renal de la fracción no hepática (2-11%)	• Ictericia neonatal: – Fallo en captación hepática (hepatitis neonatal, Alagille, <i>bile duct paucity</i> no sindrómica...) – Fallo en excreción biliar (atresia de vías biliares extrahepáticas) • Quiste de colédoco • Valoración de la función hepatobiliar en hepatopatías adquiridas • Valoración de la integridad postoperatoria y postraumática del tracto biliar
Gammagrafía esplénica	Hematíes desnaturalizados por calor marcados con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • Captados con avidez por el tejido esplénico funcionante	• Estudio de tejido esplénico funcionante: – Síndromes heterotáxicos – Enfermedades con disfunción esplénica (anemia de células falciformes) • Estudio de tejido esplénico heterotópico
Gammagrafía con leucocitos marcados	Leucocitos marcados con ^{99}Tc -H MPAO (hemametilpropilena oxima) Ventajas del marcador: • Tras la administración, se localizan en la mucosa intestinal inflamada	• Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aporta información de localización y actividad de la inflamación, siendo también útil en el seguimiento a lo largo del tiempo. Sin embargo, no existe consenso universalmente aceptado en cuanto a su papel diagnóstico en EII pediátrica
Gammagrafía en la pérdida proteica	Albúmina humana marcada con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • En condiciones normales, impermeable al intestino sano	• Enteropatía pierdepoteínas. Su ventaja frente a la detección de alfa 1 antitripsina en heces es que permite identificar el punto de pérdidas proteicas
Gammagrafía en hemorragia digestiva	Hematíes marcados con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • Permite detectar flujos pequeños (hasta 0,1 cc/minuto)	• Hemorragia digestiva oculta
Gammagrafía del divertículo de Meckel	Pertecnato marcado con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • Captado selectivamente por las células gástricas productoras de mucina	• Identificación de la mucosa gástrica ectópica del divertículo de Meckel
Gammagrafía de receptor de somatostatina	Octreótida marcada con ^{99}Tc Ventajas del marcador: • Unión al receptor SSTR2 de somatostatina	• Tumores neuroendocrinos (VIPoma, gastrinoma)
Gammagrafía en malabsorción de ácidos biliares	Ácido homocólico-taurina marcados con ^{75}Se Ventajas del marcador: • Absorbido normalmente en ileon terminal	• Malabsorción de ácidos biliares con retención del radiofármaco

crónica y sospecha de pólipos. En la adolescencia: dolor abdominal, dispepsia, hemorragia, pérdida de peso, diarrea crónica y anemia ferropénica.

Fibroesófago-gastro-duodenoscopia

La endoscopia digestiva alta (EDA) es la mejor forma de evaluar si existen lesiones gástricas o esofágicas, permitiendo la visualización directa y la realización de biopsias, lo que es fundamental para el diagnóstico de varias patologías, entre las que destacan por su frecuencia la enfermedad celíaca y la gastritis por *Helicobacter pylori*, así como la realización de determinadas terapéuticas, como la extracción de cuerpos extraños, dilataciones esofágicas, esclerosis de varices y colocación de una gastrotomía endoscópica percutánea, entre otras.

Todo cuerpo extraño retenido en el esófago debe ser eliminado en las 24 horas siguientes. Las pilas deben ser consideradas como una emergencia y extraídas lo más pronto posible por el peligro de una lesión esofágica grave e incluso perforación. La mayoría de las monedas pasa espontáneamente hacia el estómago en unas 24 horas. A su vez, gran parte de los cuerpos extraños localizados en el estómago pasan sin complicaciones. Los que tienen mayor riesgo son los objetos cortantes, puntiagudos o de grandes dimensiones, que deben ser extraídos en el espacio de tiempo más corto posible. Asimismo, deben ser retirados, los objetos que superan los 3 cm en un niño pequeño o los 5 cm en un niño mayor. Los demás pueden ser controlados radiológicamente y extraerlos en el caso de que motiven síntomas o persistan demasiado tiempo.

La realización de EDA en los niños con sospecha de ingestión de cáusticos puede ser discutible en ausencia de lesiones bucales o de otra sintomatología que indique lesión esofágica, pero siempre que existan lesiones en la cavidad oral, sialorrea, disfagia, rechazo al alimento y con-

firación de la ingestión de sustancias fuertemente alcalinas ($\text{pH} > 12,5$) o muy ácidas ($\text{pH} < 2$) debe ser realizada. La preparación para la endoscopia en la edad pediátrica requiere atención para los aspectos emocionales y psicosociales del paciente y de los padres. Una parte de la ansiedad se debe a la colocación de una vía EV y de la separación de los padres. Debe ser obtenido el consentimiento informado. La administración de midazolam oral unos 30 minutos antes, como medicación presedación o anestesia, parece reducir considerablemente la angustia de separación y de la punción venosa (véase cap. 27.4).

El período de ayuno previsible para un niño con un vaciamiento gástrico normal debe ser, como mínimo, de dos horas para líquidos claros. Para leche o sólidos es muy variable según la edad. La AAP recomienda un ayuno de 4 horas para leche o sólidos en niños con menos de 5 meses, 6 horas entre los 6-36 meses y 8 horas después de los 36 meses.

En el Cuadro 15.2.6 se exponen las principales indicaciones de la fibroesofagogastroduodenoscopia diagnóstica en pediatría.

Fibrocolonoscopia

Es el método de elección para la visualización del colon e ileon terminal.

Indicaciones. La indicación más frecuente en pediatría es la hematoquecia, siendo otras indicaciones la enfermedad inflamatoria intestinal, otras causas de diarrea persistente y la vigilancia de patología tumoral. En relación con los pólipos permite, no sólo el diagnóstico, sino también la extirpación en la misma exploración.

Técnica. De manera habitual y salvo excepciones (sospecha de patología muy distal), la colonoscopia en pacientes pediátricos se comple-

Cuadro 15.2.6. Indicaciones de la endoscopia diagnóstica digestiva alta en pediatría

- Vómitos de origen desconocido
- Esofagitis péptica por reflujo gastroesofágico
- Hematemesis. Melenas
- Disfagia, odinofagia. Rechazo de la ingesta
- Esofagitis eosinofílica
- Enfermedad de Crohn alta
- Ingestión de cáustico
- Epigastralgia con signos de organicidad
- Gastritis por *Helicobacter pylori*. Úlcus gástrico, duodenal
- Anemia ferropénica de origen desconocido
- Esófago de Barret
- Síndromes de poliposis familiares

menta con la intubación de la válvula ileocecal y la exploración de los últimos centímetros del íleon terminal. Asimismo, se tomarán muestras de biopsia de los diferentes tramos explorados según la sospecha diagnóstica. De la misma manera que en la endoscopia alta, se recomienda el dejar la menor cantidad posible de aire tras la exploración. En el Cuadro 15.2.7 se resumen las principales indicaciones de la fibrocolonoscopia diagnóstica pediátrica.

La preparación es fundamental, debiendo ser individualizada de acuerdo con la edad del paciente, estado clínico y tolerancia. Líquidos claros sin fibras durante 24 horas y un enema salino (5 mL/kg) puede ser suficiente para un niño con patrón de defecación normal. Para niño mayores se practicarán restricciones dietéticas, administrando laxantes o enemas (monofosfato sódico). El polietilenglicol, administrado oralmente a una dosis de 40 mL/kg/h, condiciona una buena preparación; sin embargo, la dificultad para la ingestión y la tolerancia a este producto son factores que hacen necesaria, muchas veces, su administración por sonda nasogástrica.

Colangio-pancreatografía retrógrada

Laolangio-pancreatografía retrógrada (CPR) permite el estudio diagnóstico y el acceso terapéutico, a través de la ampolla de Vater, del árbol biliar-pancreático.

Método. Se realiza con un endoscopio de visión lateral a través del cual se puede inyectar contraste (lo cual permite, bajo control escópico, la visualización de dichas estructuras) así como el abordaje terapéutico. Se trata de una técnica compleja, con limitación en niños de pequeño tamaño dada la limitada disponibilidad de material pediátrico y no exenta de complicaciones (infecciones, pancreatitis) por lo que se recomienda su realización por endoscopistas expertos familiarizados con la técnica.

Indicaciones. Junto a lo antes dicho, el reciente desarrollo de laolangio-resonancia magnética, que siendo una técnica inocua, obtiene resultados superponibles a los de la CRP en gran parte de la patología biliar-pancreática (litiasis biliar, quiste de colédoco, colangitis esclerosante, pancreatitis), ha hecho que laolangio-pancreatografía retrógrada quede relegada en pediatría fundamentalmente a la intervención terapéutica en anomalías de la unión biliar-pancreática.

Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica constituye una técnica de reciente desarrollo y de uso cada vez más extendido.

Técnica. Se basa en la utilización de una cápsula de pequeño tamaño que lleva una cámara incorporada y que, una vez deglutida por el paciente y durante ocho horas, emite imágenes que son captadas por un ordenador externo. La ventaja fundamental de esta técnica es la posibilidad de visualizar el trayecto digestivo que hasta ahora quedaba oculto a la endoscopia tradicional ya que, durante el tiempo de recogida de imágenes, se produce el tránsito a lo largo de todo el intestino delgado del paciente. Se trata de un método poco invasivo que no requiere anestesia pero que, al igual que la colonoscopia, necesita una limpieza intestinal previa.

Cuadro 15.2.7. Indicaciones de la endoscopia diagnóstica digestiva baja en pediatría

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Rectocolitis alérgica del lactante (rectosigmoidoscopia)
- Colitis eosinofílica
- Hemorragia digestiva baja (melenas, hematoquecia)
- Pólipo juvenil. Síndromes de poliposis familiares
- Síndrome de úlcera rectal solitaria

Indicaciones. La indicación más común en pacientes adultos es la búsqueda de lesiones sangrantes ocultas y la enfermedad de Crohn de intestino delgado. Pero, pese a las ventajas anteriormente citadas, su limitación principal es la incapacidad de obtener muestras de biopsia, por lo que constituye una técnica incompleta en las patologías que requieren diagnóstico histológico. El factor limitante fundamental en pacientes pediátricos es la capacidad, por parte del niño, de deglutir la cápsula, si bien en casos de niños de corta edad se puede realizar la colocación endoscópica a nivel gastroduodenal. Pese a ser una técnica en franca expansión, son pocos todavía los estudios publicados en pediatría.

Ecoendoscopia

Se fundamenta en la presencia de un transductor de ultrasonidos en la punta del endoscopio, lo que permite la obtención de imágenes ecográficas del tracto gastrointestinal y de las estructuras circundantes. Se trata de una técnica con una serie de indicaciones precisas en patología adulta (estadaje de tumores, masas pancreática), pero de cuya utilidad en pediatría existen todavía escasas aportaciones: esofagitis eosinofílica, úlcera gástrica de Dieulafoy, pseudoquistes pancreáticos y varices secundarias a hipertensión portal.

BIOPSIA INTESTINAL PERORAL

La biopsia del intestino delgado en pacientes pediátricos constituye una técnica de rutina en muchos centros especializados. La introducción de este procedimiento en niños por parte de Shakula y Shiner en 1957 supuso un importante avance en el conocimiento de la patología digestiva en estos pacientes. La utilización de cápsulas de succión de Watson-Crosby adaptadas al paciente pediátrico ha convertido la biopsia intestinal en un procedimiento sencillo, seguro y capaz de aportar material óptimo para el estudio de determinadas patologías del intestino delgado en niños, sobre todo en el caso de la enfermedad celiaca (véase cap. 15.18). El progresivo desarrollo de las unidades de endoscopia digestiva pediátrica ha hecho que en algunos centros se prefiera la toma de muestras por este procedimiento. Frente a la biopsia "a ciegas" que aportaría la cápsula de succión, las ventajas que presenta la toma endoscópica de biopsias consisten en la obtención de imágenes macroscópicas del tracto estudiado, la posible toma de muestras múltiples (para evitar falsos negativos en lesiones parcheadas) y la posible obtención de biopsias de otros tramos del tubo digestivo en el mismo procedimiento (esófago y estómago). Por el contrario, el acceso a la flexura duodeno-yeyunal (donde clásicamente se realizan las biopsias con cápsula) no siempre es posible con el endoscopio, sobre todo en pacientes pequeños, por lo que las muestras se deben recoger de duodeno, lo que establece una serie de peculiaridades a la hora de la interpretación anatomopatológica. Por otro lado, mientras que la endoscopia es preferible realizarla en niños bajo anestesia, la biopsia peroral se realiza normalmente bajo una sedación consciente.

En el Cuadro 15.2.8 se muestran las diferentes utilidades de la biopsia intestinal peroral y su interpretación. Para más datos, véase el capítulo 15.18. La indicación principal es la enfermedad celiaca.

Técnica. El procedimiento de la biopsia intestinal peroral en niños se realiza en condiciones normales de forma ambulatoria. Tras un período de ayuno de unas 6 horas, se procede a la administración de una sedación superficial asociada a una dosis de procinético que favorezca el peristaltismo intestinal (en nuestra práctica habitual, midazolam a 0,2 mg/kg por vía nasal o rectal y metoclopramida a 0,4 mg/kg vía IM). Una vez

Cuadro 15.2.8. Utilidad y limitaciones de la biopsia intestinal

La biopsia es diagnóstica	• Con morfología alterada: – Enfermedad celiaca – Agammaglobulinemia – Enteropatía autoinmune – Atrofia de microvilli • Con morfología normal: – Alactasia congénita – Abetalipoproteinemia – Déficit de sacarasa-isomaltasa
La biopsia puede ser diagnóstica	• Giardiasis • Estrongiloidiasis • Linfangiectasia intestinal • Linfoma intestinal • Hipogammaglobulinemia
La biopsia puede estar alterada pero sus hallazgos son inespecíficos	• Síndrome postenteritis • Intolerancia a proteínas de la leche de vaca • Intolerancia transitoria a proteínas alimentarias • Intolerancia a la soja • Síndrome de diarrea intratable • Esprúe tropical • Enteritis postradio y postquimioterapia • Malnutrición proteico-energética • SIDA

sedado el paciente, se le introduce en la boca, detrás de la lengua, la cápsula de succión conectada a una sonda en cuyo interior porta un fiador semirrígido para favorecer el avance. Una vez el paciente deglute la cápsula, y mediante control escópico, se introduce la sonda hasta que se encuentra insinuada en cúpula gástrica. La colocación del niño sobre el flanco derecho favorece el avance de la cápsula hacia el píloro. Una vez ésta se encuentra encarada hacia el píloro y de nuevo colocando al paciente en decúbito supino, sucesivas maniobras de masaje abdominal al paciente son útiles para rectificar la posición gástrica y favorecer el avance a través del duodeno. Una vez alcanzado el ángulo de Treitz, se procede a la retirada del fiador, la introducción de 5-10 mL de aire para desbloquear la cápsula de posibles secreciones y posteriormente, mediante una jeringa de 20 mL, la aplicación de una succión continua que consigue el vacío necesario para que la cápsula se dispare y tome la muestra de la pared intestinal. Durante todo el procedimiento se intentará minimizar el tiempo de exposición a escopia del paciente, limitándolo a los momentos estrictamente necesarios para valorar el avance de la sonda. Una vez retirada la sonda con la cápsula, se debe llevar a cabo la correcta orientación y preparación de la muestra obtenida para una correcta posterior interpretación. Se recomienda desdoblar cuidadosamente la pieza y orientarla de tal forma que quede la superficie mucosa en contacto con el guante del que la manipula, que aplicará un papel secante blanco sobre la superficie de corte, quedando así la muestra adherida al mismo. El conjunto resultante se coloca en suero salino frío (4 °C) o en formol, permaneciendo así listo para su posterior estudio (microscopia óptica, electrónica, bioquímica, inmunohistoquímica, biología molecular).

MANOMETRÍA

Las técnicas manométricas digestivas permiten estudiar la motilidad del tracto gastrointestinal, evaluando las presiones basales en varios segmentos del tubo digestivo (incluyendo las presiones de los esfínteres) y las modificaciones provocadas por la actividad motora contráctil o de relajación. Estas técnicas comenzaron a desarrollarse en el adulto, pero en las dos últimas décadas ha surgido un número creciente de informaciones sobre su aplicación en la edad pediátrica. Al contrario que en el adulto, en quien los procedimientos ya están bien estandarizados, tanto para las indicaciones como para su realización y los métodos a emplear (normas de ejecución técnica, equipamiento, valores normales), en pediatría sólo recientemente hay documentos de consenso a este nivel.

Técnica. En general, para la práctica de estudios manométricos pueden ser utilizados dos tipos de equipos: sondas constituidas por múltiples

catéteres de baja distensibilidad, perfundidos a un ritmo constante a través de un sistema neumohidráulico y ligados a transductores externos de presión, o catéteres sólidos con transductores incorporados. Los equipos más utilizados son los del primer tipo, por ser menos costosos y sufrir menos averías. En pediatría se utiliza agua destilada como líquido de perfusión, en ritmos que varían entre 0,1-0,4 mL por minuto, dependiendo de la edad. Estos ritmos de perfusión en niños muy pequeños (como los prematuros) o en exploraciones muy prolongadas, como las manometrías antro-duodenal o colónica, pueden originar una excesiva carga hídrica, por lo que es importante recurrir a sistemas especiales que reducen la perfusión a valores de 0,02 mL/min.

El sistema de catéteres sólidos está, fundamentalmente, indicado para un examen de larga duración, como las manometrías ambulatorias de 24 horas. Son también muy útiles en el estudio de estructuras con brascas e importantes modificaciones de presión (tal como ocurre en el esfínter esofágico superior), ya que se consigue una mayor rapidez de respuesta para las modificaciones de presión intraluminal. Su diámetro es demasiado grande para niños muy pequeños, son caros y más frágiles que los anteriores. En la edad pediátrica se plantean dos importantes problemas en la ejecución e interpretación de los exámenes manométricos: dificultad en conseguir la cooperación del paciente y ausencia (por imperativos éticos) de estudios en niños sanos que funcionen como controles y que permitan establecer patrones de normalidad en los diversos grupos etarios. En el primer caso, es fundamental contar con la presencia de los padres en la sala o bien explicar detalladamente al niño mayor los diversos pasos del procedimiento. En los lactantes y párvulos (principalmente entre los 4 meses y los 3 años) muchas veces es necesario usar una premedicación sedante, ya que el llanto y la agitación causados por el procedimiento hacen que los trazados no sean interpretables. El tipo de examen determina la elección del fármaco a emplear. Para la manometría esofágica, a pesar del efecto de las benzodiazepinas sobre el músculo estriado esofágico, el midazolam puede emplearse como sedante sin causar alteración significativa de la motilidad. Otros centros emplean el hidrato de cloral o bien, tal como en el propio laboratorio, una mezcla de clorpromazina con prometazina. En la manometría anorrectal, la sedación no afecta la exploración del reflejo recto-anal inhibidor. El uso de narcóticos afecta a la motilidad digestiva, por lo que no deben ser usados como premedicación en estas pruebas.

Resultados. La dificultad ética de practicar estas exploraciones en niños sanos hace difícil establecer con precisión, en estas edades, los valores de normalidad motora para el tubo digestivo, lo que puede conducir a problemas en la interpretación de los trazados y, a veces, a una valoración excesiva (e inapropiada) de algunos hallazgos, que constituyen apenas variantes de la normalidad.

Manometría esofágica

Los estudios esofágicos pueden ser obtenidos a través de exámenes de corta duración (manometría estacionaria) utilizando la técnica de retirada lenta de la sonda introducida en el estómago, y evaluando sucesivamente la función del esfínter esofágico inferior (EEI), del cuerpo del esófago y del esfínter esofágico superior (EES), haciendo que el paciente degluta entre 1-5 mL de agua (dependiendo de la edad), o en exploraciones de larga duración, realizados ambulatoriamente, usando catéteres sólidos y equipo de grabación del trazado, registrando simultáneamente el pH esofágico. Al contrario que los dos primeros, este tipo de examen, surgido en el adulto para la investigación del dolor torácico no cardíaco, tiene un uso todavía limitado a pocos centros, pero puede tener interés en las situaciones de disfagia intermitente o de impacto alimentario recurrente en ausencia de alteraciones anatómicas del esófago.

Indicaciones. Las principales en pediatría son: sospecha de anomalía primaria de la motilidad esofágica (acalasia), estudio de disfagia, odinofagia o dolor torácico no cardíaco, pauta diagnóstica de cuadros sistémicos que se acompañan de anomalías de la motilidad esofágica (patología del tejido conjuntivo como polimiositis, esclerodermia o pseudoobstrucción intestinal crónica), reflujo gastroesofágico (RGE) complicado, tanto para exclusión de un trastorno primario de la motilidad, como para la evaluación preoperatoria, control de tratamientos farmacológicos o

quirúrgicos, como la cirugía de la acalasia y finalmente para indicar la posición correcta de colocación de un catéter de pHmetría esofágica cuando existe una anomalía anatómica (hernia hiatal).

Resultados. Un estudio completo permite determinar la posición, función y tono basal del EEI, en relajación como durante la deglución. En el cuerpo del esófago se estudia la presencia o ausencia de peristaltismo, así como la morfología, amplitud y velocidad de propagación de las ondas contráctiles. En la región del EES se valora el tono basal, sincronismo en la deglución entre la onda faríngea y la relajación del esfínter. Los hallazgos manométricos permiten clasificar las anomalías en cuatro patrones:

- Acalasia, definida por falta de peristaltismo en el cuerpo, disfunción de la relajación del EEI (ausente o incompleta) y tono basal elevado.
- Espasmo esofágico difuso, definido por peristalsis normal intermitente, contracciones simultáneas en más del 20% de las degluciones, con ondas de amplitud y/o duración aumentada.
- Peristaltismo hipertensivo (esófago en cascaneas) caracterizado por peristalsis conservada, pero con aumento de la amplitud (más de dos desviaciones estándar de lo normal) y a veces de duración en el esófago distal; EEI de características normales.
- Alteraciones no específicas: ausencia intermitente de peristalsis en más del 20% de las degluciones; contracciones repetitivas o de duración aumentada o de baja amplitud (menor que 30 mmHg).

Además de estos patrones de dismotilidad, puede haber anomalías aisladas del EEI: hipertenso o hipotenso o con tono normal pero con disfunción aislada de la relajación o bien del EES, concretamente anomalías del sincronismo faringoesfinteriano. En el RGE (véase cap. 15.12) las alteraciones motoras pueden ser primarias o secundarias, especialmente ante la existencia de esofagitis y son inespecíficas. Puede existir hipotonía basal del EEI o, estando éste con un tono normal, sufrir relaciones inapropiadas (sin deglución).

La dismotilidad encontrada en el cuerpo del esófago es variable, normalmente de tipo no específico (pero con posibles anomalías primarias de peristaltismo hipertensivo), estando su extensión y gravedad relacionada con el grado de esofagitis y, tal como en el adulto, mantenerse después del tratamiento de ésta. Aun no siendo un examen de primera línea en el estudio del RGE, la manometría revela aspectos importantes de su fisiopatología y está indicada en la valoración preoperatoria del RGE resistente a la terapéutica: la presencia de una hipotonía intensa del EEI, con valores inferiores a 5 mmHg, es una buena indicación para el tratamiento quirúrgico ya que, en estos casos, el RGE recidiva con frecuencia después de suspender la terapéutica médica. La manometría también puede proporcionar datos relevantes en el estudio del EES en la patología ORL o respiratoria recurrente, así como en el lactante pequeño con ALTE (*apparent life-threatening events*), principalmente cuando pone en evidencia una discoordinación faringoesfinteriana, que puede facilitar fenómenos de aspiración.

Manometría antro-duodenal

Este examen ha sido progresivamente introducido en la práctica clínica, si bien todavía no está generalizado en todos los centros. A falta de estudios en niños normales, se cuenta con controles de pacientes pediátricos en los que se efectuó la prueba, verificando más tarde que no padecía problemas del tracto intestinal. Por este motivo la interpretación de los trazados reside más en aspectos cualitativos que cuantitativos.

Técnica. Utiliza habitualmente catéteres perfundidos con agua destilada o suero fisiológico, para evitar hiponatremia de dilución, ya que la exploración puede durar varias horas. La sonda está compuesta de varios catéteres (como mínimo cuatro), que se deben colocar a nivel del antro (al menos 1) y del intestino proximal (al menos tres), de preferencia colocando la abertura más distal pasado el ángulo de Treitz. La distancia entre las aperturas de los catéteres varía entre 3-10 cm, dependiendo de la edad. Se coloca la sonda la víspera del examen mediante control fluoroscópico o mediante visión endoscópica, con el niño sedado. El registro comprende dos períodos: en ayunas, 3 horas y una fase postprandial mínima de 1 hora después de la administración de una comida tipo; al menos 10 kcal/kg o 400 kcal, de las cuales el 30% en forma de lípidos.

Indicaciones. La principal es el establecimiento del diagnóstico de pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC) o bien otro trastorno de la motilidad digestiva procurando, además, definir si la dismotilidad es de origen neuropático o miopático. Puede ser también útil en presencia de sintomatología digestiva alta, grave o persistente (náuseas, vómitos, dispepsia) cuando otras pruebas (especialmente, endoscopia digestiva alta) no son concluyentes. Recientemente ha sido señalado el valor de este examen en la definición de la extensión de la dismotilidad en pacientes con anomalías motoras que se consideraban más localizadas, como RGE grave sometido sin éxito a una funduplicación o estreñimiento crónico grave ligado o no a la enfermedad de Hirschsprung. Puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre vómitos y rumiación.

Resultados. En el trazado son analizadas las fases de ayuno y postprandial. En ayuno se valora la presencia de actividad cíclica que constituye el complejo mioeléctrico migrante (MMC) y sus componentes: fases I, II, III, anotando la frecuencia y duración del MMC y, principalmente, las características de su fase III (ésta ocurre en el antro con un patrón de 2-3 contracciones por minuto y en el duodeno con un ritmo característico de 11-12 /minuto). En el período postprandial el patrón cíclico se ve interrumpido por contracciones de amplitud variable. Se puede utilizar un índice motor para cuantificar este patrón a nivel del antro: amplitud de x nº de contracciones +1. El valor normal oscila entre 13,67 y 15,65. Durante el trazado, en ausencia de aparición de la fase III se puede inducir, mediante la administración de un procinético, como la eritromicina a dosis de 1 mg/kg EV durante 30 minutos.

El análisis de los trazados permite definir 4 tipos de anomalías:

1. Hipomotilidad antral con índice motor reducido, que correlaciona con una dificultad para la evacuación gástrica de los sólidos.
2. Alteración neuropática, caracterizada por la ausencia de fase III o propagación anómala de ésta, a veces con hipercontracilidad segmentaria (actividad tipo *bursts*) o hipomotilidad antral. Hay también ausencia de respuesta motora a la comida estándar.
3. Alteración miopática. La fase III está presente, pero la actividad contráctil global del trazado es pobre, con contracciones de amplitud media inferior a 10 mmHg.
4. Obstrucción mecánica. Puede ser evocada en presencia de contracciones postprandiales prolongadas en *clusters* de más de 30 segundos, seguidas de un período de silencio motor o bien otro patrón con contracciones simultáneas de duración aumentada (más de 8 segundos).

Manometría del colon

Es un método de introducción reciente y sólo realizado en centros muy especializados. Analiza la actividad motora del colon, en ayuno y postprandialmente, valorando en especial la presencia de contracciones propagadas de alta amplitud (HAPC).

Técnica. La sonda se coloca en el colon proximal por colonoscopia y se desplaza con aperturas sucesivas por el colon transverso, descendente y rectosigmoide. El examen se practica al día siguiente para evitar el efecto de la sedación. Como en la manometría antroduodenal se distinguen dos fases, una en ayuno y otra postprandialmente después de una comida estándar. Ambas fases deben tener una duración mínima de 1 hora. Ocasionalmente, puede ser necesario estimular con bisacodilo (0,2 mg/kg hasta 5 mg) si no aparece durante el trazado actividad sugerente de tipo HAPC.

Indicaciones. Tiene interés en pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento y de causa desconocida, principalmente en la duda diagnóstica entre POIC o retención funcional. También pueden ser útiles en la enfermedad de Hirschsprung cuando continúa con estreñimiento después de la intervención quirúrgica.

Manometría anorrectal

Constituye la técnica manométrica más utilizada en pediatría. Su indicación principal es el estudio del niño con anomalías en la defecación. La continencia y la defecación son el resultado de mecanismos complejos en los que juegan un papel importante el avance de las heces hacia el

recto, la capacidad y sensibilidad a nivel de ampolla rectal, el esfínter anal interno (de musculatura involuntaria) y el esfínter anal externo de tipo voluntario. La introducción de un catéter con canales radiales de presión y con globo hinchable de látex en su extremo, permite obtener diferente información. La retirada de la sonda localiza el punto de mayor presión (esfínter anal externo), normalmente localizado a 1-2 cm del margen anal. Manteniendo el catéter en ese punto, se procede al hinchado del balón, que queda situado en ampolla rectal. Con ello se objetiva la relación refleja del esfínter interno (reflejo inhibitorio anal, RIA) así como la presión mínima necesaria para ello (umbral de relajación). La manometría también permite conocer el umbral de sensibilidad rectal (mínima distensión del balón necesaria para ser percibida) y la efectividad de los mecanismos de defecación, por medio de la retirada activa de la sonda.

Técnica. La manometría anorrectal (MAR) requiere una mínima preparación por parte del paciente. La administración de un enema de limpieza la noche previa suele ser suficiente para mantener la ampolla rectal vacía en el momento de la prueba. La suspensión de la medicación con posible acción sobre los mecanismos anorrectales (procinéticos, anticolinérgicos, opiáceos) debe llevarse a cabo por lo menos 48 horas antes. En el caso de los niños pequeños en los que sea esperable una mala colaboración, se recomienda la sedación o anestesia de los mismos, teniendo en cuenta que el estudio quedará reducido fundamentalmente a la valoración del tono basal esfinteriano y de la presencia o ausencia del RIA.

Indicaciones. En el Cuadro 15.2.9 se resumen las principales indicaciones de la MAR en Pediatría, insistiendo en que la principal es la exclusión de la enfermedad de Hirschsprung. También tiene aplicación en otras situaciones de estreñimiento, concretamente cuando se acompañan de incontinencia fecal como ensuciar (*soiling*) por heces retenidas o no retenidas, malformaciones anorrectales corregidas y anomalías de la innervación pélvica. Se valora en la exploración el *reflejo rectoanal inhibitorio* (RRAI), cuya presencia excluye la enfermedad de Hirschsprung y evita la realización de otras pruebas, como biopsias. Por el contrario, en ausencia del RRAI se deben practicar otras exploraciones para confirmar la enfermedad de Hirschsprung (biopsias, enema opaco). Si las primeras son normales y el segundo muestra una dilatación generalizada del colon, se plantea el diagnóstico de acalasia del esfínter interno o enfermedad de Hirschsprung de segmento ultra corto. A pesar de ser un examen de primera línea, muy poco invasivo y muy discriminativo para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung, la manometría anorrectal puede presentar una tasa de error de alrededor del 7,5% (entre falsos negativos y falsos positivos), siendo máximo en el período neonatal, disminuyendo con la edad. En las situaciones de estreñimiento funcional con megarrecto, el volumen de hinchado del balón necesario para desencadenar el RRAI, como sensibilidad a la distensión rectal, está aumentado. Durante la prueba se tendrá en cuenta la capacidad del niño para contraer voluntariamente el esfínter anal externo, principalmente en situaciones de incontinencia fecal. Este valor tiene más interés que el tono basal del esfínter. Si el paciente colabora, debe realizar una maniobra de defecación (tentativa de expulsar el balón), que puede evidenciar una situación de disineria pélvica (contracción paradójica del esfínter externo durante la deposición), que puede beneficiar, eventualmente, los programas de *biofeedback* (véase cap. 22.7 de encopresis).

TÉCNICAS PARA ESTUDIO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

pHmetría

El estudio de las variaciones en el pH intraluminal a nivel del esófago es considerada la prueba *gold standard* en el estudio del RGE. La monitorización continua del pH esofágico tiene la mayor sensibilidad y especificidad entre las técnicas diagnósticas utilizadas para dicho fin: 88 a 96% y 96 a 98%, respectivamente.

Técnica. Básicamente consiste en la colocación de una sonda por vía transnasal cuyo extremo se deja a nivel del tercio distal esofágico. En dicho extremo hay un electrodo (de cristal o, más habitualmente, de anti-

Cuadro 15.2.9. Principales indicaciones pediátricas de la manometría anorrectal

- Sospecha de enfermedad de Hirschsprung
- Estreñimiento crónico
- Incontinencia anal
- Valoración de pacientes candidatos a biorregulación (*biofeedback*) anorrectal
- Malformaciones anorrectales
- Disrafias espinales con estreñimiento o incontinencia
- Valoración pre y postcirugía anorrectal
- Alteraciones del canal anal con repercusión funcional (fisuras, hemorroides)
- Síndrome de úlcera rectal solitaria
- Pseudoobstrucción intestinal crónica

monio) capaz de captar las variaciones de pH que se produzcan en la luz esofágica, las cuales serán recogidas en el dispositivo externo portátil al cual queda acoplada la sonda. No existe un consenso universal respecto a dónde debe dejarse colocado el electrodo de medición. Cuando la colocación se realiza con técnicas manométricas (fundamentalmente en adultos) se recomienda dejarlo colocado a unos 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior (EEI). Dado que la manometría esofágica en el caso de los pacientes pediátricos constituye una prueba larga, invasiva, molesta y que en un esófago en crecimiento no siempre es fácil fijar el punto adecuado en referencia al EEI, la ESPGHAN recomienda la colocación de la sonda de pHmetría guiada por escopia, considerándose adecuada la colocación a nivel del 3^{er} cuerpo vertebral por encima del diafragma. En todo caso, si dicha colocación no se realizara con escopia, se recomienda la comprobación posterior mediante radiografía. Las sondas, equipadas con dos sensores de pH, quedando el más distal colocado en la cavidad gástrica, permiten el estudio paralelo del pH gástrico, tanto para comparar las variaciones secundarias al efecto tampón de los alimentos como para valorar la acción de los tratamientos inhibidores de la secreción ácida.

La mayoría de los electrodos disponibles de antimonio (y todos los de cristal) necesitan un electrodo externo de referencia. Recientemente se han desarrollado electrodos de antimonio que disponen de un electrodo de referencia interno y cuyos resultados parecen ser superponibles a los de referencia externa. Antes de llevar a cabo el estudio, ambos electrodos deben ser calibrados. Dicha calibración se lleva a cabo mediante la colocación en dos soluciones tampón (normalmente a pH 7 y a pH 1) hasta alcanzarse la estabilización. La misma maniobra debe repetirse una vez retirada la sonda del paciente, con el fin de valorar posibles alteraciones en la capacidad de medición. Se considera aceptable una diferencia de 0,5 en el pH tras 24 horas de estudio.

La pHmetría es una técnica que no requiere una gran preparación por parte del paciente, salvo un ayuno de unas 3-5 horas (para evitar complicaciones de posibles náuseas y vómitos) y la suspensión de la medicación con fármacos anti-H₂ o bloqueantes de la bomba de protones por lo menos 3 y 7 días antes de la prueba, respectivamente, ya que su efecto podría desvirtuar el resultado de la misma. Asimismo, se recomienda suspender el tratamiento procinético unas 48 horas antes y no consumir medicación con efecto antiácido al menos en las 6 horas previas. Si el paciente es lo suficientemente mayor como para entender las explicaciones, es adecuado el pedir la colaboración durante la colocación de la sonda para que las maniobras deglutorias puedan favorecer el avance de la misma. Si bien se puede administrar *spray* anestésico en la boca o fosas nasales del paciente, está contraindicada la colocación de la sonda bajo sedación, ya que las maniobras deglutorias y las presiones esofágicas podrían verse afectadas.

Una vez colocada la sonda de pHmetría, la medición se realiza, de manera estándar, de forma continua a lo largo de 24 horas en las que el individuo realiza su actividad diaria habitual, con el fin de que el registro reproduzca, de una manera más fiable, la situación basal. El hecho de disponer de dispositivos externos portátiles hace posible el que la prueba se realice de forma ambulatoria si bien, en la mayoría de los pacientes pediátricos, se prefiere la realización durante un día de ingreso en el que situaciones como mala tolerancia o retirada de la sonda por el paciente pueden ser controladas. Las ventajas de realizar el estudio de 24 horas

son la incorporación de períodos, tanto en bipedestación como en supino, y la posibilidad de medir las variaciones, tanto postprandiales como nocturnas. El programa informático incluido en el sistema de medición permite posteriormente volcar los datos recogidos e interpretarlos. Este *software* mostrará, una vez realizado el análisis, una serie de parámetros comúnmente aceptados para interpretar la pHmetría.

Resultados. De los 6 parámetros que definieron inicialmente Johnson and DeMeester para su interpretación (porcentaje de tiempo con pH esofágico < 4 en posición de supino y en bipedestación, porcentaje de tiempo total con pH < 4, número total de reflujos, número de reflujos de duración > 5 minutos y duración del reflujo más prolongado), el porcentaje del tiempo total con un pH < 4 (índice de reflujo) es la variable más sensible y específica (alrededor de un 93%). Teniendo en cuenta la existencia de un reflujo fisiológico durante los primeros meses de vida, en niños se consideran normales cifras de hasta un 12% del tiempo total con pH < 4 por debajo del año de vida y hasta el 6% pasada dicha edad. Paralelamente a la realización del trazado, es importante que los familiares del niño recojan en una "hoja de eventos", con una determinación temporal lo más ajustada posible, todas las incidencias que se producen durante las 24 horas del estudio. Así, las variaciones posturales (bipedestación/supino) y los períodos de alimentación permitirán valorar las posibles diferencias en el registro relacionadas con estas variables, así como la anotación de síntomas "atípicos" (tos, bradicardia, movimientos anómalos de lateralización del cuello), que podrían establecer una relación entre ellos y los cambios en el trazado del pH.

Para más datos, véase el capítulo 15.12 de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Impedanciometría intraluminal multicanal

Una de las limitaciones importantes de la pHmetría a la hora de valorar el RGE es su incapacidad de registrar los episodios de reflujos no ácidos. Especialmente en pacientes pediátricos, muchos episodios de reflujo suceden en un rango fisiológico de pH esofágico, siendo indetectables por pHmetría (pH de 5 a 6,8). En fases postprandiales de duración variable, en dependencia de la edad del paciente, la frecuencia de las tomas y la composición y el volumen de las mismas, hay una neutralización de la acidez gástrica. Además, en los RN pretérmino, con una capacidad disminuida de producir ácido gástrico, se considera que el pH en el estómago permanece por encima de 4 el 90% del tiempo. Por todo ello, en los últimos años, diferentes estudios han tratado de adaptar la técnica de la impedanciometría intraluminal multicanal a pacientes pediátricos.

La *impedancia eléctrica* se define como la relación entre el voltaje y la corriente y es inversamente proporcional a la conductividad eléctrica. El principio básico de la impedanciometría es el registro de los cambios en la impedancia eléctrica en la luz digestiva causados por el paso de un determinado bolo. Se utiliza una sonda con varios electrodos dispuestos a lo largo de la misma. La impedancia se mide bipolarmente entre cada dos electrodos consecutivos, representando el espacio entre estos dos electrodos un segmento de medida, denominado "canal de impedanciometría". Cada uno de estos canales representa un segmento de una longitud definida y la longitud total evaluada depende del número de electrodos y de la distancia entre ellos.

Método. Para la realización de esta técnica se aplican los siguientes principios: la conductividad eléctrica del aire es prácticamente cero. La conductividad de un bolo determinado (saliva, comida, contenido gastrointestinal) es relativamente alta y la conductividad de la pared muscular es intermedia entre los dos valores anteriores. Todos los componentes (aire, bolo, pared del órgano, cuerpo) forman un volumen conductor alrededor del catéter y los electrodos de impedancia. La impedancia entre dos electrodos o, lo que es lo mismo, en el canal de impedanciometría, cambia característicamente en dependencia de la conductividad del material situado alrededor de los electrodos y dependiendo de la fase de la onda de contracción. La impedancia disminuye durante el paso de un bolo de alta conductividad, como la saliva, la comida o las secreciones gastrointestinales, y aumenta durante las fases de baja conductividad, como el paso de aire o contracciones de la pared muscular del órgano.

Indicaciones. Las variaciones de la impedancia a nivel del tubo digestivo no se ven influidas por los cambios en la acidez de su contenido. Una caída de la impedancia en sentido anterógrado a través de los canales refleja el paso de contenido (alimento, saliva) en dirección descendente y una caída en sentido retrógrado a lo largo de los diferentes canales, indica el ascenso del material refluído desde la zona más distal (esófago inferior) hacia niveles más proximales. A grandes rasgos, el registro de las variaciones en la impedanciometría permite la detección del paso de contenido de los reflujos producidos (tanto ácidos como no ácidos), la naturaleza de los mismos y la altura alcanzada (en función del número de canales en los que se objeque la caída de la misma). Pese a ser una técnica utilizada en pacientes pediátricos, la falta de valores de normalidad limita su uso generalizado en la práctica clínica.

Otras técnicas en el estudio del reflujo gastroesofágico

Pese a contar con evidentes limitaciones, otras técnicas han sido clásicamente utilizadas para establecer el diagnóstico de RGE. El tránsito baritado esofagogastroduodenal es una técnica útil a la hora de detectar anomalías anatómicas pero resulta muy poco válida en el estudio del reflujo. Al ser una exploración de corta duración, supone una visión muy parcial de lo que ocurre a nivel de la unión esofagogástrica. La *manometría esofágica* tampoco sirve para diagnosticar ni para identificar el reflujo ya que ciertas variaciones en el tono del esfínter esofágico inferior no son determinantes de episodios de RGE. La *endoscopia digestiva* alta permite visualizar de manera directa la mucosa esofágica y detectar el grado y la extensión de una posible esofagitis secundaria al reflujo (incluyendo la toma de biopsias) pero su sensibilidad es muy baja. Esto se debe a que hasta un 40% de los pacientes afectados de RGE van a presentar un esófago endoscópicamente normal. La *gammagrafía esofágica con ^{99m}Tc* permite detectar con facilidad episodios de reflujo tras su administración así como la existencia de microaspiraciones, siempre y cuando se produzcan en el período postprandial inmediato. Sin embargo, adolece de las mismas limitaciones que el tránsito baritado, al ser una exploración puntual y de corta duración. Por todo lo comentado, la mayor desventaja de todas estas pruebas realizadas de manera aislada es que un resultado normal no permite excluir de manera fiable la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Recientemente se ha desarrollado una *cápsula* con capacidad de realizar el registro continuo de pHmetría una vez colocada por vía endoscópica en esófago distal pero su experiencia en niños todavía es muy limitada.

PRUEBAS DEL AIRE ESPIRADO O DEL ALIENTO

La determinación de componentes del aliento ha sido utilizada clásicamente para valorar tanto la fisiología del aparato digestivo como diversas situaciones patológicas (Cuadro 15.2.10). Su fundamento se basa en la medición de gases difusibles producidos endógenamente (por parte de la flora bacteriana presente o ante determinadas situaciones patológicas) o como respuesta a la administración previa por VO de determinado sustrato. Básicamente existen dos grandes grupos de test; aquellos que miden la emisión de gases hidrocarbonados mediante técnicas de cromatografía (determinación de H₂, metano, etano, pentano) y los que utilizan los sustratos marcados con el isótopo estable del carbono (carbono 13) medidos por espectrometría de masas. Si bien la prueba del aliento más utilizada es el test de hidrógeno espirado en la valoración de malabsorción de azúcares, existen otros estudios capaces de valorar determinadas funciones del tracto gastrointestinal.

Test del aliento con gases hidrocarbonados

Test de hidrógeno espirado. El fundamento principal de esta prueba lo constituye la demostración de que los niveles de H₂ en el aire espirado se relacionan directamente con el producido por la microflora bacteriana del colon. Los azúcares que alcanzan el colon sin metabolizarse son utilizados por dichas bacterias para la producción de H₂. Las variaciones sobre los niveles emitidos en situaciones basales de normalidad traducen alteraciones, tanto en la composición o localización de dicha flora como en la disponibilidad de los sustratos utilizados.

Cuadro 15.2.10. Aplicaciones clínicas de las pruebas de hidrógeno espirado

Patología	Sustrato	Dosis	Intervalo/duración
Malabsorción de lactosa	Lactosa	2 g/kg (máximo, 20 g) al 20%	Cada 30 min, 3 h
Malabsorción de sacarosa	Sacarosa	2 g/kg (máximo, 20 g) al 20%	Cada 30 min, 3 h
Malabsorción de glucosa	Glucosa	1 g/kg (máximo, 20 g) al 20%	Cada 30 min, 3 h
Malabsorción de fructosa	Fructosa	0,3-0,5 g/kg (máximo, 20 g) al 20%	Cada 30 min, 3 h
Sobrecrecimiento bacteriano	Glucosa	20 g	Cada 20 min, la primera hora y cada 30 min durante 2 h
	Lactulosa	6,68 g (10 cc de Duphalac®)	

Técnica. La prueba consiste en la administración de un determinado azúcar (que será diferente según el propósito del estudio) en condiciones de ayuno y tras la medición de los niveles basales de H₂ espirado. Posteriormente se realiza la determinación secuencial de dichos niveles durante un período de tiempo (habitualmente, cada 15 minutos durante la primera hora y cada 30 minutos, posteriormente, hasta las tres horas). Se considera la prueba positiva cuando se produce una elevación mantenida de 10 partes por millón (ppm) sobre los valores basales a lo largo del estudio, si bien algunos autores consideran más fiable la elevación superior a 20 ppm. La persistencia de valores basales elevados (superiores a 10 ppm) obliga a descartar la existencia de sobrecrecimiento bacteriano, estasis gastrointestinal, ausencia de ayuno previo o consumo en las 24 horas previas de dieta rica en carbohidratos no absorbibles. La incapacidad por parte de las bacterias colónicas de producir H₂ puede ser la responsable de falsos negativos. Su demostración pasa por la realización del test con lactulosa. Al tratarse de un azúcar no absorbible, en condiciones de normalidad se produce una elevación del H₂ espirado, si bien siempre habría que descartar la presencia de un tránsito excesivamente enlentecido que dificultara la constatación de dicha elevación durante el tiempo que dura la prueba. El tratamiento antibiótico reciente también puede modificar los resultados de esta prueba al alterar la composición de la flora saprófita.

Indicaciones. El principal uso de la prueba del hidrógeno espirado es la demostración de *malabsorción de azúcares*, siendo la malabsorción de lactosa el cuadro más frecuente. La administración de 2 g/kg de lactosa (máximo 20 g) en solución al 20% en pacientes con déficit de lactasa produce una elevación patológica de los niveles de H₂ observada normalmente entre los 60 y 120 minutos tras la ingesta. Será interesante, no sólo la demostración de una producción alterada de hidrógeno (malabsorción), sino también valorar la aparición de síntomas compatibles con dicho cuadro (intolerancia clínica) a la hora de plantear las restricciones dietéticas correspondientes (véase cap. 15.21). El déficit (primario o secundario) de sacarasa-isomaltasa puede demostrarse también con la realización del test del hidrógeno tras la administración de sacarosa, según la misma técnica utilizada con la lactosa. La confirmación de ambas deficiencias de disacaridasas puede realizarse mediante la determinación de su actividad enzimática en el estudio histológico de las vellosidades si bien se trata de técnicas especializadas de disponibilidad limitada. Asimismo, la realización de test del hidrógeno utilizando como sustrato fructosa (de 0,3 a 0,5 g/kg, máximo 20 g) o glucosa (1 g/kg, máximo 20 g), sirve para poner de manifiesto situaciones de malabsorción de fructosa o de glucosa. La malabsorción de fructosa se relaciona con frecuencia con una capacidad de absorción limitada, favorecida por la administración equimolar de glucosa y dificultada por la ingesta de sorbitol, y puede ser responsable de sintomatología digestiva inespecífica. La positividad del test del hidrógeno con glucosa se ha demostrado en casos de malabsorción congénita de glucosa-galactosa.

Otra indicación importante es la demostración de *sobrecrecimiento bacteriano* a nivel del intestino delgado. La presencia de flora colónica fermentadora en tramos más altos se reflejará en la elevación de los valores de H₂ en fases precoces del estudio. El sustrato utilizado con mayor frecuencia es la lactulosa (6,68 g en 100 cc de agua), la cual es fermentada con rapidez tras el contacto con las bacterias. El patrón típico de un sobrecrecimiento bacteriano es la elevación de los niveles de H₂ espirado dentro de los 30 primeros minutos sobre un valor basal normalmente ya de por sí alto, seguido de un segundo pico tardío al alcanzar la lactu-

losa restante los tramos colónicos, llegándose a una especificidad de hasta el 100%.

Test de metano espirado. La posible utilidad de la determinación de metano (CH₄) en el aliento se basa en el consumo del H₂ fruto de la fermentación de azúcares no absorbidos por parte de las bacterias meta-nogénicas, lo que podría traducirse en falsos negativos en el test de hidrógeno espirado, si bien ciertos estudios no han mostrado un claro beneficio de esta prueba.

Test de etano y pentano. La peroxidación de ácidos grasos insaturados a nivel del colon produce etano y pentano, siendo posible la determinación de ambos en el aliento. Mientras que el pentano sufre oxidación hepática, el etano no se modifica tras el paso por el hígado, siendo por ello el marcador más fiable a la hora de determinar situaciones en las que existe una mayor peroxidación grasa. El probable papel de estas reacciones en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha llevado a su utilización en pacientes afectos de colitis ulcerosa, habiéndose demostrado la correlación entre los niveles de gases espirados y la actividad de la enfermedad.

Pruebas de aliento con isótopos estables de carbono (¹³C)

La administración de sustratos marcados con ¹³C, isótopo estable y no radiactivo del carbono, y la determinación posterior mediante espectrometría de sus niveles en el aliento formando parte del CO₂ espirado, constituyen la base de estos estudios. La seguridad frente al isótopo radiactivo ¹⁴C ha generalizado su uso en la infancia y en las mujeres de edad fértil. El test de urea-¹³C es el de uso más común en la práctica clínica, si bien existen otras posibles utilidades de esas pruebas.

Test de urea-¹³C. Consiste en la demostración de la presencia de colonización gástrica por *Helicobacter pylori*, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Dicho germen posee la capacidad de producir ureasa, enzima que desdobra la urea en amonio y bicarbonato. La administración de urea marcada con ¹³C produce bicarbonato marcado que se absorbe, generándose así CO₂, que es eliminado en el aliento y se puede medir mediante técnicas de espectrometría, siendo la espectrometría de masas la más comúnmente utilizada. Tras un mínimo de 2 horas de ayuno y tras la recogida de una muestra de aliento basal, se administra una dosis de entre 50 y 100 mg de urea marcada, disuelta en una solución de ácido cítrico. Se realiza una nueva recogida de aliento 30 minutos tras la ingesta. Se determina la relación entre ¹³C y ¹²C en ambas muestras, considerándose positivos valores superiores al 3,5%. Este test es el método no invasivo más fiable de infección por *Helicobacter pylori* sirviendo, tanto para su diagnóstico como para valorar la efectividad de los tratamientos instaurados. Se ha sugerido la posible relación directa entre los valores obtenidos y el grado de carga bacteriana y gravedad de la gastritis.

Pruebas de malabsorción grasa. La administración de diferentes lípidos marcados con ¹³C en situaciones de malabsorción grasa se traducirá por una eliminación de CO₂ marcado inferior al rango de normalidad en pacientes sanos. El sustrato más utilizado es una mezcla de triglicéridos, con ácido esteárico en posiciones 1 y 3 y ácido octanoico marcado en posición 2. La hidrólisis mediada por la lipasa pancreática conlleva la producción de ácidos grasos libres y el monoglicérido con el ácido octanoico marcado, el cual es rápidamente absorbido y oxidado en

el hígado, produciéndose así CO₂ marcado. Situaciones de déficit de lipasa pancreática se traducirán en esteatorrea y fallo en la eliminación de CO₂ marcado. Frente a este test, que valora la digestión grasa, existen otros que fundamentalmente estudian la absorción (trioleína, hioleína). Si bien se ha propuesto el uso de estas técnicas como alternativa a la recogida de heces de 3 días, son pruebas caras y se necesitan todavía estudios que logren estandarizar los parámetros de las mismas.

Test de función amilasa pancreática. La utilización de almidón marcado con ¹³C se ha propuesto para determinar la actividad amilasa en pacientes afectos de fibrosis quística, si bien se han demostrado especificidad y sensibilidad limitadas.

Pruebas de absorción de carbohidratos. La administración de disacáridos y monosacáridos marcados con ¹³C también se ha utilizado para el estudio de malabsorción de azúcares, si bien su uso en Pediatría es hasta ahora muy limitado.

Existen otras pruebas de aliento que pueden tener utilidad en diferentes funciones del aparato digestivo, pero cuya disponibilidad actual parece escasa: vaciado gástrico con ácido octanoico-¹³C, tránsito orocecal con lactosa ureido-¹³C, sobrecrecimiento bacteriano con xilosa-¹³C, función hepática con aminopirina-¹³C, cafeína-¹³C y galactosa-¹³C, y absorción proteica con proteínas enriquecidas con leucina-¹³C.

PRUEBAS DE PERMEABILIDAD INTESTINAL

Test de lactulosa-manitol

El estudio de la permeabilidad intestinal permite obtener datos sobre la integridad de la mucosa. En condiciones de normalidad, existe una limitación a la absorción de determinados productos localizados a nivel de la luz intestinal, que se pierde en situaciones de lesión mucosa y alteración de dicha función de barrera. El test de lactulosa-manitol estudia la permeabilidad intestinal a estos azúcares solubles no metabolizables. Los azúcares de alto peso molecular (como los disacáridos, entre ellos la lactulosa) atraviesan la barrera intestinal a través de las uniones estrechas (*tight junctions*) y preferentemente en la parte inferior de las vellosidades, mientras que los alcoholes (caso del manitol) se absorben mediante poros acuosos en la membrana del enterocito, preferentemente en la parte alta vellositaria. La interpretación de esta prueba se basa en el aumento en la absorción de disacáridos (lactulosa) y en la reducción de la de alcoholes (manitol) que se da en situaciones de lesión mucosa intestinal y consiguiente aplanamiento de las vellosidades. La excreción urinaria de ambas sustancias reflejará su absorción intestinal y sus niveles séricos. Constituye una técnica sencilla, exenta de riesgos y barata, que ha sido validada a la hora de discriminar entre causas orgánicas (enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenteropatías infecciosas, alergia alimentaria) y funcionales de diarrea crónica. Asimismo, en muchas ocasiones, su utilidad fundamental reside en la capacidad de descartar afectación a nivel del intestino delgado, ya que la absorción de estos azúcares se produciría a ese nivel. Por esta razón se ha utilizado en casos de enfermedad inflamatoria intestinal a la hora de discernir entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Por otro lado, y de modo más anecdótico, el test de lactulosa-manitol se ha utilizado para demostrar un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes afectos de enfermedad de Crohn en situación de remisión clínica (lo que podría predecir brotes de recaída posteriores), así como en sus familiares de primer grado, lo que apoyaría la teoría de una predisposición genética.

Técnica. La prueba consiste en la administración, tras un período nocturno de ayuno, de una solución de 10 gramos de lactulosa y 5 gramos de manitol disueltos en 35 mL de agua y la recolección de la orina emitida en las siguientes 6 horas. Durante el tiempo de duración de la prueba al paciente sólo se le permitirá el consumo de agua. En 10 mL de la orina recogida se medirá la cantidad de lactulosa y de manitol presentes, según técnicas previamente descritas. Un valor superior a 0,03 de la relación lactulosa/manitol en orina (o ratio de excreción lactulosa/manitol) es considerado como indicativo de alteración de la permeabilidad intestinal. En los últimos años se han publicado variaciones respecto a

esta prueba con semejante grado de fiabilidad como sería la determinación de la relación lactulosa/manitol en orina recogida durante dos horas o la medición de la relación lactulosa/manitol en suero en una determinación única, una hora tras la ingesta de la solución.

Otros test de permeabilidad

Basándose en el mismo principio que el test de lactulosa-manitol, se han utilizado otros azúcares. Así, se han descrito también el test de lactulosa/ramnosa y el de celobiosa/manitol para la valoración de la permeabilidad intestinal. Del mismo modo, se han utilizado combinaciones de los monosacáridos previamente descritos (manitol, ramnosa) con otras sustancias de gran tamaño (dextrano, polietilenglicoles, [⁵¹Cr]-EDTA, [^{99m}Tc]-DPT).

PRUEBAS DE FUNCIÓN DEL PÁNCREAS EXOCRINO

El estudio de la función del páncreas exocrino constituye una tarea dificultosa por dos motivos principales: por un lado, la inaccesibilidad del órgano, lo que hace que para su estudio directo sean necesarias técnicas complejas que requieren la intubación duodenal previa a la recogida de sus secreciones y, por otro lado, la alta reserva funcional del páncreas, lo que determina que, para que clínicamente sea objetivable una insuficiencia pancreática, sea necesaria una pérdida de un 98-99% de la actividad lipasa-colipasa.

Esquemáticamente existen tres diferentes grupos de técnicas de estudio de la función del páncreas exocrino: las determinaciones enzimáticas sanguíneas, los test indirectos de función pancreática (estudio de heces, test de aliento previamente comentados y determinaciones urinarias) y test directos de función pancreática. En este apartado se comenta únicamente este último grupo de exploraciones.

Los *test funcionales directos* se basan en la determinación de la respuesta enzimática pancreática tras una estimulación provocada, bien tras la administración intravenosa de hormonas exógenas, bien tras la ingesta de determinados nutrientes. No existe un método estándar de estimulación hormonal por lo que las técnicas utilizadas difieren en cuanto a productos utilizados (secretina, pancreocimina, bombesina, ceruleína), dosis, duración de la infusión y en el caso de combinación de secretina y pancreocimina (la técnica más utilizada en Pediatría) en cuanto a la secuencia de administración. No hay tampoco información acerca de las dosis más adecuadas para los pacientes pediátricos, por lo que normalmente se extrapolan las dosis utilizadas en población adulta.

La cuantificación adecuada de los productos de la secreción pancreática requiere una correcta *obtención del volumen secretado*. Para asegurar este efecto existen dos técnicas útiles: la oclusión del duodeno mediante un balón (menos fisiológica) y la administración continua de un marcador no absorbible paralelamente a la realización de la prueba, lo que permite la corrección de las pérdidas distales. De la misma forma, para evitar la contaminación con ácido gástrico y pepsina, mediante una sonda nasogástrica se realiza una aspiración continua. Tras un período de ayuno, bajo control radiológico se introduce una sonda de doble luz en el duodeno, de tal forma que la luz proximal (por la que se infunde a ritmo continuo el marcador no absorbible, gentamicina a 20 mg/mL en manitol al 5%) quede situada proximalmente a la ampolla de Vater, y la luz distal quede introducida de 5 a 12 cm distalmente. El jugo pancreático, mezclado con la perfusión del marcador, se obtiene mediante aspiración intermitente a baja presión a través de este extremo distal durante cuatro períodos de 20 minutos. El primer período permite el equilibrio entre el marcador y el jugo, así como eliminar las enzimas pancreáticas lumenales residuales. Durante los otros tres períodos, se lleva a cabo la recogida de la mezcla mientras se infunden simultáneamente las dosis de *secretina* y *pancreocimina* necesarias para conseguir la máxima estimulación pancreática. Mediante esta prueba se realiza la recogida y cuantificación de las secreciones pancreáticas. Pese a que el árbol biliar y el duodeno contribuyen al volumen final obtenido, el grueso de la respuesta secretora es consecuencia del estímulo que la secretina produce en el epitelio ductular y en los acini y del que la pancreocimina ejerce en dichos acini. Se considera que, una vez logrado el equilibrio, las pérdidas del marcador son paralelas a las pérdidas de jugo pancreático por lo que, cal-

culando la diferencia entre el marcador infundido y el recuperado, se podrá establecer el volumen de corrección. Pacientes en tratamiento con enzimas pancreáticas deberán suspender dicho tratamiento por lo menos 48 horas previamente a la realización de la prueba para evitar una posible inhibición pancreática mediante *feedback* negativo. La agresividad de esta técnica hace que su uso rutinario en la práctica clínica no esté extendido. Para más datos véase el capítulo 15.20.

La estimulación pancreática con nutrientes intraluminales constituye una técnica más fisiológica ya que se produce, tanto mediante la secreción endógena de secretina y pancreocimina, como por el estímulo vagal secundario si bien, debido a la mala palatabilidad de los preparados habitualmente utilizados en esta prueba, su empleo en pacientes pediátricos es prácticamente nulo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barth BA, Donovan K, Fox VL. Endoscopic placement of the capsule endoscope in children. *Gastrointest Endoscop* 2004; 60: 818-21.
- Cheng C, Fogel E, Sherran S et al. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 445-53.
- Cordeiro-Ferreira G. Motilidad esofágica en niño con reflujo gastroesofágico y síntomas respiratorios. *An Esp Pediatr* 1998; Supl. 116: 48.
- Cordeiro-Ferreira G. Disturbios de la motilidad esofágica en niños con A.L.T.E. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl. 3): 73-4.

- Di Leo V, D'Inca R, Díaz-Granado N et al. Lactulose-Mannitol test hashigh efficacy for excluding organic causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2245-52.
- DiLorenzo C, Hillemeier C, Hyman P et al. Manometry studies in children. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 411-20.
- Fox V, Nurko S, Teitelbaum JE et al. High resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endoscop* 2003; 57: 30-6.
- García-Compean D, Urquidi M. Endoscopic placement of a capsule endoscope in a 5-years-old child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 364-5.
- Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC et al. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 264-70.
- Hochman JA, Savaloro-Sabatier J. Tolerance and reliability of wireless pH monitoring in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 411-5.
- Patak MA, Froehlich JM, von Weymarn C et al. Non-invasive distension of the small bowel for magnetic-resonance imaging. *Lancet* 2001; 358: 987-8.
- Pensabene L, Yousef NN, Griffiths JM et al. Colonic manometry in children with defecatory disorders: role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1052-7.
- Santos F, Leite M, Cordeiro-Ferreira G. Obstipação funcional e encopresis- estudio clínico e manométrico. *Acta Pediatr Port* 2003; 34: 95-9.
- Seidman EG, Sant'Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric agree group. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2004; 14: 207-17.
- Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 144-9.

15.3 Anomalías congénitas del aparato digestivo

L. Morales-Fochs, V. Juliá, X. Tarradó

En este capítulo son revisadas las malformaciones del esófago, estómago e intestinos delgado y grueso. Las restantes se estudian en otros capítulos. En ocasiones la sintomatología principal puede ser general, como la ictericia (páncreas anular) o afectar a otros aparatos diferentes del digestivo, como el respiratorio (atresia de esófago). Destacan: el vómito verdoso, la ausencia o alteraciones de la eliminación del meconio y la distensión abdominal. En todo caso, del correcto enfoque clínico inicial, completado con otros síntomas y con los adecuados exámenes complementarios, dependerá en buena parte las posibilidades de supervivencia.

ATRESIA DEL ESÓFAGO

Se trata de una interrupción en la continuidad en el tubo esofágico, con comunicación de uno de los extremos (el inferior en más del 90% de los casos), con el árbol tráqueo-bronquial. Se presenta con una frecuencia de 1/3.000 RN vivos, siendo expresión de un trastorno embriológico de la división entre tráquea y esófago finalizada normalmente entre los 34 y 36 días de gestación.

Formas anatomoclínicas. Existen varias, clasificadas según Ladd en los 6 tipos expuestos en la Fig. 15.3.1): 1) saco ciego, tanto en el segmento superior como en el inferior, sin comunicación con el árbol respiratorio (8% del total de atresias de esófago); 2) saco inferior ciego con comunicación del segmento superior a la tráquea (1%); 3 y 4) saco ciego superior con comunicación del segmento inferior a la tráquea (3) o a un bronquio (4), representando entre ambas una frecuencia del 85%; 5) el

segmento proximal y el distal comunican de forma independiente con distintos puntos del árbol respiratorio (1%); 6) fístula traqueoesofágica sin solución de continuidad en el esófago (4%).

Embriología. Como es sabido, el tubo digestivo embrionario comienza como un tubo monocelular. Precozmente se forma un surco y se produce la separación del intestino dorsal (esófago) de la tráquea. Este proceso se inicia en la carina y se extiende en dirección ascendente pero, si queda interrumpido, se producirá una fístula traqueoesofágica. La atresia del esófago ha sido atribuida a la misma fístula y a fenómenos de compresión, bien por una hiperflexión del embrión, o por una anomalía vascular a este nivel.

Clínica. Va a depender de la obstrucción esofágica y de las complicaciones respiratorias debidas al paso del contenido digestivo al árbol respiratorio, bien por aspiración de secreciones acumuladas en la orofaringe, o directamente a través de la fístula traqueoesofágica. En la gestante existe *polihidramnios* en el 30-50% de todas las atresias, llegando hasta el 85% en el caso de ser de tipo 1, por no poder deglutir el feto

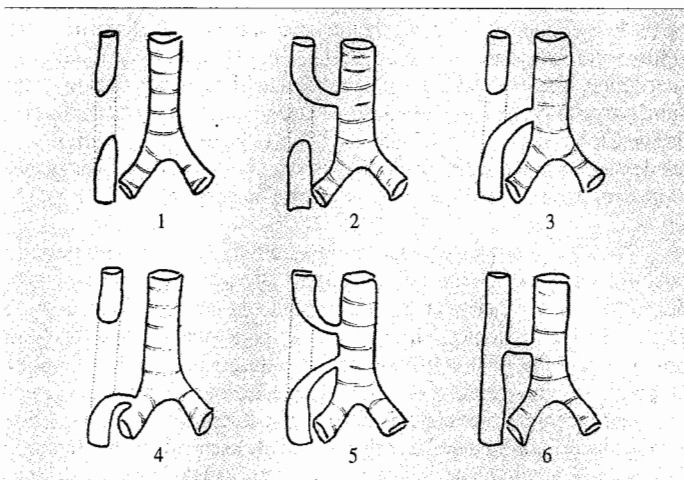


Figura 15.3.1. Formas anatomoclínicas de atresia del esófago.



Figura 15.3.2. Atresia de esófago, visualizada con la instilación transitoria de contraste yodado.

líquido amniótico y alterarse el equilibrio producción-absorción. En el RN los síntomas son: *sialorrea* por imposibilidad de deglutir las secreciones orofaríngeas que aparecen en la boca en forma de espuma, lo que constituye el signo inicial más sugerente de la anomalía; *abdomen distendido*, provocado por el meteorismo en los casos de fístula del cabo distal (tipos 3, 4 y 5), ya que en cada movimiento respiratorio pasa gran cantidad de aire al tubo digestivo; en cambio, existirá *abdomen excavado* por ausencia total de aire en el tubo digestivo en los tipos 1 y 2; *crisis de tos y cianosis* por aspiración de secreciones o alimento, signo que será más manifiesto cuando se comienza la alimentación oral, si bien los síntomas pueden desencadenarse también por el paso del contenido ácido gástrico al pulmón a través de una fístula del cabo inferior, lo que producirá una neumonitis química, siempre muy grave.

El *diagnóstico precoz* es clave para evitar las complicaciones pulmonares: ya en el feto la ecografía de alta definición comprueba la existencia de anomalías en la normal deglución de líquido amniótico por parte del feto; en el neonato, la sospecha clínica se confirma al introducir una sonda orogástrica gruesa y detectar una detención a pocos centímetros de la faringe, y al realizar un estudio radiológico (Fig. 15.3.2) se puede visualizar una bolsa superior aireada sin continuidad, así como meteorismo o ausencia de aire abdominal. Se aconseja introducir una sonda nasogástrica opaca para demostrar la detención, completando la exploración con la inyección a través de la sonda de 1 mL de contraste radioopaco, que será aspirado al finalizar el estudio. Es obligatorio realizar un estudio clínico completo para descartar la presencia de *otras malformaciones* que, con mucha frecuencia (40%), se asocian a esta enfermedad: cardiovasculares, otras malformaciones digestivas, músculo-esqueléticas, etc. En el denominado síndrome VATER, la fístula traqueoesofágica se asocia a malformaciones vertebrales, agenesia anorrectal y malformaciones del radio y renales. Si, con el mismo síndrome, aparecen malformaciones cardíacas (C) y de extremidades (L) se define con las siglas VACTERAL (véase cap. 3.10 de síndromes malformativos).

Tratamiento. La intervención quirúrgica se realiza tan pronto como el paciente esté en condiciones estables. Hasta este momento, el paciente debe ser colocado en decúbito prono con anti-Trendelenburg para tratar de evitar el reflujo gástrico y favorecer la salida de saliva, que debe ser aspirada para que no se produzca una neumonía por aspiración. A través de una toracotomía derecha se liga y secciona la fístula traqueoesofágica y se restablece la continuidad esofágica mediante anastomosis término-terminal de ambos cabos. Actualmente, esta técnica se realiza

también por vía toracoscópica. En los enfermos de mayor riesgo el tratamiento quirúrgico definitivo se pospone, realizándose, en primer lugar, una gastrostomía de alimentación y cierre de la fístula. En aquellos con atresia tipo 1, después de realizar una gastrostomía, el tratamiento definitivo se retrasa 3 ó 4 meses pues la separación de los cabos es mayor y obliga a veces a la sustitución del esófago por estómago o colon.

Evolución y pronóstico. Waterston definió tres grupos de diverso riesgo: a) peso igual o superior a 2.500 g sin afectación pulmonar, ni malformaciones asociadas; b) peso de 1.800 a 2.500 g y/o afectación pulmonar leve, y/o malformación asociada presente; c) peso inferior a 1.800 g y/o grave afectación pulmonar y/o malformación asociada grave. En la actualidad, la *supervivencia* es prácticamente del 100% en los pacientes del grupo a, de más del 90% en los del grupo b, y del 60% aproximadamente en los del grupo c, dependiendo, sobre todo de las malformaciones asociadas. Las *complicaciones* a medio y largo plazos son frecuentes, y debe vigilarse su aparición para instaurar el tratamiento adecuado; son, fundamentalmente, dos: la estenosis de la anastomosis, que se tratará mediante sesiones de dilatación; y el reflujo gastroesofágico grave, favorecido por la incoordinación motora esofágica consecutiva a la atresia y por la cortedad del segmento esofágico intraabdominal tras una anastomosis con tensión leve mantenida. El tratamiento médico consigue su corrección en la mayoría de los casos pero, si es preciso, un tratamiento quirúrgico, éste se puede realizar por vía laparoscópica.

MALFORMACIONES DEL ESTÓMAGO

Tienen escaso interés en comparación con las del esófago y duodeno. No obstante, conviene recordar que, además de la patología del hiato cardiesofágico, de la estenosis hipertrófica de píloro y otras anomalías señaladas en los capítulos 15.13 y 11.15, a veces pueden aparecer como menos frecuentes:

Atresia gástrica. Puede ser total o bien afectar a determinadas porciones (píloro, antro, *fundus*, cuerpo), posiblemente por un trastorno isquémico prenatal, como en la atresia intestinal. Vientre excavado y vómitos no biliosos son los síntomas principales de esta rara malformación, que requiere, lógicamente, tratamiento quirúrgico.

Duplicación gástrica. Revisada más adelante con otras duplicaciones del tubo digestivo, es la más rara de todas ellas, predominando en la curvatura mayor o en la región pilórica, en forma de masa quística, manifestada como tal, o con un síndrome emetizante.

Microgastria. La sintomatología es de aparición insidiosa en forma de síndrome de falta de medro y vómitos. A veces es descubierta al estudiar un síndrome malformativo múltiple o de trastornos respiratorios recidivantes. Desgraciadamente los intentos de reconstrucción quirúrgica han sido poco brillantes y hay que recomendar un tratamiento conservador (tomas de alimento fraccionadas, posición semisentada).

Heterotopia gástrica. Es la más frecuente entre estas raras malformaciones gástricas. Lo mismo que puede existir tejido gástrico en otras localizaciones, por ejemplo, en el divertículo de Meckel (véase cap. 2.26), a veces en el estómago hay ectopia de otras partes del aparato digestivo, sobre todo *tejido pancreático*, lo que sucede hasta en un 2% de necropsias. La endoscopia confirma la existencia de un nódulo de 1 a 3 cm de diámetro de distinta localización, aunque a menudo está cerca del píloro. Su extirpación suprimirá la eventual sintomatología (dolores, vómitos), si bien muchos pacientes son siempre asintomáticos.

Membrana gástrica. Es otro ejemplo, como la estenosis y membrana duodenal, de la deficiente recanalización del tubo digestivo embrionario en el proceso de formación de la luz del tubo digestivo. La habitual situación en el antro o píloro (membrana antral y membrana prepilórica) provoca un cuadro de estenosis pilórica precoz. El diagnóstico es confirmado sucesivamente por ecografía, radiografía con tránsito esofago-gastroduodenal y endoscopia. El tratamiento quirúrgico es curativo.

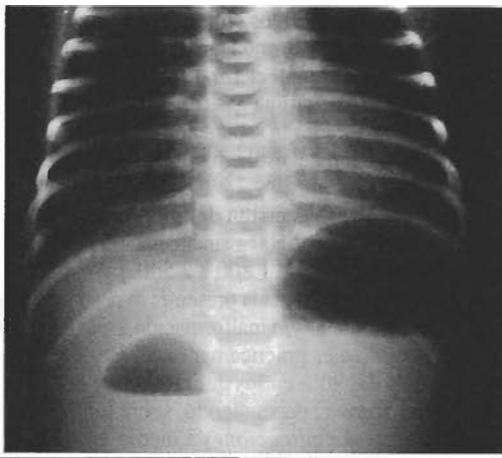


Figura 15.3.3. Atresia duodenal: doble burbuja.

OBSTRUCCIÓN DUODENAL CONGÉNITA

La atresia y la estenosis duodenal congénita pueden diagnosticarse prenatalmente al practicar una ecografía. La presencia de polihidramnios es evidente en un 50% de los casos. Asimismo, puede ser detectada por la presencia de una doble imagen pseudoquística rellena de líquido que corresponde al estómago y duodeno fetales. La *clínica* se caracteriza por la presencia de vómitos en el neonato, que serán biliosos en un 80% de los casos y de contenido gástrico en el resto, según la obstrucción sea por debajo o por encima de la ampolla de Vater; abombamiento epigástrico con depresión del resto del abdomen; presencia, en ocasiones, de ondas peristálticas visibles y afectación nutricional correspondiente. El estudio radiológico (Fig. 15.3.3) muestra la presencia de una doble cámara de aire muy característica (signo de la doble burbuja) con ausencia total de aire en el resto del abdomen en caso de que sea una atresia; éste será muy escaso si se trata de una estenosis. Es conveniente completar el estudio realizando un enema opaco para descartar malrotación intestinal y en las atresias intestinales se observará, además, un microcolon de desuso. La frecuencia es de 1/2.000 a 1/5.000 RN vivos. En un 60% se asocia a prematuridad y en un 30% a síndrome de Down. Las obstrucciones duodenales congénitas pueden clasificarse en intrínsecas y extrínsecas.

Obstrucciones intrínsecas. Pueden ser atresia o estenosis, y estarían producidas por un fallo en la recanalización de la luz duodenal. Es un ejemplo demostrativo de este mecanismo de producción de malformaciones del tubo digestivo. Durante el segundo mes de vida intrauterina hay un crecimiento exuberante del epitelio que oblitera el interior del intestino; se produce posteriormente un proceso de vacuolización hasta que se recanaliza hacia la octava o décima semanas de gestación. Se describen varios tipos de atresia (Fig. 15.3.4 A, B); 1) membranosa: existe un diafragma, formado por mucosa y submucosa; externamente se aprecia un gran cambio de calibre por encima y debajo del lugar donde está situado el diafragma; éste con frecuencia está perforado en su centro, tratándose entonces de una estenosis; 2) cordonal: ambos segmentos duodenales atrésicos están unidos por una brida fibrosa; 3) forma en V: los dos segmentos duodenales atrésicos están separados completamente (existe un defecto característico en V del mesenterio cuando este tipo de atresia se produce en yeyuno e íleon). *Tratamiento:* duodeno-duodenostomía latero-lateral, que es el *by-pass* más fisiológico, pero si el defecto es muy largo, se realiza una duodeno-yeyunostomía transmesocólica. En los casos de atresia de tipo membranoso se puede realizar la extirpación del diafragma, con precaución de no lesionar la ampolla de Vater.

Obstrucciones extrínsecas. Son las más frecuentes y son secundarias, casi siempre, a páncreas anular, malrotación intestinal y, más raramente, a bridas, pinza aorto-mesentérica y vena porta preduodenal (Fig. 15.3.4C, D y E).

Páncreas anular. Este órgano se desarrolla a partir de dos primordios, uno dorsal, que deriva de la pared dorsal del duodeno, y otro ven-

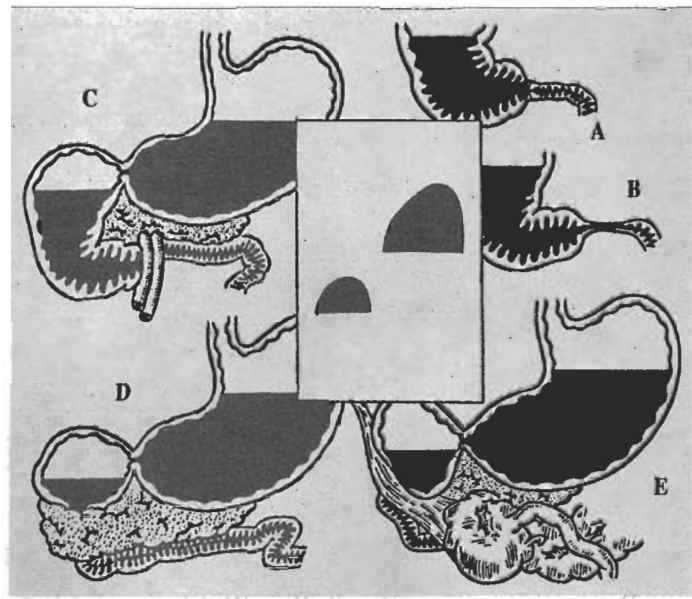


Figura 15.3.4. Obstrucción duodenal e imagen en doble burbuja.

A) Membranosa. B) Cordonal. C) Pinzamiento vascular. D) Páncreas anular. E) Bridas.

tral, a nivel del ángulo que forman el duodeno y el divertículo hepático primitivo. Como la rotación del intestino continúa, el páncreas ventral rota con él y se fusiona con la porción dorsal. La persistencia de la porción ventral del páncreas sería responsable de la compresión del duodeno. En un 70% de los casos existen otras anomalías asociadas, como malrotación intestinal y malformaciones cardíacas. La ecografía abdominal puede ser diagnóstica, aunque otras veces la dilatación duodenal impide su visualización. *Tratamiento:* es quirúrgico y consiste en la práctica de una duodeno-duodenostomía latero-lateral que soslaye la zona comprimida por el páncreas, que no debe ser escindido por el riesgo de producir una pancreatitis o una fístula pancreática.

Malrotación intestinal. El proceso de rotación del asa umbilical primitiva puede ser interrumpido en cada una de sus etapas. Como se adelantó en el capítulo 15.1, normalmente el intestino experimenta una rotación completa en sentido antihorario con un eje formado por la arteria mesentérica superior. El asa vitelina primitiva está dirigida en un plano sagital por el eje de la arteria mesentérica superior, con las arterias yeyunoileales dirigidas cranealmente y las arterias cólicas en sentido caudal. Tras una primera rotación de 90° queda el intestino delgado hacia la derecha y el colon en la izquierda; una detención en este momento conduce a la disposición clásica de mesenterio común (Fig. 15.3.5). En sí esta disposición no es causante de trastornos, sin embargo pueden existir bridas colo-hepato-vesiculares que compriman el duodeno. Se puede producir otra patología más grave, como sería el vólvulo de asa umbilical primitiva, que compromete la vascularización de prácticamente todo el intestino delgado. Cuando la rotación queda detenida en la siguiente etapa (rotación de 180 grados), caso más frecuente, el ciego está en situación preduodenal (Fig. 15.3.6) y el duodeno no ha completado su traslación retro-mesentérica. En esta situación una brida, la clásica banda de Ladd, comprime el duodeno al fijar el ciego preduodenal al hilio hepático. También aquí se puede producir un vólvulo intestinal, aunque en este caso no estaría implicado el intestino grueso. Cuando la rotación del asa umbilical ha terminado, los anclajes peritoneales fijan el intestino, normalmente, en buena posición. Debe practicarse siempre un enema opaco que permita observar la diferente disposición del intestino grueso. *Tratamiento quirúrgico:* deberá ir siempre precedido de una correcta exploración de toda la cavidad abdominal para definir de forma exacta la disposición intestinal. En caso de que exista un vólvulo se realizará la rotación contraria a la existente. Localizado el obstáculo, éste se liberará (sección de las bandas de Ladd y de la coalescencia del intestino grueso) quedando situado el intestino delgado en el lado derecho del abdomen y el intestino grueso en el lado izquierdo. Por este motivo, finalmente se realiza una apendicectomía profiláctica rutinaria.

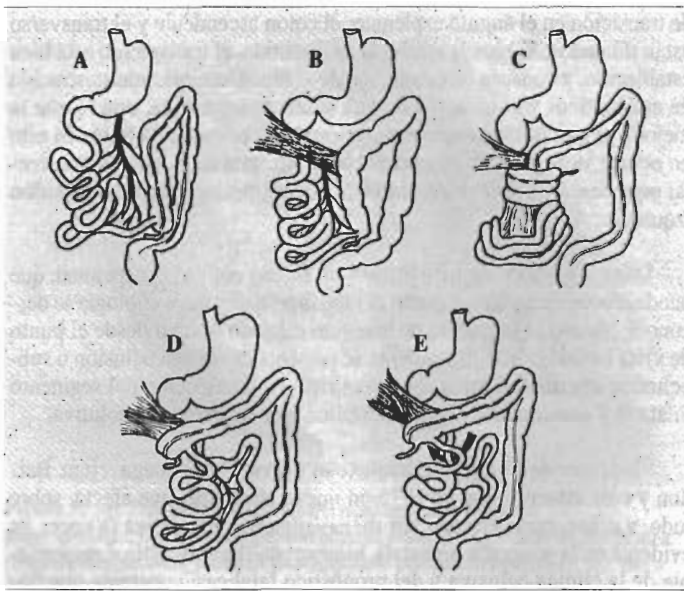


Figura 15.3.5. A) Mesenterio común (estadio a 90°). B) Mesenterio común (estadio a 90°) con brida colohepatovesicular. C) Mesenterio común (estadio a 90°): vólvulo del asa umbilical primitiva. D) Mesenterio común (estadio a 180°) con brida de Ladd. E) Mesenterio común (estadio a 180°) con vólvulo del intestino delgado.

Pinza vascular aorto-mesentérica. Se conoce también como síndrome de la arteria mesentérica superior o síndrome de Wilkie. Consiste en la compresión duodenal ocasionada por la arteria mesentérica superior cuando desciende desde la aorta y cruza sobre la tercera porción del duodeno, que a este nivel se dirige transversalmente sobre la aorta y los cuerpos vertebrales. Es entidad poco frecuente, siendo la oclusión, generalmente, parcial. Normalmente el ángulo que forma la arteria mesentérica superior con la aorta oscila entre 46 y 60 grados, en cambio en este síndrome es de 15 a 20 grados, pinzando por ello el duodeno. Otros factores que favorecen el cuadro son: un ligamento de Treitz corto; el cruce del duodeno sobre la 4ª vértebra lumbar (en vez de hacerlo en la 3ª), de modo que la lordosis lumbar fisiológica produce una compresión a este nivel; y, por último, variaciones en el origen de la arteria mesentérica superior por debajo de su lugar habitual, que es la primera vértebra lumbar. El adelgazamiento suele encabezar el cuadro clínico. **Tratamiento:** es quirúrgico si la clínica es muy evidente, liberando el duodeno y seccionando el ligamento de Treitz y las bridas que lo fijan al páncreas y al retroperitoneo (técnica de Strong). Los casos menos acusados ceden con cisaprida y decúbito prono o lateral.

ATRESIA Y ESTENOSIS YEYUNO-ILEAL

No se trata aquí de una alteración de los procesos de desarrollo del tubo digestivo embrionario, como en otras afecciones congénitas aquí descritas: la atresia yeyuno-ileal es debida a un accidente vascular mesentérico (secundario a una invaginación, vólvulo intestinal, hernia interna o posible acción de drogas y fármacos vasoactivos), que ocurre en el período intrauterino. A diferencia de las anomalías localizadas en el duodeno, son aquí mucho más frecuentes las atresias (95%) apareciendo en el 1/3.000 RN vivos.

Clínica. Se caracteriza por la presencia de vómitos biliosos con distensión abdominal y un retraso en la evacuación de meconio. En un 24% de los casos se observa durante la gestación polihidramnios, que es tanto más frecuente cuanto más alta sea la obstrucción. La ictericia completa el cuadro en un 20-30% de los casos. La atresia puede ser detectada mediante el estudio ultrasonográfico de la gestante.

Estudio radiológico (Fig. 15.3.7). Demuestra gran dilatación de asas y la presencia de niveles hidroaéreos, que serán más numerosos cuanto más baja sea la localización de la lesión, por debajo de la cual habrá ausen-

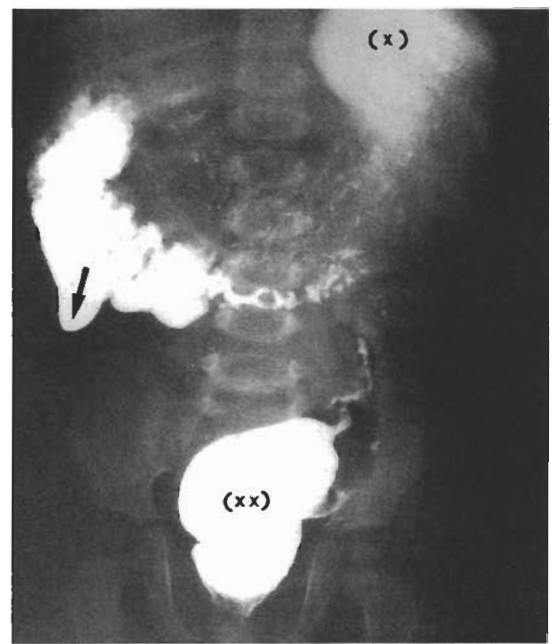


Figura 15.3.6. Tránsito intestinal baritado en la malrotación: (x) resto del bario en el estómago. Flecha: posición alta del ciego. (xx) la papilla llega al recto. El paciente cursaba con síndrome de estenosis duodenal.

cia total de aire. Se debe proseguir el estudio con la práctica de un enema opaco, que demuestra la presencia de un microcolon por desuso y en un 10%, malrotación intestinal asociada. Otras anomalías son muy poco frecuentes.

Tipos clínicos. Las atresias se distribuyen prácticamente por igual a nivel de yeyuno y de ileon. La atresia es única en un 90% de los casos, pero en ocasiones puede ser múltiple. Se clasifican en 5 tipos: los tres primeros son iguales que en la atresia duodenal; el tipo 4 sería una atresia múltiple con o sin continuidad del mesenterio y el 5 constituye la última variante descrita como *síndrome de Santulli: apple-peel*, en piel de manzana o síndrome de la pagoda, que consiste en una interrupción de la arteria mesentérica superior en la parte inferior del páncreas. El íleon terminal se irriga a contracorriente y está enrollado, como la piel de una manzana, sobre su arcada vascular.

Tratamiento. Se inicia con la colocación de una sonda nasogástrica para aspiración y con medidas para corrección del estado general, que permita ir a la intervención quirúrgica. Ésta consiste en una resección intestinal del segmento atrésico, incluyendo la porción proximal si está muy dilatada o pobremente vascularizada. La resección del intestino distal será económica. Se descartarán otras atresias distales y se realizará anastomosis término-terminal.

PATOLOGÍA MECONIAL

La normal formación y expulsión del meconio revisada a propósito de las características normales del RN puede sufrir diversas alteraciones, destacando la peritonitis meconial, el tapón meconial y el íleo meconial.

Peritonitis meconial. Es el resultado de la salida de meconio a través de una perforación intestinal ocurrida en el período intrauterino. La etiología puede ser una obstrucción intestinal, por ejemplo, por atresia, cuando se perfora el cabo proximal, siempre muy dilatado, o bien un accidente vascular mesentérico, que condiciona una isquemia, necrosis y perforación de un segmento intestinal. Dependiendo de la etiología y del momento de la gestación en el que se ha producido la perforación, existen varias formas clínicas. La más frecuente es el *pseudoquistes meconial*: consiste en una lesión de aspecto quístico con contenido de meconio y exudado peritoneal, a la que se abre una perforación intestinal. Las paredes del pseudoquiste son asas intestinales y epiplón aplastrados, engro-



Figura 15.3.7. Atresia intestinal ileal alta.

sados por una reacción fibrótica, por lo que el proceso se limita a un sector de la cavidad abdominal. Si pasa inadvertido tras las primeras horas de vida, este pseudoquistes se sobreinfecta a través de la perforación y constituye un auténtico plastrón purulento. Cuando la perforación ha sido muy temprana en la gestación y hubo tiempo para su cierre, con restablecimiento de la continuidad intestinal o bien formación de una atresia intestinal sin perforación, quedarán en el peritoneo *secuelas de peritonitis* química precedente, en forma de múltiples adherencias entre las asas intestinales (peritonitis plástica generalizada) y restos antiguos de meconio estéril fuera de la luz intestinal, que con frecuencia se calcifican y son visibles en la radiografía de abdomen. Si, por el contrario, ha ocurrido unos pocos días antes del nacimiento, se produce un cuadro de ascitis meconial. El tratamiento es el de la atresia y la perforación, si aún existen (resección económica de los cabos y anastomosis término-terminal) y liberación de las bridas y adherencias cuando son oclusivas.

Tapón meconial. Afecta al RN a término de peso adecuado pero también al prematuro y especialmente cuando hay retraso de crecimiento intrauterino, y sin otra sintomatología ni anomalía asociada. Se trata de un tapón de meconio espeso situado en el colon, que retrasa la expulsión de meconio y puede dar un cuadro oclusivo de no realizarse un tacto rectal o un enema, que es diagnóstico y terapéutico. Se debe a una desecación del meconio rectal y su trascendencia clínica es prácticamente nula.

Íleo meconial. Esta forma clínica se expone en la fibrosis quística del páncreas (véase cap. 15.19). El tratamiento consiste en la práctica de un enema opaco con Gastrografín®, contraste que, por su alto poder osmótico, hidrata el meconio, facilitando su expulsión. Sólo en caso de que el enema no sea efectivo se debe realizar la intervención quirúrgica.

ÍLEO FUNCIONAL DEL RECIÉN NACIDO

Existen cuadros oclusivos, no bien definidos, que afectan al RN en ausencia de causa orgánica responsable. Dentro de este síndrome se incluyen tres entidades:

Síndrome del hemicolon izquierdo hipoplásico. Descrito por Davis (1974) en el RN hijo de madre diabética, un antecedente comprobable en el 40% de los casos. Se trata a menudo de RN a término y macrosomas, en los que se comprueba un retraso en la evacuación de meconio; el enema opaco constata un hemicolon izquierdo estrecho precedido por una zona

de transición en el ángulo esplénico; el colon ascendente y el transverso están dilatados. Si bien la etiología es discutida, el tratamiento está bien establecido, y consiste en corrección de la hipoglucemia, administración de antibióticos y colocación de una sonda nasogástrica, con lo que la mejoría se produce habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Si esto no ocurre, debe hacerse un enema con Gastrografín®, y una biopsia rectal para descartar una enfermedad de Hirschsprung que afecte al colon izquierdo.

Dilatación segmentaria intestinal. Es una entidad excepcional, que puede afectar en cualquier punto al tubo digestivo y cuya etiología se desconoce, siendo el segmento de intestino dilatado normal desde el punto de vista histológico. Clínicamente se presenta como una oclusión o suboclusión intestinal. *Tratamiento:* consiste en la resección del segmento dilatado y anastomosis término-terminal, que es siempre resolutive.

Síndrome de hipoperistaltismo con microcolon y megavejiga. Berdon y cols. describieron en 1975 un nuevo síndrome, que afecta, sobre todo, a niñas, caracterizado por megavejiga no obstructiva (a veces ya evidente en la ecografía prenatal), hipoperistaltismo intestinal responsable de la clínica oclusiva y del pronóstico fatal casi constante que tienen los niños afectados, y microcolon de desuso, puesto de manifiesto en el estudio radiológico; el enema opaco muestra también una malrotación intestinal asociada. *Tratamiento:* se basa en la alimentación parenteral total en espera de la posibilidad de un trasplante intestinal. Se han descrito algunos casos de mejoría espontánea al cabo de meses o años de tratamiento de soporte. La *etiología* se desconoce, pero se postula una posible alteración microestructural de la fibra muscular lisa o de origen nervioso. Se han encontrado alteraciones en los niveles de varios péptidos intestinales y nerviosos, que podrían explicar la falta de peristaltismo intestinal.

DUPLICACIÓN INTESTINAL

Son formaciones quísticas o tubulares localizadas en cualquier punto del tracto digestivo y que, aunque están en estrecho contacto con éste, pueden ser extradigestivas (intra o extramesentéricas). La duplicación más frecuente es yuxtadigestiva y subserosa, aunque pueden ser intramurales e incluso submucosas. Desde el punto de vista histológico, constan de mucosa digestiva (puede ser gástrica, esofágica, etc., según la localización) y dos capas de musculatura lisa con orientación diferente. Embriológicamente las duplicaciones son difíciles de explicar; se han atribuido a la persistencia de válvulas en el epitelio intestinal, a la formación de canales alternativos persistentes a partir de la fosa epitelial caudada, o a una *defectuosa separación* del endodermo y la *notocorda*.

Clínica. Depende del tamaño y la localización. En el *estómago* son poco frecuentes; se localizan en la curvatura mayor y en la pared posterior. Dan sintomatología de distensión abdominal, vómitos o masa palpable, o pueden ser asintomáticas hasta que aparecen las complicaciones: hemorragia o perforación. Si comunican con el estómago pueden demostrarse en el estudio radiológico; si no hay comunicación, serán más útiles la ecografía abdominal y la tomografía axial computarizada.

Tratamiento quirúrgico. Puede ser la simple exéresis, la marsupialización de la luz de la duplicación al estómago, o la gastrectomía parcial.

En el *duodeno* son aún más raras las duplicaciones. Están localizadas, casi siempre, en la primera o segunda porciones duodenales, lo que produce un síndrome de obstrucción duodenal, a diferenciar de las estenosis congénitas y de la estenosis pilórica. El *intestino delgado* es el lugar más frecuentemente afectado, sobre todo el íleon terminal, donde suelen ser duplicaciones quísticas. Más raramente se afecta el yeyuno, donde tienen una forma tubular, pudiendo torsionarse o volvularse. La clínica es de obstrucción intestinal. En ocasiones se asocian a las atresias intestinales. En el *colon* las duplicaciones son tanto más frecuentes cuanto más distales. Las más comunes afectan al recto, donde pueden comprimir el útero y la vejiga y confundirse con un teratoma.

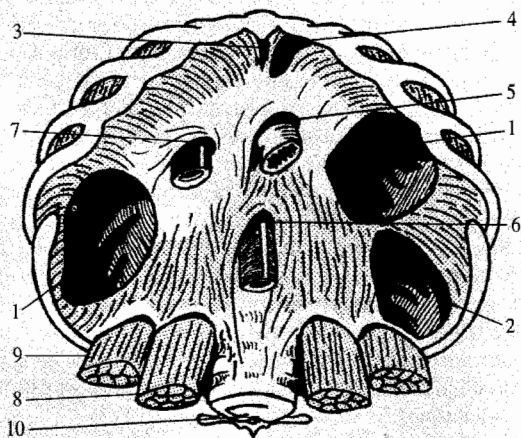


Figura 15.3.8. Esquema anatómico del diafragma. 1) Orificios pleuroperitoneales (persistencia estructuras fetales). 2) Orificio de Bochdalek (trígono lumbocostal, también llamado hiato costo-diafragmático). 3) Cisura de Larrey. 4) Foramen de Morgagni (trígono esternocostal). 5) Hiato esofágico. 6) Hiato aórtico. 7) Hiato vena cava. 8) Psoas. 9) Cuadrado de los lomos. 10) 3ª vértebra lumbar.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA

Se llama hernia diafragmática a la presencia de vísceras abdominales en la cavidad torácica. Puede producir, por tanto, síntomas respiratorios, digestivos, o de ambos tipos, e incluso las hay que cursan asintomáticas. *Los trastornos respiratorios producidos por compresión del pulmón son los más frecuentes y graves.* La hernia diafragmática puede ser congénita o adquirida. Las adquiridas son secundarias a ruptura traumática del diafragma, ruptura de un absceso subfrénico (raro), o parálisis diafragmática (en cuyo caso es más propio hablar de eventración diafragmática). En las hernias diafragmáticas congénitas, las vísceras abdominales entran en el tórax a través de un orificio natural en el diafragma (Fig. 15.3.8).

La *hernia diafragmática congénita* se expone en el capítulo 15.4.

Hernia de hiato. Aunque casi nunca es congénita, la herniación se produce a través de un orificio natural: el hiato esofágico. La víscera herniada es siempre una porción del estómago. Existen dos tipos de hernia de hiato: por deslizamiento (cuando asciende la unión esofagogástrica) y paraesofágica (cuando asciende la cúpula gástrica por el lado del esófago). La clínica es de vómitos y, en el niño mayor, dolor retroesternal o pirosis, debido al reflujo gastroesofágico que condiciona. En la radiografía simple de tórax se ve, en ocasiones, un nivel hidroaéreo por encima del diafragma izquierdo. El diagnóstico definitivo se hace mediante tránsito digestivo superior y pHmetría de 24 horas. El tratamiento es quirúrgico (y urgente si se produce la estrangulación del estómago intratorácico en la hernia paraesofágica), y consiste en la reducción del contenido herniado, cierre del hiato diafragmático y confección de un mecanismo antirreflujo. La vía laparoscópica permite realizar las mismas técnicas con menor agresividad (véase cap. 15.12).

OTRAS MALFORMACIONES

La *atresia o estenosis cólica* es excepcional, apareciendo en 1/20.000 RN vivos, aunque la incidencia es más alta en enfermos afectados de otras anomalías: sindactilia, polidactilia, ausencia de radio, etc. El estudio radiológico es muy demostrativo, porque el segmento proximal está muy distendido y por debajo de la zona afectada se observa un microcolon de desuso. La localización más frecuente es en recto-sigma. El tratamiento será

siempre quirúrgico e inmediato para evitar la perforación y restablecer la continuidad del tubo digestivo.

La *patología del divertículo de Meckel* se expone en el capítulo de dolor abdominal agudo (véase cap. 15.14) y las *malformaciones anorrectales*, en el capítulo de patología anorrectal (véase cap. 15.35). La fisura palatina y el labio leporino se encuentran en el capítulo de enfermedades de la boca (véase cap. 15.6), mientras que las anomalías del hígado están en el capítulo 15.31 y las del páncreas en el capítulo 15.20.

Consideraciones de diagnóstico diferencial en el recién nacido

Aunque el *diagnóstico diferencial de los vómitos* es objeto de otro capítulo (véase cap. 15.9), interesa adelantar algunos datos, para contrastar lo expuesto en la patología previa.

En el RN el valor clínico de los vómitos va a *oscilar entre lo fisiológico y la máxima gravedad*, hecho frecuente en patología neonatal y que plantea graves problemas diagnósticos. En este período se pueden dar algunos de los vómitos propios del lactante e incluso de niños mayores. Lo importante es diferenciar bien los vómitos indicativos de un abdomen agudo en la edad neonatal, como la enterocolitis necrotizante o de una malformación del tubo digestivo.

Los vómitos y regurgitaciones por anomalías congénitas deben ser perfectamente conocidos por el clínico, para un precoz diagnóstico, al valorar, por ejemplo, la regurgitación acompañada de sialorrea, abdomen distendido y trastornos respiratorios de las diversas modalidades de atresia de esófago y sus secuelas y los vómitos debidos a los síndromes de obstrucción duodenal congénita, biliosos en el 80% de los niños afectados pero, a veces, blancos. Los exámenes complementarios de diagnóstico por la imagen serán necesarios para determinar su causa: estenosis duodenal completa o incompleta, malrotación, páncreas anular. En vómitos de presentación tardía hay que recordar su posible aparición en la atresia intestinal, megacolon congénito e incluso en las anomalías malformativas más bajas: atresia anorrectal. Son causa importante de vómitos neonatales, el vólvulo, la enterocolitis necrotizante, la peritonitis, el íleo meconial y la ascitis. En la edad neonatal comienzan con frecuencia enfermedades emetizantes que pueden prolongarse al período del lactante. Dado que entonces la sintomatología es más florida, por razones didácticas se expresan aparte, pero es un error no tener presentes en el RN procesos como aerofagia, transgresiones e intolerancias dietéticas, estenosis hipertrófica de píloro y reflujo gastroesofágico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barnewolt CE. Congenital abnormalities of the gastrointestinal tract. *Sem Roentg* 2004; 39: 263-81.
- Cruz-Hernández M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998. p. 234.
- Kays DW. Surgical conditions of the neonatal intestine tract. *Clin Perinatol* 1996; 23: 353.
- Kimble RM et al. Additional congenital anomalies in babies with gut atresia or stenosis. *J Pediatr Surg Int* 1997; 12: 565.
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Barcelona: Espaxs, 2000.
- Mikaelsson C et al. Membranous duodenal stenosis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 953.
- Millar AJW, Rode H, Cywes S. Malrotation and volvulus in infancy and childhood. *Sem Ped Surg* 2003; 12: 229-36.
- Morales L, Juliá V, Albert A. Anomalías congénitas del tubo digestivo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al. Pediatric Surgery. 5ª ed. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1998.
- Rodríguez-García R, Rodríguez-García FC. Diagnóstico prenatal de atresia intestinal múltiple. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 179-81.
- Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Sem Ped Surg* 2005; 14: 2-7.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risk of multiple bowel atresias. *Am J Epidemiol* 2002; 1: 26-31.

15.4 Hernia diafragmática congénita

J.A. Tovar

La hernia diafragmática congénita (HDC) consiste en un orificio diafragmático, generalmente posterolateral izquierdo, por el que pasa al tórax parte del contenido intestinal. Este defecto se asocia a un grado variable de hipoplasia pulmonar y a otras malformaciones. La compresión pulmonar por las vísceras herniadas, junto con alteraciones estructurales pulmonares primarias, dificulta gravemente el inicio de la función respiratoria en el momento del nacimiento provocando una insuficiencia que es frecuentemente letal. Se trata de una de las malformaciones más temibles, ya que causa la muerte de entre el 40 y el 60% de quienes la sufren y sigue representando un desafío terapéutico enorme.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El defecto diafragmático se origina durante la vida embrionaria al no completarse la tabicación de la primitiva cavidad celómica para separar el tórax del abdomen. El diafragma se forma por esbozos musculares procedentes de la somatopleura en el límite entre ambas cavidades, por el crecimiento de la placa mesenquimal posthepática y, más tarde, por el cierre de los canales pleuroperitoneales. El tejido muscular se forma en parte con mioblastos procedentes de la zona cervical, lo que explica su inervación por un nervio de este origen como es el frénico, pero también por mioblastos troncales y periesofágicos. La causa de esta malformación, como la de otras, se desconoce aunque se supone que interviene una disregulación de los mecanismos moleculares de la embriogénesis a este nivel.

La existencia del defecto diafragmático posterolateral permite el paso al tórax de las vísceras intraabdominales, particularmente del intestino delgado y del grueso y, ocasionalmente, del lóbulo izquierdo del hígado, del bazo o del riñón. La compresión pulmonar imposibilita el desarrollo adecuado de los pulmones en los que la ramificación broncoalveolar y el desarrollo vascular son anormales e insuficientes. Estudios embriológicos en modelos experimentales de la enfermedad ponen en duda en parte esta explicación mecanicista que relaciona las lesiones pulmonares propias de la HDC con la compresión. La asociación frecuente de malformaciones cardíacas, traqueobronquiales, musculoesqueléticas y otras, permite suponer que la noxa responsable del defecto diafragmático lo es también de la hipoplasia pulmonar y de las restantes malformaciones. La compresión pulmonar y mediastínica agravaría, además, dichas lesiones primarias. Las malformaciones cardíacas asociadas a la HDC son, fundamentalmente, comunicación interventricular perimembranosa, pseudotruncus, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho de doble salida y anomalías de los grandes vasos así como cierto grado de hipoplasia cardíaca, fundamentalmente izquierda.

FISIOPATOLOGÍA

Este complejo malformativo altera la fisiología fetal ya que una proporción considerable de pacientes con HDC tienen polihidramnios. En el momento del nacimiento el tránsito desde el patrón de circulación fetal, en el que la sangre cortocircuita el lecho vascular pulmonar a través del ductus y del foramen oval abierto pasando al círculo mayor, hasta el propio de la vida extrauterina en el que se cierran dichos cortocircuitos poniendo en marcha la circulación pulmonar, se ve seriamente dificultado. Si la hipoplasia pulmonar es tan grande como para dificultar irreversiblemente la hematosis, el paciente muere a pesar de la reanimación pero, si la superficie alveolar, aun reducida, es capaz de sostener un

intercambio gaseoso mínimo, es posible la sobrevivencia. En ocasiones la oxigenación puede mantenerse con asistencia ventilatoria pero en otras se produce un cierre de las arteriolas pulmonares que origina hipertensión pulmonar persistente, escapándose la sangre, que debería irrigar el círculo menor, al sistémico a través del ductus y del foramen oval. La persistencia del patrón de circulación fetal, que puede ser inmediatamente post-natal o aparecer tras un período de "luna de miel", es extraordinariamente difícil de tratar y causa la muerte de muchos de estos pacientes. Junto a la ocupación torácica por vísceras intra-abdominales, la malformación pulmonar y las alteraciones cardiovasculares, existen otros factores que agravan aún más el ya serio compromiso respiratorio: el sistema surfactante pulmonar, responsable del desplegamiento alveolar que hace posible la hematosis, es anormal y no permite ampliar el reducido número de cavidades alveolares funcionantes. Además, la hipoplasia cardíaca puede comprometer de por sí la puesta en marcha del patrón de circulación extrauterino.

Si las oportunas medidas de reanimación, ventilación asistida y soporte cardiovascular, que son necesarias para mantener una hematosis adecuada aunque no siempre óptima bastan, el pulmón neonatal continúa su desarrollo y madura mientras el árbol vascular se estabiliza. La sobrevivencia es entonces posible tras este período crítico. Pero cuando, después del período de "luna de miel", reaparece la hipertensión pulmonar persistente propia del patrón circulatorio fetal que imposibilita la hematosis, se produce la muerte.

CUADRO CLÍNICO

La HDC puede diagnosticarse ecográficamente antes del nacimiento en el estudio sistemático fetal o tras la detección de polihidramnios. Tras el parto, salvo en algunos raros casos asociados a trisomías 18 ó 21 o síndrome de Fryns, el RN está normalmente constituido y sufre un distrés respiratorio más o menos grave. El color es azulado y la respiración es muy trabajosa. El tórax está a menudo abombado, sobre todo en el lado afecto, mientras que el abdomen está claramente excavado y parece vacío. El latido cardíaco se percibe durante la auscultación desplazado hacia la derecha y a veces puede palpase en el abdomen un hígado anormalmente conformado a causa de su parcial desplazamiento al tórax. La ventilación manual se ve dificultada por una resistencia aumentada de la vía aérea que no conviene forzar. La ventilación con oxígeno al 100% permite a veces mejorar el color y la vitalidad pero esto no ocurre siempre. En las horas sucesivas y con ventilación mecánica adecuada, el paciente puede mejorar haciendo posible el tratamiento quirúrgico, pero en otras ocasiones hacen falta medidas extraordinarias de apoyo respiratorio y cardiovascular. Es preciso explorar intencionadamente los demás órganos y particularmente el cardiovascular, el genitourinario y el esquelético, buscando las frecuentes malformaciones asociadas.

Unos pocos de estos RN sufren la malformación con síntomas menos graves e incluso tan ligeros que el diagnóstico puede pasar desapercibido. En ellos la cantidad de vísceras herniadas suele ser menor, hay más a menudo un saco herniario que limita la invasión y hasta es posible que ésta sólo se produzca en el momento de las primeras inspiraciones al generarse por primera vez presiones negativas intratorácicas. En ciertos casos la radiografía neonatal es normal y la HDC se hace visible pasadas semanas, meses o incluso años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal es relativamente fácil, por lo menos en la última parte de la gestación, al observar imágenes líquidas de aspecto intestinal o parénquima hepático en la cavidad torácica. Cuando hay polihidramnios, este diagnóstico se hace más pronto. La estimación indirecta con ecografía o resonancia magnética del volumen pulmonar en relación con el tamaño cefálico permite predecir el grado de hipoplasia pulmonar y la relación de las dimensiones pulmonares con el volumen cardíaco puede también tener algún valor pronóstico. Tras el nacimiento, la observación de abdomen excavado con latido cardíaco desviado en un niño con dificultad respiratoria permite un diagnóstico clínico inmediato y

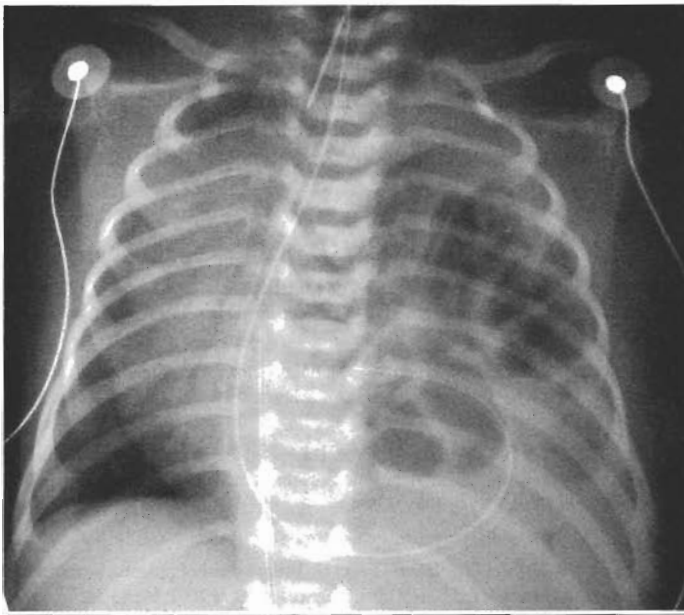


Figura 15.4.1. Radiografía simple de tórax de un paciente con hernia diafragmática congénita. Se aprecian imágenes hidroaéreas de asas intestinales en el hemitórax izquierdo con desviación de las estructuras mediastínicas hacia el lado derecho. La sonda nasogástrica muestra que el estómago está en el tórax.

fácil que se confirma con una simple radiografía del tórax en la que se confirma la desviación mediastínica hacia el lado opuesto a la hernia y la presencia de intestino y/o vísceras macizas en el tórax (Fig. 15.4.1). La ventilación con oxígeno puro proporciona una indicación grosera de la capacidad del lecho pulmonar reducido para permitir una hematosis suficiente si eleva la pO_2 rebajando la pCO_2 en sangre arterial. Es imprescindible un estudio ecocardiográfico inmediato para detectar la posible participación cardíaca en la malformación. También debe inspeccionarse ecográficamente el aparato genitourinario y buscar en las radiografías anomalías musculoesqueléticas.

TRATAMIENTO

Requiere los mejores medios de asistencia intensiva hoy disponibles: monitorización invasiva y percutánea de presión y de gases sanguíneos, ventiladores sofisticados y fármacos de soporte cardiovascular. Contra lo que se aceptaba anteriormente, el cierre quirúrgico del defecto diafragmático con reposición de las vísceras abdominales desplazadas al tórax, aun siendo necesario, no es urgente ni la parte más importante del tratamiento. Éste es, principalmente, ventilatorio y de soporte y, sólo secundariamente, quirúrgico. Las modalidades del tratamiento son:

Tratamiento médico. Cuando se hace el diagnóstico prenatal de HDC es tentador administrar corticosteroides a la madre para acelerar por vía transplacentaria la maduración pulmonar, como se hace ante una amenaza de parto prematuro en fetos sin malformaciones, pero no se cuenta aún con evidencia suficiente de los beneficios de semejante medida que tiene, además, algunas contrapartidas indeseables. También es tentador instilar surfactante exógeno intratraqueal para intentar paliar la inmadurez/insuficiencia existente en estos RN pero tampoco hay evidencia convincente de los beneficios aportados por esta maniobra. Cuando se conoce el diagnóstico antes del nacimiento, la intubación debe hacerse incluso antes de cortar el cordón para no desestabilizar el delicado sistema vascular cardiopulmonar. En los primeros minutos tras el nacimiento deben insertarse las vías venosa y arterial, una sonda uretral para monitorizar la diuresis y otra nasogástrica para que no se distienda el aparato digestivo superior.

La *ventilación asistida* representa el problema mayor del tratamiento neonatal de la HDC pues la reducida capacidad vital y las dificultades de desplegamiento alveolar causan altas presiones en la vía aérea, que ame-

nazan la integridad del parénquima enfermo. Por este motivo, la ventilación convencional con oxígeno al 100% sin sobrepasar presiones de más de 20 ó 25 cm de agua, suele sustituirse por ventilación de alta frecuencia en la que se intenta compensar el reducido volumen corriente con un mayor número de respiraciones por minuto. Los aparatos de alta frecuencia oscilatoria han permitido maximizar estos principios haciendo posible un intercambio gaseoso adecuado sin subidas prohibitivas de la presión en la vía aérea. Desgraciadamente, ninguna de estas medidas ha conseguido poner remedio a los graves problemas ventilatorios de todos estos enfermos. En algunos basta la ventilación convencional, mientras que en otros ninguna de las más sofisticadas llega a ser suficiente. La certeza de que la aplicación sucesiva de estas modalidades de asistencia respiratoria representa un barotrauma creciente que daña a más o menos largo plazo el delicado parénquima pulmonar del neonato con HDC, ha impulsado una política ventilatoria menos agresiva basada en una asistencia mínima sin parálisis en la modalidad de ventilación mandatoria intermitente para permitir alguna respiración espontánea con presiones en la vía aérea que no suban de 20 mmHg. Para que esto sea posible, es preciso conformarse con objetivos gasométricos más modestos que los convencionalmente aceptados en otras enfermedades. Esta política de "hipercapnia permisiva" se satisface con saturaciones postductales superiores al 80% sin prestar demasiada atención a las presiones parciales de O_2 , que pueden mantenerse por debajo de 40 mmHg y aceptando niveles de hipercapnia cercanos a 75 u 80 mmHg.

Cuando todas las medidas de oxigenación convencionales fallan, la única posibilidad de supervivencia es la *hematosis extracorpórea*, usando durante períodos más o menos largos de tiempo un oxigenador de membrana extracorpórea semejante al que se utiliza en la cirugía a corazón abierto. Esta técnica de ECMO se realiza por vía venoarterial canulando la arteria carótida y la vena yugular o por vía venovenosa cíclica a través únicamente de la yugular por la que se extrae la sangre para su oxigenación, reinyectándola tras la misma. El uso del ECMO permite la adecuada oxigenación tisular sin barotrauma pulmonar mientras acontece la maduración y el desarrollo pulmonares en ausencia de insulto ventilatorio. En algunos países el uso del ECMO en pacientes con HDC se ha generalizado bastante pero, salvo en los contados casos en los que la predicción de mortalidad basada en la insuficiencia respiratoria neonatal y en el peso sea superior al 80%, los beneficios obtenidos no están a la altura de las expectativas alcanzadas. De todos los pacientes con insuficiencia respiratoria neonatal tratados con ECMO, los que padecen HDC son los que obtienen menos beneficio.

Junto a estas medidas de oxigenación, son necesarios medicamentos para intentar revertir la circulación fetal o evitar el retorno a la misma. Para reducir la constricción arteriolar pulmonar se usan *vasodilatadores*, que tienen siempre el riesgo de que los efectos hipotensores benéficos sobre el lecho pulmonar sean en parte anulados por los paralelamente producidos en el sistémico. La tolazolina o las prostaciclina se han usado con este fin pero con resultados escasamente satisfactorios. La introducción del *óxido nítrico* inhalado abrió expectativas que tampoco se han visto plenamente colmadas. También se usan *fármacos inotrópicos* para intentar paliar los efectos de la hipoplasia o de la malfunción miocárdica y vasoconstrictores periféricos, como la adrenalina, para contrarrestar la vasodilatación periférica, aumentando la presión en el círculo sistémico con el fin de dificultar el cortocircuito ductal o interauricular. Otras medidas de soporte, como un aporte adecuado de líquidos, alimentación parenteral y antibioterapia, son igualmente necesarias en el tratamiento de la HDC.

Tratamiento quirúrgico. La frecuencia con la que se hace el diagnóstico prenatal de esta malformación invita a intentar manipulaciones intrauterinas con fines terapéuticos basándose en la interpretación mecanicista de la patogenia de las lesiones pulmonares. En efecto, si estas son consecutivas a la compresión; la *descompresión prenatal* facilitaría el desarrollo alveolar. Tras experimentos en fetos de conejo y de cordero en los que se creaba quirúrgicamente una HDC reproduciendo la hipoplasia e inmadurez bioquímica pulmonares con alteraciones vasculares semejantes a las del humano, una descompresión quirúrgica permitió revertir las lesiones. Quedaba así abierta una expectativa realista aplicable a fetos humanos. Desgraciadamente, estas operaciones han dado unos resultados limitados y las expectativas se han trasladado a otra aproxima-

ción intrauterina al problema: la *obstrucción traqueal fetal* revierte la hipoplasia pulmonar restableciendo una histología pulmonar normal. Esta obstrucción, que se practicó primero por vía abierta pero que ahora se hace por abordaje fetoscópico sin necesidad de abrir el abdomen y el útero de la madre, ha de ser reversible en el momento del nacimiento o antes del mismo y está ya siendo practicada en humanos y pronto será adecuadamente evaluada.

Si la reparación quirúrgica de la HDC es en general un acto relativamente fácil, la elección del *momento óptimo* es difícil. No se gana nada operando enseguida tras del nacimiento pues cualquier manipulación incrementa la constricción vascular pulmonar dificultando la hematosi y por ello se retrasa la operación hasta que el enfermo está "estabilizado", o sea, hasta que la hematosi es suficiente, la función cardiovascular estable, la diuresis, adecuada, y las presiones parciales de gases sanguíneos aceptables. Sin embargo, en los pacientes en quienes no puede lograrse un intercambio de gases satisfactorio, que requieren ventilación oscilatoria de alta frecuencia, óxido nítrico, soporte inotrópico e incluso ECMO, es difícil decidir cuándo hay que proceder a la intervención. La estabilización puede hasta ser imposible y, en tales casos, la operación no está indicada. La cirugía, antes considerada como una urgencia, ocupa hoy un lugar más secundario, pues lo que mata o salva al paciente no es, obviamente, el cierre del defecto y la reposición de las vísceras al abdomen, sino el mantenimiento permanente de una hematosi adecuada. La intervención quirúrgica persigue la reposición de las vísceras desplazadas al abdomen seguida del cierre del defecto diafragmático. Cuando el defecto es muy grande, puede requerirse un parche protésico para cerrarlo. A menudo se operan estos pacientes en la unidad intensiva neonatal, en lugar de en los quirófanos convencionales, para disminuir la reactividad vascular perjudicial, favorecida por cambios ambientales y para no trasladar con el enfermo al quirófano el abundante equipamiento

usado en la unidad. También debe tenerse en cuenta que la HDC comporta un serio riesgo de *secuelas*. Una proporción considerable sufre insuficiencia pulmonar crónica, déficit neurológico consecutivo a la anoxia mantenida, sordera, malnutrición, deformidades torácicas y reflujo gastroesofágico. Algunas de estas complicaciones requieren tratamientos activos, incluso quirúrgicos, en diversos momentos de la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boloker J, Bateman DA, Wung JT et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 357-66.
- Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1916-24.
- Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM et al. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics* 2000; 106: 1339-43.
- Lally KP Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 486-90.
- Langham MR Jr, Kays DW, Beierle EA et al. Twenty years of progress in congenital diaphragmatic hernia at the University of Florida. *Am Surg* 2003; 69: 45-52.
- Migliazza L, Otten C, Xia H et al. Cardiovascular malformations in congenital diaphragmatic hernia: human and experimental studies. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1352-8.
- Muratore CS, Utter S, Jaksic T et al. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1171-6.
- Smith NP, Jesudason EC, Featherstone NC et al. Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 426-8.
- Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112: 532-5.

15.5 Patología de la boca

M. Martínez-León

La observación detallada de la cavidad bucal forma parte del examen sistemático en la exploración pediátrica, ya que la boca es importante para la salud física y psíquica del niño. La boca presenta numerosos síntomas de enfermedades generales y son muchas las anomalías propias de ella, cuya correcta y pronta detección permite una terapéutica adecuada y, en muchos casos, la prevención de alteraciones mayores. Es necesaria la colaboración del médico con el odontopediatra para el diagnóstico y, sobre todo, para la profilaxis y tratamiento de las lesiones bucales. Se deberá hacer educación para la salud bucal desde la primera visita. La prevención de la caries, exámenes periódicos dentales y corrección de malos hábitos bucales dependerán del riesgo del niño a padecer enfermedades bucales, sobre todo caries. Todos los padres deben recibir asesoramiento sobre la salud e higiene de la boca antes de cumplir su hijo un año de edad. El odontopediatra debe realizar una primera inspección visual de la boca entre los 18 y 24 meses de edad, para posteriormente programar revisiones periódicas según el riesgo de caries que tenga el niño.

ANOMALÍAS DENTARIAS

Erupción dentaria

La erupción de dientes temporales se realiza entre los 6 meses y los 18 a 36 meses (véase cap. 13.1). Se trata de un hecho fisiológico, que se acompaña a veces de una serie de síntomas locales, como aumento del flujo salival, inquietud, reacciones vasomotoras faciales, etc. También es

conocido el prurito gingivodental caracterizado por la necesidad del lactante de llevarse objetos a la boca, babeo exagerado y enrojecimiento local de la mucosa gingival. La asociación de erupción dentaria con síntomas generales (diarrea, fiebre, eritema perioral, eritema del pañal) no está comprobada, lo más probable es que la inmunodeficiencia fisiológica deba acompañarse, al menos obligadamente, de esta pequeña patología, coincidiendo con el hecho de que aproximadamente cada mes el lactante tenga algún trastorno y la erupción de alguna pieza dentaria.

El *retraso en la erupción dentaria*, si afecta a todos ellos, puede asociarse a trastornos generales o nutritivos: malnutrición, hipotiroidismo, disostosis cleisocraneal, trisomía 21, progeria, incontinencia pigmentaria y múltiples síndromes (Hunter, Goltz, Gardner, Maroteaux-Lamy). Si es sólo un diente o un grupo de ellos los que no erupcionan, las causas pueden ser locales, como posición anómala de los gérmenes, dientes supernumerarios, quistes o anquilosis dentaria.

Las estructuras dentarias tienen un patrón de crecimiento único y gran estabilidad metabólica, por lo que es posible averiguar las anomalías en la forma y la estructura de los dientes según el período de desarrollo en que se han producido. La secuencia y la regularidad de este proceso hacen que la dentición, durante un largo período de tiempo, esté sometida a un amplio margen de trastornos potenciales. Puesto que los ameloblastos son susceptibles a noxas ambientales, si el feto queda expuesto a la acción de ciertos microorganismos durante la fase de calcificación, se producirán displasias. Las alteraciones de la dentición temporal proporcionan información sobre trastornos metabólicos o ambientales que ha sufrido el diente durante el período comprendido entre el segundo trimestre de embarazo hasta después del parto. En el mismo sentido, la dentición permanente es un registro sumamente exacto de las alteraciones de la odontogénesis en el período comprendido entre el nacimiento y los 12 años.

Dientes natales. Los dientes presentes al nacimiento se observan en 1/2.000 a 1/3.500 RN. Si aparecen durante los 30 primeros días de vida se denominan dientes neonatales. Suelen localizarse en la zona mandi-

bulvar central, generalmente dos y tener la corona perfectamente formada. Probablemente su causa sea la situación superficial de una yema dental primaria, y en algunos casos se encuentran antecedentes familiares (15-20% de los niños afectados). Los dientes natales suelen estar fijos tan sólo al borde de la encía, sin casi apoyo óseo o raíz. Pueden causar dolor y rechazo del alimento, así como molestias a la madre durante la lactancia. También existe peligro de desprendimiento y aspiración, en cuyo caso la extracción está recomendada. Pueden provocar ulceraciones linguales y en el labio inferior (*síndrome de Riga Fede*).

Amelogénesis imperfecta. Es una defectuosa formación del esmalte que se transmite con diferentes tipos de herencia y que da lugar a un daño en dentición primaria y definitiva. Su prevalencia es de 1/12.000-14.000 habitantes. Los portadores de este defecto presentan baja tasa de caries y mayor tasa de patología periodontal. La alteración se limita exclusivamente al esmalte; radiográficamente la cámara pulpar y la morfología radicular son normales. Existen tres tipos básicos: a) hipoplasia del esmalte, que es de poco grosor y puede presentar agujeros; b) hipomaduración del esmalte, de grosor normal, pero moteado y se desprende de la dentina; c) hipocalcificación del esmalte, de grosor normal, pero muy suave y se pierde después de que el diente haya salido.

Dentinogénesis imperfecta. También llamada dentina opalescente hereditaria, es una forma localizada de displasia mesodérmica que se hereda con patrón AD y causa una defectuosa formación de la dentina. Puede asociarse al trastorno anterior e igualmente afecta a ambas denticiones. Los dientes aparecen translúcidos, de color gris o amarillento; está alterada la unión entre el esmalte y la dentina; el esmalte se desprende con facilidad y la dentina queda expuesta a la abrasión, por lo que es muy probable que se produzca su destrucción dando como resultado dientes planos. Afecta, tanto a la dentición primaria, como a la definitiva.

Fluorosis. Es una alteración del desarrollo dental producida por la ingestión excesiva de flúor en las etapas críticas de la formación dental. Comienza a manifestarse cuando la concentración de fluoruro ingerido supera la cifra de 1,8 partes por millón (ppm) al día. En regiones donde el agua de bebida contiene flúor en exceso se presenta de forma endémica. Los dientes presentan manchas opacas de esmalte sin brillo, desde formas leves color lechoso hasta formas graves de color amarillo-café. La fluorosis suele ser simétrica, con grado variable de afectación de un diente a otro. Puede afectarse parte o toda la dentición permanente, dependiendo de la duración de la ingestión de flúor, y el momento de la vida en que se ingiera. Generalmente las piezas dentales más afectadas son los premolares y segundos molares.

Odontogénesis imperfecta. Hay afectación de ambas estructuras, esmalte y dentina; clínicamente simula una dentinogénesis en la que coexisten alteraciones estructurales del esmalte. Los dientes primarios se encuentran carentes de esmalte y con dentina muy abrasionada de color pardo.

Odontodisplasia regional. Es un trastorno infrecuente del desarrollo que afecta al esmalte, dentina y a la pulpa. La característica esencial es que afecta únicamente a uno o varios dientes en la dentición de leche o permanente de un único cuadrante. Hasta el momento, el único tratamiento efectivo, en caso de aparición de abscesos, es la extracción del diente desencadenante.

Lesiones nutricionales. Los déficits nutricionales, vitamínicos, proteicos o minerales, pueden producir deficiencias en la estructura dental. Las infecciones, si son graves, durante el primer año de vida pueden afectar, a veces, a la actividad ameloblástica y provocar lesiones hipoplásicas en el esmalte.

Anomalías de localización y de dirección. Pueden tratarse de transposiciones o desplazamientos de la pieza fuera de la arcada. Unas veces son de causa meramente dentaria por anomalías del desarrollo del maxilar (malposición del canino en la fisura labiopalatina) y otras secundarias (succión del pulgar, dormir en decúbito prono, deglución atípica).

Los dientes ectópicos pueden localizarse en paladar, vestíbulo o incluso en fosas nasales.

Anomalías de forma y desarrollo. Son parciales o totales (dientes cónicos). También se describen: duplicaciones o multiplicaciones (dientes gemelos), cúspides y tubérculos accesorios. El *dens in dente* o *diente invaginado* es una alteración en el desarrollo del órgano del esmalte que afecta, fundamentalmente, a los incisivos superiores laterales. Se sospecha su existencia por la presencia de un orificio ciego muy marcado en el diente afectado, con un profundo surco en la cara palatina. El tratamiento consiste en la remoción de la zona afecta llevando a cabo una correcta protección pulpar y restauración. En el taurodontismo, el cuerpo del diente se alarga, las raíces se acortan y la furca se desplaza en sentido apical.

Anomalías de número. La *disminución* puede ser producida por la atrofia de un germen dentario, siendo a menudo hereditaria y ligada al sexo. La frecuencia de agenesia en dentición permanente varía del 1,6-9,6% y, en dentición temporal, del 0,1-0,9%. En otras ocasiones está motivada por ausencia primitiva (anodoncia excepcional) y retraso del desarrollo, como ocurre en los pacientes con anhidrosis, hipotricosis y anodoncia (displasia ectodérmica) y en la incontinencia *pigmenti*. En general, cuando faltan varias piezas hay que pensar en las displasias ectodérmicas. En ocasiones se asocia la hipodoncia con dientes supernumerarios. Otro motivo de disminución del número de piezas dentarias es la impactación dentaria cuando un diente está fuertemente encajado en el hueco alveolar y no puede brotar; en general, se trata del tercer molar y se hace necesaria su extracción. En el diagnóstico diferencial de la pérdida o falta de dientes hay que recordar numerosas afecciones, en gran parte adquiridas, como escorbuto, raquitismo carencial y resistente, osteomielitis del maxilar, periodontitis juvenil, displasia de la dentina, acrocinia, hipofosfatasa, síndrome de Papillon-Lefevre (hiperqueratosis palmo-plantar y desintegración del hueso alveolar), histiocitosis y leucemia.

Aumento en el número de piezas dentarias o hiperodoncia. Se debe a la mineralización de uno o varios mamelones de la lámina dentaria, que debían haberse atrofiado y desaparecido. Surgen al mismo tiempo que los normales y con aspecto normal; otras veces quedan incluidos en un diente permanente (perlas) o bien tienen aspecto atípico, sin raíz, y caen al cabo de poco tiempo. Son más frecuentes en las regiones incisiva y canina, y en la mandíbula a la altura del tercer molar. A veces ocupan el sitio de un diente normal, pudiendo adoptar éste otra posición o incluso reabsorberse; otra de las consecuencias es la aparición de quistes dentígenos. El término diente supernumerario se emplea para definir toda pieza dentaria que se presenta en la dentición aumentando el número normal de dientes en las arcadas, originado por la proliferación celular en diversos lugares de la lámina dental. Van a condicionar alteraciones eruptivas, con apiñamiento, retenciones o desviaciones de los dientes adyacentes, diastemas anómalos, reabsorciones atípicas radiculares e, incluso, formaciones quísticas. Todo diente supernumerario debe ser extraído.

Los *quistes de erupción* consisten en una detención imprevista del proceso de erupción, apareciendo en la superficie de la encía una elevación rellena de contenido seroso hemorrágico, a presión, que es dolorosa, y que debe ser evacuada, para que el diente pueda hacer erupción normalmente.

Anomalías de tamaño de los dientes. La *macrodoncia* puede afectar a uno o dos dientes de forma simétrica, todos los dientes de una arcada o toda la dentición. Localizada, afecta sobre todo a la dentición permanente, principalmente a los incisivos centrales superiores, caninos y molares, en este orden. La *microdoncia* es más frecuente en la dentición permanente y en los incisivos laterales superiores, siendo a menudo bilateral. Los problemas que plantea en la zona anterosuperior son de tipo estético. *Gemelación* es una tentativa fallida de división de un germen dental, resultando una incompleta formación de dos dientes. En la fusión a partir de dos gérmenes dentarios primitivos, y por su unión se obtiene un diente que puede ser de tamaño normal o mayor. Un hallazgo común es la fusión de dientes temporales y la ausencia congénita de uno de los dientes permanentes correspondientes.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS BUCALES

Son muchas las anomalías que pueden estar presentes en la boca al nacimiento. Las principales son malformaciones maxilares y mandibulares, que se exponen en el capítulo 15.6.

Anomalías labiales

Frenillo tectolabial. Es una estructura localizada en la línea media anterior del arco maxilar, constituida por tejido conectivo. Si es muy pronunciado puede causar una fisura en el alvéolo (hendidura alveolar media) que, al persistir cuando surgen los incisivos centrales, provocará su separación.

Otros trastornos. *Labio doble:* es muy raro y consiste en un repliegue transversal o un prolapso de tejido labial maxilar. Aparece aisladamente o con blefarocalasia y aumento del volumen del tiroides (síndrome de Asher). *Depresiones ciegas* u hoyos de la comisura bucal se observan más en niños de raza negra y pueden heredarse con carácter AD, asociándose a veces a fistulas preauriculares. *Hipertrofia congénita de los labios:* suele tratarse de un linfangioma difuso o simple. Las *fistulas mucosas* congénitas asientan en el labio inferior, son habitualmente bilaterales y suelen coexistir con otras malformaciones, como la fisura labial. Cuando los procesos maxilares se funden excesivamente entre sí, dan lugar a aberturas bucales muy pequeñas o microstomía, que puede encontrarse en algunos síndromes (Freeman-Sheldon). La malformación contraria es la *macrostomía*, que puede ser uni o bilateral.

Anomalías linguales. En algunos RN se advierte *macrogllosia*: la lengua es comparativamente mayor que los demás órganos bucales y sobresale de la boca. Es típica de algunos síndromes, como el de Beckwith o hipotiroidismo (véase Tuimoraciones linguales). *Microgllosia* es mucho más rara y generalmente se asocia a otras malformaciones. *Anquiloglossia* (lengua atada o frenillo lingual corto) puede ser causa de limitación de los movimientos linguales. *Lengua bífida* es una rara anomalía que puede, o no, acompañarse de hendidura media labial y mandibular (síndrome oro-facio-digital). *Glositis romboidea media* no es una glositis propiamente dicha, sino un trastorno embrionario. Su frecuencia es de 1/400 RN con predominio masculino. Se observa en el dorso de la lengua, por delante de las papilas caliciformes, un área lisa y deprimida o sobrelevada, en la que no existen papilas. *Quistes congénitos de la lengua:* suelen aparecer en su base, conteniendo material mucoso o colosoide y originan trastornos de la succión, deglución y hasta de la respiración. En la punta de la lengua pueden aparecer quistes dermoides. Hay un raro síndrome que asocia aglosia y adactilia. *Linfangiomas* y *angiomas* son frecuentes y pueden ocasionar macrogllosia. *Tiroides lingual* es debido a una falta de descenso de la glándula tiroidea y se caracteriza por uno o varios nódulos de tejido tiroideo sobre el dorso lingual, en la región del foramen ciego. Produce disfagia, trastornos de deglución y frecuentes signos de hipotiroidismo, aunque también puede ser asintomático. No debería extirparse hasta asegurarse de la presencia de otras masas glandulares funcionantes mediante gammagrafía. A veces se intenta un autotrasplante, con traslado a su situación normal (véase el capítulo de Patología del tiroides).

Anomalías de la mucosa bucal. A nivel de la línea media del paladar es frecuente encontrar quistes palatales (quistes o perlas de Epstein), formados por nidos de células epiteliales y ocupados por capas concéntricas de queratina. *Nódulos de Bohn* son quistes constituidos por restos de tejidos de glándulas salivales heterotópicas que contienen mucina. *Quistes de la lámina dental* se hallan en la cresta alveolar de ambos maxilares, y a veces contienen nidos de epitelio odontogénico. *Épulis congénito:* en la región anterior del maxilar puede a veces encontrarse esta tumoración pedunculada, muy vascularizada, de variable tamaño y de posible origen neural cuyo tratamiento es la extirpación. *Tumor neuroectodérmico congénito* (tumor congénito pigmentado) corresponde a la cresta neural primitiva, se presenta dentro de los primeros seis meses y se suele encontrar en la parte anterior del maxilar como un edema pigmentado y liso, que crece con rapidez. Radiológicamente muestra una lesión destructiva que desplaza los dientes deciduos en desarrollo. El tra-

tamiento es la extirpación quirúrgica si bien en ocasiones (10%) puede recurrir.

Ránula es un gran mucocelo presente en el suelo de la boca. Se debe a la obliteración congénita del *ostium* del conducto de Wharton. Es unilateral, no doloroso, y tiene una apariencia de edema de color azulado. A medida que aumenta de volumen puede interferir los movimientos linguales y la masticación. La punción da lugar a la salida de un contenido mucoso. El tratamiento es la extirpación quirúrgica, ya que recidiva con la punción (véase cap. 15.8). *Manchas o gránulos de Fordyce* son lesiones maculosas o papulosas de pequeño tamaño, amarillentas, debidas a la ectopia de glándulas sebáceas. En algunos RN pueden observarse áreas superficiales de tonalidad blanquecina, que se conocen como zonas de *leucoedema*, que pueden ir desde una variación anatómica normal hasta la leucoplasia. Pueden dar lugar a que la mucosa aparezca edematosa.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA CAVIDAD BUCAL

Los problemas dentales son los más comunes a cualquier edad, y su importancia no viene dada solamente por su frecuencia, sino también por las molestias que causan, por el gasto económico que suponen y por sus posibles complicaciones.

Patología dental adquirida

Destaca la caries dental, seguida de periodontitis, traumatismos, maloclusión dentaria y cambios de coloración.

Caries dental. Se expone en el capítulo 15.7.

Periodontitis. Se expone en el capítulo 15.7.

Otras infecciones dentarias. Son las pulpitis, motivadas por invasión bacteriana de la pulpa a partir de una caries. Suelen producir dolor paroxístico al contacto con el frío o el calor. Pueden dar lugar a cefaleas, fiebre o malestar general y a veces complicarse con celulitis perimaxilar, adenopatía submaxilar, sinusitis maxilar, osteomielitis maxilar, tromboflebitis de senos y celulitis subagudas localizadas o difusas.

Traumatismos dentarios. Un 25-30% de los niños, a los 12 años, han sufrido consecuencias de estos traumas, principalmente en los incisivos superiores, que resultan afectados en un 74% de los casos. Su causa suele ser la práctica de deporte (bicicleta, monopatín, hockey, boxeo, kárate) y colisiones fortuitas. El daño es distinto según se trate de la dentición temporal o de la definitiva; en la primera, lo más común es la avulsión dental o la intrusión total del diente, mientras que en la segunda es más frecuente la fractura. El tratamiento de urgencia puede evitar la pérdida y posibles complicaciones.

Maloclusión dentaria. Oclusión es la manera como los dientes de los arcos superior e inferior ajustan entre sí. Los músculos masetero y temporal producen el cierre mandibular. En combinación con los músculos pterigoideos internos, ejercen una fuerte presión de contacto sobre los dientes opuestos. En la maloclusión, se ponen en contacto sólo algunos dientes, y esa misma fuerza tiene que actuar sobre una zona de contacto mucho menor. En la edad adulta, las deformidades causantes de una oclusión anómala constituyen la primera causa de pérdida de los dientes. Por consiguiente, las medidas preventivas adoptadas desde niños deben dirigirse a lograr que haya una armonía entre las arcadas superior e inferior por razones, tanto patológicas, como estéticas. La frecuencia con que se encuentra esta alteración es de alrededor del 60% entre los 6 y 12 años. En el desarrollo de una maloclusión, el factor genético juega un papel importante en el desarrollo craneofacial y en el patrón de oclusión básico. Además de esta carga genética, el niño desde que nace está sometido a diferentes factores ambientales que van a matizar de alguna manera el desarrollo de la erupción dentaria, del crecimiento y de la oclusión. Existen factores generales, como alteraciones nutricionales, neurológicas y musculares, y factores locales: hábitos (succión digital, labial, succión prolongada del chupete o biberón), disfunciones (lingual, respiración bucal), caries, pérdida precoz de piezas dentarias y alteración en el número.

Cuadro 15.5.1. Lesiones bucales por fármacos

Mecanismo	Fármacos	Manifestaciones clínicas
Farmacológico	Anticolinérgicos. Psicofármacos Tetraciclinas Anticoagulantes	Xerostomía Pigmentación dentaria Hemorragia
Toxoalérgico	Antimetabolitos Mercurio Difenilhidantoína, ciclosporina Yoduros y bromuros Antibióticos, salicilatos, barbitúricos Quimioterápicos, antibióticos, meprobamato Barbitúricos, tranquilizantes, salicilatos, sueros, digital, difenilhidantoínas, griseofulvina, antipirina, hormonas	Ulceraciones Acrodinia Hiperplasia gingival Granulomas Lesiones vesiculoampollosas Reacciones urticariformes Erupción fija medicamentosa
Ecológico	Antibióticos, sulfamidas Antibióticos Antibióticos	Eritema difuso mucosa oral Lengua negra Candidiasis
Indirecto (lesión hematológica)	Cloranfenicol Antimetabolitos	Hemorragia Necrosis

Si falta de forma temprana un diente primario por traumatismo, caries, exfoliación o agenesia, los dientes restantes migrarán y cerrarán de modo parcial el espacio excedente, lo que condiciona el apiñamiento excesivo, la malposición de los dientes permanentes o su retención. *Indicaciones de tratamiento ortodóncico* vienen dadas por la posibilidad de enfermedad oral, periodontal, disfunción mandibular o por la repercusión social. El tratamiento quirúrgico se pospone hasta el final del crecimiento.

Coloración dentaria anómala. Hay que considerar si el trastorno del color es intrínseco (dentro del diente) o extrínseco (superficie del esmalte). Generalmente, los cambios intrínsecos se han producido en la fase preeruptiva y los extrínsecos, en la posteruptiva.

Coloración extrínseca. Se debe a la acción de bacterias cromógenas que actúan sobre la placa dental dando un color verde, negro o anaranjado; por corrosión de los materiales de restauración dental; por la ingestión de hierro en las anemias ferropénicas (color negruzco sobre el cuello de los dientes); por malos hábitos de higiene y por razones alimentarias (limitada a unas pocas horas después de comer).

Coloración intrínseca. Es conocida la pigmentación por tetraciclinas, discromía adquirida que afecta a todos los tejidos duros. Cuando un tejido como el diente se encuentra en fase de mineralización, las tetraciclinas se incorporan a la matriz del esmalte y dentina, se combinan con el calcio y forman un complejo ortofosfato de calcio-tetraciclina insoluble. Provoca, de esta manera, una coloración irreversible que al erupcionar los dientes y estar expuestos a la oxidación por la luz ultravioleta del sol tiñe los dientes de un color variable desde el amarillo claro hasta el gris oscuro. El color puede ser gris-pardo (clortetraciclina), amarillo de intensidad variable (dimetilclortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina) o marrón (doxiciclina). Existe relación directa entre amplitud de la tinción y dosis y tiempo de administración. La tinción se incrementa si se administra el fármaco más de tres días o se administra a dosis superior a 21-26 mg/kg. Puesto que el fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria, los dientes primarios pueden ser afectados si la madre lo toma en el embarazo. El período crítico para la pigmentación en dentición temporal está entre los 4 meses intrauterinos y los 9 meses de vida del niño. Para dentición permanente oscila entre el nacimiento y los 7-8 años de edad.

Clorodoncia por eritroblastosis fetal. Aparece en la ictericia hemolítica neonatal intensa y prolongada, por depósito de bilirrubina y biliverdina en el esmalte en formación. Los dientes temporales pueden presentar una coloración amarillo-verdosa de forma no uniforme. También puede producirse hipoplasia o formación defectuosa del esmalte en los bordes incisivos de los dientes primarios.

Porfiria eritropoyética congénita. Hallazgo constante es la tinción de los dientes de color que varía entre amarillo y marrón rojo, a veces

con tinte rosa o púrpura; la luz ultravioleta provoca una característica fluorescencia de color rojo.

Fibrosis quística. Es frecuente observar dientes pardos, oscuros, griseos. Tal vez por el tratamiento antibiótico.

Celiaquía. Se ha descrito hipoplasia de esmalte dentario en niños y adolescentes celíacos no tratados.

Fluorosis. El exceso de flúor, como ya se indicó, da lugar a este trastorno, con dientes estriados de color parduzco, apreciándose un aumento en los países desarrollados.

Tumores dentarios. Adamantinomas. Tumor de origen ectodérmico que puede presentarse a cualquier edad y, preferentemente, en el ángulo maxilar y rama mandibular ascendente. Es benigno, pero puede causar fracturas del hueso si crece en demasía. Aunque no produce metástasis, en algunas raras ocasiones se ha descrito su degeneración maligna. **Odonoma.** Es un tumor mixto derivado de ectodermo y endodermo compuesto de numerosas estructuras que asemejan a un diente en miniatura.

PATOLOGÍA DE LA MUCOSA BUCAL

En la mucosa bucal pueden presentarse multitud de procesos patológicos.

Estomatitis. Se trata de procesos inflamatorios que afectan generalmente a la mucosa bucal. *Estomatitis catarral:* cursa como una simple congestión de la mucosa. *Estomatitis eritematopultácea:* presenta, además, edema de la dermis y exagerada descamación del epitelio, con olor fétido y adenopatías satélites. *Estomatitis por candidas* (véase cap. 10.3). *Estomatitis yatrogénica:* sus peculiaridades etiopatogénicas y clínicas se resumen en el Cuadro 15.5.1, destacando las producidas por antibióticos. *Estomatitis alérgica:* posible ante la alergia a cualquier producto, incluso dentífricos, y de expresión clínica muy variable, incluida la urticaria, que puede aparecer en la mucosa bucal en forma de placas pruriginosas y, en ocasiones, asociada a edema de Quincke.

Gingivitis. La prevalencia de inflamación gingival en niños y adolescentes es elevada, pero variable en las estadísticas y a veces va unida a la enfermedad periodontal. Se puede identificar pérdida de inserción periodontal y hueso de soporte en uno o más sitios en el 5-9% de los niños mayores de 5 años, lo que indica con claridad que las formas destructivas de enfermedad periodontal no son exclusivas del adulto. La gingivitis se caracteriza por una inflamación gingival sin pérdida reconocible de hueso o inserción del tejido conectivo. Puede preceder a la forma más progresiva e irreversible de enfermedad gingival observada en años posteriores. Existen factores predisponentes que facilitan la acumulación de



Figura 15.5.1. Estomatitis herpética con grandes aftas por inmunodepresión.

la placa dental y favorecen la aparición de inflamación gingival: maloclusión, caries, aparatos ortodónticos, restauraciones inadecuadas y respiración bucal. Dado que la *placa dental es la causa más importante de gingivitis crónica*, la prevención o terapéutica radica de modo principal en la eliminación de la placa por medio del cepillado dental y el uso de seda dental. La malposición dentaria puede dificultar la higiene, con la consiguiente acumulación de placa y gingivitis. El tratamiento, así como la profilaxis, se basan en una correcta higiene bucal.

Gingivitis ulcerativa necrosante aguda. Aparece, principalmente, en la adolescencia. Se caracteriza por la ulceración y necrosis de la papila interdental, sangrado espontáneo o a la leve provocación y por dolor. Se asocia a una flora bacteriana característica que incluye especies de fusiformes, espiroquetas, bacteroides y *Pseudomonas* que invaden el tejido gingival, en ocasiones aprovechando unas alteraciones preexistentes en el huésped (diabetes, hemopatías) y, sobre todo, una deficiente higiene oral. Un exudado necrótico pseudomembranoso cubre el tejido gingival y las papilas interdentarias se van necrosando poco a poco. Produce halitosis y dolor. Tratamiento: higiene oral, colutorios para facilitar el control químico de la placa bacteriana, eliminación de factores locales, raspado de los depósitos de cálculo, tejido necrótico y otros acúmulos, antibióticos cuando existe afectación del estado general o el tratamiento local es ineficaz.

Gingivostomatitis herpética. Se trata principalmente de niños con primoinfección herpética. Las vesículas herpéticas se forman en labios, mucosa bucal, lengua y paladar. Suelen romperse en 24 horas dejando úlceras planas de 1-2 mm de base amarillenta y halo eritematoso. Se pueden acompañar de rechazo del alimento, malestar general, fiebre alta, adenopatías satélites y dolor al masticar. La evolución espontánea es hacia la curación en 10-14 días. Pueden existir formas recidivantes y graves, como en los niños inmunodeprimidos (Fig. 15.5.1). Tratamiento paliativo (antisépticos) y aciclovir.

Gingivitis hipertróficas. Los pacientes en el curso del tratamiento antiepiléptico con difenilhidantoínas (Fig. 15.5.2) pueden experimentar un crecimiento anómalo de las encías, principalmente sobre los dientes anterosuperiores, que pueden llegar a cubrir por entero estos dientes. Con frecuencia la encía presenta signos inflamatorios, aunque no es dolorosa. Tratamiento: medidas higiénicas bucales rigurosas, ácido fólico (3 mg/día). También se ha descrito hipertrofia gingival generalizada por tratamiento prolongado con ciclosporina y nifedipino, especialmente si se administra conjuntamente con prednisona.

Úlceras aftosas. Frecuente lesión ulcerosa, benigna y muy dolorosa, que afecta con preferencia a la mucosa bucal. **Principales causas:** traumatismos (cepillado, dedo, utensilios, objetos punzantes), compuestos químicos (ingestión accidental), fármacos (salicilatos) o neoplasias (his-



Figura 15.5.2. Gingivitis hipertrófica secundaria a tratamiento anticonmicial con hidantoínas.

tiocitosis X, leucemia mieloblástica aguda). La ulceración extensa o generalizada se debe a síndrome de Behçet, enfermedad de Crohn, infecciones por virus herpes tipo I, virus Coxsackie A, enfermedad boca-mano-pie, herpangina, herpes varicela zoster, virus Epstein-Barr. Algunas tienen una evidente base autoinmune. **Aftas recidivantes:** ulceraciones de 2 a 10 mm con base amarillenta y reborde enrojecido, localizadas en cualquier zona de la mucosa oral. En su etiología se ha invocado déficit de vitamina B₁₂, folatos, hierro o cinc, infecciones virales o bacterianas, causas alérgicas autoinmunes e, incluso, psicósomáticas. En general, las aftas ocurren de forma repetida, sean únicas o de forma múltiple, con un pico en la fase de adolescencia y adulto joven, declinando con el tiempo. Existen tres formas posibles de aftas recurrentes:

Aftas menores (80% de los casos). Lesiones de 2-6 mm de forma redondeada u oval con base amarillenta y halo eritematoso que aparecen en la región mucosa vestibular con intervalos libres de 3 ó 4 semanas. Cada úlcera persiste de 7 a 10 días y se presentan de forma simultánea. En algunos pacientes aparece una única úlcera a intervalos largos de meses. Se acompañan de un dolor intenso que dificulta la alimentación y el habla que, por lo general, suele constituir la primera y única manifestación del proceso. Por lo general, no se acompañan de alteraciones del estado general, y no se aprecian adenopatías regionales aunque, cuando existen, debe pensarse en sobreinfección bacteriana. Pueden presentarse de forma esporádica, aunque con mayor frecuencia se trata de un proceso crónico con recidivas que, por lo general, disminuye su incidencia con la edad.

Aftas mayores (10% de los casos). De un tamaño de 20 a 30 mm de diámetro, tienen una duración de meses y su curación se realiza por fibrosis. Son muy dolorosas. Pueden acompañarse de adenopatía satélite.

Aftas herpetiformes (10% de los casos). Múltiples aftas de tamaño de 2-3 mm, en la zona interna de los labios, lengua, paladar y mucosa yugal con borde eritematoso que tiende a confluir.

Tratamiento: generalmente es sintomático, debiendo suprimir los factores desencadenantes de tipo alimentario, infeccioso o traumático, mantener una buena higiene oral, evitar los alimentos sólidos y calmar el dolor. El empleo de analgésicos orales suele aliviar las molestias. Se ha utilizado con éxito la peligrosa talidomida. Son eficaces los enjuagues con suero salino fisiológico o clorhexidina. La benzocaína viscosa debe emplearse con cuidado por el efecto potencial de producir convulsiones en pacientes que lo usen con exceso. Los corticoides tópicos son necesarios en las úlceras aftosas mayores. Se ha utilizado en niños mayores enjuagues con tetraciclina, con precaución de que no se ingiera, aunque es prudente evitar la antibioterapia, por la frecuente candidiasis asociada. Las lesiones orales de enfermedad de Crohn responden a la terapéutica

oral con pasta de sucralfato o hidrocortisona en un vehículo de gelatina, pectina y carboximetilcelulosa.

Halitosis. Es un síntoma frecuente y que suele preocupar bastante a los familiares; los procesos hasta ahora enunciados suelen cursar con mal aliento, ya que sus causas principales deben ser buscadas en: a) cavidad bucal, como caries, gingivitis, estomatitis, aftas, retención de alimento en la base de la lengua; b) rinofaringe, como faringoamigdalitis aguda y crónica, mononucleosis infecciosa, adenoiditis, rinitis, sinusitis, cuerpos extraños en fosas nasales, etc.; c) aparato respiratorio bajo, en casos de bronquiectasias y absceso pulmonar; d) tubo digestivo, por gastritis, hernia hiatal, esofagitis, divertículos esofágicos; y e) por enfermedades sistémicas, como metabolopatías congénitas, acidosis, diabetes mellitus, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Colutorios antibacterianos y cepillado de la lengua son medidas útiles.

Parulis o parulia. Consiste en el drenaje a través de la mucosa gingival de un absceso subperióstico, que puede estar causado por periodontitis, pulpitis o caries. Si no se soluciona el agente causal puede рецидивar.

Granuloma piógeno. Suele presentarse en la encía, pero también puede hacerlo en otra parte de la boca. Es un tejido de granulación que se forma en respuesta a agentes irritantes, infecciones o a traumatismos menores. En general, es indoloro, pero puede ulcerarse y suele sangrar.

Afectación en enfermedades generales. En otros capítulos de esta obra se relacionan las lesiones bucales del sarampión, la escarlatina, la varicela, la mononucleosis infecciosa, el síndrome boca-mano-pie, la herpangina, la enfermedad de Dühring-Brocq, el síndrome de Lyell, etc. En la epidermolisis bullosa AD, la aparición de bullas en la boca es rara, y no se ven afectados los dientes; sin embargo, en el tipo distrófico AR las ampollas suelen presentarse en la boca ya en el período de lactante, provocando lesiones dolorosas que pueden causar, al cicatrizar anómalamente, uniones de la mucosa, anquiloglosia y microstomía, así como asociación con hipoplasia del esmalte dentario. En la histiocitosis, la presentación bucal más frecuente es el granuloma eosinófilo, que puede provocar una lesión destructiva de la mandíbula y originar pérdida de dientes y lesiones de la mucosa bucal. Asimismo, en enfermedades con inmunidad deprimida (leucemia, neutropenia) pueden aparecer ulceraciones y cambios gingivales inespecíficos o más específicos. En ocasiones estas lesiones pueden ser la primera evidencia de la enfermedad general.

Tumores de la mucosa bucal. Se han de citar los angiomas y linfangiomas, que ya suelen ser evidentes al nacimiento, y los papilomas, que son neoplasias benignas, con apariencia de coliflor. Su tratamiento es quirúrgico. Los papilomas múltiples están presentes en el síndrome de Goltz-Gorlin (hipoplasia focal dérmica). Otras neoplasias benignas de aparición bucal son el granuloma periférico de células gigantes, que se presenta como un nódulo de color rojo, parecido al granuloma piógeno, y el fibroma odontógeno periférico.

Traumatismos. Suceden por golpes en labios, mentón y mordeduras de la lengua. Hacia la edad preescolar predominan las heridas punzantes producidas al caer con un lápiz, un tenedor o una cuchara en la boca. En la edad escolar, cobran preponderancia los traumatismos de labios y excoriaciones en la cara. En general, curan sin complicaciones y los hematomas lo hacen más tardíamente. En la mejilla, el principal peligro es la sección del conducto parotídeo, que de no repararse ocasionaría una fístula. También se han de considerar las lesiones por cáusticos que, aunque rara vez son deglutidos, sí pueden llegar por error o juego a la cavidad bucal. Los álcalis reblandecen la mucosa y los ácidos dan lugar a la formación de costras. Las tentativas de neutralización no son muy efectivas, a no ser que sean inmediatas al accidente. Las quemaduras por radiaciones, generalmente, iatrogénicas, son raras, pero siempre hay que recordar la gran sensibilidad a ellas de los maxilares y gérmenes dentarios. Los accidentes por electricidad causan lesiones por electrocoagulación en los tejidos interpuestos entre los dos polos, llegando a ocasionar a veces estenosis en la hendidura bucal o destrucción



Figura 15.5.3. Estomatitis cremosa o blanca por *Candida albicans* (muguet).

de parte del labio, con imposibilidad de cerrar la boca. El problema básico en el tratamiento y pronóstico es mantener la integridad funcional del orbicular de los labios y la reconstrucción plástica.

ENFERMEDADES DE LA LENGUA

Muchas de las enfermedades descritas de la mucosa bucal pueden, lógicamente, presentarse asimismo en la lengua, así como también pueden participar en algunas afecciones generales, como las exantemáticas y las avitaminosis. La lengua aframbuesada aparece en la escarlatina y enfermedad de Kawasaki; la atrófica en la celiacía, pelagra y síndromes de malabsorción; la asimétrica, en los síndromes con hemihipertrofia o atrofia neurogénica; lengua azul en los procesos con cianosis; lengua dolorosa (glosodinia) en ferropenias, avitaminosis y estomatitis; lengua fisurada como variante constitucional próxima a la escrotal; lengua gris por leucoplasia en SIDA o aislada; lengua magenta de color rojo violeta y lisa en la pelagra; lengua seca en la deshidratación de diversa etiología, displasia ectodérmica, síndrome de Sjögren, avitaminosis A e intolerancia atropínica, o lengua temblorosa en la atrofia muscular neurogénica (Werdnig-Hoffmann y otros procesos neurológicos).

Anomalías propias. Sólo se afecta la lengua, sin participación del resto de mucosa bucal. *Lengua geográfica.* Consiste en la aparición, en el dorso de la lengua, de áreas rojas, lisas y descamadas, debidas a la atrofia de las papilas filiformes, de borde festoneado, irregular, policíclico, de color gris claro y forma cambiante. Las placas pueden ser únicas o múltiples, aisladas o confluyentes, que se desplazan al descamarse las papilas de un lado y regenerarse las del otro. Suele asociarse a problemas de tipo alérgico y durante su fase aguda es conveniente evitar dietas agresivas (ácidos, etc.). *Lengua escrotal o plicata.* Aparece el dorso de la lengua surcado por múltiples fisuras irregulares y profundas; suele aparecer aislada y sin interés patológico, o bien asociarse a algunas entidades específicas como el síndrome de Down. No precisa tratamiento. *Abscesos.* Casi siempre consecutivos a mordeduras y, en ese sentido, se ha de destacar la frecuencia de mordeduras linguales en pacientes epilépticos que, en ocasiones, pueden llegar a la sección completa. *Lengua negra pilosa.* Trastorno poco frecuente en niños, se cree debido a una alteración en la flora bacteriana, como consecuencia del uso prolongado de antibióticos. Consiste en una elongación filiforme de las papilas hasta adquirir un aspecto capilar marrón oscuro o negro. *Lengua saburral.* Se debe a la acumulación de detritus alimentarios blanquecinos entre las papilas linguales, que suelen presentarse hipertrofiadas. Se asocia a estados febriles de deshidratación, infecciones faríngeas, gastritis y en respiradores bucales. La estomatitis micótica por *Candida albicans* tiene su mayor expresión en el dorso de la lengua (Fig. 15.5.3).

Tumores linguales. Además de las de tipo congénito ya citadas (angiomas, linfangiomas, quistes congénitos), se han de nombrar los

tumores de células granulosas, relacionados con mordeduras repetidas, y los tumores mixtos, que se desarrollan a partir de las glándulas salivales. Además de las tumoraciones, otras causas de lengua grande o *macroglosia* son: hipotiroidismo, bocio sublingual, glucogenosis, mucopolisacaridosis, edema angioneurótico y síndrome de Down.

Alteraciones del gusto. Al ser depositaria la lengua de funciones sensoriales, como el gusto, diversas afecciones pueden llegar a alterarlo; los receptores gustativos se encuentran en el interior de las papilas y, básicamente, se distribuyen en la parte posterior de la lengua (captan el sabor amargo), en la zona lateral-posterior (ácido), y en lateral-anterior y punta (salado y dulce, respectivamente). Las alteraciones principales del gusto son: la ausencia de sensación gustativa o *ageusia*, que puede presentarse en la disautonomía familiar y tras alteración en la cuerda del tímpano (parálisis facial, intervenciones otológicas, otitis media). La *hipogeusia*, por radioterapia, estomatitis, glositis; la *hipergeusia* en la neuralgia del glossofaríngeo; y la *paraageusia* o sensibilidad gustativa alterada, tras infecciones virales.

AFECCIONES DE LOS LABIOS

Queilitis. Es la aparición frecuente de labios secos, agrietados, descamados con sensación urente por causa toxoalérgica (alimentos, dentífricos, juguetes), fotosensibilidad, enfermedades generales (Kawasaki), síndrome febril o infección micótica o bacteriana. Suele agravarse con el hábito de humedecerse los labios y la acción secante del aire, especialmente cuando el tiempo es frío. Fisuras angulares o "boqueras": asientan en la comisura bucal y se extienden en forma de abanico. Su causa puede ser infecciosa (candidas, estreptococo), carencial o alérgica. El tratamiento consiste en la aplicación local de cremas grasas o según la causa.

Herpes simple. Puede manifestarse como vesículas acumuladas en el labio y se acompaña de dolor y prurito. Los labios también pueden participar de cuadros alérgicos (urticaria) y mostrarse eritematosos, tumefactos y pruriginosos ante algunas alergias, generalmente alimentarias. *Botriomicoma*: es un tumor labial, de aspecto de frambuesa pediculada, que puede aparecer tras mordeduras. Puede sangrar al menor contacto.

Heridas labiales. Tras la desinfección es importante una correcta reconstrucción anatómica para asegurar su forma y evitar deformidades cicatrizales. Son relativamente frecuentes las heridas durante las anestias y reanimaciones, además de los habituales traumatismos, muchos producidos por los mismos dientes.

PATOLOGÍA DE LOS MAXILARES

Junto con los dientes, los maxilares maduran mucho después de que haya acabado de hacerlo el cráneo, hasta bien entrada la adolescencia. Su crecimiento es independiente en los dos maxilares, hecho bien patente en la disostosis cleidocraneal y craneofacial.

Afectación en enfermedades generales. En el enanismo hipofisario es conocida la persistencia de dientes de leche, retraso de la segunda dentición y facies de muñeca; en la acromegalia, la dentición acelerada y el prognatismo; en el hipoparatiroidismo, la hipoplasia del esmalte (estrías y raíces), la dentina no calcificada, la facies redonda; en el hiperparatiroidismo, la pérdida precoz de piezas dentarias, osteoporosis e imágenes quísticas; en el hipotiroidismo, la erupción dentaria retrasada e irregular; en el síndrome adrenogenital, la aceleración de la edad dental; en el hipogonadismo, la facies infantil y el escaso desarrollo de incisivos laterales; en la diabetes mellitus y síndrome de Cushing, la frecuente parodontitis y gingivitis; en la enfermedad de Addison, la pigmentación oscura de dientes y encías.

Disgnatias. Son trastornos de alineación de ambos maxilares, casi siempre de carácter hereditario familiar y en ocasiones asociadas a diversas malformaciones congénitas, aunque a veces pueden estar ligadas a hábitos bucales determinados (succión del pulgar, respiración bucal). Las más

frecuentes son la prognatia (mandíbula hacia adelante) y retrognatia (mandíbula hacia atrás). Menos frecuente es la endognatia (maxilar estrecho) y exognatia (maxilar ancho). En el prognatismo, el crecimiento de la mandíbula puede no expresarse clínicamente hasta la época escolar, para tener una mayor expresividad hacia los 14 años, provocando problemas estéticos y de oclusión dentaria deficiente. Para adelantarse a estos problemas y prevenirlos existen las técnicas cefalométricas que, mediante estudios radiológicos, permiten identificar las potenciales disarmonías esqueléticas y vigilar los efectos de un crecimiento anómalo, que puede ser frenado ortodóncicamente si su diagnóstico es precoz. Ejemplo de disgnatia fisiológica, aparte de la propia de algunos grupos raciales, es la retrognatia del RN, que colabora a la succión ya que, al propulsar el niño la mandíbula hacia adelante, cuando vuelve a su posición normal, "ordeña" el pezón.

Infecciones, fracturas y tumoraciones maxilares. Se exponen en el capítulo 15.6.

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Se expone en el capítulo 15.8.

HÁBITOS BUCALES

No es raro encontrar a niños que adoptan hábitos o tics bucales que el pediatra necesita conocer por sus repercusiones sobre el desarrollo de la boca y su contribución a la aparición de algunas enfermedades (véanse también los capítulos de Paidopsiquiatría).

Bruxismo. El rechinar de dientes habitual ha sido atribuido a múltiples factores: parasitosis, estrés, problemas neurológicos (encefalopatías graves), personalidad neuropática, obstrucción respiratoria alta, etc. Puede dar lugar a desgaste del diente, con la consiguiente caries, fracturas de los dientes e incluso afectación de la articulación témporo-maxilar. Además de investigar y corregir los factores etiológicos, puede obligar a veces a tratamiento con protectores bucales.

Succión digital. Es frecuente la succión del pulgar o de cualquier otro dedo por parte del lactante. Cuando este hábito se encuentra en niños de más edad, se sospecha que puede tratarse de un mecanismo de autosatisfacción ante factores estresantes externos. Los problemas a que puede conducir son la maloclusión en mordida abierta anterior, retracción mandibular, arco palatino muy alto y la malposición dentaria, así como lesiones por maceración en los dedos. Debe intentar suprimirse antes de los 5-7 años, que se considera una edad crítica por coincidir con la erupción de los dientes permanentes. Para ello debe investigarse la presencia de algún problema emocional y pueden usarse protectores del paladar. Las soluciones de sabor amargo impregnadas en el dedo no suelen dar buen resultado.

Uso prolongado del chupete. Todo lo dicho anteriormente sería válido a este hábito de succión que, además, puede perturbar la lactancia materna. El tratamiento debe pasar por la deshabitación progresiva, haciendo desaparecer paulatinamente el chupete, si bien tiene el riesgo de que el niño inicie la succión de los dedos.

Respiración bucal. Provocada, casi siempre, por una obstrucción nasal (adenoiditis, etc.), da lugar a que la lengua caiga, los labios adquieran un aspecto flácido, las mejillas se estiren e incluso puede conducir a la maloclusión dentaria. El tratamiento debe ser siempre etiológico. Otros hábitos bucales frecuentes son el chasqueo de la lengua y el de morderse las uñas (onicofagia).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatric Dentistry. Clinical guideline on periodicity of examination, preventive dental services, anticipatory guidance, and oral treatment for children. *Pediatr Dent* 2005; 26: 81-83.
- Amir E, Robinson M. Beating bad breath. *Contemp Pediatr* 2002; 3: 139-41.

- Barbería Leache E. Erupción dentaria. Prevención y tratamiento de sus alteraciones. *Pediatr Integral* 2001; 6: 229-40.
- Barbería Leache E. Atlas de Odontología infantil. Madrid: Ripano Editorial Médica, 2005.
- Cahuana A, González Y, Palma C. Clinical Management of Regional Odontodysplasia. *Pediatr Dent* 2005; 27: 34-9.
- Cunha RF, Carvalho DM, Dias L et al. Systemic and local teething disturbances: prevalence in a clinic for infants. *J Dent Child* 2004; 71: 24-6.
- Erms B, Aslan T, Beder L et al. A randomized placebo-controlled trial of inebendazole for halitosis. *Arch Ped Adolesc Med* 2002; 156: 995-8.
- Martínez León M, Parri F. Patología de la boca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 954 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- McDonald RE, Avery DA, Dean JA. Dentistry for the child and adolescent. St. Louis: Mosby, 2004.
- Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F et al. Treatment of Papillon-Lefèvre syndrome periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 370-4.
- Pinkham JR. Importancia práctica de la odontología pediátrica. En: Pinkham JR. Odontología pediátrica. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001. p. 3-12.
- Rabelo Buzalaf MA, Andreotti C, Maciel LM Trevizani. Risk of Fluorosis Associated with Infant Formulas Prepared With Bottled Water. *J Dent Child* 2004; 71: 110-3.
- Rasmussen C, Eriksson M. Celiac disease and mineralization disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dentistry* 2001; 11: 179-83.
- Sigusch BW. Periodontitis as Manifestation of Crohn's Disease in Primary Dentition: A Case Report. *J Dent Child* 2004; 71: 193-6.
- Sol E, Espasa E, Boj JR. Prevención y cuidados bucodentales en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* 2001; 6: 243-51.

15.6 Fisuras labial y palatina. Anomalías maxilares

F.J. Parri, M.A. Sancho, M.E. Muñoz

FISURA LABIOPALATINA

La fisura labio-alvéolo-palatina (FLP) es la malformación congénita más frecuente de la región facial. Tiene una incidencia que varía entre 0,8 y 1,6 casos por mil nacimientos.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico de fisura labio-palatina puede efectuarse a partir de las 16 semanas de gestación mediante la ecografía abdominal. La ecografía transvaginal puede ver la malformación semanas antes. Con la ecografía tridimensional se aumenta la eficacia diagnóstica hasta el 80%. La resonancia magnética prenatal se reserva para el diagnóstico de precisión en casos complejos o con malformaciones asociadas.

Genética

Aunque a un 90% de los casos de fisura se atribuye una etiología multifactorial y en sólo un 10% se asocian defectos genéticos o síndromes, cobra cada día más importancia la implicación genética. Se describe que en un 20% existe historia familiar y que un 38% de los niños afectados de fisura labiopalatina tienen otra malformación y hay 300 síndromes que cursan con fisura labio-palatina. Se han estudiado diversos genes implicados con la fisura labio palatina: F13A (6p24), TGF β (2p13), RARA (17q), MSX1 (4p16), y BCL3 (19q13). Mutaciones del gen MSX1, se asocian al 2% de las fisuras labio y palatinas aisladas, así como un polimorfismo del gen IRF6 (V274I) está presente en el 12% de las fisuras labiales o palatinas aisladas y en el síndrome de Van der Woude (fisura labial y/o palatina y doble fístula en el labio inferior).

En el Cuadro 15.6.1 se muestra el efecto de la gravedad en el riesgo para la FL/FP (F. Ballesta).

Embriología

La cara se forma con el desarrollo de cinco mamelones o procesos faciales: el mamelón cefálico o frontonasal constituye el borde superior del estomodeo o boca primitiva. Dos procesos maxilares laterales y en posición caudal los 2 procesos mandibulares.

A cada lado de la prominencia frontonasal se observa un engrosamiento local del ectodermo superficial, las placodas nasales u olfatorias, que se invaginan para formar las fositas nasales y los mamelones nasales externos e internos. En consecuencia, el labio superior está formado

por los dos procesos nasales internos y los dos procesos maxilares. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media. La nariz se formará a partir de las cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz; los mamelones nasales externos forman las aletas y los procesos nasales internos fusionados dan lugar a la punta de la nariz.

El paladar primario derivará del segmento intermaxilar, resultado de la fusión en profundidad de los procesos nasales internos. Las crestas palatinas derivadas de los procesos maxilares se fusionan entre sí dando lugar al paladar secundario. Hacia delante las crestas se fusionan con el paladar primitivo dejando como línea divisoria entre ambos paladares el agujero incisivo. El agujero incisivo se considera la línea divisoria entre las deformaciones anteriores y posteriores. El labio y el alvéolo (paladar primario) se cierran después de la cuarta semana de gestación, mientras que el paladar duro y el blando (paladar secundario) se cierran hacia la octava semana de gestación y siempre de delante hacia atrás.

Las anomalías faciales ocurren por la falta de coalescencia de los mamelones, por la no mesodermización de los mismos, o por un desarrollo anómalo de alguna de sus partes.

La fisura labio-palatina se producirá por un defecto de los mamelones secundarios (nasales interno y externo) con los mamelones maxilares superiores. Los defectos situados por detrás del agujero incisivo, que dependen de la falta de fusión de las crestas palatinas, comprenden la fisura del paladar secundario y la úvula bifida.

Formas anatomoclínicas

La morfología de las fisuras labiopalatinas es muy variable ya que implica a cuatro estructuras: labio, alvéolo, paladares duro y blando, que pueden estar afectados en mayor o menor grado, pudiendo, además, tratarse de una lesión unilateral o bilateral. Las formas anatómicas más comunes son la fisura labial aislada (20%), fisura labiopalatina unilateral total (35%), fisura labiopalatina bilateral total (10%), fisura palatina aislada (25%) y fisura submucosa (10%). Es más frecuente la afectación del lado izquierdo, la afectación labial predomina en varones y la palatina, en niñas (Fig. 15.6.1A).

Clasificación

Siendo la fisura labiopalatina izquierda la forma de presentación más frecuente, tanto las fisuras labiales como las palatinas, presentan una gran variedad morfológica.

Cuadro 15.6.1. Efecto de la gravedad en el riesgo para la FL/FP (F. Ballesta)

Fenotipo del paciente	Riesgo para los hermanos (%)
Labial unilateral aislada	
Sin otros afectos	2,5
Desconociendo si hay otros afectos	4,0
Labial unilateral + paladar	4,2-5
Labial bilateral + paladar	5,7-8

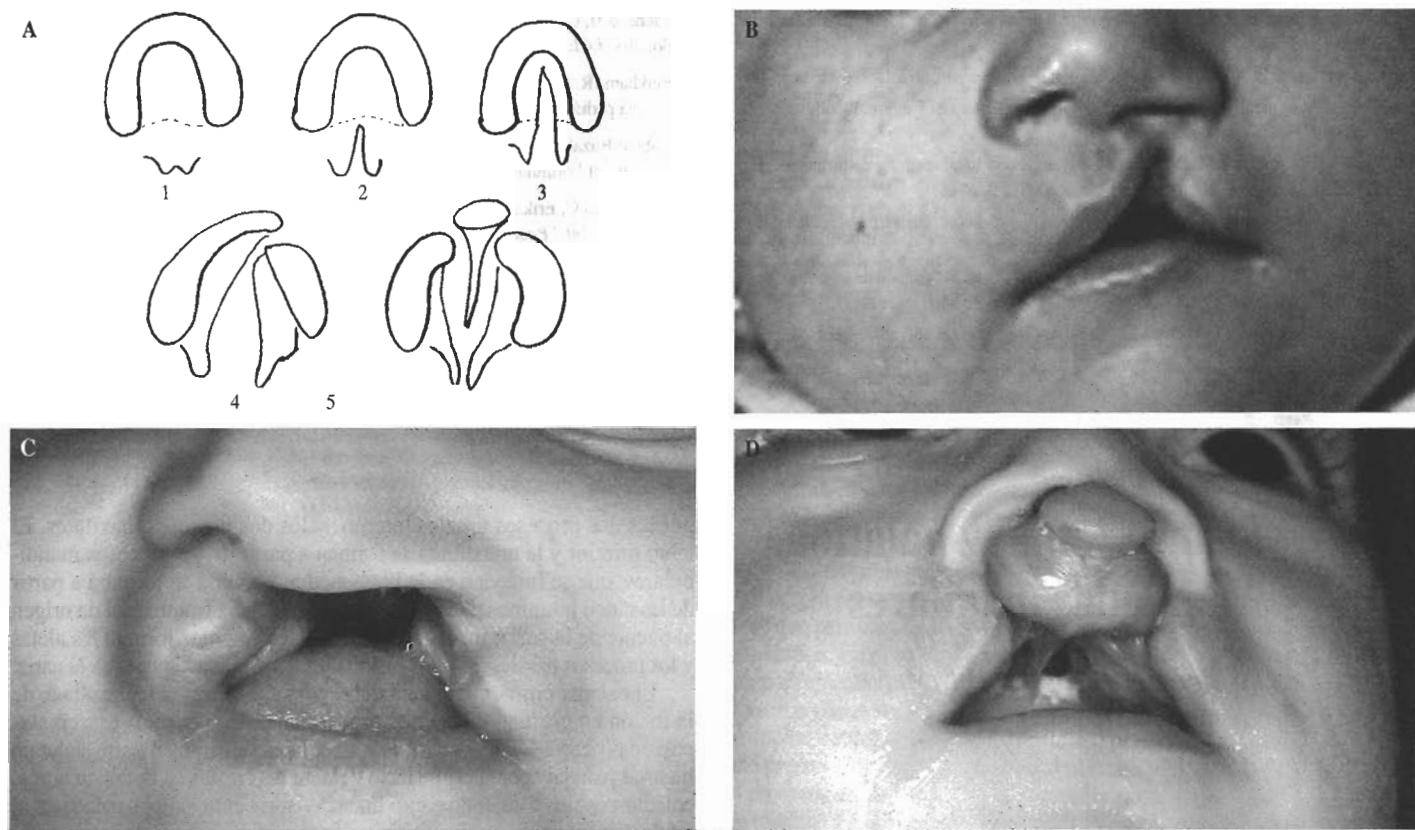


Figura 15.6.1. A) Tipos de fisura labiopalatina. 1) Úvula bífida. 2) Estafilosquisis. 3) Uranoestafilosquisis. 4) Fisura labiopalatina unilateral. 5) Fisura labiopalatina bilateral. B) Fisura labial simple. C) Fisura labiopalatina. D) Fisura labiopalatina bilateral. Desplazamiento de la premaxila.

La afectación en la fisura labial (FL) puede ser uni o bilateral y variar desde las formas menores cicatriciales a formas totales. En la fisura labial cicatricial existe una depresión en el borde mucoso del labio y un surco vertical en el labio cutáneo. En la fisura labial simple está afectado el bermellón y el labio cutáneo, existe continuidad de la arcada alveolar y el suelo nasal normalmente está ensanchado (Fig. 15.6.1B). La fisura labial es total cuando existe afectación del labio y maxilar superior hasta el agujero incisivo, estando la arcada alveolar fisurada (Fig. 15.6.1C). La fisura labial central es muy rara.

En la fisura palatina (FP) se puede encontrar una fisura submucosa con afectación de la musculatura del paladar y úvula bífida; una estafilosquisis o fisura del paladar blando o una uroanoestafilosquisis cuando la fisura afecta al paladar blando y al duro hasta el agujero incisivo.

Fisura labiopalatina (FLP): cuando la fisura es total, con afectación del paladar blando y del duro, arcada alveolar y labio. La afectación puede ser uni o bilateral. En las formas bilaterales la premaxila está separada del reborde alveolar de ambos lados y desplazada adelante y arriba.

No todos los niños afectados de fisura son iguales y no sólo por la distinta forma de fisura labiopalatina que presentan, sino por las importantes variaciones anatómicas existentes incluso dentro de un mismo tipo de fisura. Existen otras fisuras faciales mucho más raras, como son las medias del labio superior, las oblicuas (oroorbitarias) y las trasversales (oroauriculares).

Características del labio fisurado y anomalías esqueléticas asociadas

En el lado fisurado la altura labial es menor, tiene una cresta filtral más corta y oblicua y existe una hipoplasia de la mucosa y de la musculatura (con una diferente orientación e interrupción de sus fibras musculares). La nariz está aplanada y la aleta nasal es de implantación más baja, la columela está desplazada hacia el lado sano, la punta nasal es más ancha y existe una mayor separación de los cartílagos alares.

Existen también deformaciones óseas: en la fisura labiopalatina unilateral existe un desplazamiento divergente de los 2 fragmentos. El mayor efecto es una rotación externa debido a la tracción muscular y un desplazamiento hacia delante debido a la presión de la lengua. En las for-

mas bilaterales la premaxila es la que sufre mayor deformidad con un gran desplazamiento anterior (Fig. 15.6.1D). En la fisura palatina existe una anomalía de inserción de los músculos palatinos en el borde posterior.

Clínica

El examen de la boca, nariz y paladar del RN confirmará la existencia de la fisura y el grado de afectación. El niño presentará un mayor o menor grado de dificultad para mamar o chupar el biberón y debe alimentarse con preferencia mediante lactancia materna y, si no es posible, con cucharilla o con una tetina especial. Aun así, el alimento puede refluir por la nariz y son posibles las aspiraciones.

Los principales trastornos que esta malformación condiciona se sitúan en el área ORL (otitis media de repetición, hipoacusia), del habla (rinolalia abierta, insuficiencia velopalatina) y dentales. La afectación que puede sufrir la dentición del paciente fisurado es muy variable, ya sea en forma de dientes supernumerarios y agenesias en la zona de la fisura, de retraso en la erupción dental o de trastornos en la oclusión, en especial secundarios a un maxilar superior más pequeño y retraído o bien a una mordida cruzada por asimetría de los fragmentos maxilares.

Las alteraciones fonéticas aparecerán en el niño más mayorcito, con dificultades para la pronunciación de las letras P, T y K (palatales) y B, D y G (nasales). Estas anomalías del habla también pueden ser agravadas en otras circunstancias, como en la extirpación de adenoides, ya que éstas permiten que el paladar blando se apoye sobre ellas. En el niño mayor, la lenta desaparición fisiológica de las adenoides es compensada gradualmente por un mejor funcionalismo velopalatino. De ahí que la adenoidectomía no deba hacerse cuando hay un paladar hendido submucoso o potencial incompetencia palato-faríngea.

Tratamiento

La terapéutica global de un paciente con FLP precisa de un trabajo precoz, multidisciplinario y coordinado, con el concurso de diferentes especialistas. El objetivo es establecer el equilibrio muscular lo más pronto posible, para obtener un correcto desarrollo que permita la instauración precoz de las distintas funciones labio-palatinas.

El tratamiento de estas malformaciones es siempre quirúrgico y puede ir precedido de una *terapia ortodóncica* (placas u obturadores del paladar).

La *placa palatina* se utiliza en aquellos pacientes afectados de fisura palatina con afectación del paladar óseo. Dicha placa permite la recolocación de la lengua en una posición más anterior y más baja, la horizontalización de las láminas palatinas, normaliza la succión y disminuye el riesgo de otitis media al disminuir los reflujos alimentarios.

La secuencia de intervenciones depende del grado de malformación y de los elementos afectados. Como norma general, la primera intervención quirúrgica se realiza a los tres meses de vida, la corrección de la musculatura del paladar blando o la musculatura labial debe ser precoz a fin de normalizar pronto la musculatura de la fonación y que no adopte posiciones viciosas de labios y lengua. El paladar duro, labio y nariz del niño fisurado deben corregirse antes de finalizar su primer año de vida.

Las *técnicas quirúrgicas* para corregir estas anomalías congénitas son muy variadas. Todas ellas consisten en incisiones y plastias en los bordes de la fisura que permiten reubicar los tejidos. La piel, el músculo y la mucosa se recolocan en su posición correcta para dar un aspecto armónico y simétrico a la cara del niño.

Los *objetivos del tratamiento quirúrgico* son una unión lo más perfecta posible entre piel y mucosa del labio pero, sobre todo, del músculo orbicular, que proporcionará la motilidad correcta del labio intervenido, una simetría nasal, un cierre palatino completo sin comunicaciones oronasales y un paladar largo y móvil que permita un cierre completo del esfínter faríngeo, evitando el escape de aire por la nariz durante el habla.

El tratamiento no finaliza con la corrección quirúrgica, el paciente seguirá una *rehabilitación* con un equipo que incluye al pediatra, al cirujano pediátrico, al otorrinolaringólogo, al odontólogo pediátrico, al psicólogo y al logopeda.

El tratamiento de los niños afectados de FLP es multidisciplinario y, por lo tanto, debe efectuarse en centros especializados.

ANOMALÍAS LABIALES Y LINGUALES

Se exponen en el capítulo 15.5.

PATOLOGÍA DE LOS MAXILARES

Tanto el maxilar superior como el inferior o mandíbula son asiento de un gran número de patologías, tanto congénitas como adquiridas.

Anomalías congénitas

Destaca por su frecuencia la hipoplasia mandibular simétrica o retro-micrognática. Si cursa asociada a fisura palatina y glosoptosis constituye la *secuencia de Pierre-Robin*. La mayoría de los RN con síndrome de Pierre-Robin evolucionan de manera asintomática, pero otros presentan problemas para la alimentación y, en los menos, trastornos respiratorios obstructivos altos, que pueden obligar a medidas quirúrgicas agresivas, como la fijación lingual al labio o la elongación mandibular.

La hipoplasia hemimandibular se presenta en la microsomía hemifacial o el *síndrome de Goldenhar* y son expresiones de malformaciones del primero y segundo arcos braquiales.

En la adolescencia también se manifiestan los defectos en el desarrollo maxilar y mandibular que se conocen como disgnatias (véase cap.15.5). La más frecuente es el desarrollo excesivo de la mandíbula o prognatismo. Las discordancias entre el crecimiento del maxilar y la mandíbula condicionan trastornos más o menos graves en la oclusión dental y la estética facial. En la mayoría de los casos serán necesarios estudio y tratamiento ortodóncicos.

Los casos más graves serán tributarios de una cirugía ortognática en la que se movilizan los maxilares para buscar una oclusión correcta y una mejoría del equilibrio facial.

Infecciones de los maxilares

Suelen tener un origen dentario. El agente causal es, frecuentemente, el estafilococo y la clínica que produce es de dolor, tumefacción local,

Cuadro 15.6.2. Alteraciones maxilares en los síndromes polimalfformativos

Síndromes con maloclusión y anomalías dentales

Displasia ectodérmica anhidrótica
Condrodistrofia calcificante congénita (Conradi)
Síndrome de Cornelia de Lange
Síndrome de Down
Síndrome de Ellis-Van Creveld
Mucopolisacaridosis (Hurler, Morquio y otras)
Síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral)
Picnodisostosis
Síndrome de Treacher-Collins-Franceschetti
Síndrome de Turner
Hemihipertrofia facial (Curtius Steiner)
Atrofia hemifacial (Romberg)
Acondroplasia
Aracnodactilia (Marfan)
Síndrome aglosia-adactilia

Síndromes con paladar hendido

Síndrome de Pierre-Robin
Acrocefalosindactilia (Apert)
Enanismo diastrófico
Deleción del cromosoma 18, incluido anillo
Síndrome de Seckel
Trisomía 13
Síndrome de Lejeune
Síndrome Klinefelter
Síndrome de paladar hendido medio
Displasia oculodentodigital
Síndrome orofaciocigital
Síndrome otopalatodigital
Pterigion poplíteo, fosetas labiales, labio leporino y paladar hendido

Síndromes con prognatismo

Síndrome de Waardenburg
Síndrome de Rieger
Displasia metafisaria
Disostosis craneofacial (enfermedad de Crouzon)
Disostosis cleidocraneal
Osteogénesis imperfecta tardía

Véase también el capítulo 3.10.

fiebre y adenopatías, pudiendo cursar hacia la fistulización a boca, seno maxilar, órbita, mejilla o nariz, con secuestro o expulsión de gérmenes dentarios, con riesgo de fractura espontánea, sobre todo del maxilar inferior. Tratamiento: antibioterapia específica, debiéndose intentar mantener los dientes permanentes.

Fracturas

Las lesiones en los huesos de la cara están en aumento. Representan un 1-2% de todas las fracturas en la edad pediátrica. La más frecuente es la del *cóndilo mandibular*. Cursa con dolor a la apertura bucal, pérdida de la línea media dental. Debe sospecharse delante de un niño con una herida incisocontusa en mentón y dolor preauricular contralateral. Aunque está descrita la fractura mandibular obstétrica, las fracturas del maxilar facial son secundarias a graves traumatismos, en especial los accidentes de tráfico.

El manejo del traumatismo facial pasa por priorizar el soporte de las funciones vitales, un diagnóstico preciso mediante la exploración clínica y TC. La mayoría de estos traumatismos también pueden afectar a partes blandas de la cara, dientes y boca y órganos vitales como el SNC, el SN periférico y el globo ocular. El mejor tratamiento quirúrgico es el primario y debe ser preciso, precoz y conservador.

Tumores

Además de los quistes de origen dental, conviene destacar los quistes pericoronarios, que retardan la aparición de los dientes temporales, los radiculares y foliculares. Son de interés el tumor de células gigantes, los fibromas del hueso maxilar y tumores próximos (lipomas, condromas, osteomas, aneurismas, quistes óseos), el síndrome de células basales nevoides múltiples, el linfoma de Burkitt, otros linfomas malignos,

el sarcoma osteogénico y, sobre todo, el *fibrosarcoma*. Es la tumoración maligna más frecuente dentro de la cavidad bucal en edad pediátrica. Su cuadro clínico es el de una masa sólida inicialmente no dolorosa ni ulcerada, mal definida y recubierta por mucosa normal. Posteriormente, se ulcera, provoca por infiltración la caída de los dientes y es causa de intensos dolores. En la radiografía se aprecian zonas irregulares de destrucción de la cortical. No suele ser radiopacifica. El *fibroma osificante* es un tumor benigno frecuente en el maxilar. El crecimiento en un principio es rápido, para luego volverse lento o cesar. Se trata de tejido conjuntivo que invade el hueso y sufre una gradual osificación de lo que depende su aspecto radiológico. Es indoloro y se detecta por la hinchazón de los tejidos blandos circundantes. El *torus* mandibular es un crecimiento óseo único o bilateral, de la cara interna de la mandíbula, en la región premolar. Suele iniciarse lentamente en la pubertad y no tiene trascendencia. El torus palatino es similar al anterior, pero en el paladar duro. El *granuloma eosinófilo* puede tener localización maxilar como primera manifestación de la enfermedad, siendo más frecuente en el inferior, donde causa dolor y tumefacción, detectándose radiológicamente los mismos signos que en otras localizaciones. En la hiperostosis cortical infantil (Caffey-DeToni) es conocida la afectación de maxilares.

Existen otros cuadros *malformativos complejos* en los que el maxilar se encuentra afectado, como puede verse en el Cuadro 15.6.2.

PATOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

Anquilosis. Suele ser consecuencia de múltiples factores, generalmente traumáticos, que han pasado desapercibidos y han dado lugar a la creación de puentes óseos que impiden la abertura de la boca. La artritis séptica en el período neonatal también es una causa frecuente. Su tratamiento será siempre quirúrgico.

Luxación temporomandibular. Puede ocurrir como consecuencia de traumatismos, risa o bostezo, y da lugar a trismo, dolor e imposibilidad de cerrar la boca. La subluxación puede aparecer cuando hay una pérdida de relación de las superficies articulares temporomaxilares o luxación del menisco con desplazamiento del cóndilo. El trismo, o dificultad para abrir la boca puede ser también consecuencia de un proceso inflamatorio de la articulación, teniendo en esos casos un carácter pasajero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arnold WH, Nohadani N, Koch KH. Morphology of the auditory tube and palatal muscles in a case of bilateral cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 197-201.
- Brattstrom V, Molsted K, Prah-Andersen B et al. Eurocleft Study: Intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 2. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 69-77.
- Goodacre TE, Hentges F, Moss TL et al. Does repairing a cleft lip neonatally have any effect on the longer-term attractiveness of the repair? *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 603-8.
- Hanikeri M, Savundra J, Gillett D et al. Antenatal transabdominal ultrasound detection of cleft lip and palate in western Australia from 1996 to 2003. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 61-6.
- Malek R. Cleft lip and palate. Lesions, pathophysiology and primary treatment. Londres: Martin Dunitz, 2001.
- Martínez León M, Parri FJ. Patología de la boca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 954 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Martínez León M, Parri FJ. Patología de la boca. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 463.
- Mulliken JB. The Changing faces of children with cleft lip and palate. *N Engl J Med* 2004; 351; 8: 745-7.
- Zucchero T, Cooper M, Maher BS et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate *N Engl J Med* 2004; 351: 769-80.

15.7 Caries y enfermedad periodontal

A. Cahuana-Cárdenas

CARIES DENTAL

La caries es una enfermedad infecciosa y transmisible que afecta a los tejidos duros del diente. Es la enfermedad más extendida en el mundo occidental, afectando a casi el 80% de los niños a la edad de 5 años. Asimismo, esta enfermedad es fácilmente evitable. Cuando ocurre tiene enormes implicaciones, no sólo por las molestias y complicaciones que causa, sino también por el gasto económico que supone.

Etiopatogenia

La caries es una enfermedad multifactorial en la que interaccionan varios factores: *placa dental* (microorganismos), *sustrato* (consumo elevado de carbohidratos), *huésped* (diente, saliva) y que, conjuntamente con el factor tiempo, van a condicionar la localización, extensión y velocidad de progresión (Fig. 15.7.1).

El proceso se inicia con una desmineralización del esmalte por la presencia de ácidos orgánicos en la superficie dentaria durante un tiempo. Los ácidos son producidos por bacterias específicas (*Streptococcus mutans*) que metabolizan hidratos de carbono (sacarosa). El proceso biológico que se produce es dinámico: de desmineralización y remineralización, lo

que implica la posibilidad de controlar la progresión de la enfermedad y hacerla reversible en los primeros estadios. La evolución natural de la caries después de la desmineralización del esmalte es a la cavitación de la dentina llegando a la pulpa y al tejido óseo.

La *placa dental* es un depósito adherido sobre el esmalte, formado por una matriz orgánica (polisacáridos extracelulares, proteínas) en la que se hallan inmersas diversas comunidades de bacterias, junto a productos de degradación celular y restos de alimentos. La presencia continuada de placa dental guarda relación con el desarrollo de la caries, gingivitis y periodontitis. La placa es colonizada al inicio por cocos grampositivos, principalmente estreptococos; posteriormente se adhieren otras bacterias; en ausencia de higiene, a los 7-14 días aparecen los anaerobios obligados. En situaciones de escaso aporte de hidratos de carbono, se desarrollan principalmente cepas de estreptococos no cariogénos, adheridos a la superficie por dextranos, son solubles en agua y pro-

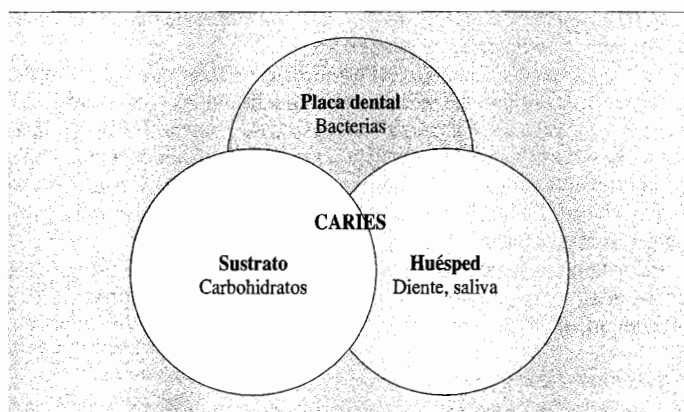


Figura 15.7.1. Diagrama sobre los factores etiológicos de la caries.

ducen ácidos orgánicos, fácilmente neutralizables por la saliva. En estas mismas superficies, en presencia de un aporte abundante de hidratos de carbono refinados, se produce un aumento de cepas cariogénicas: *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) y *Lactobacillus*, que producen, fundamentalmente, ácido láctico, más difícil de neutralizar, con lo que desciende el pH y se produce la desmineralización de los cristales de apatita del esmalte. Los polímeros residuales facilitan nuevamente la formación de la placa bacteriana en la superficie del diente.

El *S. mutans* es una bacteria acidógena, con una especial virulencia cariogénica; produce un ácido fuerte, el ácido láctico, implicado en el ataque de caries. Produce glucanos (polisacáridos extracelulares), insolubles en agua y responsables de la adhesión persistente de la bacteria a la superficie dentaria. Asimismo, produce depósitos de polisacáridos intracelulares, que utiliza cuando no hay azúcares disponibles en la cavidad bucal para producir energía y ácidos, siendo capaz de mantener su metabolismo en condiciones de acidez extrema, por lo que se denomina bacteria acidúrica.

El *Lactobacillus* también es una bacteria acidógena y acidúrica y, a diferencia del *S. mutans*, coloniza primero superficies mucosas como la lengua y no se encuentra asociado en el desarrollo precoz de la caries y tiene un papel más importante en las lesiones avanzadas. Se ha podido demostrar que la mayoría de niños adquiere el *S. mutans* de padres o cuidadores, por transmisión de saliva en el momento de la erupción del diente. La mayoría de estudios sugieren que los niños se infectan antes del primer año de edad, coincidiendo con la erupción de los dientes y el porcentaje de bacterias aumenta con la edad, así como con el número de dientes presentes en la boca. Las diferencias de la edad de colonización se deberían a diferencias entre los niños en cuanto a consumo de azúcares, hábitos de higiene y niveles maternos de *S. mutans*. A mayor concentración de *S. mutans* en la madre, mayor facilidad para que los hijos estén infectados. También se cree que la edad a la que el niño adquiere esta bacteria influye en la susceptibilidad a la caries. Cuanto más temprana es la colonización mayor es el riesgo de caries. Por tanto, el nivel de información y la higiene dental de los cuidadores directos es un factor importante en la transmisión y establecimiento de *S. mutans* en niños y, por tanto, en la prevención de la caries.

El sustrato es la fuente externa que utilizan las bacterias cariogénicas para producir energía y polisacáridos extracelulares adhesivos. Este sustrato está constituido por la ingesta principalmente de azúcares y carbohidratos simples, monosacáridos y disacáridos, glucosa, fructosa, sacarosa; siendo este último el más cariogénico, ya que es el único que le sirve al *S. mutans* para sintetizar glucano, polisacárido responsable de la adhesión a la placa dental. Los hidratos de carbono más complejos deben ser previamente metabolizados por la amilasa salival antes de que los pueda utilizar la placa bacteriana. Es importante la forma, frecuencia y cantidad del consumo de azúcares. El pH en boca cae por debajo de 5,5 a los 3-5 minutos después de la ingesta (valor crítico que favorece la desmineralización del esmalte) y tarda entre 30-60 minutos en alcanzar el pH neutro; por tanto, la mayor frecuencia de la ingesta entre horas, la presencia de azúcares viscosos o, un déficit de aclaración bucal, facilitan la aparición de caries, al prolongarse los niveles de pH bajos en el medio bucal.

El diente (*huésped*) ofrece puntos débiles que predisponen a la caries: las *fosas*, *surcos* y *fisuras*, muy marcadas, de las superficies oclusales, la disposición de los dientes en la arcada dental, sobre todo el *apiñamiento*, pueden favorecer la retención de la placa. La constitución del esmalte, en especial la *hipoplasia del esmalte*, ofrece menos resistencia al ataque ácido. El *período post eruptivo* del diente es el período en el cual los dientes completan un proceso de maduración que implica cambios en la composición de la superficie del esmalte. En este período, parte de los iones carbonato de la hidroxiapatita inicial son sustituidos por el flúor presente en el medio bucal, formando fluoroapatita, confiriéndole mayor resistencia al esmalte. Por ello, este período influye en la susceptibilidad a la caries; es mayor inmediatamente después de la erupción del diente y disminuye con la edad.

La saliva tiene un efecto protector del huésped gracias a diversas acciones: *limpieza mecánica* y favorecedora de aclaración de las comidas; *efecto tampón* por la presencia de iones bicarbonato, fosfatos o urea, que tienen la capacidad de neutralizar las disminuciones del pH del medio

bucal; *propiedades antibacterianas* gracias a determinadas proteínas y enzimas como lactoferrina, lisozima, peroxidasa e inmunoglobulinas, principalmente la IgA secretora, producida en las glándulas salivales, que inhiben la adhesión de las bacterias al esmalte y la IgG procedente del fluido gingival aunque en menor medida. Por último, la saliva también posee determinados componentes inorgánicos como el flúor y el calcio, que inhiben la desmineralización dentaria y favorecen la remineralización.

Entre otros factores etiológicos de la caries, se han descrito los tóxicos, específicamente el *plomo*, presente en las conducciones de agua en edificios de zonas deprimidas. El plomo ingerido por la gestante se puede concentrar en la leche materna. La ingesta directa del plomo por los niños pequeños también puede predisponer a la caries. Este metal, como todos los metales pesados, interfiere con el metabolismo normal del calcio, y puede afectar la función de las glándulas salivales, afectando a la amelogénesis y dentinogénesis. Por otro lado, la presencia de plomo en la saliva conlleva que se combine con el flúor, inutilizando sus efectos anticariogénicos.

Evolución clínica de la caries

El estadio más precoz de caries implica la disolución directa de la superficie del esmalte; inicialmente la caries puede verse como una zona opaca blanquecina, la *mancha blanca* con la superficie íntegra, que es la evidencia macroscópica de la afectación inicial del esmalte. A veces la lesión puede aparecer de color marrón debido al material exógeno absorbido en sus porosidades. El desarrollo de la caries afecta en primer lugar a los dientes con mayor susceptibilidad por sus zonas retentivas (molares en su cara oclusal o entre los dientes) y solamente cuando el ataque es intenso, se afectan dientes o superficies que habitualmente permanecen libres de caries (incisivos y caninos). La velocidad de progresión de la caries en el niño es mayor que en el adulto debido a un menor grosor y calcificación del esmalte. Al avanzar de manera rápida, aparece un color blanco-amarillo. En el caso de avance lento, las superficies se pigmentan de un tono marrón-negro. Sin tratamiento, la caries dental suele destruir la mayor parte de los dientes y se extiende a los tejidos vecinos, produciendo dolor e infección. La invasión microbiana de la pulpa dentaria desencadena una reacción inflamatoria (pulpitis) que puede manifestarse por dolor intenso (odontalgia). A su vez, la pulpitis puede acabar en necrosis, con invasión bacteriana del hueso alveolar (absceso periapical) y superado el periostio, se difunde hacia tejidos blandos a través de los espacios anatómicos (celulitis facial). Además, la infección periapical de un diente primario puede interrumpir el desarrollo normal del correspondiente diente permanente.

Patrones de caries dental

Según su ubicación, la caries puede ser de diferentes tipos: de *fosas*, *surcos* y *fisuras* es la más frecuente y afecta a los molares. Son cónicas, debido a que se extiende siguiendo la dirección de los prismas de esmalte, que en esta zona se extienden favoreciendo la expansión. Aquí la dentina subyacente se afecta con mayor rapidez y el área implicada de dentina es mayor que en las superficies lisas. La caries de caras *interproximales*, frecuente a nivel de molares primarios, se produce por la impactación y permanencia de alimentos que nos son eliminados mediante un cepillado normal. Las caries de *superficies lisas*, poco frecuentes, se observan en formas clínicas severas o graves. Según la gravedad o velocidad de progresión, puede ser leve, incipiente o progresiva. Según la evolución, se denomina caries *estacionada* a cualquier lesión que ha dejado de progresar, debido a cambios en el ambiente de la boca; caries *recurrente*, cuando aparecen nuevas lesiones en los bordes de áreas anteriormente restauradas y la caries *rampante*, que son agudas y destruyen varios dientes, representa el patrón más agresivo y afecta también a los incisivos inferiores. El término de *caries del biberón* hace referencia a la caries precoz, relacionado con malos hábitos alimentarios, especialmente el uso del biberón nocturno. La *caries infantil precoz* (*early childhood caries*) se relaciona con los siguientes factores: lactancia materna prolongada, alimentación y amamantamiento nocturno, hipoplasias del esmalte, biberón con sustancias endulzadas y dieta alta en carbohidratos fermentables. Actualmente, para las caries en cualquier superficie dentaria antes de los 3 años, incluyendo la *caries del biberón*, se prefiere un término más

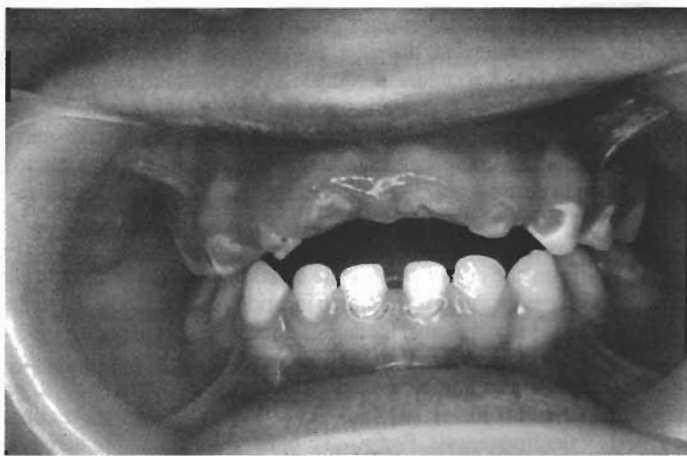


Figura 15.7.2. Caries infantil precoz grave (de biberón).

amplio como es el de *caries infantil precoz*, para hacer énfasis en la importancia que tiene la aparición de un primer signo de la enfermedad, puesto que la caries a estas edades suele evolucionar siguiendo un patrón característico de caries rampante.

Entre los factores que favorecen el desarrollo de la *caries infantil precoz* se encuentra la *hipoplasia del esmalte* en todas sus formas, por la mayor rugosidad de su superficie y por los defectos de maduración y alta porosidad, que favorecen la acumulación de placa. Se ha descrito una forma de caries rampante en dentición temporal en comunidades subdesarrolladas, conocida como "odontoclasia" y se cree que esté asociada a defectos del esmalte subyacente; la línea hipoplásica en estos casos corresponde a una alteración en los primeros meses después del nacimiento asociado a malnutrición. En comunidades deprimidas con alta prevalencia de hipoplasia de esmalte, éste puede ser el mayor predisponente en la caries rampante.

Síndrome de caries del biberón. Presenta un patrón de caries característico, producido en los 2 primeros años de edad debido a un mal hábito en la alimentación, como es la administración de **leche durante el sueño** con biberón e incluso con lactancia materna por encima del año de edad; por uso frecuente en el día de bebidas azucaradas o zumos de fruta o por la administración de productos azucarados como miel y azúcar untados en el chupete, con el objetivo de contentar y calmar al niño pequeño. La presencia de hidratos de carbono durante el sueño favorece la aparición de las lesiones, debido al menor flujo salival en este momento y a la menor autoclisis. Por las características de los dientes temporales, las lesiones tienen un avance rápido, afectándose varios dientes, generalmente los recién erupcionados.

Clinicamente, el cuadro comienza con la aparición de lesiones blancas de desmineralización en la cara vestibular y tercio cervical de la corona de los incisivos superiores y de otros dientes según van erupcionando, a excepción de los incisivos inferiores por la acción protectora que en el lactante ejerce la lengua y el labio inferior en esta zona. Los diferentes dientes se verán afectados según la cronología de la erupción y la duración del hábito. Si el hábito se interrumpe cerca de los 2 años de edad, la caries implicará a los caninos y primeros molares, no afectando a los segundos molares que erupcionan sobre esta edad. En pocos meses, los dientes implicados sufren cavitación con afectación pulpar y difusión periapical, provocando abscesos y fístulas, en ocasiones con repercusiones por el dolor que producen y que puede ocasionar pérdida del apetito y malnutrición en el niño pequeño. En general, el cuadro de caries del biberón se diagnostica tardíamente, cuando se fracturan los incisivos, o por dolor al ingerir alimentos (Fig. 15.7.2). El pediatra debe estar alerta ante estos errores dietéticos y debe ser capaz de diagnosticar la forma inicial de este patrón de caries (Fig. 15.7.3). La gravedad es proporcional a la prolongación de los errores nutricionales. El tratamiento odontológico de estos casos es difícil por la corta edad, incapacidad de colaborar, complejidad en el tratamiento y la necesidad de extracciones, siendo habitual en estos pacientes el tratamiento bajo anestesia general. Además, debe considerarse que esta afección se observa sobre todo en familias con bajo

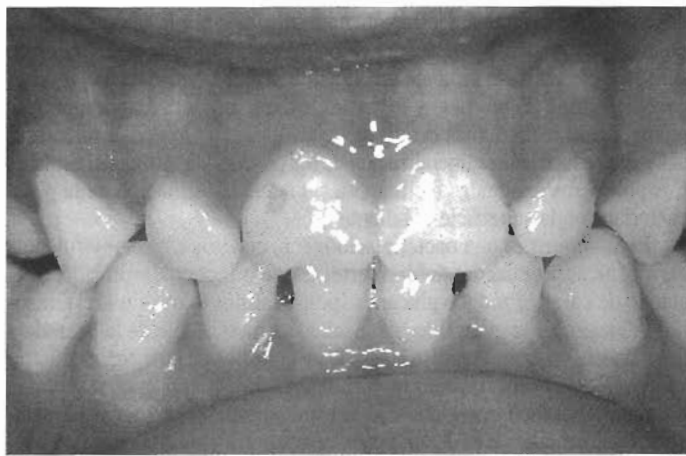


Figura 15.7.3. Caries en sus estadios iniciales.

nivel socioeconómico, con menos recursos económicos, población inmigrante y padres más bien indulgentes. También se puede observar que los padres y, especialmente, las madres presentan altos índices de caries.

Caries rampante. Se trata de un cuadro clínico de caries múltiples de inicio agudo, que incluye muchos dientes en superficies que habitualmente no son susceptibles. Suele ocurrir en niños o en adolescentes. Puede ser debido a un consumo exagerado de hidratos de carbono, mala higiene oral y reducción del flujo salival. Las lesiones son extensas y producen una rápida cavitación y destrucción de la corona, comprometiendo precozmente a la pulpa. A diferencia de la caries de biberón, los incisivos inferiores suelen afectarse. En pacientes con múltiples caries debe diferenciarse si realmente es una caries rampante de aparición súbita o representa años de negligencia y falta de cuidados dentales.

Prevención de la caries

Para instaurar un plan de prevención y tratamiento adecuado es aconsejable establecer un nivel de riesgo de desarrollar caries. La prevalencia de caries ha disminuido, pero el riesgo de caries no está distribuido de forma uniforme entre la población. En la población existen grupos con mayor riesgo, bien sea por circunstancias individuales, o porque están médicamente comprometidos. Los niños que por su patología reciben habitualmente tratamientos con jarabes con alto contenido de azúcar, sacarosa o ciertos medicamentos, como antihistamínicos que producen xerostomía, se deben considerar con alto riesgo de caries. Asimismo, en los pacientes con retraso mental, parálisis cerebral, autistas, cardiopatías, se deben extremar las medidas preventivas. En la prevención tienen parte destacada el pediatra y los educadores, que deben influir en el niño y su entorno para la adquisición de unos correctos hábitos dietéticos e higiénicos. El odontopediatra, también en sus revisiones periódicas, debe enseñar y motivar para conseguir una buena higiene y salud buco-dental, a la vez que detectará y corregirá precozmente las caries iniciales. La prevención abarcará:

Hábitos dietéticos. La estrategia preventiva va encaminada a evitar el exceso de azúcar en la dieta y limitar la ingesta entre las comidas. El consejo dietético ha de ser práctico, con objetivos reales. Establecer un horario fijo de comidas, limitando el número de tres a cuatro comidas regulares, insistiendo en la necesidad de evitar "picar" entre comidas. Intentar disminuir la cantidad de azúcar consumido y restringirlo principalmente a las horas de comidas; evitar alimentos ricos en sacarosa (usar sorbitol o xilitol), no consumir los llamados "alimentos pegajosos" (caramelos blandos) que, por permanecer mucho tiempo en contacto con el diente, tienen más poder cariogénico. Asimismo, hay que desterrar la costumbre de impregnar el chupete del lactante en miel o azúcar. Con respecto a la lactancia materna, ésta debe abandonarse progresivamente después de la erupción de los dientes, aproximadamente al año de edad. Tanto la lactancia materna como el uso del biberón no deben administrarse durante el sueño después de los 6 meses por la erupción dental. Las tomas de biberón no deben prolongarse más tiempo del debido (15-20 minu-

tos), procurando dar después agua, ya que se ha comprobado su importante influencia en la aparición de caries.

Debe tenerse en cuenta el peligro de la ingesta frecuente por parte de los niños de refrescos y zumos. El carácter ácido de estas bebidas, junto al alto contenido en azúcar, causa un descenso importante del pH bucal, favoreciendo la desmineralización del esmalte. Se debe recomendar el aumento de alimentos considerados protectores, como vegetales, frutas y legumbres, que ejercen un efecto beneficioso al estimular el flujo de saliva; de este modo, por su acción *buffer* se logra controlar hasta el 90% de los ácidos producidos por la placa. La leche y el queso actúan reduciendo la desmineralización y favoreciendo la remineralización del esmalte; el mecanismo probablemente sea por su *efecto tampón* y aumentando las concentraciones de calcio y fosfato.

Cuidados higiénicos. Los cuidados higiénicos tienen por finalidad la eliminación de la placa dental. *Su inicio debe ser precoz*, tras la erupción de los primeros dientes, alrededor de los 6 meses. Los padres o cuidadores pueden limpiar los dientes con una gasa pequeña, un dedal cepillo, o un cepillo mojado con cerdas blandas, sin dentífrico, especialmente en la noche, después de la última toma de alimento. Se debe extender el uso del *cepillo dental* desde muy temprana edad, después de cada comida, abarcando ambas arcadas en sus vertientes externa, interna y masticatoria, prolongándolo durante varios minutos y ejerciendo la suficiente presión. El cepillo debe ser pequeño, adecuado para la edad, para facilitar su movilidad y que llegue a todas las superficies. El aprendizaje por parte del niño comenzará a los 3 años, siendo la efectividad del cepillado responsabilidad exclusiva de los padres. Se considera que entre los 7 y 9 años la responsabilidad se reparte al 50% entre el niño y los padres. Se debe insistir en el uso del *hilo dental*, el cual permite limpiar los intersticios entre dientes, donde no llega el cepillo. La introducción de la seda dental debe realizarse en la dentición temporal cuando los molares se encuentren en contacto, para evitar caries en la zona interproximal y también debe realizarse por los padres. Los *dentífricos* deben tener una baja concentración de flúor (500 ppm), se deben utilizar pequeñas cantidades y debe introducirse cuando el niño sea capaz de no tragar, generalmente a partir de los 3 años.

Administración de flúor. La incorporación del flúor al diente se realiza en dos fases: preeruptiva y posteruptiva, estableciéndose dos formas de administrar flúor, la primera por ingesta oral (sistémica) y la segunda por vía tópica. En la prevención de la caries se ha observado que es más importante el flúor tópico que el flúor sistémico. El flúor, en la cavidad oral, se une de forma laxa a la apatita de la superficie del esmalte y forma parte de los depósitos de fluoruro cálcico, relativamente solubles, y ejerce su efecto protector en el período post eruptivo. Se incorpora al esmalte formando fluoroapatita y fluorhidroxiapatita, aumentando la resistencia del esmalte, y posee una acción inhibitoria de la formación y colonización de las bacterias.

Aplicación tópica del flúor. Puede hacerse mediante los dentífricos fluorados, utilización de colutorios o mediante las topificaciones por parte de personal especializado mediante la aplicación de geles y barnices sobre el diente.

Administración de flúor por vía oral. El flúor sistémico tiene un efecto preventivo más modesto, actuando principalmente en el período preeruptivo por incorporación del flúor a través de la circulación sanguínea al esmalte en desarrollo. La ingestión oral puede tener también un efecto tópico por el contacto de este elemento con los dientes erupcionados mientras está presente en boca. El flúor se absorbe en el tracto gastrointestinal y por la circulación sanguínea se distribuye en el organismo. Se deposita sobre todo en tejido óseo y dientes y el 80% del flúor ingerido se excreta, principalmente por el riñón (50%), por el sudor (30%), heces (10%) y muy poco por la saliva (1-2%).

La fuente natural más importante de aporte del flúor es el agua de beber y la concentración óptima está entre 0,7-1,2 ppm. Otras formas alternativas son la fluorización de la sal y de la leche, pero en estos casos el principal problema es la variación individual en su consumo. También debe tenerse en cuenta el contenido de flúor de las bebidas y alimentos manufacturados con agua fluorada y especialmente en niños pequeños alimentados con fórmulas infantiles. En el niño, las fuentes más impor-

Cuadro 15.7.1. Dosificación del flúor según el contenido de flúor en el agua (en ppm)

Intervalo de edades	Concentración de fluoruros en el agua doméstica		
	< 0,3 ppm	0,3-0,5 ppm	> 0,6 ppm
0-6 meses	0	0	0
6 meses-3 años	0,25 mg	0	0
3-6 años	0,50 mg	0,25 mg	0
6-16 años	1 mg	0,5 mg	0

tantes son: el agua, el dentífrico y los suplementos. Se cree que con lo que ingiere a partir del dentífrico y del agua correctamente fluorada o la simple toma de bebidas con alta concentración de flúor (aguas minerales) se puede exceder el nivel óptimo. Se estima que los dentífricos aportan 1 mg de flúor por gramo, y que los niños menores de 6 años se tragan entre el 30 y 60% del dentífrico aplicado, por ello debe tenerse en cuenta la ingesta de flúor en los niños, que puede pasar inadvertida, por lo cual la introducción del dentífrico no se recomienda hasta que el niño tiene 3 años.

Cuando no existe el consumo adecuado de flúor por el agua está indicado el aporte diario de *suplementos de flúor* mediante tabletas o gotas de fluoruro sódico. Las gotas son aconsejables en niños que tienen dificultad para masticar. A los niños mayores se les debe motivar a que mastiquen la tableta para aprovechar el efecto tópico. Los suplementos de flúor tienen una acción beneficiosa cuando son administrados durante períodos prolongados. Para su dosificación deberán tenerse en cuenta: la edad, los hábitos alimentarios y la concentración de flúor en el agua de consumo. La Asociación Dental Americana recomienda la dosificación suplementaria de flúor oral según el Cuadro 15.7.1.

En cuanto a la *toxicidad sistémica del flúor*, el consumo incontrolado, tiene el peligro de intoxicación, que puede manifestarse de forma aguda por vómitos, náuseas, diarrea y puede llegar a producir la muerte. Los efectos tóxicos se manifiestan cuando se excede de los 5 mg/kg (la dosis letal oscila entre 30-60 mg/kg), o de forma crónica, alterando el color y la estructura de los dientes, dando lugar a la *fluorosis*. Esta alteración se define como un estado de hipomineralización permanente del esmalte caracterizado por una mayor porosidad causado por un exceso de flúor, que alcanza el diente durante los estadios de desarrollo. El grado de *fluorosis* está relacionado con la cantidad de flúor ingerida y su efecto es acumulativo. Se considera dosis de riesgo por encima de los 2 mg/día en los años previos a la erupción y los factores de riesgo incluyen el uso de suplementos y el uso precoz de dentífricos. Clínicamente se caracteriza por alteraciones del esmalte que van desde simples manchas blancas opacas veteadas (en las formas leves) hasta cambios en la forma del esmalte, que adquieren un aspecto moteado o de estriaciones con manchas de color, amarillas o marrones. El momento crítico en el caso de los incisivos corresponde a los 22 y los 36 meses de edad.

Selladores de fosas, surcos y fisuras. Las fosas, surcos y fisuras son las zonas con mayor incidencia de caries, probablemente porque favorecen la retención de placa y es donde la acción del flúor es menos efectiva. Para prevenir las caries en estas zonas se han desarrollado los selladores de resinas con la finalidad de crear una barrera física que impida la acumulación de bacterias y restos orgánicos. El material de sellado más empleado es la resina bis-GMA, y su colocación precisa de una técnica mediante la creación de microrretenciones. En los pacientes con alto riesgo de caries, los sellados se colocarán en los primeros molares permanentes, tras su erupción a los 6 años, en molares y premolares con fosas, surcos y fisuras pronunciadas y en dentición temporal si existe evidente peligro.

Control químico de la placa dental. Los agentes antimicrobianos se utilizan como método auxiliar para el control de la placa bacteriana en pacientes diagnosticados de alto riesgo de caries. Entre varios productos que se han ensayado destaca la *clorhexidina* como uno de los productos más utilizados para disminuir el número de colonias de *S. mutans*. La



Figura 15.7.4. Celulitis por caries como factor etiológico.

clorhexidina es una biguanida, detergente catiónico con actividad antibacteriana de amplio espectro a la que el *S. mutans* parece ser especialmente sensible. A bajas concentraciones tiene un efecto cariostático, mientras que a altas concentraciones es bactericida. Puede utilizarse en forma de pasta dentífrica a concentraciones del 0,5 y del 1%, colutorio y en gel al 1%. Su uso continuado debe limitarse a 15 días para evitar efectos secundarios, como alteraciones del gusto, tinción extrínseca, aumento del cálculo y descamación superficial de la mucosa bucal. Es interesante la aplicación profesional de barnices al 1%. Es preciso reaplicar a los 3 meses, puesto que las bacterias no se logran inhibir totalmente. Además de administrarse en niños con alto riesgo de caries, puede ser utilizado por las madres en el momento en que erupcionan los primeros dientes de sus hijos, para disminuir la transmisión vertical de *S. mutans*.

La lucha contra la caries mediante vacunas, antibióticos y enzimas, está en fase experimental.

Complicaciones de las caries

Las complicaciones más frecuentes de las caries son las *infecciones de origen dental*. La caries evolutiva afecta a la dentina, ocasionando dolor y sin tratamiento adecuado, tiene lugar una invasión bacteriana de la pulpa, llegando al tejido óseo, acompañado de un dolor paroxístico que aumenta con la presión y el calor. Al extenderse, la infección ósea rompe el periostio y se extiende a través de los espacios anatómicos faciales, dando lugar a las celulitis localizadas o difusas, con fiebre y malestar general (Fig. 15.7.4). En ocasiones pueden ser muy graves cuando afectan al espacio sublingual (angina de Ludwig), o cuando afectan al espacio retrofaríngeo, pudiendo comprometer la vida del paciente por la obstrucción de las vías altas que provocan y por la infección difusa y progresiva que se instaura. El tratamiento pasa de ser odontológico en el inicio a ser médicoquirúrgico, requiriendo hospitalización, aporte antibiótico adecuado por vía parenteral, desbridamiento y exodoncia quirúrgica. Otras secuelas son la *pérdida precoz del diente temporal*, que da lugar a alteraciones de la erupción dental: adelanto si está próximo al recambio, o retraso si se produce en edades muy tempranas; pérdida de espacio y maloclusiones secundarias. La pérdida precoz de varios dientes altera la capacidad masticatoria, la emisión de fonemas y el desarrollo de la oclusión normal, sobre todo a nivel anterior al perderse la guía incisiva.



Figura 15.7.5. Gingivitis intensa inducida por placa.

ENFERMEDAD PERIODONTAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La patología gingival y la periodontal se caracterizan por alteración en la forma, consistencia, volumen, adaptación del margen gingival, cambio de coloración, hemorragia y exudado de la encía (gingivitis) y del periodonto (periodontitis). El periodonto lo conforman el ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar.

Gingivitis

Es la inflamación de la encía sin pérdida reconocible de hueso o inserción del tejido conectivo y está inducida fundamentalmente por placa dental. La gingivitis tiene una alta prevalencia en niños y adolescentes y aumenta con la edad, empezando en la dentición temporal, alcanzando su pico en la pubertad. Las características típicas incluyen inflamación, eritema gingival, pérdida del contorno, sangrado marginal y falsas bolsas periodontales (Fig. 15.7.5). Todos estos síntomas son reversibles con el tratamiento apropiado.

Existen *factores de riesgo generales y locales* que influyen en la predisposición a desarrollar la gingivitis. Entre los *generales* destacamos la acción hormonal en la pubertad, embarazo, el uso de anticonceptivos orales; los fármacos anticonvulsivantes (hidantoínas), inmunosupresores (ciclosporina), antagonistas del calcio (nifedipino); enfermedades como VIH, leucemia, diabetes mellitus insulino-dependiente, deficiencia de vitamina C y el consumo de tabaco. Entre los *factores locales*, se consideran: la presencia de cálculo o sarro supra y subgingival, malposición dental, restauraciones desbordantes, ortodoncia fija, respiración bucal y xerostomía.

La gingivitis puede progresar a periodontitis incipiente del adulto en una proporción considerable de adolescentes. Aunque la prevalencia, extensión y gravedad aumentan con la edad, no suele ser una forma grave de enfermedad periodontal. A pesar de ello, representa la transición de una afección periodontal reversible a una irreversible y, como los efectos de la destrucción periodontal, se acumulan durante toda la vida del paciente. El tratamiento debe estar dirigido a limitar la progresión de la enfermedad, mediante la eliminación de placa por medio del cepillado y el uso de seda dental. Existen unos cuadros clínicos característicos a destacar:

Gingivitis necrosante. Anteriormente conocida como *gingivitis ulcerativa necrosante aguda (GUNA)*, en la actualidad se sugiere incluir en las *enfermedades periodontales necrotizantes*. Aparece principalmente en la adolescencia. Se caracteriza por la ulceración y necrosis de la papila interdental, sangrado espontáneo o a la leve provocación, halitosis, ganglios linfáticos afectados y dolor. Se asocia a una flora bacteriana característica que incluye especies de fusiformes, espiroquetas, bacteroides y *Pseudomonas* que invaden el tejido gingival, en ocasiones aprovechando unas alteraciones preexistentes en el huésped (diabetes, hemopatías e inmunodeficiencias) y, sobre todo, a una deficiente higiene oral. Un exu-

dado necrótico pseudomembranoso cubre el tejido gingival y las papilas interdientarias se van necrosando poco a poco. El tratamiento consiste en: higiene oral adecuada, control químico de la placa bacteriana mediante colutorios, eliminación de factores locales (cálculo, tejido necrótico y otros acúmulos) y antibióticos cuando existe afectación del estado general o cuando el tratamiento local es ineficaz.

Agrandamiento gingival por fármacos. Erróneamente denominado hipertrofia o hiperplasia, se trata de un crecimiento anómalo de las encías, principalmente sobre los dientes anterosuperiores, que puede llegar a cubrir por entero estos dientes. Con frecuencia la encía presenta signos inflamatorios, aunque no es dolorosa. Se presenta habitualmente en pacientes tratados con difenilhidantoínas (véase Fig. 15.5.2), ciclosporinas y nifedipino. El tratamiento incluye medidas higiénicas bucales rigurosas.

Periodontitis

Es la inflamación del periodonto, que incluye una pérdida irreversible de la inserción del tejido conectivo y del hueso alveolar. Se puede identificar pérdida de inserción periodontal y hueso de soporte en uno o más sitios en el 5-9% de los niños mayores de 5 años, lo que indica con claridad que las formas destructivas de enfermedad periodontal no son exclusivas del adulto. Como en la gingivitis, su origen principal es la presencia de placa dental. La prevalencia de periodontitis es menor en niños que en adultos; sin embargo, el diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales debido a que: 1) la intensidad de la periodontitis en niños puede ser significativa; 2) los niños con afección periodontal incipiente pueden convertirse en adultos con periodontitis avanzadas; 3) existe una asociación entre periodontitis y enfermedades sistémicas; 4) las poblaciones y familias de riesgo pueden ser diagnosticadas e incluidas en programas preventivos y terapéuticos, y 5) la prevención y tratamiento de la mayoría de enfermedades periodontales son relativamente sencillas y efectivas.

La gingivitis y periodontitis actualmente quedan agrupadas en las siguientes entidades clínicas (*Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions, 1999*): 1) gingivitis inducida por placa, que es la más frecuente; 2) periodontitis agresiva, antes llamada de inicio precoz o prepuberal, que se presenta en formas localizada o generalizada; 3) periodontitis crónica, anteriormente denominada del adulto; 4) enfermedades periodontales necrosantes (gingivitis y periodontitis necrosantes), y 5) formas relacionadas con enfermedades sistémicas.

Diversos microorganismos de la placa dental han sido implicados en el desarrollo y progresión de la periodontitis. Entre los más significativos se encuentran: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eikenella corrodens* y *Treponema denticola*. A pesar de la presencia de patógenos periodontales, debe existir un desequilibrio entre el ataque bacteriano y la respuesta del huésped para que se desarrolle una periodontitis en un niño.

La periodontitis agresiva generalizada, en contadas ocasiones, puede afectar a la dentición temporal, dando como resultado la pérdida prematura de los dientes. En estos casos, es necesaria una exploración complementaria del niño debido a que la periodontitis suele asociarse a una enfermedad sistémica subyacente, principalmente defectos en la función y quimiotaxis de los neutrófilos y alteraciones de inmunoglobulinas. De igual manera, se ha sugerido una predisposición genética en este tipo de enfermedad periodontal (Fig. 15.7.6). Las alteraciones genéticas, que habitualmente se asocian con destrucción periodontal en niños y adolescentes, son: la neutropenia cíclica, la agranulocitosis, la deficiencia de adhesión de los leucocitos, la hipofosfatasa, la histiocitosis X y los sín-



Figura 15.7.6. Periodontitis agresiva en niño sano.

dromes de: Chédiak-Higashi, Papillon-Lefèvre, Down y Ehlers-Danlos, entre otros.

Tratamiento. Varía en función de la extensión y gravedad del caso pero, generalmente, se realiza en tres fases: 1) terapia inicial o causal, para eliminar o controlar la placa; 2) terapia correctiva para administrar las medidas terapéuticas y restaurar la función y estética, y 3) terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia de la enfermedad y su progresión. La terapia inicial se basa en medidas de higiene oral (limpiezas, técnica de cepillado, uso de la seda dental, enjuagues de clorhexidina); la terapia correctiva se basa en procedimientos quirúrgicos y antibióticoterapia (amoxicilina, metronidazol, amoxicilina-ácido clavulánico y tetraciclinas) y, por último, la terapia de mantenimiento se realiza mediante visitas de seguimiento a intervalos de tiempo apropiados según el diagnóstico. En cualquier tipo de enfermedad periodontal, el éxito del tratamiento depende del diagnóstico temprano de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatric Dentistry. Reference Manual. *Pediatr Dent* 2001.
- Anderson MH. A review of the efficacy of chlorhexidine on dental caries and the caries infection. *J Calif Dent Assoc* 2003; 3: 211-4.
- Brambilla E, García-Godoy F, Strohmeger L. Principles of diagnosis and treatment of high-caries-risk subjects. *Dent Clin North Am* 2000; 44: 507-40.
- Cahuana Cárdenas A, Capella Callaved, Cerdá Esteve I. Policaries en dentición temporal: Un tema todavía de actualidad. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 229-32.
- Clerehugh V, Tugnait A. Diagnóstico y manejo de las enfermedades periodontales en niños y adolescentes. *Periodontol* 2000 (ed esp.) 2003; 4: 146-68.
- Espasa E, Boj JR. Caries dental en el niño y Odontopediatría preventiva. En: Boj JR, Catalá M, García Ballesta C, Mendoza A. Odontopediatría. Barcelona: Masson, 2004. p. 125-40.
- Martínez León M, Parri FJ. Patología de la boca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Oh TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 400-10.
- Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent* 2002; 24: 393-414.
- Tinanoff N, Palmer C. Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *J Public Health Dent* 2000; 60: 197-206.

15.8 Patología de las glándulas salivales

A. Cahuana-Cárdenas, N. Pociello-Albiñana

Las glándulas salivales son órganos de naturaleza túbulo-acinar, constituidas por dos grupos: las mayores, que agrupan a las parótidas, submaxilares y sublinguales, y las menores, que se sitúan en toda la mucosa oral (labiales, yugales, palatinas, trigono, suelo de la boca y lengua).

La *parótida* es la más voluminosa y está situada en la fosa retro-mandibular. Consta de un lóbulo superficial y un lóbulo profundo, situándose entre éstos el nervio facial y sus ramas motoras. Desemboca por el *conducto de Stensen* (mal llamado conducto de Stenon) frente al segundo molar superior. La innervación parasimpática secretora depende del IX par craneal. Su secreción salival es serosa, muy fluida y sin mucina, siendo más abundante durante la deglución, momento en que es responsable de la mayor parte de la secreción. Es rica en IgA secretora y amilasa. La *submaxilar* se ubica en el triángulo submandibular y desemboca en el suelo de la boca a través del *conducto de Wharton*, próximo al frenillo lingual. Su innervación secretomotora depende del nervio facial. La secreción salival es mixta, seromucosa, con mucina y, por lo tanto, más espesa. Predomina en reposo. La *sublingual* se sitúa en el suelo de la boca, entre la musculatura mandibular y lingual. Desemboca en el suelo de la boca a través de más de 20 conductos excretores. Su conducto excretor se denomina de Bartholin. Su innervación es parasimpática. La secreción es mucosa, rica en mucina y se secreta sobre todo en reposo. Las glándulas salivales menores tienen una secreción mucosa que permite humidificar la cavidad oral.

La *saliva* secretada alcanza un volumen diario en un adulto entre 500 y 1.500 mL siendo un 99,5% agua y el resto sales minerales, prótidos (aminoácidos, mucina y albúmina), glúcidos, lípidos, vitaminas, hormonas y enzimas (ptialina, lipasa). Su pH es ligeramente ácido y citológicamente contiene: células epiteliales, leucocitos polimorfonucleares y gérmenes de la flora bucal. La saliva ejerce varias funciones. Además de la digestiva, tiene un efecto *buffer*, interviene en el transporte de sustancias efecto de limpieza mediante la acción de arrastre, efecto antiséptico y bactericida (mediante sus anticuerpos, lisozimas, bacteriolisinas y fagocitos). La escasa producción de saliva o *xerostomía* se observa tras la administración crónica de determinados fármacos, como antidepresivos, neurolépticos o parasimpaticolíticos. Se observa también en pacientes que han sido sometidos a radioterapia cervicofacial y en ciertas afecciones, como los síndromes de Sjögren, de Down y de Prader-Willi.

La *sialorrea* puede estar motivada por procesos *locales* o sistémicos (encefalitis, corea). En ocasiones es de tipo vagal, *antes de* la toma de alimentos.

Las enfermedades que afectan a las glándulas *salivales* de las estructuras orofaciales afectan también a las glándulas *submucosas* de las vías aéreas superiores, incluidas las glándulas *secretoras de moco* de la nariz, los senos paranasales y la laringe. Los *procesos patológicos* básicos que afectan a las glándulas salivales son: de *naturaleza congénita*, lesiones reactivas y obstructivas, infecciones, *trastornos inmunopatológicos* y tumorales. Un síntoma común en todos estos *procesos* es la *tumefacción glandular*. Las lesiones infecciosas y obstructivas son habitualmente dolorosas, mientras que los trastornos inmunológicos y *neoplásicos* suelen caracterizarse por una tumefacción indolora.

PATOLOGÍA CONGÉNITA

Hipoplasia o agenesia de glándula parótida. Puede acompañarse de ausencia del conducto de Stensen o Stenon y *no suele asociarse* a tejido salival ectópico. Clínicamente puede manifestarse *como* xerostomía.



Figura 15.8.1. Mucocoele en mucosa del labio inferior.

Tejido salival accesorio. Existe tejido salival en localizaciones diferentes a las habituales, como hipófisis, oído medio o externo, mandíbula, conducto tirogloso, tiroides, paratiroides y ganglios linfáticos cervicales. En un 20% de la población, se encuentra una glándula parotídea accesorio que puede presentar patología de glándula salival. Del 1 al 7% de las neoplasias parotídeas asientan en glándulas accesorias.

PATOLOGÍAS REACTIVA Y OBSTRUCTIVA

Mucocoele. Es una de las lesiones más frecuentes en la edad infantil, de naturaleza reactiva y obstructiva. Consiste en un quiste mucoso de extravasación secundario a la lesión de una de las glándulas salivales menores al nivel de los labios o las mejillas. Se debe al conducto excretor roto por un mordisco en los labios o a otras lesiones menores mientras que las células acinares siguen excretando saliva al conducto. En el punto de sección la saliva se extiende al tejido conjuntivo, formando un depósito de moco que distiende los tejidos circundantes y es rodeado por una cápsula fibrosa. La mayoría de los mucocoeles son tumoraciones azules perfectamente delimitadas, aunque las lesiones antiguas pueden presentar una superficie queratinizada blanquecina. El tratamiento es la escisión quirúrgica de la glándula salival accesorio. En ocasiones los quistes revientan y curan espontáneamente (Fig. 15.8.1).

La extravasación de saliva en el suelo de la boca por rotura de un conducto de la glándula sublingual o submandibular da lugar a un quiste mucoso y recibe el nombre de *ránula* por su aspecto finamente vascularizado y distendido similar al de un vientre de batracio. Es un tumor blando, azulado a un lado del suelo de la boca. Cuando la lesión se hernia a través del músculo milohioideo y afecta al cuello, se forma una *ránula sumergida*. El tratamiento es la escisión quirúrgica completa. Las lesiones de mayor tamaño pueden requerir marsupialización (Fig. 15.8.2).

Quiste de retención mucosa. Es una tumefacción causada por una obstrucción del conducto excretor de una glándula salival. La cavidad está *revestida* de epitelio y rellena de moco y suele afectar a las glándulas *salivales* menores, formando lesiones uniloculares o multiloculares. Clínicamente es indistinguible del mucocoele.

Sialolitiasis. La *litiasis salival* es la causa más frecuente de patología obstructiva y está constituida por concreciones calcáreas, ovaladas o redondeadas, formadas en el conducto excretor de la glándula y, menos frecuentemente, en su parénquima. La localización habitual es en la submaxilar (90%), favorecida porque la saliva es más espesa, rica en mucina, con pH alcalino y porque el conducto de Wharton es más largo y tortuoso. La clínica es característica, con síntomas de tumefacción y dolor tipo cólico, por la obstrucción que ocasiona la litiasis tras la ingesta de alimentos o estimulación de la salivación. La tumefacción es consecuencia de la dilatación ductal producida por la retención de mucina en los conductos bloqueados y mejora posteriormente con la desobstrucción, apareciendo sialorrea. La capacidad de recuperación y regeneración de



Figura 15.8.2. Ránula en el suelo de la boca.

una glándula obstruida depende del grado de necrosis acinar y fibrosis lobulillar. Si la capacidad secretora ha quedado destruida y las secreciones normales no pueden lavar los conductos, se produce una infección retrógrada, apareciendo una infección piógena con tumefacción, dolor, fiebre y malestar. En el caso de la parótida son más frecuentes los signos de sobreinfección o *sialodentitis* aguda bacteriana, presentando además otalgia refleja, celulitis de la piel y trismus. Si hay litiasis recidivante puede alterarse la función de la glándula y transformarse en *sialodentitis crónica recidivante* con episodios subagudos de retención salival.

El diagnóstico es clínico, con una palpación dolorosa y exploración del orificio del conducto excretor, que estará enrojecido, con emisión de pus o cálculos. Si los cálculos son radioopacos, las radiografías dentales, como la oclusal y la panorámica, pueden confirmar el diagnóstico. La sialografía, en fase no aguda, muestra el estrechamiento del conducto y la arquitectura de la glándula. La ecografía, TC y RM pueden aportar mayor información, sobre todo si se sospecha la existencia de una neoplasia. El tratamiento inicial es médico mediante sialogogos, espasmolíticos y antibióticos que se eliminen a través de la saliva (betalactámicos y macrólidos). Si persiste la clínica está indicada la cirugía, con extracción de los cálculos y, en los casos crónicos de sialoadentitis obstructiva, puede ser necesaria la resección parcial de la glándula.

Las glándulas salivales reaccionan ante una lesión u obstrucción sufriendo una inflamación crónica, dando lugar a una degeneración atrofica y necrosis con sustitución del parénquima (acini) por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso, pero conservando gran parte de la arquitectura ductal. Dicha fibrosis se conoce como *sialoadentitis esclerosante crónica*.

PATOLOGÍA INFECCIOSA

Sialoadentitis. Es la inflamación de las glándulas salivales mayores y pueden ser por infecciones víricas, bacterianas o autoinmunes. Las entidades clínicas más conocidas son:

Parotiditis epidémica y otras víricas. La parotiditis vírica o pape-ras (véase cap. 6.7) es una infección viral aguda que es endémica en todo el mundo, causada por un virus ARN. El cuadro es de una sialoadentitis aguda, se manifiesta en forma de epidemias y era la principal causa de tumefacción inflamatoria de las glándulas parótidas antes de la generalización de la vacuna. También otros virus pueden infectar las glándulas salivales, como los virus de la coriomeningitis linfocitaria, coxsackie A, echovirus, influenza A, adenovirus y parainfluenza tipos 1 y 3. La infección por VIH, en algunos pacientes, produce agrandamiento de las glándulas salivales y disminución de la secreción (véase cap. 4.5).

Parotiditis supurada. Frecuentemente es secundaria a focos sépticos localizados en la cavidad bucal. Clínicamente, además de tumefacción, hay enrojecimiento de la glándula y a la presión se aprecia salida de pus por el conducto de Stensen.

Parotiditis micóticas. Son muy poco frecuentes.

Enfermedades infecciosas crónicas. La tuberculosis, la lepra y la sífilis, pueden aumentar el tamaño y disminuir la secreción de la parótida.

OTRAS ENTIDADES

Parotiditis tóxicas. Pueden ser producidas por mercurio, plomo o cobre. Hay fármacos que reducen la secreción salival: cimetidina, anticolinérgicos, fenotiazinas, isoprenalina, fenilbutazona, alfa-metildopa, bromuros, tiouracilo, nifedipino.

Parotiditis crónica recidivante. Se producen brotes repetidos de tumefacción parotídea unilateral o bilateral en intervalos variables. El primer brote es difícil de distinguir de la parotiditis epidémica aunque existen algunas diferencias: la tumefacción es algo más dura, delimitada, sin edema, con dolor moderado y con aparición, por el conducto de Stensen, de una secreción mucopurulenta. La etiología es desconocida y el pronóstico es benigno, desapareciendo antes de la pubertad.

ENFERMEDADES INMUNITARIAS

Las enfermedades autoinmunitarias pueden provocar afección multiorgánica o afectar a un órgano único. Cuando afectan a las glándulas mayores se denominan sialoadentitis autoinmunitaria y suelen asociarse con una afección similar de las glándulas lacrimales y también a poli-artritis reumatoide. El proceso es crónico y progresivo, con destrucción de los acini. Las glándulas aumentan de tamaño bilateralmente y presentan xerostomía. El patrón histológico consiste en una infiltración por linfocitos T que median en la destrucción de las células acinares y una proliferación reactiva del tejido epitelial. Estos cambios tisulares dan lugar a la *sialoadentitis linfoepitelial*. Ésta es una manifestación típica en el síndrome de Sjögren y que también se ha descrito en pacientes infectados por VIH.

Síndrome de Sjögren. Se pueden afectar todas las glándulas salivares pero más frecuentemente la parótida, presentando episodios recurrentes agudos y no dolorosos de tumefacción parotídea o aumento difuso de la glándula. Puede preceder a la xerofthalmia y a la xerostomía. La imagen característica en RM es la de patrón en sal y pimienta que aparece en los casos evolucionados. Ante la sospecha clínica con biopsia negativa de glándula salival menor, puede plantearse biopsia de la parótida. Los pacientes con síndrome de Sjögren que tienen afectación de la glándula parótida poseen mayor riesgo de desarrollar un linfoma de esta glándula.

Sarcoidosis. El 30% de los pacientes con sarcoidosis presentan afectación parotídea, pudiendo ser la manifestación inicial de la enfermedad. Clínicamente se presenta como un aumento del tamaño de la glándula unilateral o bilateral que no es doloroso. Puede aparecer el síndrome de Heerfordt o fiebre uveoparotídea con parotiditis bilateral, fiebre, uveítis anterior y parálisis de pares craneales, principalmente del nervio facial. En las pruebas de imagen se observan múltiples lesiones de apariencia benigna (véase cap. 4.18).

Sialoadenosis. Tumefacción recidivante, bilateral, simétrica e indolora de las glándulas salivales serosas (parótidas) y las lagrimales con leve secreción salival y lagrimal. Este trastorno puede presentarse de forma aislada o asociado a otras enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipotiroidismo, pancreatitis crónica, hiperlipoproteinemia, anorexia, bulimia, malnutrición, fibrosis quística, acromegalia, hipogonadismo y por el uso de fármacos antidepressivos, antihipertensivos y contrastes yodados.

PATOLOGÍA TUMORAL

Los tumores de glándulas salivales pueden derivar del epitelio salival (parenquimatoso) o del estroma conjuntivo (mesenquimales). Los

tumores parenquimatosos son poco frecuentes en la edad pediátrica, frente a los tumores mesenquimales, que afectan generalmente a niños y son, en su mayoría, malformaciones vasculares o neoplasias benignas de origen vascular o fibrohistiocitario. Los tumores salivales suponen menos del 1% de todos los tumores de la edad pediátrica y menos del 5% se presentan en menores de 16 años. La localización más frecuente (90-95%) es la glándula parótida y el 65% de los tumores de las glándulas salivales en niños son benignos. Clínicamente se caracterizan por presentar una superficie lisa y uniforme, coloración superficial normal, morfología redondeada y un revestimiento cutáneo y mucoso intacto; son desplazables y asintomáticos. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, en estudios de imagen y en la punción aspiración con aguja fina.

Tumores benignos

Hemangioma. Es el tumor benigno más frecuente en esta localización, principalmente en menores de 1 año. Suele ser congénito y crece durante los dos primeros años y posteriormente regresa de forma espontánea. Clínicamente se presentan como tumoraciones blandas no dolorosas que son hipoecoicas en la ecografía. Dado que la mayoría son capilares, la actitud inicial es conservadora, indicándose cirugía sólo en casos de hemorragia, infección, ulceración o compromiso funcional.

Linfangioma. Malformaciones del sistema linfático congénitas en más del 50% y con detección durante los dos primeros años en más del 90%. Se presentan como masas asintomáticas que no regresan espontáneamente y que pueden complicarse con sobreinfección o hemorragia. La ecografía y la tomografía muestran una masa con espacios quísticos tabicados. El tratamiento es quirúrgico, frecuentemente con resección incompleta y con recurrencias (véase cap. 17.13).

Adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno. Es el más frecuente de los tumores benignos. El 10% de los casos se producen en niños. Se halla compuesto fundamentalmente por una proliferación de células mioepiteliales y por un amplio espectro de componentes del tejido epitelial y mesenquimal y rodeado por una nítida cápsula fibrosa. Clínicamente se presenta como una masa dura, no dolorosa y de crecimiento lento y bien delimitado. Ecográficamente se objetiva una masa hipo o isoecoica con calcificaciones o zonas de necrosis o de hemorragia. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica mediante lobectomía o sialoadenectomía. Dado que las recidivas son frecuentes debido a la presencia de focos extracapsulares, está contraindicada la enucleación simple.

Cistoadenolinfoma o cistadenoma papilar linfomatoso. También conocido como *tumor de Whartin*, es el más benigno con un potencial de crecimiento autolimitado. Es una tumoración indolora, de consistencia quística y de localización frecuente en la parótida y, preferentemente, en la cola. Es bilateral en un 10-15% y es la causa más frecuente de masas múltiples parotídeas en uno o ambos lados. Lo característico de este tumor es la mezcla de elementos ductales salivales quísticos y tejido linfoide normal. Por su comportamiento es considerado por la mayoría de patólogos como un hamartoma. El estudio con TC o RM muestra una o varias masas bien delimitadas, quísticas y sólidas. La gammagrafía suele ser útil, ya que es hipercaptante y se comporta como un nódulo caliente. El tratamiento es la resección quirúrgica, con riesgo de recidiva en un 12%, pero sin peligro de malignización.

Otros tumores benignos que pueden presentarse en la glándula parótida pero con frecuencia muy baja son: adenoma monomorfo, angioliopomas y neurofibromas.

Tumores malignos

Son poco frecuentes y, cuando afectan a las glándulas, lo hacen sobre todo a la parótida en niños mayores y adolescentes. Clínicamente estos tumores presentan morfología irregular, superficie nodular, fija e indurada, telangiectasias superficiales, úlceras, y también pueden presentar trastornos neurológicos ocasionales.

Carcinoma mucoepidermoide. Es la neoplasia maligna más frecuente de las glándulas salivales. Afecta raramente a niños y, cuando lo hace, es en la adolescencia. Afecta tanto a las glándulas mayores como a las menores. Son tumoraciones induradas que tienen un grado de agresividad variable, formado por células epiteliales planas estratificadas y secretoras de moco, carentes de cápsula. Se clasifican en tumores de grado bajo, intermedio y alto. Los de bajo grado se caracterizan por tener un crecimiento lento, estar bien delimitados, presentar áreas quísticas y, poco frecuentemente, calcificaciones, a diferencia de los de alto grado, que son sólidos y homogéneos. El tratamiento es la resección quirúrgica con disección cérvico-ganglionar, si se trata de un tumor de alto grado.

Carcinoma adenoideo quístico o cilindroma. Es muy poco frecuente en la infancia y aparece en glándulas mayores y menores, siendo el tumor maligno más frecuente de la submaxilar y las menores. Es característica la posible extensión perineural y las metástasis a distancia, especialmente en el pulmón.

Rabdomiosarcoma. A pesar de que el sarcoma es el tumor más frecuente en la edad pediátrica, presentándose en un 40% en cabeza y cuello, es rara la afectación de la glándulas salivales. La glándula que más se afecta es la parótida, por extensión directa (véase cap. 19.9).

Leucemia y linfoma. Los linfomas primario y secundario de las glándulas salivales son poco frecuentes y, cuando aparecen, suelen afectar a la parótida. En los estudios de imagen se observan masas intraparotídeas o infiltración difusa, produciéndose un aumento difuso de la glándula que dificulta el diagnóstico diferencial con otras patologías.

Otros tumores malignos que pueden presentarse en la infancia, pero raramente, son: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células acinares y adenocarcinoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dorairajan N, Periyasamy S, Muthayya P et al. Salivary gland tumors: a 10-year retrospective study of survival in relation to size, histopathological examination of the tumor, and nodal status. *Int Surg* 2004; 89: 140-9.
- Kokemueller H, Brueggemann N, Swennen G et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Clinical Review of 42 cases. *Oral Oncol* 2005; 41: 3-10.
- Lawler B, Pierce A, Sambrook PJ et al. The diagnosis and surgical management of major salivary gland pathology. *Aust Dent J* 2004; 49: 9-15.
- Nahlieli O, Shacham R, Shlesinger M et al. Juvenile recurrent parotitis: a new method of diagnosis and treatment. *Pediatrics* 2004; 114: 9-12.
- Pinto A, De Rossi SS. Salivary gland disease in pediatric HIV patients: an update. *J Dent Child* 2004; 71: 33-7.
- Rallis G, Mourouzis C, Zachariades N. A Study of 55 submandibular salivary gland excisions. *Gent Dent* 2004; 52: 420-3.
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Trastornos de las glándulas salivales. En: *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. Madrid: Elsevier, 2005. p. 330-65.

15.9 Síndromes emetizantes. Diagnóstico diferencial

F. Argüelles-Martín, A.M. Argüelles-Arias

El vómito es la expulsión brusca, repentina y forzada, del contenido del estómago por la boca. Es un síntoma muy frecuente en la etapa pediátrica de la vida por una serie de características fisiológicas tanto más acentuadas cuanto menos edad tenga el niño; se relacionan estas características en el Cuadro 15.9.1. Este capítulo sirve de introducción a los siguientes, donde se exponen algunas entidades clínicas destacadas.

Fisiología. El vómito es el resultado final de un complejo mecanismo que se inicia con la relajación del tercio inferior del esófago, el cardias y la mitad superior del estómago. Al mismo tiempo, la glotis se cierra y el paladar blando se eleva para cerrar la comunicación nasofaríngea. Antes de producirse el vómito tiene lugar una serie de eventos motores en el tracto digestivo. En primer lugar se produce un notable aumento de la actividad segmentaria no peristáltica en duodeno e intestino delgado. La vesícula biliar se contrae y algún contenido del duodeno se regurgita al estómago. Posteriormente se pone en marcha una amplia contracción del intestino delgado medio en sentido retrógrado, rellenando el antro gástrico de contenido intestinal que incluye secreciones bilio-pancreáticas. Este contenido intestinal neutraliza en parte el pH ácido intragástrico y diluye el material existente. A continuación se pone en marcha la contractura persistente de la capa muscular del estómago a nivel de la incisura angular, impidiendo que el contenido gástrico fluya al duodeno a través del antro. Posteriormente, la pared muscular se contrae con fuerza junto con el diafragma, que desciende aumentando así la presión intraabdominal. Este aumento de presión se transmite al tercio distal del esófago, que se halla relajado y provoca la expulsión del contenido gástrico.

Se identifican dos regiones nerviosas que controlan el vómito: la zona quimo-receptora, situada en el área postrema del suelo del cuarto ventrículo hacia la zona caudal, fuera de la barrera hematoencefálica, y el centro del vómito, localizado en el núcleo solitario envolviendo la formación reticular de la médula justo por debajo de la zona quimo-receptora. La zona quimo-receptora posee receptores específicos para sustancias como dopamina, acetilcolina, vasopresina, serotonina y otras y, posiblemente, el 3,5 adenosín monofosfato sea el mediador común que actúa en la respuesta al estímulo de estos péptidos sobre el centro. Esta zona es activada por agentes emetizantes circulantes y, por las vías eferentes, llegan los estímulos al centro del vómito donde se inician los fenómenos motores citados por vías vagal y esplácnica. Estímulos procedentes de otras zonas, como tracto digestivo, áreas vestibulo-ocular y cortical, también llegan al centro del vómito, que coordina la *secuencia de náusea, arcadas y vómito* así como los fenómenos acompañantes: sialorrea, taquipnea, taquicardia y algunos signos vegetativos, como palidez y sudoración. En alguna ocasión el vómito no va precedido de náuseas como ocurre cuando es causado por hipertensión intracraneal, mientras en otros casos pueden aparecer náuseas no seguidas de vómito: el paciente nota la sensación de distensión gástrica y malestar con deseos de vomitar.

Cuadro 15.9.1. Características del niño que facilitan el vómito

- Inmadurez de los mecanismos reguladores
- Peristaltismo ineficaz y poco coordinado
- Carácter líquido de la dieta en el lactante
- Aerofagia "fisiológica"
- Escasa capacidad gástrica
- Infecciones frecuentes
- Repercusión en el tracto digestivo de patología extradigestiva
- Incompetencia del esfínter esofágico inferior

Clasificación. El vómito es un síntoma muy frecuente en pediatría y ello hace difícil una clasificación etiológica clara y concisa. Afortunadamente, la mayor parte de las veces es parte de un complejo sintomático y no suele revestir gravedad. Otras veces es el síntoma principal y, si es persistente, aparece en un RN, se acompaña de distensión abdominal, dolor abdominal intenso, contiene sangre o bilis o es proyectivo y cursa con afectación del estado general, puede ser manifestación clínica de un proceso potencialmente grave (Cuadro 15.9.2). El vómito puede aparecer en el curso de *enfermedades digestivas o extradigestivas* y en ambos casos puede ser causa de complicaciones importantes, fundamentalmente metabólicas por la pérdida de agua y electrolitos o pérdidas hemáticas, como ocurre en el síndrome de Mallory-Weiss por desgarrar de la mucosa esofágica secundarios al esfuerzo del vómito.

Es un síntoma de gran *interés pediátrico* por: a) su elevada frecuencia, tanto mayor cuanto más pequeño es el niño debido a las características citadas en el Cuadro 15.9.1 y por la alta incidencia de factores etiológicos: infecciones, transgresiones dietéticas. b) La dificultad para hacer el diagnóstico etiológico habida cuenta de la gran cantidad de procesos que pueden producir vómitos en niños y adolescentes. No obstante, la edad del paciente resulta muy útil a la hora de elaborar un juicio diagnóstico. c) La significación clínica del vómito es muy diferente en cada caso. Se trata siempre de un fenómeno patológico, a veces anodino y transitorio, o expresión de una afección grave. Puede ser el síntoma fundamental como en el síndrome obstructivo; otras veces es un síntoma acompañante de procesos generalmente extradigestivos.

No siempre es fácil diferenciar el vómito que es la expulsión brusca del contenido gástrico por la boca a consecuencia de los eventos fisiopatológicos citados, de la *regurgitación*, que es la expulsión sin esfuerzo de pequeñas cantidades de contenido gástrico o esofágico y que, a diferencia del vómito, no va precedido de náuseas ni se acompaña de contractura de la musculatura toraco-abdominal. La *rumiación* es una regurgitación repetida y seguida de la deglución de la totalidad o parte del material regurgitado.

Como ya se ha comentado, es *muy variada la etiología* y puede sistematizarse con fines didácticos según la edad del niño.

VÓMITOS EN EL RECIÉN NACIDO

El RN posee muy marcadas todas las condiciones fisiopatológicas que favorecen el vómito y es por ello que lo presenta con gran frecuencia. No es raro que regurgite después de cada toma de alimento, sobre todo al *expulsar el aire deglutido*. Ello carece de significación clínica y no afecta al bienestar del niño ni a su curva de peso. Tampoco es inusual que el neonato vomite *secreciones deglutidas del canal del parto*, a veces con moco y sangre. La realización de un *test de Apt* mezclando el contenido hemático con NaOH permite diferenciar si es sangre fetal o sangre materna lo cual es de gran interés a la hora de establecer una pauta diagnóstica y terapéutica. La hemoglobina fetal resiste la desnaturalización por la acción del hidróxido de sodio. Para realizar la prueba se mezcla una pequeña cantidad del material vomitado con agua, una parte de la muestra con cinco de agua, se centrifuga y se añade 1 mL de hidróxido sódico 0,25 N al sobrenadante. Tras esperar unos cinco minutos se observa el color. La HbF permanece de color rosado. La Hb adulta se vuelve amarillenta.

Como norma general, es conveniente pensar que el vómito durante el período neonatal puede ser expresión de una *enfermedad grave* y es necesario afinar en la anamnesis y la exploración a fin de establecer el

Cuadro 15.9.2. Signos de alarma ante un niño con vómitos

- Aparición en el recién nacido
- Persistencia
- Distensión abdominal
- Dolor abdominal intenso
- Contenido hemático o biliar
- Carácter explosivo
- Afectación del estado general

Cuadro 15.9.3. Causas de obstrucción en el recién nacido

Mecánicas	Funcionales
• Atresias, estenosis, membranas • Malrotación. Páncreas anular • Defectos de la pared abdominal • Duplicaciones • Malformaciones ano-rectales • Trombosis mesentérica • Íleo meconial • Enfermedad de Hirschsprung • Perforación intestinal • Invaginación • Adherencias • Microcolona	• Enterocolitis necrotizante • Inmadurez en RN pretérmino o bajo peso • Distrés respiratorio. Sepsis • Fármacos • Depresión neurológica • Hipotiroidismo

diagnóstico etiológico. Hay que obtener datos sobre el embarazo, enfermedades maternas, duración, características del parto, instrumentación y presentación así como la existencia o no de sufrimiento fetal, anoxia y medicación administrada a la madre. En la exploración hay que prestar especial atención a los signos de madurez y a la exploración neurológica así como al aspecto del abdomen y a la existencia de malformaciones congénitas, revisando la zona anal y comprobando la permeabilidad del esófago y del ano mediante sondaje.

Síndrome obstructivo del recién nacido

Es una urgencia neonatal que requiere una actuación adecuada en el tiempo y en la forma para determinar si se trata de una obstrucción mecánica o funcional. En el primer caso, la terapia será quirúrgica y, en el segundo caso, esencialmente médica. En el Cuadro 15.9.3 se relacionan las causas más frecuentes de obstrucción intestinal en el RN, estudiadas con más detalle en otros capítulos (véase cap. 15.3).

La *obstrucción mecánica* se produce cuando hay un impedimento físico para la normal progresión del contenido gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Lo más frecuente es que se deba a una malformación en forma de estenosis, membranas o atresias, pero también puede deberse a anomalías de estructuras vecinas o de la pared abdominal. La prematuridad puede ser causa de inmadurez en los plexos mientéricos, lo que da lugar a una obstrucción intestinal. La *obstrucción funcional* ocurre en una estructura gastrointestinal correctamente desarrollada pero determinadas afecciones alteran su correcto funcionamiento. Es lo que sucede, por ejemplo, en las primeras fases de la enterocolitis necrotizante, en las infecciones neonatales o en el distrés respiratorio del neonato, entre otros. También determinados fármacos, como los antihipertensivos administrados a la madre, pueden provocar esta situación.

En los RN de bajo peso o nacidos de partos laboriosos puede generarse también una ectasia pilórica que determina un cuadro pseudoobstructivo. Otras causas de obstrucción funcional son el daño del SNC por hipoxia o isquemia y el hipotiroidismo neonatal.

La obstrucción se considera *alta* si está por encima de la zona media ileal, o *baja* si está por debajo de esta zona. La semiología es diferente en una u otra situación. Actualmente puede hacerse incluso el diagnóstico prenatal por pruebas de imagen, como la ecografía y RM o pruebas genéticas o bioquímicas.

El primer paso para el correcto diagnóstico es la historia que incluya aspectos familiares y personales, debiendo indagar sobre la existencia de malformaciones congénitas en otros miembros de la familia y no sólo del tracto digestivo, porque existen determinadas malformaciones que llevan aparejadas mayor frecuencia de anomalías digestivas. Hay también asociaciones familiares de atresia duodenal e inmunodeficiencias. El síndrome VACTERL acrónimo de malformaciones vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula tráqueo-esofágica, estenosis de esófago, displasia del radio y malformaciones de los miembros, pueden tener carácter esporádico pero hay descritas asociaciones familiares. Los antecedentes de fibrosis quística pueden llevar a pensar en el íleo meconial como causa de la obstrucción.

La historia obstétrica es también de mucho interés.

El antecedente aislado más sugestivo de obstrucción intestinal congénita es el *polihidramnios*, consecuencia de la dificultad del feto para

deglutir el líquido amniótico por la obstrucción que presenta. Es más frecuente en las obstrucciones altas, pero puede encontrarse, asimismo, en defectos de la pared abdominal, anencefalia, hernia diafragmática, diabetes materna y en cualquier afección que condicione dificultad del feto para deglutir, como algunas miopatías hereditarias. El hallazgo de polihidramnios en una embarazada obliga a la búsqueda mediante ecografía prenatal de signos de obstrucción intestinal tales como dilatación de asas intestinales, hernias diafragmáticas o malformaciones nerviosas del tipo del encefalocele o anencefalia. La *diabetes materna* durante el embarazo, especialmente pregestacional y mal controlada, puede causar diversas anomalías fetales. En el tracto gastrointestinal destacan la atresia intestinal, el *situs inversus* abdominal, la poliesplenía y los síndromes de regresión caudal, que incluyen la agenesia del sacro y la estenosis/atresia de ano. El consumo de determinadas drogas por la madre gestante puede ser también causa de malformaciones gastrointestinales. También las infecciones padecidas durante el embarazo pueden producir malformaciones del tubo digestivo y obstrucción.

Signos y síntomas de obstrucción en el recién nacido

El examen del abdomen permitirá diagnosticar la gastrosquisis, el onfalocelo o el abdomen en "ciruela-pasa" (*prune-belly*) y la inspección general puede poner en la pista de alguna cromosomopatía, como el síndrome de Down, que a veces se acompaña de obstrucción intestinal. El hallazgo de malformaciones obliga a profundizar en el estudio para descartar otras anomalías. Es fácilmente detectable la atresia de ano o las malformaciones de la cloaca. No debe finalizar el examen de un RN sin explorar la zona anal, comprobando con una sonda la permeabilidad del orificio del ano. La inspección también aporta información del grado de madurez del niño, recordando que la *prematuridad* es un factor de riesgo para obstrucciones intestinales de etiología funcional. La *macrosomía* es frecuente en hijos de madre diabética o con diabetes gestacional y estos niños, como se ha señalado anteriormente, presentan con más frecuencia obstrucciones mecánicas.

Entre los signos más frecuentes de obstrucción neonatal está la *distensión abdominal*, que puede aparecer en las primeras 24 horas de vida. Cuanto más alta es la obstrucción, más precoz será el abombamiento del abdomen, salvo en la atresia de esófago en la que puede faltar, o en la hernia diafragmática, donde se presenta distrés respiratorio y abdomen excavado. La distensión abdominal intermitente es sugestiva de obstrucción parcial o de tipo funcional. Si la obstrucción es a nivel del duodeno, la distensión es muy precoz y se localiza en el cuadrante superior izquierdo del abdomen mientras que, si es más baja, la distensión es más generalizada y puede llegar a dificultar los movimientos respiratorios del niño.

Un prolongado *período libre de síntomas* orienta más a una obstrucción funcional. La *coloración purpúrica del abdomen* distendido es un signo frecuente de perforación con peritonitis. A veces, en las obstrucciones mecánicas pueden observarse ondas peristálticas en la pared del abdomen. La *sialorrea* y la *dificultad para alimentarse* son también signos de obstrucción intestinal, sobre todo en la atresia de esófago que, si se acompaña de fístula traqueoesofágica, sí puede producir distensión del abdomen. En muchas ocasiones, la obstrucción intestinal en el neonato se manifiesta con grave *afectación del estado general*, como ocurre cuando hay perforación y peritonitis.

El vómito será bilioso si el obstáculo al tránsito intestinal está por debajo de la ampolla de Vater. La aparición precoz orienta hacia una oclusión alta mientras que si es tardía es sugestiva de obstrucción distal. Los vómitos esporádicos apuntan hacia una obstrucción intermitente del tipo de un vólvulo. El vómito de comienzo brusco en un niño previamente bien, y de contenido bilioso, es sugestivo de malrotación o vólvulo del intestino. El vómito provocado por una obstrucción de intestino delgado es frecuente, abundante, persistente y no proyectivo. Si la obstrucción es proximal, puede acompañarse de *peristáltica gástrica visible*.

Un signo clínico de gran importancia en las manifestaciones de obstrucción es la *ausencia de meconio*, si bien hay que recordar que puede haber pequeña evacuación de meconio formado por material de descamación intestinal y secreciones formadas por debajo de la oclusión y ello no invalida la sospecha diagnóstica de obstrucción. Una vez elaborado el juicio clínico de obstrucción es necesario programar las pruebas com-

Cuadro 15.9.4. Determinaciones analíticas ante la sospecha de vómitos por metabopatía

Sangre	Orina
Hemograma	Cuerpos cetónicos
Electrolitos	Sustancias reductoras
pH	Ácidos orgánicos
Glucosa	Aminoácidos
Amonio	Carnitina
Lactato	
Aminoácidos y carnitina	

plementarias a solicitar para intentar establecer un diagnóstico etiológico y prescribir el tratamiento.

Exámenes complementarios

Se solicitarán siempre tras considerar qué se espera que aporten, su inocuidad y tolerancia, la fiabilidad y experiencia de quien lo practica e informa y la economía y disponibilidad. De gran ayuda son los métodos de *diagnóstico por la imagen*. Inicialmente se aprovecha la *radiología simple* de abdomen, utilizando el aire como medio de contraste. Hay que recordar que se puede demostrar aire en el yeyuno incluso antes de los 60 minutos tras el nacimiento, en el ileon a las tres horas y en el colon una vez transcurridas 4 ó 5 horas. En el capítulo 15.3 la figura 3 presenta un estudio radiológico típico de atresia duodenal con la imagen en doble burbuja, una corresponde a la cavidad gástrica distendida y otra, al bulbo duodenal, también distendido. Cuando se sospeche hernia diafragmática de Bochdaleck o de Morgagni, la radiografía simple de tórax puede ser suficiente para confirmar la sospecha. La *ecografía* aporta valiosa ayuda para el diagnóstico etiológico de la obstrucción. La mayoría de las indicaciones para una radiografía simple de abdomen lo son también para una ecografía abdominal. Esta técnica permite valorar el grosor de la pared intestinal, estructura y contenido, así como la función del tracto digestivo en parte. Es muy útil para el diagnóstico de atresia o estenosis duodenal y a veces también en la malrotación con vólvulo. En la enterocolitis necrotizante y en la invaginación, esta última poco frecuente en el período neonatal, resulta muy útil para el diagnóstico (véase cap. 15.14).

Vómitos en recién nacidos sin obstrucción

Como *causas digestivas* se consideran: alimentación mal reglada, reflujo gastroesofágico, intolerancia a las proteínas de leche (no olvidar que pueden encontrarse proteínas heterólogas procedentes de la alimentación en la leche materna), perforación, etc.

Como *causas extradigestivas* hay que ponderar en primer lugar la *hipoxia cerebral* (véanse caps. 2.13 y 2.14), que puede manifestarse con vómitos. Los signos de hipoxia están presentes al nacimiento en un niño que generalmente precisó reanimación en la sala de partos. El RN permanece alestargado o irritable, con llanto agudo peculiar. Presenta hipertonia y adopta posturas características, como la flexión de los dedos de las manos, englobando al pulgar firmemente aproximado. Los reflejos del RN suelen ser anormales, generalmente abolidos. En poco tiempo la fontanela puede aparecer abombada, sobre todo en los casos de hemorragia craneal. En casos de hidrocefalia, hematomas o hemorragias, es frecuente que aparezcan los vómitos dentro del cortejo sintomático. La ecografía transfontanelar suele aportar datos de gran interés para el diagnóstico etiológico.

Las *alteraciones metabólicas* (véanse caps. 12.4 y 12.9) se presentan a veces en el período neonatal en forma de vómitos. Es frecuente que la semiología se diferencie poco de la que presenta un RN que padece una sepsis. Frecuentemente el vómito, en tales situaciones, se sigue de acidosis metabólica acentuada. El neonato aparece alestargado, sin interés por las tomas, y pierde peso con rapidez, generalmente por deshidratación. Se presenta hipotónico, o espástico taquipneico y a veces presenta un olor extraño en el aliento, la orina o el cerumen. La historia familiar de muertes de lactantes sin causa aparente o la existencia de coma junto a los vómitos debe alertar al clínico de la posibilidad de una metabopatía.

Cuadro 15.9.5. Causas de vómitos en el lactante según su frecuencia

Frecuentes	Raras
Alimentación mal reglada	Síndrome adrenogenital
Gastroenteritis	Metabopatías
Reflujo gastroesofágico	Hipertensión intracraneal
Infección sistémica	Rumiación
Estenosis pilórica	Acidosis tubular renal
Invaginación	Acidosis diabética
Alergia alimentaria	Apendicitis
Medicamentos	Duplicaciones intestinales

Ante los vómitos que aparecen después de la primera semana, y se acompañan de deshidratación y acidosis metabólica con hiponatremia e hiperpotasemia hay que pensar en una *insuficiencia suprarrenal* con crisis de pérdida de sal. Las niñas suelen presentar virilización de genitales externos y en los varones los cambios de genitales externos suelen ser poco aparentes: aumento del pene y pigmentación escrotal.

Los *estudios de laboratorio* son de gran importancia para el diagnóstico. En el Cuadro 15.9.4 se relacionan las determinaciones a realizar ante la sospecha del *origen metabólico de los vómitos*.

La *sepsis* se presenta con una gran variedad de signos en el período neonatal, inespecíficos en su mayoría, y siempre debe tenerse presente este diagnóstico ante vómitos de causa no precisada y acompañados de afectación del estado general, rechazo de las tomas y, frecuentemente, signos de retención gástrica.

VÓMITOS EN EL LACTANTE

Constituyen un síntoma común e inespecífico. Las numerosas causas se resumen en el Cuadro 15.9.5. Es necesario insistir, por la variada etiología de los vómitos en esta edad, en la necesidad de hacer una anamnesis muy cuidadosa, obteniendo datos de horario, relación con las tomas, frecuencia y carácter del vómito, color y edad de comienzo. Igualmente sobre la alimentación del niño, su actitud ante las tomas, evolución de peso y longitud así como la existencia de síntomas sugestivos de infección y respuesta a tratamientos utilizados previamente.

Una causa frecuente de vómitos en el lactante es la *infección del tracto gastrointestinal*, de etiología vírica o bacteriana. Suele preceder a la aparición de diarreas y se acompaña muchas veces de febrícula. Es un vómito de aparición brusca en un niño aparentemente sano hasta entonces. Salvo que haya deshidratación o alteraciones electrolíticas, el estado general se afecta poco. En algunos casos de GEA bacteriana (véase cap. 15.17) aparecen deposiciones mucosanguinolentas y dolor abdominal. En la infección vírica pueden preceder a la sintomatología digestiva los signos de afectación respiratoria o exantema en alguna ocasión. Habitualmente la anamnesis, que revela casos similares en el entorno del niño, y la exploración clínica, son suficientes para establecer el diagnóstico.

Otra causa frecuente de vómitos a esta edad es la *mala técnica alimentaria*. Una interpretación errónea de las prescripciones dietéticas o la preparación incorrecta de los biberones puede producir esta sintomatología en un lactante aparentemente sano. El vómito suele ser post-prandial inmediato y de contenido alimenticio, encontrándose el niño en situación de volver a comer al poco tiempo de haber expulsado el contenido gástrico e incluso muestra ansiedad por la toma. El cumplimiento de las prescripciones para la alimentación son generalmente suficientes para corregir el problema.

Síndrome obstructivo en el lactante

Una de las causas más corrientes de oclusión intestinal en el lactante es la *invaginación intestinal*, frecuentemente ileocólica (véase cap. 15.14). Suele presentarse súbitamente en un lactante previamente sano, con mayor incidencia entre los 3 y los 18 meses de edad. Aparecen crisis de intenso dolor abdominal, ausencia de deposiciones y de evacuación de gas rectal. El vómito es en proyectil o chorro y no es raro que el cuadro se inicie con náuseas que no van seguidas de vómito. La palpación abdominal



Figura 15.9.1. Enema opaco de una invaginación en la que se aprecia la interrupción del paso de contraste en forma de muelle.

puede poner de manifiesto la existencia de una masa alargada en forma de morcilla, con frecuencia en cuadrante inferior derecho del abdomen y que corresponde a las asas invaginantes e invaginada. Si el cuadro avanza y se produce isquemia del asa invaginada, el estado general se agrava y puede aparecer rectorragia. El tacto rectal permite a veces palpar la invaginación y suele sacar el dedo del guante manchado de sangre. La radiografía de abdomen simple muestra poca aireación de intestino en los tramos distales. La valiosa ecografía pone de manifiesto una imagen típica de pseudorriñón o de "donut". El corte transversal en la zona del vértice del intestino invaginado muestra anillos concéntricos de menor ecogenidad que rodean un centro muy ecodenso separados entre sí por líneas de moderada ecogenidad y pueden identificarse entre las capas del intestino invaginado ganglios linfáticos incluidos entre ellas.

El enema opaco ofrece imágenes muy típicas del obstáculo del contraste (Fig. 15.9.1) descritas como imagen en muelle, en escarapela o en copa (véase cap. 15.14).

La hernia estrangulada es también causa de cuadro obstructivo en el lactante. El diagnóstico etiológico suele ser muy fácil habida cuenta de la existencia de otros síntomas de abdomen agudo. La estenosis hipertrofica de piloro se estudia ampliamente en otro capítulo (véase cap. 15.10) por lo que sólo se comenta brevemente. El vómito es proyectivo, de más cantidad que la ingerida, por retención de tomas anteriores y se presenta con frecuencia mayor a partir de la segunda o tercera semana de vida. Es habitual que puedan observarse en la pared abdominal las ondas peristálticas de lucha para vencer el obstáculo pilórico. Algunos cuadros de malrotación intestinal se manifiestan durante la lactancia en forma de vómitos junto a dolor abdominal en un niño aparentemente sano. Otras veces la malrotación es un hallazgo casual en una exploración radiológica realizada o en el curso de una laparotomía (véase cap. 15.3). Teniendo en cuenta estas consideraciones, es necesario pensar en esta anomalía ante cuadros de vómitos en un lactante sin otra causa aparente.

Otras causas de vómitos en el lactante

Infecciones. En el curso de infecciones respiratorias, el vómito es un síntoma frecuente. La presencia de fiebre, tos, rinorrea y otros síntomas de afectación respiratoria ayudarán al diagnóstico. En el curso de otitis media y adenoiditis el vómito no suele faltar durante la etapa de lactante. En las infecciones sistémicas también es habitual el vómito en esta edad. La aparición de fiebre, afectación del estado general, anore-

Cuadro 15.9.6. Causas de vómitos en el niño mayor

Frecuentes	Menos frecuentes
Infección sistémica	Úlcus, patología biliar, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal
Gastroenteritis	Acidosis diabética
Intoxicación, alergia a alimentos	Hipertensión intracraneal
Apendicitis, gastritis, <i>H. pylori</i>	Drogadicción
Migraña	Embarazo
Medicamentos	Vómitos cíclicos
Bulimia/anorexia	Psicopatías
Celiaca	Cuerpos extraños

xia, irritabilidad, mucofagia o decaimiento, suelen ser datos que ayudan a filiar el origen de los vómitos. En el lactante afecto de meningoencefalitis el vómito puede ser un síntoma aislado durante algún tiempo, ya que el síndrome de hipertensión intracraneal es tardío en su presentación debido a la distensibilidad del cráneo. La existencia de hipertermia, decaimiento, irritabilidad u otros síntomas neurológicos, como convulsiones, pueden ayudar a enfocar el diagnóstico, que debe ser realizado antes de que aparezcan signos de afectación neurológica intensa. La exploración cuidadosa es de gran ayuda. No se debe olvidar la palpación de las fontanelas y comprobar su tensión.

Reflujo gastroesofágico. La diferencia de presión entre el esófago, que se aloja en la cavidad torácica, y el estómago, que está situado en la cavidad abdominal, produce el paso retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago. No obstante, la existencia del esfínter esofágico inferior impide que esto ocurra de manera habitual. En el lactante este esfínter tiene características anatómicas y funcionales que le hacen menos eficaz que en niños mayores o adultos y la regurgitación post-prandial se produce muy frecuentemente en lactantes. No siempre es fácil distinguir regurgitación de vómito. En el lactante regurgitador es infrecuente que se afecte su estado general o su curva de peso. En estos casos se habla de "regurgitador feliz" y el diagnóstico es fundamentalmente clínico. Otras veces este reflujo produce diversas manifestaciones clínicas que pueden ser también extradigestivas, o síntomas de esofagitis y se produce la llamada "enfermedad por reflujo" (véanse Figs. en Lámina de color IX). En estos casos hay que actuar con tratamiento médico y, alguna vez, quirúrgico. Este aspecto de la patología del lactante se trata con mayor extensión en otro capítulo (véase cap. 15.12).

Alergia a los alimentos. Es otra causa de vómitos en lactantes que no se debe olvidar. El alimento más frecuentemente implicado es la leche y es muy importante recordar que la sintomatología a veces no es inmediata a la ingesta del alimento responsable, lo cual hace muy difícil a veces el diagnóstico. La existencia de dermatitis o hemicología respiratoria "que viaja" con el niño puede poner en la pista del diagnóstico que habrá de establecerse mediante técnicas *in vitro* y valorando los efectos de la dieta de exclusión y provocación (véase cap. 4.10).

Otras etiologías. Se pueden citar la ingestión accidental de cuerpos extraños, algunos fármacos como teofilina o vitamina A o D sobre-dosificada y antibióticos, como la eritromicina. La infección de las vías urinarias es una causa frecuente. La apendicitis, rara en el lactante, puede presentarse en esta edad con vómitos y a veces también con diarrea al inicio del cuadro. La afectación del estado general y signos de dolor pueden ayudar al diagnóstico. El lactante localiza mal el proceso inflamatorio y no es rara la perforación en corto espacio de tiempo (véase cap. 15.14).

VÓMITOS EN EL NIÑO MAYOR

En el Cuadro 15.9.6 se relacionan las causas de vómitos en el niño mayor. Las características anatómicas y fisiológicas que predisponen al vómito al lactante están menos acusadas, pero no por ello este síntoma

es raro en el preescolar, escolar y adolescente. Asimismo, los detalles de la historia permiten una mayor aproximación al diagnóstico etiológico.

No es raro que se asocie a *infecciones agudas* del anillo de Waldeyer y otras afecciones ORL como otitis o sinusitis. En estos casos la hipertermia acompaña al síndrome emético. Las infecciones gastrointestinales, menos frecuentes en esta etapa de la vida, también se acompañan de vómitos en algún momento de su evolución, así como otras infecciones sistémicas. Enfermedades como la *celiaca* también se inician en muchos casos con vómitos en ausencia de signos floridos de malabsorción por lo que no debe faltar esta posibilidad diagnóstica en la elaboración del juicio clínico ante un vomitador habitual. La *alergia a los alimentos* es otro motivo y hay que tener en cuenta las mismas consideraciones hechas a propósito de esta patología en el lactante. La *diabetes mellitus* descompensada también se manifiesta en sus comienzos con vómitos.

Cuadros de abdomen agudo, generalmente secundarios a apendicitis, se inician en estas edades con vómitos asociados al dolor abdominal. La exploración puede ayudar, pero puede ser inespecífica en los más pequeños. Actualmente las técnicas de imagen dan información muy válida para establecer el origen de los vómitos.

No hay que olvidar el *síndrome de hipertensión intracraneal* como causa de vómitos en el niño mayor y adolescente. La afectación directa del centro del vómito puede manifestarse con emesis como único síntoma. No obstante, en el niño mayor los detalles de la historia ayudan en la mayoría de los casos a enfocar el diagnóstico, apoyándose también en la exploración clínica, que suele aportar bastante información. En estos casos el vómito suele ser matutino, antes del desayuno y frecuentemente no va precedido de náuseas. Suele desaparecer durante cortos períodos de tiempo para reaparecer poco después y es proyectivo en la mayor parte de los casos. En niños con cardiopatía cianótica el absceso cerebral puede ser causa de hipertensión intracraneal.

Especial atención merece en el *adolescente* como causa de vómitos la anorexia nerviosa, los intentos de autólisis por ingestión de tóxicos y también, en las chicas, el embarazo. Los *motivos psicógenos* ocupan un lugar importante. No obstante, hay que ser muy cauto antes de establecer alguna afección psicósomática como causa del vómito, pues puede solapar alguna afección orgánica.

La *enfermedad ulcerosa péptica*, la *enfermedad inflamatoria intestinal*, la *pielonefritis* y la *adicción a drogas*, pueden presentarse con vómitos como síntoma principal o acompañante de otros signos. En este período etario son raros los vómitos causados por pancreatitis, cólico biliar o nefrítico. En casos de sospecha de úlcus gástrico la *endoscopia digestiva alta* puede dar el diagnóstico. En estos pacientes el test de aliento para detectar infección por *Helicobacter pylori* o el test de ureasa en las tomas de biopsia del antro con este mismo fin no deben olvidarse.

Síndrome de vómitos cíclicos. Es una alteración de etiología desconocida. Se presenta como episodios estereotipados y periódicos de vómitos que aparecen en un estado de salud. A veces el diagnóstico inicial es erróneo, atribuyéndolos a reflujo gastroesofágico, GEA o trastornos de la conducta alimentaria, entre otros. Puede iniciarse en el lactante, pero su comienzo se sitúa con más frecuencia alrededor de los 5 ó 6 años. Es más frecuente en el sexo femenino. Se ha relacionado con la migraña y también con enfermedades mitocondriales, disfunción autonómica o respuesta al estrés. Actualmente la investigación va encaminada a identificar mecanismos neuroendocrinos en relación con el papel del factor liberador de corticotropina. Aparecen *episodios de vómitos recurrentes*, incoercibles, similares en su forma de comienzo, duración y sintomatología acompañante de unos episodios a otros. Entre las crisis hay nor-

malidad y la duración de los períodos de vómitos va de unas horas a varios días con una media de 24-36 horas. Se denominan *cíclicos* porque en un mismo paciente los intervalos entre crisis son muy parecidos. Suelen comenzar por la noche o por la mañana muy temprano y en algunos casos hay pródromos que el paciente describe con precisión. El comienzo y la terminación suelen ser súbitos. El período de pródromos rara vez se presenta con semiología visual y sí manifiesta frecuentemente palidez, dolor abdominal y somnolencia. Los vómitos son en chorro, a veces con bilis y moco y es infrecuente que tengan algún contenido hemático. El niño manifiesta anorexia, náuseas y a veces cefalea, fotofobia y fonofobia. No es rara la sialorrea marcada. También pueden referir sensación vertiginosa. Puede presentarse deshidratación y alteraciones electrolíticas si los vómitos se prolongan y el paciente se va debilitando y muestra afectación del estado general. En algunos casos se identifican circunstancias desencadenantes como estrés, infecciones o determinados alimentos (queso, chocolate, cafeína, glutamato sódico). También la menstruación, el esfuerzo físico, la cirugía o los cambios climáticos se han involucrado como factores desencadenantes.

A diferencia del vomitador crónico, el niño que padece “vómitos cíclicos” no vomita a diario, lo hace cuando padece el cuadro y vomita muchas veces al día, tiene historia familiar y presenta aspecto de enfermedad cuando está sufriendo una crisis. Es raro que presente esofagitis y con frecuencia se deshidrata, lo que no ocurre en el niño vomitador habitual, cuya semiología es originada la mayoría de las veces por un trastorno gastroenterológico. Otras veces es la alergia a algún alimento la responsable del cuadro. Entre los antecedentes familiares es frecuente encontrar casos de migraña y de atopia.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con la hidronefrosis secundaria a obstrucción ureteral, alteraciones metabólicas tales como errores en la oxidación de ácidos grasos, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, aminoacidurias y porfirias. Las lesiones subtentoriales del SNC pueden también provocar semiología semejante y hay que considerarlas en el diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argüelles Martín F, Argüelles Arias F, López Delgado J. Vómitos y Regurgitaciones. En: Murcia PE. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria. Libros y Revistas BJ, 2001. p. 189.
- Argüelles Martín F, González-Meneses López A. Obstrucción intestinal neonatal. En: Argüelles Martín F. Urgencias gastrointestinales en niños. Barcelona: Prous Science, 2000.
- Boussoño C, Ramos Polo E. Síndrome de vómitos cíclicos. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon, 2004.
- Brown JB, Buk L. Recurrent vomiting in children. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002; 3: 35-9.
- Li BUK, Sferri TJ. Vómito. En: Willie Hyans. Gastroenterología Pediátrica. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- Ramos Polo E, Boussoño García C. Manejo del niño vomitador. En: Protocolos Diagnósticos en Pediatría. Tomo 5: Gastroenterología, Hepatología-Nutrición. Madrid: AEP, 2002.
- Sondheimer JM. Vomiting. En: Walter, Goulet, Kleiman, Sherman, Shneider, Sander-son. Pediatric Gastrointestinal Disease. 4ª ed. Hamilton-Decker, 2004.
- Sunku BH, Buk L. Cyclic vomiting syndrome. En: Guandalini S. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Londres: Taylors & Francis, 2004.
- Varea V. Patología del estómago. Gastritis. Estenosis hipertrófica de píloro. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 980.

15.10 Estenosis hipertrófica de píloro

V. Varea

Debe ser colocada la estenosis hipertrófica de píloro (EHP) al frente del interesante grupo de *vómitos crónicos orgánicos del lactante*. Afecta al 2% de los lactantes y es perfectamente conocida gracias a la aplicación de los métodos de diagnóstico por la imagen (ecografía y radiografía con tránsito baritado esofagogastroduodenal) pero, como se verá, existen datos clínicos muy orientadores. Fue descrita por primera vez en 1777 por Armstrong y confirmada por Hutchinson en 1877.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se caracteriza por una estenosis del canal pilórico, que impedirá el vaciamiento normal del estómago y, en consecuencia, producirá un síndrome de vómitos crónicos. La causa es la existencia de una hipertrofia de la musculatura del píloro, que afecta fundamentalmente a sus fibras circulares y, menos, a las longitudinales. Hay con frecuencia un espasmo sobreañadido y un edema de la mucosa del píloro, que aumentan más la estenosis. Por consiguiente, la base anatomofuncional es la hipertrofia de las fibras circulares de la musculatura del píloro, el espasmo y el edema de la mucosa. Es típico el estrechamiento progresivo del canal pilórico desde el antro ensanchado, mientras en el lado duodenal tiene una terminación brusca.

En su génesis el papel de la hipergastrinemia y del aumento de prostaglandinas séricas parece probable, lo mismo que el descenso de las cifras de sintasa del óxido nítrico. Igual se puede decir de la motilina ya que, al administrar un agonista suyo, como es la eritromicina, se produce hipertrofia pilórica, por el aumento de contracciones no propagadas. También se ha considerado una alteración primaria de la innervación pilórica con deficiencia de las fibras no adrenérgicas-no colinérgicas, responsables de la relajación de esta musculatura. En resumen, se consideran dos enfoques fundamentales: por un lado, su carácter congénito, y posiblemente genético, multifactorial (Cuadro 15.10.1), teniendo en cuenta la predilección por los varones y su posible repetición familiar; por otro, un origen adquirido, de manera que el estrés prenatal y postnatal, actuando sobre el paciente y su entorno, más frecuente en los primogénitos, producirían una hipersecreción de gastrina y otros trastornos funcionales citados antes. Esto daría lugar a la obstrucción pilórica progresiva y a otros síntomas acompañantes, como la ictericia no conjugada prolongada. En el origen de la hiperbilirrubinemia, además de la coexistencia con la enfermedad de Gilbert, pueden influir hechos comunes con los síndromes de obstrucción intestinal y la ausencia de alimento en tubo digestivo (véase cap. 2.18 de ictericias neonatales).

CUADRO CLÍNICO

Es, generalmente, muy típico. El síndrome emetizante tiene un comienzo tardío tras un intervalo libre, un período de 15-25 días, en el cual el niño no suele tener vómitos. En ocasiones es de menor duración, incluso de una o dos semanas, pero también puede ser más prolongado. El *intervalo libre* casi siempre existe, pero no es obligado. Permitirá, ya en principio, el diagnóstico diferencial con los vómitos habituales y otros que comienzan en el mismo momento del nacimiento. Los *vómitos*, debido a que la musculatura gástrica intenta luchar contra el obstáculo pilórico, son intensos, a chorro, y se producen unas veces después de la toma de alimento y otras con carácter tardío. El niño con EHP suele vomitar en todas las tomas y hasta 15 veces al día. Cuando son muy intensos, no solamente serán alimentarios con la leche ya cortada o con el ali-

Cuadro 15.10.1. Riesgo de estenosis de píloro para los parientes de un niño afecto (F. Ballesta 1999)

	Varón afecto		Niña afecto	
	Riesgo (%)	Incremento	Riesgo (%)	Incremento
Hermanos	3,8	X 8	9,2	X 18
Hermanas	2,7	X 27	3,8	X 38
Hijos	5,5	X 11	18,9	X 38
Hijas	2,4	X 24	7,0	X 70
Nietos	2,3	X 4,6	4,7	X 9,4
Nietas	0,4	X 3,6	—	—
Primo hermano	0,9	X 1,9	0,7	X 1,3
Prima hermana	0,2	X 2,3	0,3	X 2,6

mento modificado por la digestión gástrica, sino que adquieren aspecto mucoso. Incluso en los casos más intensos son hemorrágicos, debido a las pequeñas hemorragias producidas en la pared del estómago o por esofagitis. No deberían ser nunca biliosos, porque la estenosis de píloro impedirá el reflujo, en cierto modo normal, del contenido duodenal al estómago.

Trastornos secundarios. Son debidos a la persistencia de los vómitos crónicos. Entre ellos hay que colocar en primer lugar la malnutrición: la curva de peso se detiene primero y desciende después, disminuye el pániculo adiposo; a menudo hay deshidratación, con pérdida de cloro en los vómitos, por lo que se pueden presentar síntomas de alcalosis hipoclorémica e hipokaliémica. Son frecuentes la oliguria y el estreñimiento. El estado de hambre crónica y el posible dolor gástrico se manifiestan en la *facies pilórica*, que suele ser de mal humor, pensativa, con la frente arrugada, de enfado, el entrecejo fruncido, mirada brillante, a menudo el vello suele crecer en la frente. Otros síntomas posibles son las *hemorragias* generadas por hipoprotrombinemia y la ictericia, ya citada.

Trastornos asociados. Además de la enfermedad de Gilbert, la EHP se encuentra a veces asociada a gastroenteritis eosinofílica, síndromes de Apert, De Lange, Smith-Lemli-Opitz y Zellweger, así como con la trisomía 18. Sorprende la asociación frecuente con infección de vías urinarias. De ahí que en todo lactante afecto de EHP sea obligado descartarla mediante análisis de orina y, en la duda, ecografía.

Exploración del abdomen. Por inspección, sobre todo cuando se realiza después de haber tomado algún alimento o después de realizar la prueba del biberón, aparecerán las *ondas peristálticas* en el epigastrio, que van de izquierda a derecha, como síntoma frecuente, pero no patognomónico; por palpación, es fácil comprobar la existencia de la oliva pilórica casi patognomónica de la EHP, aunque el porcentaje de hallazgos es muy variable, según la habilidad y experiencia del clínico.

Formas clínicas. De acuerdo con la sintomatología y modalidades de presentación, tiene interés recordar posibles *formas clínicas atípicas*: a) *EHP con vómitos hemorrágicos*: pueden ocurrir en ausencia de esofagitis y de coagulopatía, siendo atribuidos entonces a la alteración de la mucosa gástrica por efecto de una dilatación intensa, en caso de marcada estrechez del canal pilórico. b) *EHP ictericia*: representa el uno por ciento como mínimo, con los fundamentos fisiopatológicos ya citados, a los que se podría añadir la hipotética compresión de vías biliares. Dadas las características de hiperbilirrubinemia indirecta, la causa más admitida hasta ahora es la alteración del ciclo enterohepático, pero Labruno y cols. (1989) aportaron datos según los cuales la asociación de EHP con ictericia indica la coexistencia de la enfermedad de Gilbert, dada la persistencia del bajo nivel de la enzima glucuroniltransferasa-difosfato varios meses después de curar la enfermedad emetizante mediante pilorotomía. c) *EHP familiar*: es plenamente aceptada, ya que casi todos los clínicos tendrán ocasión de comprobar su posible repetición en hermanos. Apoya este hecho el carácter genético de la enfermedad indicado en la etiopatoge-

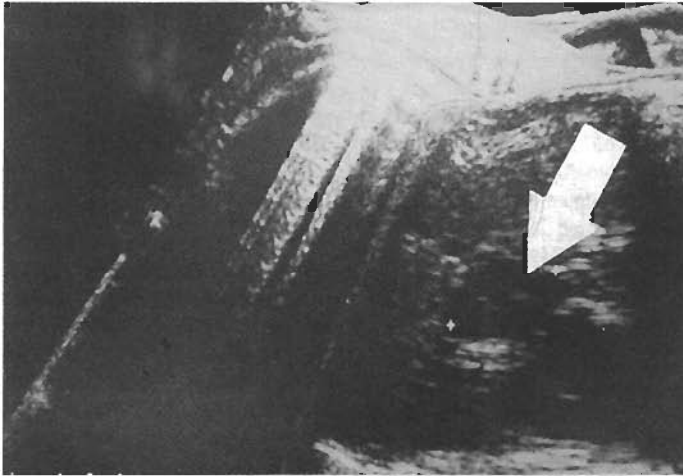
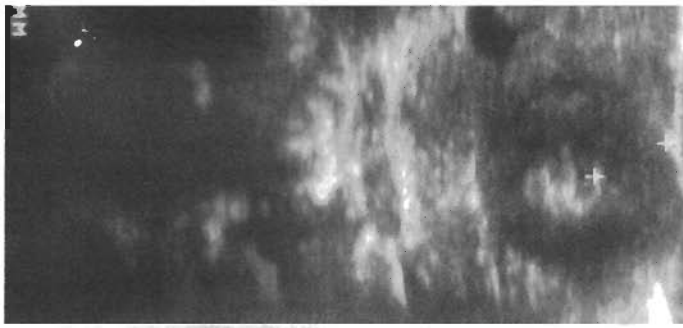


Figura 15.10.1. Estenosis hipertrófica de píloro: a la izquierda, imágenes ecográficas “en rosco”. A la derecha puede visualizarse el canal pilórico estrechado en una proyección longitudinal.

nia. El intervalo libre suele ser muy corto, pero los antecedentes facilitan el diagnóstico. d) *EHP sin intervalo libre*: puede perturbar más el diagnóstico precoz. Puede tratarse del *síndrome frenopilórico* (Roviralta): el paciente tiene regurgitaciones esofágicas por la insuficiencia hiatal desde el primer día de vida. Otras veces, el lactante ha venido presentando asimismo vómitos y regurgitaciones de carácter benigno desde el comienzo de la vida, no mereciendo especial atención, hasta que se acentúan.

DIAGNÓSTICO

Se practicarán algunos *exámenes complementarios*: la “prueba del biberón” muestra inseguridad, torpeza, ansia de tomar el alimento y la aparición del vómito en chorro, no sólo del contenido del biberón, sino restos alimentarios, al mismo tiempo que surgen las ondas peristálticas; si se practica excepcionalmente un sondaje demostrará la retención.

Ecografía. Puede poner de manifiesto la hipertrofia del píloro con una imagen circular (en rosco, rosquilla o donut). Es el método a realizar en primer lugar con técnica de tiempo real, que permite un diagnóstico muy precoz (en fase de hipertrofia muscular, sin estenosis). Requiere contar con óptimas condiciones metodológicas y una amplia experiencia. La sonda será de 5 Mhz (alta frecuencia; tiempo real). El estómago estará lleno y el paciente, en decúbito lateral derecho. En la región pilórica se practicarán cortes longitudinales y axiales. Un espesor parietal a nivel del píloro mayor de 4 mm, un diámetro de la oliva pilórica superior a 13 mm y, sobre todo, una longitud de ésta por encima de 19 mm confirman el diagnóstico de EHP (Fig. 15.10.1). Si la sintomatología clínica es muy típica y es posible una práctica correcta de la ecografía, obteniendo resultados evidentes, podría terminar aquí el estudio diagnóstico de EHP, con el inconveniente de no tener seguridad acerca de una posible patología del cardias.

Tránsito esófago-gastroduodenal. Ante la sospecha de patología hiatal y de otras anomalías, es prudente asociar el estudio radiológico con contraste baritado: demuestra la existencia de unas ondas peristálticas, profundas y en número superior a dos o tres, retención del contraste, con

mínima o nula evacuación, cardias normal y, como datos más típicos: alargamiento, rigidez y estrechamiento (Fig. 15.10.2) del canal pilórico (“signo de la cuerda”), quedando a veces bien evidente la compresión sobre el bulbo duodenal de la oliva pilórica; en algunos casos sólo se aprecia un “pico”, como intento de salida de la papilla por el píloro. El diagnóstico por la imagen, al mismo tiempo, descarta afecciones parecidas (atresia pilórica, estenosis edematosa por alergia a la leche, piloroespasmo) y distingue posibles procesos asociados, como la hernia hiatal (síndrome frenopilórico de Roviralta), el síndrome de estenosis hipertrófica de píloro, con malrotación intestinal e intestino delgado corto, de carácter familiar (Royer, Pellerin) y la asociación con estenosis duodenal (Claret, Cruz).

Evolución. En raros casos de poca o mediana intensidad, el lactante puede mejorar lentamente con un tratamiento conservador, para curar al cabo de 3 ó 4 meses, pero las formas graves, que son las habituales, cursan con una brusquedad enorme en la sintomatología, y no mejorarán nada más que con el tratamiento quirúrgico. Han sido descritas, como raras secuelas tardías, úlcus duodenal y estenosis de píloro.

TRATAMIENTO

Quirúrgico. Debe hacerse de primera intención una vez realizado el diagnóstico. Consiste en la *operación de Fredet-Weber-Ramstedt* o *pilorotomía extramucosa* que, a su indudable eficacia, une la sencillez y buena tolerancia. La preparación para la intervención comprende ayuno de 12 horas antes, lavado gástrico, inyección de vitamina K y corrección de la deshidratación. Los cuidados postoperatorios son la precoz y prudente realimentación (empezando a las 12 horas de la operación), manteniendo los primeros días la rehidratación parenteral. Los resultados son espectaculares en la inmensa mayoría de los casos. Carece prácticamente de complicaciones (mortalidad operatoria entre 0 y 0,5%), excepto las ligadas al desequilibrio hidroelectrolítico previo (hipokaliemia, tetania). Gracias a ella el lactante abandona la clínica al cabo de una semana prácticamente curado. Por ello, es la medida terapéutica de elección en la inmensa mayoría de los casos (Fig. 15.10.3). En los últimos años el desarrollo de la laparoscopia intervencionista ha supuesto



Figura 15.10.2. Estenosis hipertrófica de píloro: la flecha mayor señala el canal pilórico alargado, fino y rígido; las pequeñas muestran la huella de la oliva sobre el duodeno.

una alternativa a la clásica pilorotomía abierta. En equipos quirúrgicos con el necesario entrenamiento, la pilorotomía por vía laparoscópica ha supuesto un acortamiento en la hospitalización, además de unas menores secuelas estéticas.

La *persistencia de los vómitos* después de una pilorotomía correcta sucede en las EHP de larga evolución, en las cuales hay una dilatación gástrica muy intensa, que requieren varios días para disminuir. En ellas, la alimentación oral debe ser retrasada 24-48 horas. Otra posibilidad rara es la cronicación de la estenosis o el más frecuente reflujo gastroesofágico patológico e independiente por hernia hiatal o estenosis duodenal. La *pilorotomía incompleta* por mala técnica, inexistente en cirujanos experimentados, reclama una reintervención.

Otras complicaciones son: la oclusión intestinal recidivante por bridas, siempre más rara que en cualquier otra laparotomía; la evisceración y la eventración dependientes, ante todo del mal estado nutritivo si la intervención se demora excesivamente y menos de los problemas de técnica quirúrgica; el hemoperitoneo y la peritonitis postoperatoria debidos a raras lesiones del hígado o perforaciones mínimas del tubo digestivo, prácticamente desconocidos en la propia experiencia. Se cita que un mínimo hemoperitoneo postoperatorio puede llegar por la vaginal al escroto, produciendo una llamativa tumefacción, con buen pronóstico, ya que suele ceder sin tratamiento. Las complicaciones postquirúrgicas se mantienen en porcentajes inferiores al 6%, siendo la perforación duodenal la más frecuente con un 4%.

Tratamiento médico. Es necesario para modificar la rápida desnutrición y las complicaciones, en especial, la deshidratación. La terapéutica conservadora única para la estenosis pilórica y los trastornos secundarios (edema de mucosa, gastritis de retención) ha sido ensayada en formas leves, aunque actualmente está prácticamente abandonada, basándose en todo caso en los mismos puntos considerados en todo lactante vomitador (dieta, postura, antiespasmódicos). El tratamiento conserva-

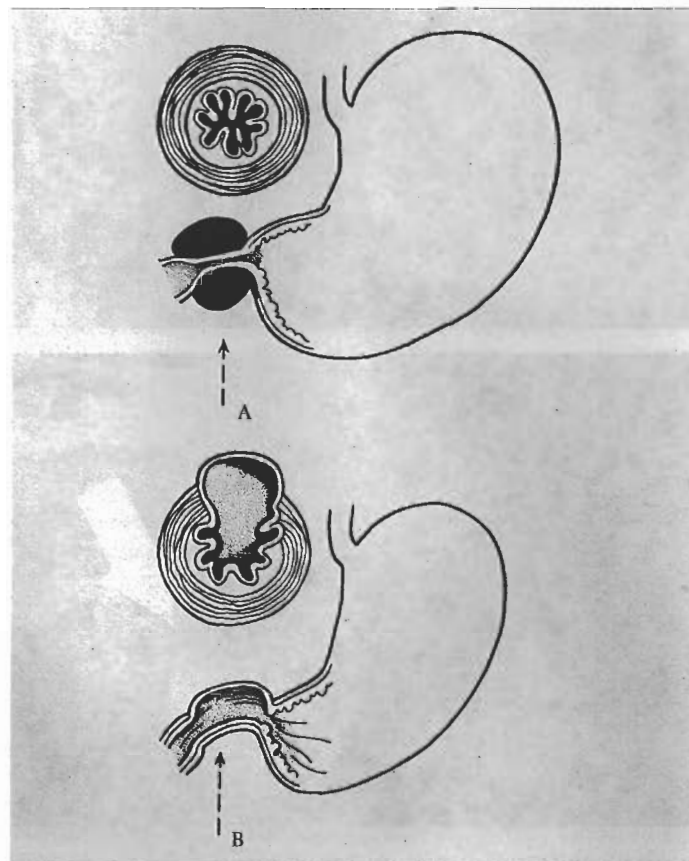


Figura 15.10.3. Acción de la pilorotomía extramucosa (B) sobre la estenosis hipertrófica de píloro (A).

dor de la EHP ha sido ampliado con la aplicación de técnicas de dilatación con balón hasta el punto de que algunos, todavía en minoría, la proponen como alternativa a la operación de Ramstedt, en especial si falla la piloromiotomía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cruz M, Peiré AM. Tratamiento de los vómitos. Antieméticos. En: Cruz M, Peiré AM. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 81.
- Hulka F et al. Complications of pyloromyotomy for infantile hypertrophic stenosis. *Am J Surg* 1997; 173: 450.
- Koshoo V et al. Endoscopia balloon dilatation of failed pyloromyotomy in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 447.
- MacLeary MS, Thomas RD, Young LW. Imaging of congenital and acquired gastric abnormalities in children. *Acad Radiol* 2000; 7: 117-27.
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica (Director, M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2000.
- Rogers MI. The enigma of pyloric stenosis. Some thoughts on the etiology. *Acta Paediatr* 1997; 87: 6-9.
- Takeuchi S, Tamate S, Nakahiri M et al. Esophagitis in infants with hypertrophic pyloric stenosis, a source of haematemesis. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 59-62.
- To T, Wajja A, Wales PW et al. Population demographic indicators associated with incidence of pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 520-5.
- Varea V. Estenosis hipertrófica de píloro. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 980.
- Varea V. Estenosis hipertrófica de píloro. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 480.

15.11 Patología adquirida del esófago. Esofagitis

C. Sierra-Salinas

Las esofagitis son lesiones esofágicas inflamatorias con posibilidad de complicaciones, como estenosis o perforación esofágica. Pueden ser, según su origen: a) infecciosa; b) cáustica; c) péptica, d) eosinofílica.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

Se han descrito numerosos agentes responsables del desarrollo de esofagitis infecciosa aguda y crónica. La mayoría de las veces ocurre en niños inmunodeprimidos (pacientes oncológicos, SIDA), pero también puede suceder en otros clínicamente inmunocompetentes.

Esofagitis por *Candida*

Es la más frecuente. Los síntomas son comunes a toda esofagitis: disfagia, dolor torácico, vómitos, hematemesis. Las complicaciones son también las mismas incluyendo estenosis esofágica, perforación, con especial mención a la sobreinfección bacteriana. El mejor procedimiento diagnóstico es la *endoscopia*, visualizándose las lesiones típicas de esofagitis candidiásica con placas blanquecinas algo elevadas y de menos de 1 cm de diámetro, adherentes y resistentes al lavado, extendiéndose con frecuencia hacia el tercio superior del esófago. No tiene valor el cultivo de la biopsia, pues este hongo está frecuentemente presente en la boca y en el esófago. El hallazgo de *Candida* asociado a células epiteliales escamosas o la presencia de hifas en la biopsia son claves diagnósticas, aunque es suficiente la visión endoscópica para efectuar el diagnóstico. El estudio radiológico esofágico puede ser útil, especialmente cuando la endoscopia está contraindicada; es más sensible el estudio con doble contraste, apreciándose una mucosa irregular y, en ocasiones, úlceras y nódulos en empedrado, aunque en otras ocasiones el examen radiológico es anodino.

Tratamiento. Depende de la gravedad de la esofagitis, así como del estado del sistema inmunitario: en el niño inmunocompetente se consigue una buena respuesta con nistatina oral en carboximetilcelulosa, administrada cada 2 horas durante 2-6 semanas. Si el paciente es inmunodeprimido se prefiere el ketoconazol (3,3-6,6 mg/kg/día) por VO o fluconazol (5 mg/kg/día) o, si éste falla para controlar la infección, se pasa a amfotericina B (0,5-1 mg/kg/día) por vía intravenosa.

Esofagitis por virus

El virus *herpes simplex* y el *citomegalovirus* son los más frecuentes, que habitualmente ocurren en inmunodeprimidos, pero también se han descrito en pacientes inmunocompetentes, en los cuales suele existir el antecedente de infección de vías respiratorias altas 1-2 semanas antes de presentar síntomas de faringo-esofagitis (odinofagia, disfagia). El examen radiológico es similar al descrito en la esofagitis por *Candida*. La *endoscopia* puede revelar en estadios iniciales lesiones vesiculares propias de herpes, que desaparecen en poco tiempo. El principal interés radica en el cultivo de tejido esofágico, si se efectúa endoscopia en fase precoz. El procedimiento diagnóstico más usual radica en las lesiones histológicas características obtenidas en la biopsia: células gigantes multinucleadas con inclusiones eosinofílicas intranucleares en las células epiteliales en las infecciones por herpes simplex, mientras que en las infecciones por citomegalovirus existen inclusiones basófilas intranucleares e inclusiones PAS positivas intracitoplasmáticas en células endoteliales.

Tratamiento. Es menos eficaz que el de la esofagitis por *Candida*. Los niños inmunocompetentes no precisan terapéutica específica. Los pacientes inmunodeprimidos con esofagitis por herpes simplex se bene-

fician del tratamiento con aciclovir (750 mg/m², 30-50 mg/kg/día EV), aunque en pacientes con SIDA puede existir resistencia al aciclovir, siendo útil la administración de foscarnet (fosfonoformato trisódico). El ganciclovir ha demostrado alguna eficacia en el tratamiento de la esofagitis por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos (10 mg/kg/día EV).

Esofagitis bacteriana

Suele presentarse como resultado de la invasión bacteriana secundaria tras la infección primaria por hongos o virus aunque, en sentido estricto, puede hablarse de esofagitis bacteriana por la presencia exclusivamente de bacterias invadiendo la mucosa sin evidencia de otros agentes infecciosos. Usualmente ocurre en pacientes inmunodeprimidos. La presencia de *Helicobacter pylori* (exclusivo de la mucosa gástrica) puede explicarse en el caso de esófago de Barret, ya que en éste tiene lugar un cambio metaplástico en el esófago distal.

ESOFAGITIS CÁUSTICA

Es frecuente en niños la ingesta de soluciones cáusticas y de cuerpos extraños (monedas, pilas de botón). Las lesiones esofágicas por soluciones alcalinas son más frecuentes que las ácidas y pueden ocasionar quemaduras graves. En el caso de soluciones ácidas ejercen su acción habitualmente en estómago y duodeno.

Se ha descrito también esofagitis por fármacos como consecuencia de estrechamiento anatómico esofágico, más comúnmente a nivel de la aurícula izquierda, o en pacientes con estenosis esofágica o trastornos de motilidad. Se han implicado, entre otros, la aspirina, los AINES, cloruro potásico de liberación lenta y tetraciclinas. La lesión se produce habitualmente por ingerir el medicamento sin agua o estando en decúbito prono.

Diagnóstico. Las características clínicas, al igual que en la ingesta de un cuerpo extraño, consisten en disfagia, hipersalivación, vómitos, tos, estridor y dolor abdominal, y no siempre se acompañan de lesiones orales. Si se demuestra la presencia de un cuerpo extraño alojado en esófago, la realización de *endoscopia* es obligada, en el menor plazo posible, bajo anestesia general y con intubación traqueal, para proteger las vías respiratorias. Ante la sospecha de ingesta de cáustico se debe realizar estudio endoscópico de esófago y estómago antes de las 24 horas del accidente, con la precaución de no inducir el vómito (véase Fig. 3 en Lámina de color IX).

Tratamiento. Ante una quemadura de primer grado, el paciente debe ser hospitalizado, recibiendo alimentación inicialmente líquida durante 48 horas y, posteriormente, blanda y con cobertura antibiótica oral, para prevenir la infección sistémica a través de la mucosa dañada. En el caso de quemaduras de segundo y tercer grado el tratamiento debe incluir antibióticos intravenosos y corticoides (2 mg/kg/día de prednisona). Aunque los corticoides reducen la incidencia e intensidad de las estenosis, en realidad no la evitan siempre. Se ha demostrado con claridad experimentalmente en conejos el efecto beneficioso del tratamiento con dexametasona, cuando es administrada rápidamente tras la quemadura esofágica. Las complicaciones más graves, como neumonía aspirativa, mediastinitis y sepsis, se desarrollan en las primeras 48 horas.

ESOFAGITIS PÉPTICA

El desarrollo de esofagitis como consecuencia de reflujo gastroesofágico es una complicación muy conocida, como consecuencia de la acción agresiva del material refluído y de la disminución de resistencia de la mucosa esofágica (véanse Figs. 1 y 2 en Lámina de color IX). Se estudia en el capítulo 15.12.

Tratamiento. Incluía cisaprida (?) y antisecretores (antagonista H₂, omeprazol o lanzoprazol). En el caso de esofagitis por reflujo alcalino (reflujo duodenogástrico-esofágico) se añade sucralfato, como citoprotector.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Se puede considerar dentro del amplio espectro de la alergia digestiva y alimentaria (véase cap. 4.10), ya que al menos la mitad de los niños afectados tienen claros antecedentes de atopía. La denominación es debida a la marcada infiltración eosinofílica mostrada por los estudios histológicos de la biopsia obtenida por endoscopia. También hay eosinofilia en el hemograma. Se trata de niños en edad escolar (edad media, 7 años), con una clínica de disfagia, dolor abdominal o retroesternal y vómitos o regurgitaciones. Se puede demostrar la sensibilización a diversos alérgenos alimentarios y, más rara vez, a neuroalérgenos. En las formas más típicas el trastorno esofágico es aislado, sin otras manifestaciones de gastroenteropatía eosinofílica. El diagnóstico se confirma por endoscopia y biopsia. Si no se aplica tratamiento, puede evolucionar hacia la estenosis, con todas sus consecuencias. La terapéutica actual se basa en corticoterapia (general o inhalada); en cambio, la medicación propia de la esofagitis por reflujo (véase cap. 15.12) no es eficaz, lo mismo que otras medicaciones de la alergia, como montelukast.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

Diversas enfermedades que afectan a la musculatura esofágica provocan trastornos motores esofágicos.

Trastornos esofágicos primarios

En éstos el esófago es el órgano fundamentalmente afectado. Abarcan diversas condiciones, como acalasia, espasmo esofágico difuso y esófago en cascaneas (presiones peristálticas de gran amplitud—superior a 180 mmHg—con duración prolongada y con propagación normal).

Trastornos secundarios

Las alteraciones esofágicas se deben a desórdenes generalizados de tipo neural, muscular, metabólico, inflamatorio y yatrogénico. Se clasifican según afecten predominantemente a la musculatura estriada o a la lisa:

Trastornos motores de musculatura estriada. Comprenden: a) lesiones estructurales: estenosis por cuerpo extraño, tumores, anillo vascular; b) trastornos neurológicos: parálisis cerebral, parálisis bulbar, poliomielitis, esclerosis múltiple; c) miopatías: distrofia muscular, miopatías inflamatorias, miopatías metabólicas; d) enfermedades neuromusculares: miastenia gravis, botulismo; e) disfunción cricofaríngea: relajación incompleta (acalasia cricofaríngea)—diagnóstico por cinefluoroscopia—cierre precoz del esfínter cricofaríngeo (*divertículo de Zenker*).

Trastornos motores de musculatura lisa. Se incluyen las alteraciones secundarias por reflujo gastroesofágico, pseudoobstrucción intestinal idiopática, diabetes, enfermedad de Chagas, enfermedad injerto contra huésped, y esclerodermia.

Acalasia

Merece especial atención, ya que los restantes procesos son expuestos en otros capítulos. Se caracteriza por el fallo en la relajación del esfínter esofágico inferior durante la deglución, resultando una obstrucción funcional del esófago. El defecto de relajación del esfínter esofágico inferior se produce por ausencia del estímulo de inhibición postganglionar, demostrándose en muchos de los pacientes ausencia de células ganglionares en esófago distal.

Diagnóstico. Los síntomas más relevantes son vómitos, disfagia progresiva, dolor torácico retroesternal, tos nocturna y neumonía recurrente. El estudio radiológico es característico con esófago aperistáltico, muy dilatado, terminando a modo de pico, que representa el esfínter esofágico inferior no relajado. Los hallazgos manométricos son determinantes:

ausencia de peristalsis del cuerpo esofágico distal; relajación incompleta del esfínter esofágico inferior; aumento de la presión basal del esfínter esofágico inferior con relajación ineficaz al tragar.

Tratamiento. Se han recomendado diversos recursos para disminuir la resistencia de la presión del esfínter esofágico inferior, pero sólo la dilatación neumática y la miotomía quirúrgica se consideran realmente eficaces, aunque está aún por definir el tratamiento de elección. Se investigan otras alternativas terapéuticas: miotomía laparoscópica, nifedipino y, especialmente, la inyección intraesfinteriana de toxina botulínica.

El espasmo esofágico difuso, muy raro en niños, puede presentarse como en adultos, con dolor torácico no cardíaco. Esta condición, que afecta a la musculatura lisa del esófago, presenta unas características manométricas determinadas: contracciones repetidas tras única deglución, no peristálticas, simultáneas y con múltiples ondas multiespiculadas. Se ha descrito mejoría con el tratamiento a base de bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino).

OTRA PATOLOGÍA ESOFÁGICA

Es tratada también en otros capítulos. Para las anomalías congénitas, consúltese el capítulo 15.3; para cuerpos extraños, véase el capítulo 27.7 (Urgencias en pediatría) y, para lesión por cáusticos (además de lo expuesto), véase el capítulo 25.7 de Accidentes e intoxicaciones. La principal esofagitis por reflujo y sus complicaciones son motivo del capítulo siguiente (véase cap. 15.12). En cuanto a las varices esofágicas (véase Fig. 4 en Lámina de color IX), se presentan a propósito de la hipertensión portal, sea con motivo de la cirrosis hepática (véase cap. 15.30) o con la patología del bazo (véase cap. 18.15).

Queda una referencia a la perforación esofágica que, excepcionalmente, puede ser espontánea (*síndrome de Boerhaave*), siendo con más frecuencia de origen yatrogénico, en el curso de una maniobra de Heimlich, un masaje cardíaco, un cateterismo respiratorio o digestivo defectuoso, maniobras de dilatación, escleroterapia de varices o una aspiración demasiado enérgica. Dentro de su relativa rareza en comparación con otras perforaciones del tubo digestivo, la etiología más frecuente es la accidental, presidida por los accidentes de tráfico, la ingestión de cuerpos extraños o de cáusticos. Ha sido descrita en niños maltratados. En los casos típicos la sintomatología típica comprende disfagia, dolor, espasmo de la musculatura cervical o el deseo de ingerir agua fría de nevera de manera imperiosa. Si se presenta, su evolución natural conducirá hasta un cuadro de mediastinitis (véase cap. 16.21) y complicaciones torácicas (derrame pleural, neumotórax). Se confirma el diagnóstico mediante radiografía y, en caso necesario, TC, con eventual esofagograma y esofagoscopia, como primer paso para la reparación quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arana A, Hauser B, Hachims IS et al. Management of ingested foreign bodies in childhood. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 468-72.
- Arora AS, Murray JA. Iatrogenia esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 244-9.
- Cook LJ. Diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 191-5.
- Fox V, Nurko S, Furuta G. Eosinophilic esophagitis. It's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 260-70.
- Hurwita M, Bahar RJ, Ament ME et al. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 509-14.
- Martín de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E et al. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr* 2005; 62: 333-9.
- Massey BT. Management of idiopathic achalasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 196-200.
- Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30.

15.12 Enfermedad por reflujo gastroesofágico

D. Infante-Pina, C. Sierra-Salinas

El reflujo gastroesofágico (RGE) puede ser definido como el paso involuntario del contenido gástrico al esófago. El material expulsado puede ser saliva, alimentos, secreciones gástricas e incluso secreciones biliopancreáticas como consecuencia de un reflujo duodenogástrico. Es importante destacar que dicho mecanismo no conlleva necesariamente la llegada del material refluido a la boca. El término *vómito* significa que el material refluido sale fuera de la boca con relativa fuerza, mientras que el término *regurgitación* queda restringido para la eliminación por boca de material refluido, sin esfuerzo, como babeo, ocurriendo habitualmente por debajo del primer año. Si el niño mastica y traga el material gástrico regurgitado se habla de rumiación.

Reflujo fisiológico y patológico

El RGE suele presentarse como condición fisiológica y autolimitada. El 50% de los lactantes de 2 meses de edad regurgitan dos o más veces por día, pero sólo en el 1% de los lactantes de más de 12 meses permanece. El reflujo puede considerarse normal hasta las 6-8 semanas de vida independientemente de la edad gestacional. Las regurgitaciones, aunque sean frecuentes, no suelen afectar a un lactante por otra parte normal, indicando que la evolución natural habitualmente es hacia la resolución espontánea. No obstante, un pequeño porcentaje desarrolla un RGE *patológico*, hablando entonces de enfermedad por RGE. Pueden aparecer entonces complicaciones como esofagitis, enfermedad respiratoria, apnea, falta de medro o esófago de Barrett. La prevalencia de RGE patológico en la infancia es del 5-8%, similar a la descrita en adultos. La mitad de los enfermos con reflujo se ven libres de síntomas entre los 15 y 18 meses, en la tercera parte los síntomas persisten a los 4-5 años y en un 5% de éstos, si no reciben tratamiento oportuno, aparecen complicaciones, como la estenosis esofágica secundaria a esofagitis por RGE.

Mecanismos antirreflujo

Para su normal fisiología, el esófago debe estar en posición anatómica correcta, con su parte abdominal y torácica aseguradas en primer lugar por los *mecanismos de fijación*, que impiden el ascenso del cardias al tórax: 1) membrana frenoesofágica constituida por un tejido conjuntivo, reforzado por fibras elásticas, que van del esófago al diafragma; 2) ligamento esofagohepático; 3) otros elementos, como la arteria coronaria estomáquica y los nervios neumogástricos. Junto a ellos, hay *otros mecanismos antirreflujo*: 4) esfínter esofágico, de modo que la parte inferior del esófago, aunque no individualizada anatómicamente, se comporta como un verdadero esfínter en relación con la membrana esofagodiafragmática; tiene forma helicoidal y, para que pueda actuar, es preciso que el esófago tenga la longitud adecuada a la edad del niño; sus fibras musculares circulares aseguran un tono permanente, suficiente para soportar la presión hidrostática del contenido gástrico; cuando aumenta la presión intraabdominal se produce un deslizamiento del esófago intraabdominal del vestíbulo al tórax, estableciéndose una presión negativa que favorece la apertura del esfínter; el tono aumenta con la estimulación vagal de la gastrina segregada en las células del antro, acetilcolina y metoclopramida y disminuye con la secretina, glucagón, teofilina, atropina, estrógenos, progesterona y dopamina; 5) ángulo de His y cierre valvular ya que, al unirse las mucosas esofágica y gástrica, forman una válvula semilunar; 6) hiato diafragmático: constituido por fibras musculares estriadas de los pilares del diafragma que rodean el esófago terminal.

Anomalías morfológicas cardiohiatales acompañantes

Incluyen (Fig. 15.12.1) las siguientes: a) *dilatación cardioesofágica*, donde sólo existe ascensión y dilatación del cardias, pero no se puede

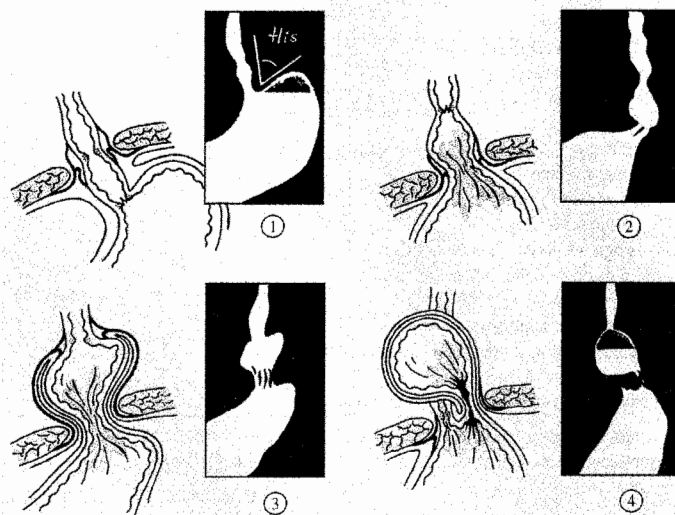


Figura 15.12.1. Aspectos morfológicos del hiato cardioesofágico. 1) Normal. 2) Relajación cardioesofágica. 3) Hernia deslizante. 4) Hernia paraesofágica del hiato con situación normal del cardias y saco herniario peritoneal.

demostrar existencia de estómago supradiafragmático; b) *ectopia gástrica*: desplazamiento de una porción de la tuberosidad gástrica junto al cardias (hernia deslizante); c) *hernia de hiatus* con reflujo gastrogástrico del estómago infra, al estómago supradiafragmático; d) *hernia esofágica*, rara en el niño. Lo importante no siempre es el tipo de hernia o malposición, sino la existencia de reflujo y la naturaleza ácida o alcalina del mismo.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos que han sido implicados en la aparición del RGE del lactante han sido: la menor longitud del esfínter esofágico inferior, un estado de inmadurez del mismo, sus relajaciones transitorias, disminución de la capacidad de aclaramiento esofágico por gravedad o por limitación de los movimientos peristálticos que eliminan el material refluido del esófago terminal al estómago y un retraso en el vaciamiento gástrico. La maduración funcional gradual del esfínter esofágico inferior y una mejora en los mecanismos de aclaramiento esofágico explicarían el curso benigno y la mejoría progresiva de los lactantes con RGE.

Se constata un incremento muy significativo en el diagnóstico del RGE con relación a las últimas décadas. Esto puede ser el resultado de un diagnóstico incorrecto previo o un mejor empleo de las técnicas. No obstante, el aumento en la prevalencia puede reflejar un incremento cierto y puede explicarse, por un lado, por el tipo de alimentación actual del lactante con predominio en el uso de fórmulas que siguen en sus recomendaciones comerciales una dosificación superior a la que hace 20-30 años se aconsejaba y, por otra parte, se ha generalizado en las últimas 2 décadas la posición de sentado para los lactantes vomitadores que entraña un riesgo acumulado para el RGE. En los niños sentados existe un aumento en la presión intraabdominal con relajación en la barrera antirreflujo. Se ha demostrado que la cámara de aire gástrica se alinea mejor con el esfínter esofágico inferior en los lactantes colocados en decúbito prono que en los sentados.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de RGE se pueden observar en lactantes sanos pero, en tal caso, sólo de forma incidental, produciéndose con mayor frecuencia y siendo más graves en situaciones patológicas. La enfermedad por reflujo es una cuestión de cantidad de reflujo: no hay diferencias entre los individuos sanos y los enfermos en cuanto a la presencia o ausencia de reflujo, pero sí en lo que se refiere a su frecuencia e intensidad y a la presencia

Manifestaciones esofágicas

- Síntomas específicos
 - Regurgitación
 - Náusea
 - Vómito
- Síntomas relacionados con el reflujo
 - Hematemesis y melenas
 - Anemia, ferropenia
 - Disfagia secundaria a la esofagitis
 - Pérdida de peso y/o falta de desarrollo
 - Dolor epigástrico y retroesternal
 - Pirois o ardor, faringe urente
 - Eructos y sensación de plenitud posprandial
 - Anorexia
 - Irritabilidad general y postingesta en lactantes

Presentaciones menos frecuentes

- Complicaciones respiratorias (bronquitis, asma, laringitis, faringitis)
- Apnea

Enfermedades que asocian con frecuencia reflujo

- Fibrosis quística (mucoviscidosis)
- Síndrome de Sandifer-Sutcliffe
- Enfermedades neurológicas

de síntomas asociados. La mayoría de los problemas clínicos relacionados con el RGE están originados por el paso de excesivo contenido gástrico (ácido) al esófago. Las manifestaciones y asociaciones a otros cuadros clínicos se exponen en el Cuadro 15.12.1.

El vómito es el síntoma más frecuente de la enfermedad RGE “primaria”, pero desde luego también puede ser la manifestación de otros trastornos. El RGE “secundario” puede darse, por ejemplo, en el caso de infecciones (gastroenteritis, infecciones del tracto urinario), trastornos metabólicos y en alergia a determinados alimentos. Resulta obvio que en el RGE “primario” es imperativo el tratamiento antirreflujo, mientras que en el “secundario” el objeto del tratamiento será la enfermedad primaria causante. El RGE “secundario” o vómitos es el resultado de una estimulación del centro del vómito en la formación reticular dorso lateral por todo tipo de impulsos eferentes (estímulos visuales, epitelio olfativo, laberintos, faringe, tractos gastrointestinal, urinario, testículos). En años recientes ha existido una tendencia a relacionar con el RGE una amplia gama de enfermedades o síntomas. Los ejemplos son tan variados como la otitis media crónica, el daño del esmalte dental, la halitosis (mal aliento) o lesiones de laringe. No se ha podido establecer con estudios más rigurosos una asociación causal entre dichos síntomas y el RGE.

Pueden ser consideradas *cuatro categorías de pacientes* según la intensidad de las manifestaciones clínicas.

1. Pacientes con RGE sin complicaciones. Este grupo de lactantes presenta regurgitaciones repetidas y, rara vez, vómitos. Está limitado a lactantes de menos de 1 año de edad. No se afecta el desarrollo, ni aparecen otras complicaciones. En ocasiones es difícil diferenciarlo de las regurgitaciones fisiológicas.
2. Pacientes con RGE complicado. Presentan frecuentes vómitos y síntomas indicativos de esofagitis; anemia ferropénica, hematemesis, melenas, disfagia, pirois, dolor epigástrico o retroesternal, eructos, plenitud posprandial, irritabilidad general en lactantes, anorexia y pérdida de peso y/o falta de desarrollo. Debido a los tratamientos actuales más agresivos y a un diagnóstico más rápido y eficaz, dichos síntomas suelen controlarse o presentarse más larvados.
3. Pacientes con presentaciones clínicas no habituales de RGE. La diferencia más evidente entre este grupo de pacientes y el de los que sufren RGE con y sin complicaciones, es que este grupo no presenta vómitos ni regurgitaciones. La enfermedad por RGE está, por tanto, “oculta” y presenta un diagnóstico diferencial con otras patologías. Son pacientes que pueden presentar: bronquitis obstructivas, asma, laringitis, rumiación, *síndrome de Sandifer-Sutcliffe*.
4. Niños con deterioro neurológico grave que sufren frecuentemente la patología del RGE y sus complicaciones. A destacar que en este grupo en ocasiones el RGE está “oculto”.

DIAGNÓSTICO

Lo primordial es realizar una historia clínica detallada y, posteriormente, una exploración clínica completa por aparatos, con datos somatométricos, y solamente en aquellos casos en que haya sintomatología sospechosa de RGE patológico (repercusión ponderal, otros síntomas acompañantes) habrá que realizar exploraciones complementarias. Las pruebas diagnósticas disponibles para analizar y cuantificar el RGE en los niños son varias y es el especialista el que debe decidir cuál es el método más específico para cada caso, siempre teniendo en cuenta que no se debe someter a la mayoría de pacientes a métodos de investigación cruentos, costosos e innecesarios. En la mayoría de los hospitales de nuestro medio se dispone de todas o parte de las siguientes exploraciones: *radiología, ecografía, escintigrafía, manometría, endoscopia y pH-metría esofágica*. Para más detalles sobre ellas, consúltase el capítulo 15.2.

Radiología. Tiene un escaso rendimiento diagnóstico en el RGE. La sensibilidad es del 31-86%; la especificidad, del 21-83% y el valor predictivo positivo, del 80-82% (según distintos autores). En esta técnica influye mucho la subjetividad del radiólogo para interpretar las imágenes, el empleo o no de las maniobras productoras de reflujo, el ser una prueba de corta duración. En cualquier caso, distintos autores señalan cómo la especificidad de la prueba es inversamente proporcional a la insistencia o habilidad del radiólogo. Por otra parte, hay que decir que es una técnica muy buena para detectar alteraciones anatómicas: hernias, estenosis esofágicas, irregularidades de la mucosa esofágica.

Ecografía. En manos expertas alcanza una sensibilidad cercana al 65%. Tiene el inconveniente de que no informa sobre datos anatómicos ni puede cuantificar el reflujo. Tiene las ventajas de no radiar, no ser molesta y ser de fácil repetición.

Escintigrafía. Es una técnica rápida y no agresiva. Tiene la ventaja de poder ofrecer imágenes de contenido gástrico en vías aéreas. Según los distintos autores, tiene una sensibilidad de entre el 15-59% y una especificidad de entre el 83-100%, en niños.

Manometría. No informa de la presencia de reflujo, sino más bien de la probabilidad del mismo. Su valor está en diagnosticar anomalías motoras esofágicas.

Endoscopia. Permite observar directamente lesiones del esófago. Permite tomar biopsias. Tiene como inconvenientes el ser una técnica invasiva (hay que sedar previamente al niño) y el que en un 30-50% de los casos de niños con RGE la mucosa es endoscópicamente normal (véase Fig. 12 en Lámina de color VIII).

pHmetría esofágica. Es la prueba más sencilla, sensible y específica. Entre sus características destacan: capaz de cuantificar la frecuencia y la intensidad del RGE. Estudia la aclaración esofágica. Establece una relación directa entre el reflujo y la clínica. Determina la efectividad del tratamiento médico o quirúrgico (Fig. 15.12.2).

Pauta diagnóstica en los pacientes con RGE sin complicaciones

Son niños habitualmente menores de 1 año con regurgitaciones repetidas y vómitos ocasionales, sin presentar repercusión ni en el estado general ni en la curva de peso. Las bocanadas o regurgitaciones aumentan al mover al lactante para limpiarle y normalmente cede durante el sueño. No se aconseja efectuar exámenes complementarios en este grupo de niños, aunque se decida instaurar medidas terapéuticas. Eventualmente puede efectuarse un *examen radiológico* baritado (esofagoduodeno) y tiene interés para la detección de las anomalías anatómicas (Figs. 15.12.1 y 15.12.3), pero no para el estudio del RGE en sí.

Pauta diagnóstica en RGE con complicaciones

En ellos la primera medida es *comprobar la existencia y cuantificación del RGE por pHmetría esofágica*, ya que la cuantificación del RGE permite separar el fisiológico del patológico. Se define *episodio de RGE* como el descenso del pH, en tercio inferior de esófago, por debajo del

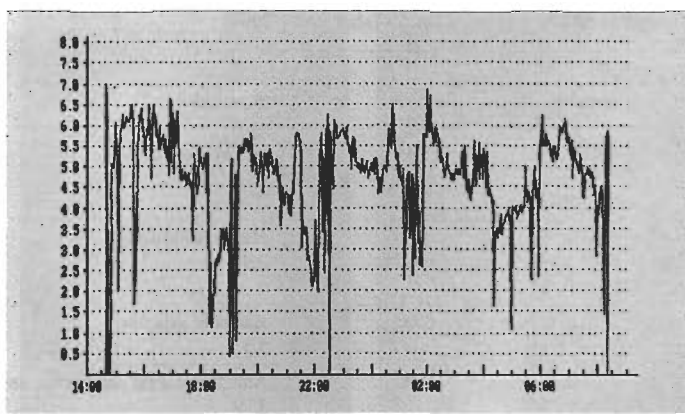


Figura 15.12.2. pHmetría positiva: descensos marcados del pH.

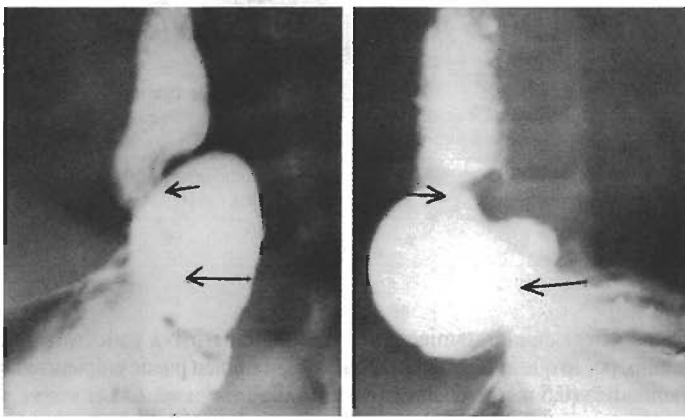


Figura 15.12.3. Hernia cardioesofágica con ectopia gástrica parcial y braquiesófago "radiológico" secundario. La flecha pequeña indica la situación del cardias y la mayor la del diafragma.

pH 4 durante más de 15 segundos, y finaliza cuando el pH es de nuevo superior a 4 (Fig. 15.12.2). El término *reflujo alcalino* se define como el período de tiempo con pH > 7 y puede ser de gran importancia en el desarrollo de esofagitis. Si se sospecha reflujo duodenogastroesofágico debe realizarse la monitorización de los pH esofágico y gástrico simultáneamente. Según el consenso de ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición), los pacientes con síntomas sugestivos de esofagitis precisan la realización de *endoscopia*. Existe controversia sobre las dificultades en la selección para su práctica en niños con RGE. Son candidatos: los pacientes con vómitos frecuentes por RGE, o bien si cursan con síntomas sugestivos de complicaciones, como hematemesis, dolor retroesternal, epigástrico o disfagia. En caso positivo demostrará la existencia de esofagitis, aunque una endoscopia normal, con ausencia de lesiones macroscópicas, no excluye la presencia de lesiones histopatológicas de esofagitis con "cambios mínimos". En niños mayores, el aclaramiento esofágico de una carga ácida (exploración tras zumo de frutas) discrimina el RGE con o sin esofagitis.

La *biopsia esofágica* está indicada para el diagnóstico de esofagitis por RGE y es esencial para el diagnóstico diferencial con otras esofagitis específicas (infección por herpes simple, esofagitis eosinofílica, etc.), así como para el diagnóstico de esofagitis de Barrett (metaplasia con predisposición neoplásica). Sin embargo, el estudio histológico en raras ocasiones influirá sobre el plan terapéutico del paciente portador de RGE.

TRATAMIENTO

Apoyo psicológico a los padres

En el caso del lactante con regurgitaciones repetidas por RGE no complicado es fundamental tranquilizar a los padres, explicando la evolución hacia la resolución en la mayoría de los casos. En el caso de RGE complicado deben explicarse las posibles exploraciones a practicar y las

medidas terapéuticas avisando, no obstante, de la buena evolución del proceso en la mayoría de los casos.

Tratamiento postural

La influencia de la posición en la incidencia y duración de los síntomas de RGE está bien demostrada, tanto en adultos, niños y bebés de hasta el año. Se ha comprobado que la postura antes recomendada de sedestación, favorece aún más la existencia de RGE, aunque disminuyan las regurgitaciones visibles, porque dicha postura ha sido desechada como tratamiento. Se recomienda la postura en prono y anti-Trendelenburg con una inclinación de 30°, eficaz incluso en el 75% de los lactantes con regurgitaciones, aunque en la práctica es difícil de aplicar por deslizamiento de los bebés y por el temor de la familia a una mayor susceptibilidad de la posición en decúbito prono para la aparición de la muerte súbita del lactante.

Medidas dietéticas

El espesamiento de la leche ha sido una medida terapéutica recomendada desde hace más de cuatro décadas. Se acepta que una mayor viscosidad y densidad de los alimentos reducen el número de reflujos, habiendo sido demostrado en diferentes trabajos mediante pH metría esofágica y escintilografía. Los productos que han sido empleados como espesantes son, en su mayoría, preparados de harina de semilla de algarrobo (*locus bean gum*), la peptina y la celulosa. La fibra procedente de la semilla de algarrobo es un glucogalactomanano que llega prácticamente intacta a nivel del colon, siendo atacada por las bacterias cólicas, estimulando el tránsito intestinal y produciendo una retención adicional de agua, lo cual puede inducir cambios en la consistencia de las heces del lactante. Los almidones de cereales son otra de las alternativas teniendo la ventaja de no presentar los posibles efectos adversos de los glucomanos. Se suelen emplear la amilopectina del arroz y el almidón de maíz. Las leches llamadas AR o antirregurgitación disponibles en nuestro medio pueden verse en el Cuadro 15.12.2.

La antigua práctica de reducir el volumen del alimento y aumentar la frecuencia de las tomas tiene sus desventajas, ya que el reflujo se produce con mayor frecuencia en la fase postprandial, por lo cual se aumentarían el número de reflujos, aunque éstos fueran neutros. En la práctica además, esta medida es difícil de aplicar, ya que las tomas frecuentes alteran el ritmo laboral familiar y las actividades diarias de los padres. Además, el volumen reducido de las tomas aumenta el llanto del lactante cuando está hambriento.

Para los niños mayores se aconseja reducir la ingesta grasa, mostazas-salsas fuertes, chocolate, café, té, cola y otras bebidas gaseosas. Las comidas tomadas en hora tardía por la noche pueden ser perjudiciales. No es recomendable la ingesta de zumos de frutas o yogur por presentar pH muy ácido que compromete el aclaramiento esofágico tras verse sometido a una carga ácida.

La eficacia del tratamiento dietético del reflujo no complicado mediante la administración de una leche para lactantes de consistencia modificada mediante la incorporación de almidón de maíz (15,5 g % de polvo = 2,1 g % mL) fue recientemente evaluada por los AA. Fueron incluidos en el estudio 25 lactantes de ambos sexos, nacidos a término, sanos, sin antecedentes patológicos, de edades inferiores a los 4 meses de vida. Todos ellos presentaban regurgitaciones y/o vómitos por reflujo no complicado y fueron diagnosticados por la clínica y/o tránsito baritado. Todos ellos estaban siendo alimentados con una leche de inicio estándar. Ninguno de ellos tomaba, al iniciar el estudio, preparados diseñados para tratamiento del reflujo. Fue evaluado en cada paciente el número de reflujos/vómitos al día, cambio en el volumen de las tomas y duración de las mismas. Se pudo apreciar la mejoría de la puntuación de intensidad de las regurgitaciones, observándose una curación completa de la sintomatología en 10 pacientes y una mejoría de los síntomas en 15. El número de regurgitaciones/vómitos presenta una reducción significativa tras el tratamiento ($p < 0,001$). El tiempo empleado por los pacientes para la toma de los biberones expresado en tiempo total/día también disminuyó con respecto a la ingesta de leche sin espesante ($p < 0,05$).

Tratamiento farmacológico

La administración de fármacos de primera línea, como antiácido-algínico, y principalmente los procinéticos, puede indicarse para tratar el

Cuadro 15.12.2. Composición y características de las fórmulas antirregurgitación disponibles (datos aportados por los fabricantes, 2002)

	Hidratos de carbono*	Proteínas* seroproteína-caseína	Grasas*	Kcal*	Espesante*
Almiron 1AR	57,4 Lactosa 43,5 Dextrinomaltoza 14	12,0 20/80	21,9	474	Harina de algarroba 3
Aptamil 1AR	56,1 Lactosa 47,9 Dextrinomaltoza 8,2	11,2 40/60	23,9	484	Harina de algarroba 2,9
Blemil Plus 1AR	54,5 Lactosa 54,5	12,0 60/40	26,0	500	Harina de algarroba 3,5
Enfalac 1AR	55 Lactosa 31,9 Dextrinomaltoza 7,1	13,0 18/82	26,0	500	Almidón de arroz pregelatinizado 15,9
Nidina AR	58,3 Lactosa 44,2	12,5 30/70	23,1	492	Almidón de maíz 14,1
Nutriben 1AR	58,1 Lactosa 53,4	10,5 60/40	25,8	495	Harina de algarroba 4,7
Sandoz Digest AR	52,4 Lactosa 48,1 Dextrinomaltoza 0,9	12,6 60/40	29,6	525	Harina de algarroba 3
Novalac 1AR	57 Lactosa 42,18	13,0 20/80	24,0	496	Almidón de maíz 14,8

*Contenido en gramos por 100 g de producto.

RGE complicado en niños menores de 1 año, incluso antes de efectuar las investigaciones complementarias.

Antiácidos. Se ha utilizado con éxito la combinación de antiácido y ácido alginico formando una cubierta espesa en la superficie del contenido gástrico protegiendo el esófago del material regurgitado con acción neutralizante sobre el ácido gástrico; se administra mezclado con la fórmula en el biberón. Aunque suele ser bien tolerado, se mencionan como efectos adversos el elevado contenido en sodio (al ser la sal sódica de ácido alginico) y la formación de material intragástrico aglutinado a modo de bezoar. Se ha sugerido que los antiácidos (0,5 a 1 mL/kg/dosis) son tan eficaces como los antagonistas H₂ para el tratamiento de la esofagitis por RGE en niños, pero la frecuencia de administración (más de 6 veces al día) lo hace complicado y, por otra parte, una dosis elevada puede conllevar efectos secundarios potenciales (estreñimiento, diarrea, raquitismo, toxicidad por aluminio o magnesio).

Procinéticos. Los pacientes que no respondan a las medidas posturales y dietéticas deben recibir tratamiento con un procinético que, al aumentar la presión del esfínter esofágico inferior y la amplitud contráctil esofagogástrica, consigue un vaciamiento gástrico más rápido, mejorando la situación de RGE. Domperidona (1 mg/kg/día), con efectos secundarios mínimos (ginecomastia y reacciones extrapiramidales). La metoclopramida (0,5 mg/kg/día), con acción eficaz comprobada, pero con efectos adversos más frecuentes (dolor abdominal, síntomas distónicos, somnolencia, aumento de prolactina). El betanecol (0,8 mg/kg/día) es un colinérgico que actúa sobre el esfínter esofágico inferior, pero no sobre el vaciamiento gástrico. Como efectos secundarios se producen aumento de secreción ácida y broncoconstricción.

Antagonistas H₂. Cuando se comprueba esofagitis es aconsejable la combinación de un procinético y un antagonista H₂. La inhibición de la secreción ácida se consigue con ranitidina (8-10 mg/kg/día), de eficacia comprobada en niños con esofagitis por reflujo, manteniendo el tratamiento durante 1 a 3 meses. Es preciso señalar que los bloqueantes H₂ no logran disminuir el número de episodios de RGE, ni su duración, pero neutralizan la acidez del material refluído. La ranitidina ha desplazado a la cimetidina (20-30 mg/kg/día) por mayor eficacia, mejor tolerancia y menor número de efectos secundarios. La nizatidina (10 mg/kg/día) es un bloqueante histamínico H₂ que actúa sobre las células oxínticas gá-

stricas, eficaz en el tratamiento de la esofagitis erosiva y ulcerosa del adulto, por lo que se ha empleado en niños. También puede emplearse la famotidina (0,5 mg/kg/dosis dos veces al día).

Citoprotectores. Son fármacos destinados a aumentar la resistencia de la mucosa esofágica. El *sucralfato* tiene efecto protector de la mucosa ante la agresión por el material refluído ácido, y también cuando refluye bilis (reflujo duodenogástrico y gastroesofágico); actúa localmente formando un complejo con las proteínas del tejido erosionado, protegiendo a la mucosa frente a los factores agresivos, ácido clorhídrico, pepsina y sales biliares. Por contener iones de aluminio (polisulfato aluminico de sacarosa), se desaconseja en caso de insuficiencia renal. Puede ocasionar estreñimiento. La presentación en suspensión (200 mg/mL) facilita su empleo en niños, administrándose 40-60 minutos antes de las tomas (4 ó 5 veces al día). La dosis pediátrica es de 50 a 100 mg/kg/día.

Inhibidores de la bomba de protones ATPasa. Los bencimidazoles de sustitución, como el *omeprazol*, inhiben la secreción ácida al contrarrestar la enzima ATPasa H⁺/K⁺, que se encuentra localizada en las células parietales; esta bomba es el paso final en la secreción de H⁺ por las células parietales en el interior de la luz gástrica. Una dosis pediátrica de omeprazol de 0,7-1,9 mg/kg/día se ha demostrado eficaz en el tratamiento de niños con esofagitis grave por RGE. Se considera una alternativa excelente a la cirugía anti-RGE en niños con elevado riesgo de complicaciones o si la cirugía ha fallado. No obstante, en los pacientes con indicación quirúrgica evidente el tratamiento prolongado con omeprazol no está justificado. Efectos secundarios aparecen en el 1-6% (flatulencia, cefalea, diarrea, erupción, ginecomastia), pero normalmente no obligan a la interrupción del tratamiento. La administración prolongada de omeprazol en niños requiere más estudios para comprobar la tolerancia, así como por la correlación de los niveles de gastrina con histología gástrica.

Tratamiento quirúrgico

Cuando se establece la indicación quirúrgica por mala respuesta al tratamiento médico los procedimientos más usuales son la *funduplicatura de Nissen* (puede realizarse por vía laparoscópica) y la modificación de Thal. Antes de la cirugía se recomienda el estudio de la motilidad esofágica, así como del vaciamiento gástrico. En determinados casos se incorpora la piloroplastia a la intervención anti-RGE, con idea de favorecer el

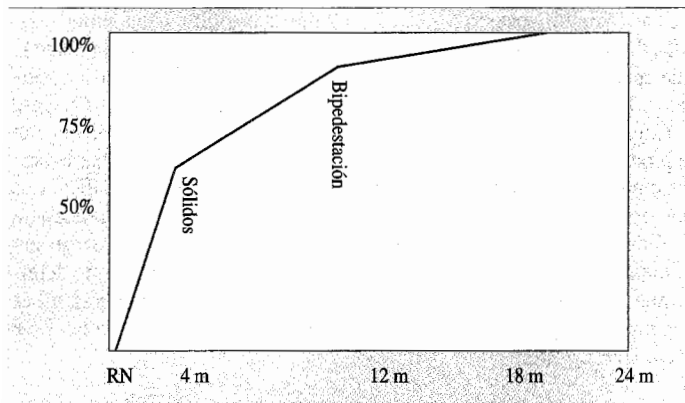


Figura 15.12.4. Evolución natural RGE no complicado.

vaciamiento gástrico. El síndrome *dumping* es una complicación relativamente frecuente de la funduplicatura de Nissen. Cuando se realiza gastrotomía percutánea, procedimiento en la actualidad habitual en pacientes con patología diferente (neurológicos), es importante constatar la presencia de RGE antes de la intervención, pues hasta el 29% de los pacientes con RGE que se someten a gastrotomía percutánea precisan funduplicatura posteriormente.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

Los avances en el campo de la terapéutica, unidos a una mejor metodología diagnóstica, han conllevado un cambio en el pronóstico del RGE. La mayoría de lactantes con RGE no complicado están libres de síntomas antes del año y medio de vida, siendo una condición limitada, y que desaparece cuando la barrera antirreflujo es gradualmente establecida. En el 60% de los casos desaparece coincidiendo con la introducción de los sólidos o la indicación de fórmulas AR, junto a una eventual indicación de procinéticos. La proporción de curación llega a un 90% con la llegada de la bipedestación (Fig. 15.12.4). La indicación de cirugía en este grupo es excepcional. En el RGE complicado la introducción de los sólidos, el espesamiento de la fórmula o el tratamiento postural, no suelen alterar el ritmo del reflujo y es preciso recurrir a una terapéutica farmacológica más agresiva y exploraciones para valorar la intensidad y la presencia de esofagitis. El curso clínico suele ser favorable antes de los 2 años en el 65% de los casos. El resto suele necesitar tratamiento mantenido, viéndose una mejoría alrededor de los 7 años, fase en la cual existe una nueva maduración de la barrera antirreflujo.

Entre un 6-10% de RGE complicado, precisarán de una corrección quirúrgica, sin precisar el momento cronológico, si bien dicha indicación suele ser excepcional antes de los 2 años (Fig. 15.12.5). Es importante constatar que la desaparición de los síntomas no conlleva la curación del RGE.

En los pacientes con presentaciones no habituales, cuyos síntomas se confirme sean debidos al RGE, se deberá valorar la evolución después de 12 meses de tratamiento. La evolución suele ser favorable, y en la propia experiencia han precisado de intervención sólo un 0,5% de este grupo de pacientes. Con respecto al grupo de niños con deterioro neurológico grave interesa comentar que la resolución del RGE de forma natural es poco probable y que pueden desembocar en estenosis esofágicas graves

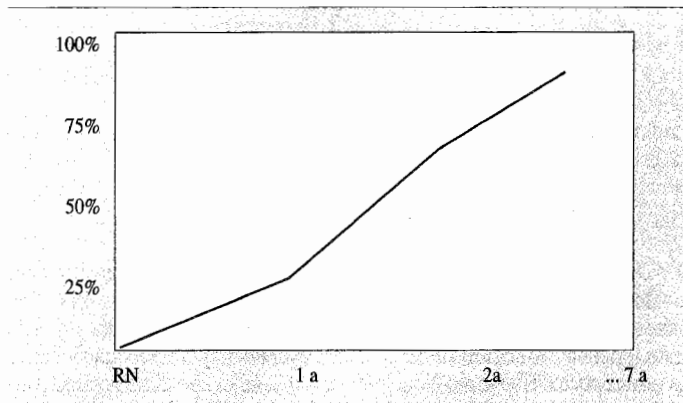


Figura 15.12.5. Evolución natural del RGE complicado.

o en el esófago de Barret. La cirugía estará indicada en casos especiales como apnea y riesgo de muerte súbita del lactante, y reflujo complicados (esofagitis graves, cuadros respiratorios de repetición, retrasos graves de crecimiento y encefalopatía profunda) que no responden al tratamiento. También se deberá valorar en niños que, aun sin síntomas muy importantes, precisen tratamiento continuo sobrepasados los 7-8 años de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggett P et al. Medical position statement. Antireflux or antiregurgitation milk products for infant and young children: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 496-8.
- Carbajo AJ. Vómitos y regurgitaciones. Reflujo gastroesofágico. *Pediatr Integral* 2003; VII (1): 15-23.
- Grupo de Expertos en Gastroenterología. Academia Mexicana de Pediatría. Reflujo gastroesofágico en los niños. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1999; 56: 532-6.
- Hu FZ, Preston RA, Post JC et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q11. *JAMA* 2000; 284: 325-34.
- Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108: 1265-305.
- Izquierdo M, Pereda A. Reflujo gastroesofágico y enfermedad por reflujo gastroesofágico: límite entre la fisiología y la enfermedad. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 2-6.
- Orenstein SR. Update on gastroesophageal reflux and respiratory disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 131-5.
- Ramírez J et al. pHmetría intraesofágica en niños. *Acta Ped Mex* 1999; 20: 200-4.
- Rico E, Codoñer P, Mollá E et al. Vaciamiento gástrico en el niño afecto de reflujo gastroesofágico. Valoración mediante ecografía en tiempo real de la región antropilórica. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 33-8.
- Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1063-9.
- Sierra Salinas C. Reflujo gastroesofágico. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 974 (con más citas de años anteriores).
- Sievers E, Schaub J. Antireflux or antiregurgitation milk products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 418-21.
- Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T et al. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S308-S318.

15.13 Gastritis. Úlcera péptica

V. Varea

Durante tiempo fue mal conocida. Ahora su interés clínico aumenta y, además, puede ser de varios tipos etiopatogénicos. La difusión de los métodos endoscópicos ha permitido conocer mejor su histología y demás características, así como su frecuencia, bastante mayor de lo considerado en otras épocas. El premio Nobel de medicina en el año 2005 ha sido concedido a los "descubridores" del *Helicobacter pylori* Warren y Marshall, dos médicos clínicos.

Gastritis no erosiva. Indica la existencia de un proceso inflamatorio con alteración de la barrera mucosa gástrica. Muchas veces será una gastritis superficial con infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia, penetración del epitelio por leucocitos neutrófilos polinucleares y aplanamiento o distorsión de la capa celular de la mucosa gástrica, con normalidad de las glándulas. Numerosos gérmenes bacterianos, lo mismo que los virus, pueden producir estas alteraciones. A veces son los mismos de las GEA y otros los causantes de las infecciones agudas de vías respiratorias altas, aunque en este caso pueden intervenir otros mecanismos (indigestión, mucofagia). Anorexia, flatulencia, dolor epigástrico y a veces fiebre, son los síntomas más destacados, junto con los vómitos, todo ello de breve duración y con buena respuesta a medidas dietéticas solamente.

Gastritis atrófica. Es más grave pero, paradójicamente, evoluciona a menudo de forma asintomática. Puede estar relacionada con la ingestión prolongada de fármacos, como AAS, con reflujo biliar recidivante o bien con trastornos inmunológicos. Como indica el término, la endoscopia y biopsia ofrecen una lesión difusa, tanto del fundus, como del cuerpo del estómago: pérdida total o parcial de células glandulares gástricas, infiltración celular linfoplasmocitaria, adelgazamiento de la mucosa gástrica, que puede ser constituida por epitelio de tipo intestinal o similar. En raras ocasiones ha sido diagnosticada en la edad pediátrica la típica gastritis atrófica asociada a anemia perniciosa y aquilia (hiposecreción gástrica), que cede con la administración intramuscular (no oral) de vitamina B₁₂.

Gastritis erosiva. Coincide en líneas generales con lo descrito más adelante como úlcera péptica.

GASTRITIS POR *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

Ha sido demostrada entre un 5 y un 30% de los niños que deben ser sometidos a fibrogastroscoopia y biopsia, correspondiendo el más alto porcentaje posiblemente a los grupos de peores condiciones higiénico-nutritivas. El comienzo en la edad pediátrica está aceptado, incluso con presencia en las adenoides. Es la infección más frecuente en la humanidad después de la caries dental. En los trabajos anteriores a 1990, este microorganismo es referido como *Campylobacter pyloridis* y *Campylobacter pylori*. Es una bacteria espiral gramnegativa y móvil, cuya acción inflamatoria, especialmente en el antro pilórico, ofrece las características histológicas de las gastritis no erosivas, puede ser causada.

Factores de virulencia del HP. De todas las funciones determinadas por los genes del HP la que destaca entre otras es la gran capacidad ureasa, lo que le permite desdoblar la urea con formación de amonio que a modo de nube lo envuelve protegiéndolo de la acidez gástrica. Esta producción de amonio tiene también efectos tóxicos celulares, por lo que su acción se prolonga una vez atraviesa la capa de moco. Su potencial liberador enzimático le permite la ruptura de la capa de moco y los fosfolípidos de la capa surfactante que cubre las células gástricas epiteliales gra-

cias a las fosfolipasas A2 y C, además de otras múltiples enzimas más. Más del 50% de las cepas de HP producen una toxina vacuolizante, VacA, que provoca vacuolas en las células epiteliales y ulceración mucosa superficial. La totalidad de las cepas de HP secretoras de VacA tienen un gen, el CagA, que expresa una proteína cuya presencia está relacionada con la producción de citotoxina vacuolizante que es capaz de estimular la producción de interleucina 8 y genera una respuesta humoral específica. Los pacientes infectados con cepas CagA positivas tienen más frecuencia de úlcera duodenal y el grado de gastritis es más activa. Cada vez se descubren más genes que favorecen la liberación de sustancias que determinan su invasión o que provocan mayor grado de inflamación, tal es el caso de los genes picB y picC o de las proteínas análogas a las HSP (*heat shock proteins*).

Cuadro clínico. Puede aparecer aislado en forma de gastritis (vómitos, dolor abdominal epigástrico, hematemesis) o bien asociado al *ulcus* duodenal o gástrico. Fundamentalmente, en niños la patología más frecuente es la de la gastritis y está presidida por el dolor abdominal recidivante, de intensidad moderada o leve con fases de reagudización, referido al epigastrio y, más frecuentemente, postingesta. Estos datos no son patognomónicos de la infección por HP, pues en el grupo de pacientes con dolor abdominal recurrente sin infección por esta bacteria, también los signos descritos son los mismos. No obstante, en el 95% de los pacientes infectados, tras la erradicación, desaparecen los síntomas anteriormente referidos. Tan sólo ocasionalmente aparece la infección tras un cuadro de hematemesis más o menos intensa que pone de manifiesto una úlcera gástrica o duodenal. También puede ir asociada la gastritis por HP a reflujo gastroesofágico y cuadros funcionales de dispepsia gástrica, pero no está bien establecida una relación de causa-efecto. Se han descrito casos de hipoproteïnemia aguda de causa gástrica, que configuran un *síndrome de pseudo-Ménétriére*.

Diagnóstico. Existen pruebas invasivas y no invasivas. Para las primeras es necesario realizar una *fibrogastroscoopia* (véanse Figs 5, 8 y 9 en Lámina de color IX) que permitirá la observación de la mucosa gástrica. En niños es muy frecuente encontrar una mucosa nodular en antro (gastritis nodular con imagen de empedrado). Además, la fibroscopia permitirá la toma de biopsias para el estudio histológico, cultivo, test de ureasa directo, material para identificación del agente patógeno por PCR y muestras de jugo gástrico para la realización del índice urea/amonio. *Pruebas no invasivas* son: la serología mediante técnicas de ELISA para detectar en sangre los anticuerpos frente al germen del tipo IgG, lamentablemente aunque la especificidad es alta (95%) y la sensibilidad varía entre un 60 y un 80%; el test de urea carbónico 13 en aire espirado, una técnica sencilla y reproducible, con una gran sensibilidad y especificidad, lo que ha llevado a considerarla como un *gold standard* en el diagnóstico de esta infección, pero una confirmación segura requiere la biopsia antral.

Tratamiento. En los niños se han utilizado diversas pautas, muchas de ellas copias de las que se ofrecen a los adultos, aunque estudios controlados no obtienen los mismos resultados que en edad adulta. Prácticamente la totalidad de los grupos de gastroenterología infantil precizan el uso de la triple terapia combinando omeprazol o subcitratato de bismuto con dos antimicrobianos (claritromicina, amoxicilina y/o metronidazol) durante unas dos semanas. A las cuatro semanas de finalizado el tratamiento se controlará si se ha producido la erradicación, antes de dar por solucionado el proceso. Para la prevención, hay una vacuna en experimentación frente al HP.

Gastritis erosiva-hemorrágica

Etiología. Como se ha indicado, viene a solaparse con el cuadro de úlcera péptica, si bien ésta sigue teniendo independencia nosológica en todos los estudios, por lo que se insistirá sobre ella más adelante. Entre los numerosos factores causales destacan los fármacos y las infecciones (sepsis, toxiinfección alimentaria estafilocócica, infecciones respiratorias agudas virales). Se suman los que se indicarán a propósito de la úlcera de estrés. No hay que olvidar las gastritis corrosivas por ingestión de ácidos clorhídrico y sulfúrico, así como formaldehído y agentes similares (véase cap. 25.7 de Intoxicaciones). Sea cualquiera el agente con

mecanismo patogénico algo diverso, acaba por producirse una ruptura de la barrera mucosa gástrica. Esto permite la difusión de los iones hidrógeno desde la luz de la cavidad gástrica hacia las células mucosas y, en consecuencia, la subsiguiente lesión celular, el aumento de liberación de histamina y la secreción de más cantidad de ácido clorhídrico.

Clínica. En el capítulo 15.15 de dolor abdominal crónica se hace referencia sobre el interés de tener en cuenta el dolor abdominal como expresión del gástrico en pediatría. Aquí interesa recordar que la clínica de la gastritis erosiva-hemorrágica es prácticamente superponible, lo mismo que la etiopatogenia. Los niños presentan: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y hematemesis, siendo los dos últimos síntomas, lógicamente, los más llamativos. En la actualidad el *diagnóstico* debe ser confirmado mediante endoscopia, ya que el tránsito baritado ofrece menos garantías. El *diagnóstico diferencial* comprende, tanto el dolor abdominal, como los vómitos hemáticos, sin olvidar la correcta interpretación de las imágenes, como las pequeñas erosiones de la mucosa gástrica en los pacientes con sonda y aspiración.

Tratamiento. Son obligadas las medidas etiológicas, generalmente muy eficaces (suprimir teofilina, salicilatos, prednisona). Cuando la hemorragia gástrica es intensa es preciso: lavado gástrico con solución salina, corrección de los trastornos de la coagulación, transfusión, según anemia y estado de choque hipovolémico y vasopresina endovenosa en los cuadros más graves. Pasada la fase aguda será necesaria una medicación prolongada (dos meses con bloqueantes H₂ o antiácidos).

Gastritis específicas

Son más raras y tienen condicionantes etiopatogénicos peculiares y lesiones anatomopatológicas características. Entre ellas hay que considerar: la gastritis eosinofílica (participación gástrica de la gastroenteropatía eosinofílica); la lesión gástrica en la enfermedad de Crohn ocurre en un 5% de los pacientes; la gastritis hipertrófica o enfermedad de Ménérière (menos conocida en pediatría) y la hiperplasia linfoide benigna, a no confundir con la anterior con hipertrofia de los folículos linfoides en la mucosa y submucosa gástricas, asociada tal vez a la existente en otros puntos del tubo digestivo. Dolor abdominal, vómitos y náuseas son los síntomas más comunes en estas gastritis específicas, además de la sintomatología digestiva general de la enfermedad.

Duodenitis

Pueden aparecer aisladas o asociadas a la inflamación gástrica (gastroduodenitis). Los síntomas clínicos consisten de nuevo en vómitos, náuseas, anorexia y dolor abdominal, que ceden espontáneamente, con la terapéutica propia de la úlcera péptica o eliminando la causa (parasitosis, infección bacteriana, virosis, alergia alimentaria, enfermedades más generalizadas, como la de Crohn).

Diagnóstico. Para confirmarlo no puede limitarse tampoco a la sintomatología clínica y las imágenes radiológicas. Es aconsejable la fibrogastroduodenoscopia (mucosa enrojecida) y la biopsia duodenal: infiltración inflamatoria de linfocitos, células plasmáticas y polinucleares de la lámina propia, con alteración de las vellosidades.

ÚLCERA PÉPTICA

No puede faltar su mención, aun advirtiendo la proximidad clínica y etiopatogénica con la gastritis erosivo-hemorrágica. A diferencia de la lesión erosiva simple, citada en otras gastritis, que es superficial y no atraviesa la *muscularis mucosae*, en la úlcera péptica (UP) sí ocurre. Desde el conocimiento del papel del HP, es sabido que la mayor parte de los casos de UP en la edad pediátrica tienen esta etiología y, por tanto, son válidas todas las consideraciones fisiopatológicas indicadas a propósito de la gastritis. En este caso la agresividad del HP es máxima y rompe todas las barreras protectoras de las mucosas gástrica y duodenal, tanto la representada por el moco y el bicarbonato, como la del epitelio celular, las prostaglandinas y la circulación sanguínea propia de la mucosa. La clásica hipersecreción ácida se comprueba más en la UP duodenal que

en la gástrica. Todos los factores que perturben la normalidad anatómico-funcional de la mucosa gastroduodenal, como los AINE, favorecerán la aparición de UP. Asimismo, influyen factores genéticos, intuitos por la presentación familiar de UP. El mecanismo podría ser un aumento del pepsinógeno 7, además de la colonización familiar por *H. pylori*.

El trastorno antes referido es lo que se conocía antes como *UP primario*, es decir, aislado, pero a veces coincide con otros trastornos patológicos, que en buena parte han sido referidos en las gastritis. Se trata, en efecto, de enfermedad de Crohn, FQ, gastritis hipertrófica de Ménérière, síndrome de Zollinger-Ellison, gastroenteritis eosinofílica, secuelas de hepatopatías, gastritis autoinmune, gastritis linfocítica o variolinfome e incluso en el curso de la drepanocitosis. A propósito del diagnóstico y tratamiento, se insistirá en algunos aspectos de este *ulcus secundario*.

Sintomatología

Varía con la edad de modo que, en el período neonatal, el síntoma principal son las hematemesis y melenas, o bien las alteraciones correspondientes a la perforación (abdomen agudo). En el lactante, hasta los 2 años de edad, destacan los vómitos rebeldes, que conducen a un síndrome de desnutrición y retraso del crecimiento, sin olvidar las frecuentes hemorragias digestivas. En el párvulo o preescolar aparece ya el dolor, pero no de tipo ulceroso clásico, sino de forma atípica, periumbilical. A partir de los 6 años, en el escolar y adolescente, puede darse la sintomatología de UP más conocida, como es el dolor epigástrico, de tipo quemante, urente o hiriente. La crisis dolorosa puede durar de minutos a horas, alternando períodos de agravación con otros de mejoría. Al menos en la tercera parte de los niños mayores se puede comprobar la mejoría al tomar un preparado antiácido, así como el alivio al recibir alimento. Con igual o mayor frecuencia se puede comprobar la hemorragia digestiva, bien de forma explícita (hematemesis, melena de mayor o menor intensidad) o, de manera indirecta, como es el descubrimiento de una anemia hipocroma y microcítica por la ferropenia secundaria.

Diagnóstico. La radiografía con tránsito gastroduodenal de papilla baritada fue el método básico para el diagnóstico durante mucho tiempo, pero ahora se utiliza únicamente si es preciso dejar constancia de la situación anatómica del tramo estudiado. En la actualidad el método fundamental es la endoscopia, que permite confirmar el diagnóstico, apreciar los posibles procesos patológicos asociados y la determinación de las complicaciones. Por otro lado, se aplicarán todas las pruebas indicadas a propósito de la infección por HP.

Tratamiento. Se considera muy importante la erradicación de la infección por *H. pylori*, utilizando, de preferencia, como se ha visto, la asociación inicial de dos antibióticos y un antiácido. La cirugía clásica, mediante gastrectomía total o parcial (Billroth), ha pasado prácticamente a la historia, de modo que el cirujano sólo interviene para solucionar complicaciones, como la estenosis o una perforación.

Enfermedad ulcerosa secundaria

En estos casos, tan diversos en su etiopatogenia, la orientación diagnóstica y la terapéutica tienen obligadas diferencias, como muestran los ejemplos destacados a continuación:

Síndrome de Zollinger-Ellison. Aparecen úlceras yeyunales y duodenales recurrentes y múltiples, relacionadas con hipergastrinemia, por lo que es preciso descartar otros procesos patológicos con este dato, desde la neoplasia endocrina múltiple, el hiperparatiroidismo, hasta el síndrome de intestino corto e incluso la estenosis hipertrófica de píloro. Si no es suficiente o posible la extirpación del tumor responsable, la medicación debe incluir omeprazol.

Úlcus de estrés. Se conoce como *úlcera de Cushing* cuando va asociado a intervención quirúrgica o traumatismo craneal, siendo su mecanismo fisiopatológico la hipersecreción gástrica. Se habla de *úlcera de Curling* cuando ocurre en el curso de quemaduras. Otras situaciones clínicas que producen úlcus de estrés son: traumatismos diversos, fallo respiratorio, insuficiencia cardíaca, deshidratación aguda y sepsis. La sintomatología puede estar encubierta por la propia del proceso patológico

desencadenante, pero a veces se evidencia por una hemorragia gastrointestinal grave con todas sus consecuencias o por una perforación. El tratamiento preventivo y el curativo se fundamentan igualmente en los inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o lansoprazol (véase Dosificación en cap. 27.12) aunque también se han empleado los bloqueadores de receptores de H₂ (cimetidina, ranitidina) y el sucralfato, que forma una película protectora sobre la mucosa ulcerada o inflamada. Cada vez se utilizan menos los antiácidos clásicos, como las sales de magnesio y aluminio, que tienen a la larga efecto nocivo sobre el metabolismo del fósforo, aparte la toxicidad del aluminio.

Úlcus por fármacos y tóxicos. Es de conocimiento general que, tanto el alcohol como el tabaco (véase cap. 25.6), pueden lesionar la mucosa gastroduodenal, lo mismo que cáusticos y una larga lista de fármacos: AAS, corticoides, hierro, calcio, potasio, teofilina, quimioterapia anti-neoplásica y algunos antibióticos y sulfamidas. Aparte la supresión del factor responsable, los medicamentos antes citados permiten solucionar el problema. La *úlcera gástrica de Dieulafoy* tiene una presentación sobre-aguda, predominando la hemorragia digestiva. Debe diferenciarse del angiooma gástrico sangrante (véase Fig. 6 en Lámina de color IX)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bitar MA, Soweid A, Mafour R et al. Is *Helicobacter pylori* really present in the adenoids of children? *Eur Arch Otorrinolaryngol* 2005; 5: 112-5.
- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283.

- Cruz M, Peiré MA. Tratamiento de los vómitos; antieméticos. En: Cruz M, Peiré MA. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 81.
- Ganga PS et al. Evolución natural de la infección por *Helicobacter pylori* en niños asintomáticos. *Pediatrics* (ed esp) 1999; 48: 75-80.
- Hassall E. Peptic ulcer disease and current approaches to *Helicobacter pylori*. *J Pediatr* 2001; 138: 462.
- Imrie C, Rowland M, Bourke B et al. *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373.
- Leandro Liberato SV, Hernández Galindo M, Torroba Álvarez L et al. Infección por *Helicobacter pylori* en población infantil: prevalencia, factores asociados e influencia sobre el crecimiento. *An Pediatr* 2005; 63: 489-94.
- Malaty HE, Kasabang A, Grahon DY et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 2002; 359: 931-5.
- Parsonet J. Clinician discoverers Marshall, Warren and H. pylori. *N Engl J Med* 2005; 353: 2421-3.
- Premoli G, González A, Aguilera LA. Infección por *Helicobacter pylori* en niños. Su identificación en la placa dental. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 89-93.
- Stringer, Veysi VT, Puntis JW. Gastroduodenal ulcers in the *Helicobacter pylori* era. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1181.
- Tobin JM, Sinha B, Romani P et al. Upper gastrointestinal mucosal disease and ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 443.
- Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431.
- Varela V. Enfermedades del estómago. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 980 (con bibliografía anterior).

15.14 Dolor abdominal agudo. Apendicitis. Invaginación

J. Gaztambide

En el abdomen se encuentran localizadas estructuras y vísceras correspondientes a diferentes aparatos y de un origen embriológico distinto. Por ello, las manifestaciones dolorosas son de carácter muy variado y cobran una especial importancia en la valoración semiológica de los procesos patológicos que afectan a esta zona. En el niño que, frecuentemente, es incapaz de referir los síntomas que presenta, el conocimiento de la fisiopatología del dolor abdominal ayudará al clínico a establecer una aproximación adecuada al diagnóstico.

El dolor abdominal agudo representa una señal de alarma de primera importancia. Es el mecanismo utilizado por la naturaleza para indicar la presencia de alguna alteración. Pero, además, la persistencia en el tiempo de una sensación dolorosa se ha demostrado que puede desencadenar fenómenos patológicos secundarios. Es importante, además de valorar correctamente el síntoma dolor, intentar controlarlo después mediante sedación o analgesia. Esta analgesia debe realizarse de preferencia después de haber hecho el diagnóstico, ya que existe el riesgo de enmascarar el síntoma y retrasar el diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA

Durante algún tiempo se pensó (Lennander, Mackenzie) que las vísceras abdominales eran insensibles. Posteriormente, se observó que los mesos son sensibles a ciertos estímulos y principalmente a la tracción, compresión y estiramiento, lo mismo que (Nothnagel) cada órgano res-

ponde a estímulos especiales, es decir, las vísceras son sensibles a estímulos adecuados. En suma, existe una sensibilidad visceral para el dolor, pero sólo unos estímulos adecuados son capaces de excitarla. Otro problema es que la investigación experimental sobre el dolor ha tropezado con la dificultad para su medida. El único ser válido para este tipo de investigaciones es el propio ser humano y los sistemas de medición del dolor se han basado, ante todo, en fenómenos secundarios, como las variaciones en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial, pero las sensaciones expresadas por paciente o sujeto de experimentación están sesgadas por aspectos subjetivos (véase cap. 27.4).

El abdomen recibe una rica innervación sensitiva a través de los sistemas cerebroespinal y neurovegetativo. De las paredes abdominales, del peritoneo parietal y de las raíces mesentéricas, parten fibras nerviosas de tipo cerebroespinal, capaces de transmitir sensaciones dolorosas a los centros superiores corticotalámicos. Las fibras sensitivas del nervio frénico conducen los impulsos dolorosos procedentes del diafragma y de las serosas del hígado, vesícula biliar, bazo y estómago. Los estímulos mecánicos, térmicos, químicos y osmóticos producidos en dichas raíces nerviosas son los que originan el fenómeno doloroso. La traducción clínica será un "dolor somático" de carácter agudo y penetrante, de fácil localización.

El peritoneo visceral, las vísceras huecas y los vasos sanguíneos reciben fibras aferentes pertenecientes a los sistemas simpático y parasimpático, siendo el primero el que preferentemente transmite los impulsos dolorosos. A este nivel actúan, principalmente, los estímulos de distensión, espasmo, hipoxemia y lesiones de origen químico. Los dolores procedentes de dichos órganos son percibidos como sordos, difusos y de difícil localización. Se tratará entonces de un "dolor vegetativo", acompañado a menudo de sensaciones, como intranquilidad, palidez, sudoración, náuseas o vómitos. Es importante conocer el "dolor referido o irradiado" dada la posibilidad de conexión en los segmentos medulares correspondientes, entre las fibras procedentes de los elementos intraabdominales y las fibras sensitivas del sistema cerebroespinal de la piel. Mediante el correspondiente arco reflejo llegan a irradiarse los dolores viscerales a las correspondientes metámeras cutáneas (*zonas de Head*). Como excepción cabe citar el dolor originado por enfermedades del riñón y pelvis renal que, por sus íntimas relaciones con la innervación cerebroespinal

Cuadro 15.14.1. Dolor abdominal agudo en la infancia. Principales causas

Procesos intraabdominales	Procesos extraabdominales
Lactante	
Invaginación intestinal	Procesos broncopulmonares
Íleo (mecánico y funcional)	Procesos rinofaríngeos
Enterocolitis	Meningoencefalitis
Transgresiones dietéticas	Cólico del lactante (?)
Intolerancia alimentaria	
Yatrogenia medicamentosa	
Patología renoureteral	
Párvulo y escolar	
Apendicitis	Neumonías
Adenitis mesentérica	Pleuritis
Diverticulitis de Meckel	Amigdalitis
Íleo (mecánico y funcional)	Pericarditis. Miocarditis
Peritonitis. Pnecreatitis	Encefalitis
Cólico hepático	Meningitis
Traumatismo abdominal	Herpes zoster
Patología urogenital	Síndrome de Schönlein-Henoch
Torsión de ovario	Tetania. Diabetes
Intolerancia alimentaria	Insuficiencia suprarrenal aguda
Yatrogenia medicamentosa	Mononucleosis infecciosa
Intoxicaciones en general	Síndrome nefrótico
Tumores	Vómitos acetónicos

suele ser bien localizado, en especial pasada la primera infancia. Asimismo, es posible que alteraciones de los centros superiores (tumores, inflamaciones o estímulos corticales procedentes de la esfera afectiva) transmitan impulsos o sensaciones dolorosas que, por vía centrífuga, se refieren al abdomen. La progresiva maduración de los centros nerviosos permitirá al niño, hacia el tercer año de vida, referir su dolor al abdomen y precisar mejor su localización entre el quinto y sexto años de edad. La incidencia de este síntoma es muy elevada, superando el 5% en niños de un Servicio de Pediatría (M. Bueno).

Clasificación patogénica

En su origen visceral, con fines clínicos puede resumirse así:

1. *Dolor cólico.* Debido a la contracción espasmódica de la fibra lisa en las vísceras huecas, tubulares.
2. *Dolor peritoneal.* Relacionado con la irritación de la serosa peritoneal.
3. *Dolor de distensión.* Producido por la dilatación más o menos rápida de las vísceras huecas.
4. *Dolor de irritación endodigestiva.* También llamado dolor dispéptico por su dependencia prandial.
5. *Dolor isquémico.* Por insuficiencia de irrigación arterial, que puede ponerse de manifiesto sólo en momentos de esfuerzo. También corresponde a este grupo el dolor de estrangulación.

Clasificación etiológica

En el Cuadro 15.14.1 se esquematiza la etiología del dolor abdominal agudo y se efectúa una distinción entre el lactante y períodos posteriores de la infancia, colocándose las causas por orden de frecuencia y gravedad. De este cuadro se desprende la gran dificultad que presenta con relativa frecuencia el encasillar un dolor abdominal agudo.

ANAMNESIS

En la recogida de datos relacionados con el síntoma dolor abdominal será preciso seguir una sistemática fija, que impida olvidar hechos importantes para la aproximación diagnóstica. Por ello, es recomendable hacer especial referencia a los siguientes puntos: localización, irradiación, comienzo (brusco, paulatino), duración, tipo (sordo, cólico, agudo), relaciones (ingesta, defecación, cambios posturales). Como es sabido, el dolor se refiere o percibe en el dermatoma relacionado con la víscera enferma. Por ello, los estímulos dolorosos originados por una enfermedad del intestino delgado terminal y del colon proximal se refieren en

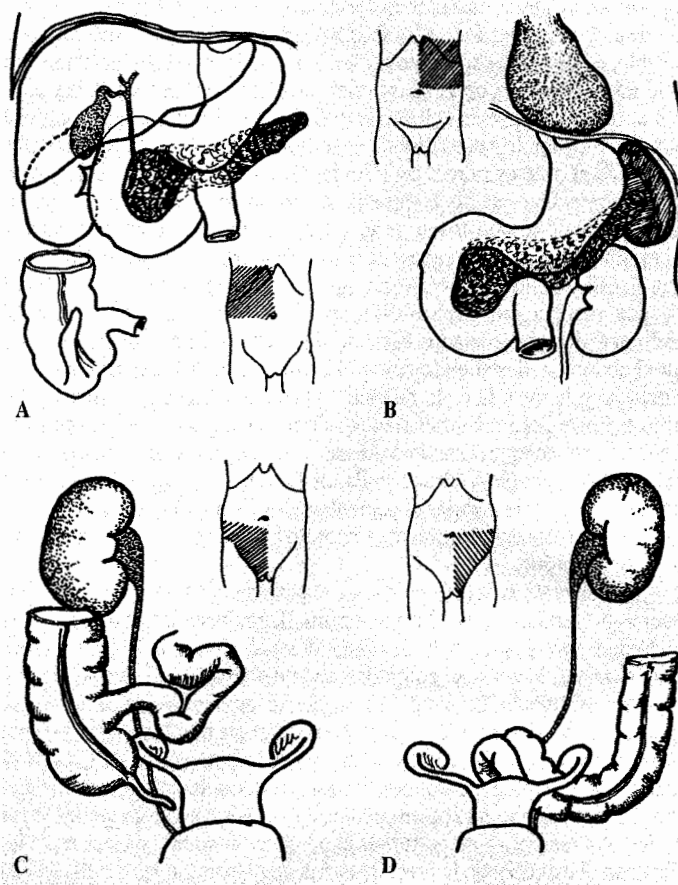


Figura 15.14.1. Principales estructuras y órganos abdominales causantes de dolor localizado en: A) Hipocondrio derecho. B) Hipocondrio izquierdo. C) Fosa ilíaca derecha. D) Fosa ilíaca izquierda.

la zona periumbilical. En cambio, será en el epigastrio donde se asienta el dolor procedente del estómago, hígado, vías biliares, páncreas y parte proximal del intestino delgado. Son ejemplos para valorar con sumo cuidado el dolor abdominal agudo y lo mismo el crónico, como se verá en otro capítulo (véase cap. 15.15).

En cuanto a la irradiación, se insiste en cómo se produce hacia la espalda en la patología hepática, pancreatitis y obstrucción intestinal, e incluso en casos de apendicitis, sabiendo que el dolor de espalda es muy frecuente, en niños y adolescentes, lo mismo que en adultos. A menudo por causas banales, pero también por otras muy temibles en su pronóstico. Se sabe que la irradiación hacia genitales es típica, pero ya en el niño mayor, en caso de infección o litiasis de vías urinarias (Fig. 15.14.1).

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Como en otros órganos, si la situación patológica lo permite se comienza por una *inspección general* del paciente y se observa la posición espontánea, movilidad, facies, color de piel y mucosas y respiración. Se inicia a continuación la inspección detallada del abdomen; se prestará atención al abombamiento total o parcial del mismo o bien si está deprimido; hay que precisar si existe inmovilidad completa o bien ondas peristálticas visibles; si se aprecia o no circulación venosa anómala de la pared abdominal y su especial disposición.

Palpación manual del abdomen

Incluso en esta época de gran valor de los métodos de diagnóstico por la imagen con el gran interés de la ecografía abdominal, muchos autores siguen opinando que la palpación es la exploración reina en el dolor abdominal agudo. Su técnica debe estar bien sistematizada y ha de repetirse cuantas veces sea necesaria, hasta llegar a la más exacta valoración. Es fundamental en esta exploración evitar, en lo posible, la rigidez o con-

tractura de la pared muscular, que es la mayor dificultad para poder realizarla correctamente. Para ello, se procura que el niño esté lo más cómodo posible, en decúbito supino, en la cuna o mesa de exploración. El médico cuidará de ganar su confianza, si es necesario, con frases amables y actitud amistosa (véase cap. 1.4). Se evitará que el niño tenga la cabeza elevada, no siendo necesario siempre flexionar las extremidades inferiores. Si el niño es mayor se le invitará a que respire tranquila y profundamente. Durante las inspiraciones profundas se relaja la musculatura abdominal, momento que se aprovecha para progresar en la palpación. Si el niño llora hay que saber utilizar las inspiraciones profundas, aunque en este caso las sucesivas y prolongadas espiraciones hacen más laboriosa la exploración. En todo caso, se debe evitar palpar bruscamente el abdomen, actuar con manos frías, rígidas o en posición casi perpendicular al abdomen, desistiendo desde el comienzo de una exploración profunda y, en la medida de lo posible, toda excitación que produzca en el niño temor o llanto. En muchas ocasiones la angustia de la familia se transmite al paciente creando en él un estado de ansiedad que dificulta la exploración abdominal adecuada. Por eso puede ser una práctica útil, pero no siempre posible, apartar al paciente de su familia durante unos minutos y mantenerle en un ambiente tranquilo hasta conseguir un buen nivel de colaboración.

Se realizará primero la palpación superficial y a continuación la palpación profunda, que en el niño permite llegar hasta la profundidad del abdomen, apreciando, incluso, si no hay mucha grasa, la columna vertebral, el psoas, la aorta, el colon descendente, el polo inferior del bazo y el borde del hígado. En el niño es suficiente, en la mayoría de los casos, una palpación monomanual e incluso no se suele emplear toda la mano, especialmente en el lactante, sino que basta la cara palmar de los dedos, sobre todo el índice y el medio, unidos y extendidos o ligeramente flexionados, de modo que se emplea casi exclusivamente la yema de los dedos. A veces, para no perturbar la percepción de las sensaciones táctiles con el esfuerzo de la presión, se puede palpar con las manos superpuestas, de manera que la inferior (izquierda), que está en contacto con la pared abdominal, obtiene los datos, y la superior (derecha) se limita a presionar. Esta presión en todo caso será rítmica, aprovechando los movimientos respiratorios (inspiración), siempre suave y siguiendo un sentido ascendente, desde las partes inferiores del abdomen hacia los hipocóndrios.

Pauta. Para no olvidar ninguna zona en la palpación abdominal, es útil seguir, en la medida de lo factible, una pauta bastante fija, palpando primero el cuadrante inferior izquierdo, después el superior del mismo lado y, a continuación, el cuadrante superior derecho para terminar en el cuadrante inferior de este lado, es decir, en sentido contrario a las agujas del reloj. Asimismo, no es suficiente poseer una buena técnica, sino que es preciso realizar la palpación en todo momento con el mayor interés, consciente el médico de su gran valor clínico y “trasladando los ojos y pensamiento diagnóstico a la yema de los dedos” en el acto de la exploración, según la clásica frase de “palpar pensando”.

Hallazgos. En estado normal la pared abdominal es blanda, depresible y no dolorosa al comprimirla suavemente. La resistencia muscular, que se puede encontrar inicialmente, cede pronto a no ser que existan circunstancias adversas en la exploración (técnica errónea, movimientos bruscos, manos frías, sensibilidad anormal del niño, posición incorrecta, llanto). Conviene saber distinguir la “auténtica contractura” del “abdomen tenso”, hallazgo frecuente en todos los procesos que cursan con dolor abdominal, apreciándose entonces sólo resistencia a la presión y no una rigidez marcada, como en la contractura. En todo caso, la sensación de rigidez propia de la contractura es fácil de apreciar y diferenciar de los estados próximos, así como la resistencia momentánea motivada por el llanto, frío, posición anómala o técnica incorrecta. No se olvidarán los procesos con una contractura muscular generalizada (tetania, parálisis cerebral). La exploración del abdomen encuentra grandes dificultades en el niño, siendo preciso guiarse, casi siempre, por el aspecto del rostro y otras reacciones despertadas a medida que se palpa el abdomen. De todas formas, se intentará la apreciación de posibles zonas y puntos dolorosos que hacen referencia a los órganos posiblemente afectados y a las enfermedades predominantes a este nivel.

Auscultación abdominal

Olvidada con frecuencia, pueden encontrarse algunos datos de interés. Para obtenerlos bien, se deben tener en cuenta similares normas que para la palpación: paciente relajado, tranquilo, en un ambiente adecuado y con tiempo suficiente. Se pueden detectar algunas alteraciones vasculares, mientras los ruidos peristálticos aumentados indican la presencia de una obstrucción intestinal y una disminución, de la posible existencia de una peritonitis o un íleo paralítico. Esta técnica ha sido objetivada, sin mucha difusión, por la sonografía abdominal o registro de los ruidos intestinales por medios electrónicos.

Tacto rectal

Ha perdido algo de su vigencia, pero aquí interesa recordar que, no sólo es interesante en la patología ano-rectal (véase cap. 15.36), sino que permite la exploración directa del interior de la pelvis, por lo que completa de manera fundamental la exploración del abdomen. Debe realizarse en las condiciones ambientales adecuadas. Si el niño tiene edad para mantener algún grado de comunicación con el explorador, se le debe explicar claramente lo que se le va a hacer. Se le pedirá que relaje su esfínter anal haciendo fuerza para defecar. Es muy importante evitar actitudes violentas con el paciente, como sujetarle con fuerza, porque así no se logrará una buena técnica diagnóstica y se traumatizará al paciente. En los varones cabe apreciar el estado del fondo de saco de Douglas (abombamiento por líquido, existencia de masas). Se podrán detectar puntos dolorosos pélvicos (apéndice ileocecal, vejiga, uretra). En las niñas, además, se podrán valorar los genitales internos y el fondo de saco rectouterino.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La valoración clínica del dolor abdominal debe completarse con frecuencia mediante algunas exploraciones complementarias, si bien el diagnóstico etiológico del dolor abdominal se orienta inicialmente por lo referido hasta aquí, es decir, por la anamnesis y la exploración clínica. Las exploraciones complementarias aportarán más signos indirectos, que son importantes siempre cuando se interpreten a la luz de los hallazgos clínicos.

A menudo se comienza en la actualidad con la valiosa ecografía, pero no se deben olvidar otras pruebas:

Laboratorio. Interesa la realización de un hemograma, estudio del sedimento urinario y, si es necesaria, una valoración del estado del medio interno mediante un estudio del ionograma sanguíneo y de los gases. En el caso de agudización de una enfermedad crónica, las pruebas serán más específicas.

Diagnóstico de imagen. Los métodos de imagen han incluido durante mucho tiempo un *estudio radiológico simple del abdomen*, pero ahora se pone en tela de juicio su interés y utilidad, además de la advertencia de su radiación (unas 50 veces más que una radiografía de tórax). Sin embargo, aportará información básica sobre anomalías esqueléticas, situación de las vísceras en el abdomen, distribución del gas intestinal (gran cámara gástrica gaseosa en la estenosis hipertrófica de píloro, niveles hidroaéreos en la invaginación intestinal y en la obstrucción intestinal), localización de las cúpulas diafragmáticas y posible neumoperitoneo. Asimismo, a veces ofrece imágenes radioopacas anormales, como fecalitos (Fig. 15.14.2), fobolitos, cuerpos extraños o la existencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Su principal indicación actual es la sospecha de un cuadro de obstrucción o subobstrucción intestinal.

La *ecografía* es la exploración de mayor interés diagnóstico con la ventaja de no constituir un método invasivo. Cada vez son menores los inconvenientes, como la no reproducibilidad de la exploración, que depende de la experiencia del explorador y, sobre todo, que no siempre el clínico puede disponer de la ayuda de un ecografista experto.

La TC permite comprobar los datos obtenidos por la ecografía. Sus imágenes son de gran valor diagnóstico, sobre todo cuando se realiza después de un examen clínico y ecográfico.



Figura 15.14.2. Apendicolito o fecalito de gran tamaño.

ETIOLOGÍA

Las causas prevalentes de dolor abdominal agudo en nuestro medio son: apendicitis aguda, invaginación intestinal, traumatismos abdominales cerrados, hernia inguinal incarcerada, divertículo de Meckel, quiste de ovario, uropatías y tumores. *En el período neonatal los problemas son diferentes.* En el RN la etiología del abdomen agudo puede ser malformativa (véase cap. 15.3), infecciosa o inflamatoria (enterocolitis necrotizante), traumática o tumoral.

Interesa precisar bien cuatro categorías de dolor abdominal, en cuanto a la orientación pronóstica y el enfoque diagnóstico terapéutico:

- Dolor por abdomen agudo.
- Dolor abdominal como urgencia pediátrica no quirúrgica: a las anteriores hay que añadir gastroenteritis grave, neumonía, miocarditis, coma diabético, meningitis, intoxicaciones, litiasis urinaria, etc.
- Dolor abdominal agudo no urgente: amigdalitis, mononucleosis, infección urinaria, hepatitis, púrpura anafilactoide, adenitis mesentérica, gastritis, úlcus, parásitos intestinales, vómitos acetónicos y, entre otros muchos procesos, el cólico del lactante.
- Dolor abdominal crónico, revisado en el capítulo 15.15.

Las dos enfermedades de mayor interés, pasado el período neonatal, como causantes de dolor abdominal grave, es decir, de abdomen agudo, son la *apendicitis* y la *invaginación intestinal*, expuestas a continuación. Deben ser tenidas siempre en cuenta. No es necesario insistir en que en todos los casos es obligado un *tratamiento etiológico*. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico, se puede aplicar una *suficiente analgesia*, incluso en la apendicitis.

APENDICITIS AGUDA

Sigue siendo un problema importante en clínica pediátrica, tanto por su frecuencia como por las dificultades de su diagnóstico precoz, fundamental para evitar la perforación y conseguir un buen pronóstico. Sin embargo, esta complicación aparece todavía en el 75% de las apendicitis, cuando se trata de un lactante o un niño entre 1 y 4 años de edad. Consiste en un proceso inflamatorio localizado en el apéndice ileocecal, que produce un cuadro de abdomen agudo.

PATOGENIA

Hay predominio en el sexo masculino y a veces se presenta con un cierto carácter familiar. Es más frecuente en países de baja renta y con dieta rica en fibra, si bien no es un dato epidemiológico constatado de forma universal. En algunas estadísticas, por el contrario, aumenta la apendicitis en pacientes con dieta pobre en fibra. Se incrementa la incidencia con la edad: es rara en el lactante (además de atípica), con un pico de mayor frecuencia en la adolescencia.

Se basa, fundamentalmente, en la ruptura de la barrera mucosa del apéndice, permitiendo así la translocación bacteriana a ese nivel, es decir, el paso de bacterias y de sus toxinas a la pared intestinal y al torrente sanguíneo. La barrera mucosa intestinal está constituida: por el epitelio mucoso apendicular, el moco segregado por las glándulas mucosas y que es rico en enzimas de acción antibacteriana (en esta secreción se encuentran una gran cantidad de inmunoglobulinas del tipo IgA) y bacterias comensales saprofitas anaerobias que crecen en las proximidades del epitelio mucoso y que también segregan sustancias antibacterianas. La defecación regular produce disminución de la presión intraluminal.

La *primoinfección apendicular* es consecuencia de la destrucción de la barrera mucosa y la invasión de la pared apendicular por los microorganismos patógenos. Se puede producir por dos mecanismos principales y uno probable: a) aumento de la presión intraluminal por obstrucción de la luz en el caso de heces espesas, apendicolitos, cuerpos extraños, *Ascaris*, tumores (carcinoide), fibrosis quística. Esto favorecería la actuación de distintos microorganismos, desde virus, *Salmonellas* y *Shigellas* hasta *Yersinias*; b) alteraciones de las bacterias anaerobias saprofitas, que pueden deberse a cambios en la alimentación. Es posible que la falta de pectina cause un aumento de estas bacterias, ya que es un nutriente fundamental para las bacterias saprofitas y para los colonocitos: éstos se nutren, sobre todo, a base de ácidos grasos de cadena corta, procedentes de la pectina fermentada por acción de los microorganismos; c) algunos clínicos consideran que la infección apendicular puede producirse también por vía hematógena.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico comienza de forma inespecífica. Habitualmente el primer síntoma es dolor abdominal, de carácter protopático, o dolor visceral verdadero, referido por el niño mayor como un dolor sordo y urente. Al principio se localiza en la línea media del abdomen, en la región periumbilical. No se modifica con la postura, ingesta ni defecación. Posteriormente, al evolucionar el proceso inflamatorio y haber participación del peritoneo, se pone en marcha el *reflejo peritoneocutáneo de Morley* y el dolor se localiza con más precisión en la fosa ilíaca derecha. La fiebre suele ser el segundo síntoma en aparecer. No alcanza niveles muy altos y, generalmente, no excede de los 38 °C. Si existe fiebre por encima de 39 °C en ausencia de peritonitis, es improbable el diagnóstico de apendicitis. Posteriormente se añaden náuseas y vómitos, que no modifican el dolor.

Exploración clínica. El paciente aparece postrado, con postura antiálgica, que le impide erguirse en bipedestación. En decúbito permanece con los muslos flexionados sobre el abdomen. Generalmente hay taquicardia. Si los vómitos han sido muy intensos y repetidos pueden aparecer signos de deshidratación con piel seca, ojos hundidos e intensa sensación de sed. La palpación del abdomen permite detectar contractura en la musculatura del hemiabdomen derecho, con evidente diferencia en la consistencia si se compara con la región contralateral. La palpación profunda es difícil, ya que el enfermo se queja de dolor intenso y se defiende. La *maniobra de Mac Burney* o de descompresión suele ser fuertemente positiva. Generalmente, se produce impotencia funcional para la flexión del miembro inferior derecho contra la gravedad (maniobra del psoas). El tacto rectal permite detectar dolor en la región pararectal derecha.

Diagnóstico diferencial. Cuando un niño tiene dolor en fosa ilíaca derecha con sensibilidad a la palpación y no es apendicitis, el diagnóstico más probable es gastroenteritis viral; en este caso la fiebre puede ser

Cuadro 15.14.2. Exploración de imagen en apendicitis

Paciente con cuadro clínico típico	Ninguna exploración de imagen
Paciente con cuadro clínico sospechoso de apendicitis	Ecografía abdominal
Paciente obeso con cuadro clínico sospechoso de apendicitis	TC con contraste
Paciente mujer con cuadro clínico sospechoso de apendicitis aguda	TC con contraste

más alta y referir menos dolor a la palpación. Hay que descartar también: infección del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, neumonía, púrpura de Schönlein-Henoch, psoriasis, etc. La adenitis mesentérica consiste en el agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos, en respuesta a múltiples procesos infecciosos gastrointestinales, virales o bacterianos, pero sin corresponder a una entidad propiamente específica.

Laboratorio. En el paciente con sospecha clínica de apendicitis aguda, es recomendable la realización de algunas exploraciones complementarias que ayuden a reforzar la opinión diagnóstica, si bien, como ya se ha referido en el dolor abdominal, el diagnóstico de apendicitis aguda es fundamentalmente clínico y las exploraciones especiales sólo aportarán signos indirectos, a valorar de acuerdo con la clínica. El hemograma suele mostrar una leucocitosis a expensas de los granulocitos con desviación a la izquierda. Un examen del sedimento urinario puede poner de manifiesto la existencia de leucocituria, hematuria o bacteriuria por existencia de contigüidad de un apéndice inflamado con el uréter o la vejiga.

Diagnóstico de imagen. La radiografía simple de abdomen podrá ofrecer la imagen redondeada, radioopaca y localizada en la fosa ilíaca derecha, correspondiente a un apendicolito. El proceso inflamatorio en esa zona producirá un borramiento de las líneas grasas del músculo psoas. Ocasionalmente aparece un íleo paralítico segmentario de un asa de intestino delgado en la zona del flanco derecho ("asa vigía"). Si el proceso apendicular está más evolucionado será posible observar la existencia de líquido libre intraperitoneal, la imagen de efecto masa de un plastrón apendicular o un neumoperitoneo.

Actualmente el primer método para iniciar el diagnóstico de apendicitis puede ser la exploración ultrasonográfica del abdomen que, debe ser realizada por un ecografista experto. Sin embargo, la ecografía en este proceso tiene un 10% de falsos positivos y falsos negativos.

El método más exacto y precoz es la TC, tanto en la forma inicial como en la complicada y no sólo en los dudosos. Gracias a ella se evitan demoras y errores en el diagnóstico y se acorta el tiempo de hospitalización.

Recientemente se han publicado las recomendaciones del Colegio Americano de Radiólogos en casos sospechosos de apendicitis aguda. En ellas se establece, con un nivel de evidencia de opinión de expertos, las exploraciones de imagen que se deben realizar en estos pacientes. Se esquematizan en el Cuadro 15.14.2.

TRATAMIENTO

Cirugía. Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del apéndice ileocecal. Como la mayoría de los niños con apendicitis vomitan y beben relativamente poco, es importante rehidratar previamente antes de someterle a la intervención quirúrgica. Ésta se realiza a través de una laparotomía en fosa ilíaca derecha o por laparoscopia. Tras la extirpación se debe practicar lavado de la cavidad peritoneal con abundante suero salino que ayude a eliminar toda secreción purulenta, así como las placas de fibrina que hubiera entre las asas intestinales. Esto ha permitido suprimir los drenajes peritoneales, consiguiendo una apreciable disminución de la morbilidad postoperatoria. En numerosos centros se está realizando la apendicectomía con abordaje laparoscópico. Esta técnica ha generado un considerable debate en cuanto a su idoneidad. Si bien, parece ser tan segura como la apendicectomía abierta, la relación coste-beneficio no parece ser adecuada. Por otra parte, en varias series publicadas, parece haber una mayor incidencia de abscesos intraabdominales y de infecciones de la herida operatoria.

Antibióticos postoperatorios. Han sido motivo de controversia. En el protocolo actual se utiliza antibioterapia postoperatoria en los casos de apendicitis complicadas, es decir, cuando en la intervención se aprecia perforación apendicular o peritonitis generalizada, mediante una asociación de varios fármacos. Los más utilizados son: gentamicina, clindamicina, ampicilina y metronidazol, para cubrir tanto los microorganismos gramnegativos como los anaerobios.

Para todos los casos es aconsejable una profilaxis antibiótica, con técnica de dosis única, durante la inducción anestésica. Parece haber disminuido así el porcentaje de complicaciones (véase también, Quimioprofilaxis, en el capítulo 5.3).

El intenso dolor puede precisar medicación analgésica enérgica, una vez confirmado el diagnóstico (véase cap. 27.4).

INVAGINACIÓN INTESTINAL

Causa frecuente de obstrucción intestinal en el lactante, tiene su máxima incidencia en el segundo semestre de la vida. Consiste en la introducción de un segmento del intestino en otro más distal, debido a la actividad peristáltica del mismo. El mesenterio del segmento proximal está comprimido y angulado, por lo que la perfusión del intestino invaginado está seriamente comprometida, produciéndose dificultad para el retorno venoso y edema de la pared del intestino (Fig. 15.14.3). Si el edema persiste y aumenta, producirá obstrucción arterial y necrosis intestinal. En la mayoría de los casos, la invaginación se produce en el íleon terminal, que se invagina dentro de la luz del ciego (invaginación ileocecal). En otros casos la invaginación se produce entre dos asas del intestino delgado (invaginación ileoileal).

Etiología

Después de efectuada la reducción, sólo en algunos casos es posible identificar una causa orgánica, siendo la más frecuente el divertículo de Meckel y, menos frecuentemente, linfomas, duplicaciones intestinales o hemangiomas. Estas etiologías orgánicas interesan, sobre todo, en las invaginaciones que se producen pasado el primer año de la vida. Otras etiologías parecen corresponder a secuelas de procesos infecciosos del intestino, generalmente víricos, que producen hipertrofia de las placas linfáticas intramurales de Peyer, actuando como cuerpos extraños que el peristaltismo intestinal intenta hacer progresar en sentido caudal. La invaginación, como complicación de la primera vacuna antirrotavirus, apoya el origen viral.

DIAGNÓSTICO

El niño que padece una invaginación intestinal presenta un aspecto de decaimiento, acompañado de palidez y periódicamente tiene fases de agitación con llanto intenso, como ha sucedido en el 90% de nuestros pacientes. El 81% presentaron vómitos de contenido gástrico o biliosos. El cuadro se acompaña de defecaciones con heces manchadas de sangre (rectorragia en jalea de grosella), que constituye un signo patognomónico, si bien en nuestros pacientes sólo se ha presentado en un 37% de los casos. Es constante la presencia de un cierto grado de "distrofia farinácea". Más interesa advertir de la aparición de la sintomatología a continuación de un episodio de gastroenteritis aguda.

En otros casos la sintomatología puede limitarse exclusivamente a la aparición de crisis de dolor abdominal de tipo recidivante, en ocasiones de larga evolución. Es importante señalar que, entre los diagnósticos a considerar en el estudio del dolor abdominal recidivante, hay que hacer referencia a la invaginación intestinal, ya que los episodios dolorosos pueden corresponder a invaginaciones intestinales, que se reducen espontáneamente.

Exploración clínica

Se encuentra un paciente postrado, con palidez cutánea. El abdomen es blando y puede palparse una masa, en epigastrio o hipocondrio derecho que, generalmente, es alargada, no dolorosa y móvil. Corresponde al segmento de intestino invaginado. En el tacto rectal es característico que

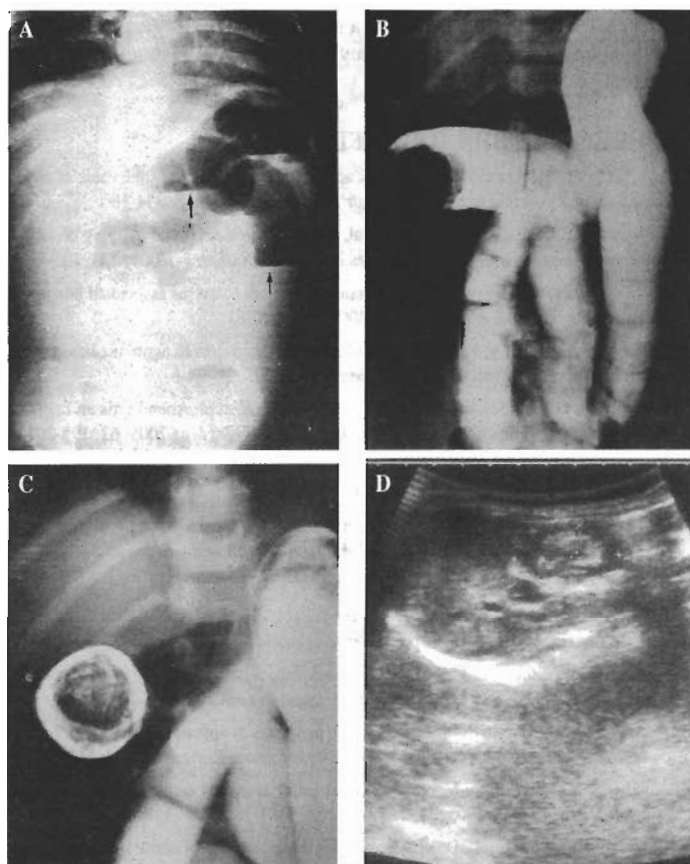


Figura 15.14.3. Invaginación intestinal. A) Asas intestinales dilatadas, con niveles (flechas). B) Imagen de stop a nivel del ángulo hepático (imagen en cúpula). C) Típica imagen en escarapela. D) Ecografía.

el guante salga manchado de heces con el aspecto de jalea de grosella, como signo patognomónico, aunque se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras *hemorragias rectales* (Cuadro 15.14.3). En invaginaciones en las que el segmento invaginado es muy grande, puede palparse la cabeza del intestino invaginado en el tacto rectal o incluso verse

ésta prolapsada a través del ano. Suele presentarse fiebre, ya que la invaginación constituye un foco de bacteriemia al producirse translocación bacteriana. Si son muchas las horas de evolución, el cuadro clínico es el de una obstrucción intestinal mecánica, por lo que a la clínica mencionada se añade distensión abdominal y vómitos biliosos. Si la situación se mantiene sin tratamiento puede producirse perforación intestinal con peritonitis.

Exploraciones complementarias

Ecografía abdominal. Muestra una estructura ecográfica circular que ha sido comparada con una diana o un "donut o rosco" y que corresponde a la suma de las paredes del segmento invaginado y las del intestino invaginato (Fig. 15.14.3). La citada imagen se obtiene en una vista transversal. Si la vista es longitudinal la imagen será tubular. En el estudio con técnica Doppler se pueden valorar los flujos mesentéricos en el intestino invaginado. Así, se puede hacer una valoración más exacta del grado de compromiso isquémico que padece el intestino.

Radiología de abdomen. A continuación de la ecografía, se debe practicar un enema con aire, bajo control ecográfico o radiológico, lo que confirma el diagnóstico y generalmente hace la mejor terapéutica.

En la radiografía simple o directa se pueden apreciar asas de intestino delgado dilatadas con niveles hidroaéreos en su interior. Hay escaso gas en el marco cólico, y en hipocondrio y vacíos derechos puede apreciarse un aumento de densidad que corresponde a la invaginación, no viéndose gas en su interior.

Exámenes de laboratorio. Pueden reflejar la existencia de leucocitosis en el hemograma. El resto de las exploraciones no tienen por qué estar alteradas, a menos que el paciente haya tenido vómitos abundantes y presente deshidratación.

TRATAMIENTO

Reducción con presión hidrostática retrógrada

Esta técnica ha evolucionado considerablemente desde que se empezó a utilizar. Durante años se empleó el enema baritado con control radiológico de la reducción. Posteriormente, con la evolución de la tecnología de los ultrasonidos, se empezó a controlar la reducción con ecografía.

Cuadro 15.14.3. Diagnóstico diferencial de las hemorragias rectales en el niño

Etiología	Edad predominante	Otros síntomas	Intensidad	Color de sangre en heces	Sangre mezclada con las deposiciones
Enfermedad hemorrágica del RN	RN	Otras hemorragias	Variable	Negra o roja	(+)
Diátesis hemorrágica	Todas	Otras hemorragias	Variable	Negra o roja	(+)
Sangre materna deglutida	RN	Ninguno	Variable	Oscura	(+)
Invaginación intestinal	Menos de 18 meses	Dolor abdominal; masa palpable	Escasa o abundante	Negra o roja	(+)
Hernia hiatal	Lactante	Vómitos, disfagia, hematemesis, malnutrición	Generalmente escasa	Negra	(+)
Fisura anal o proctitis	2 años	Dolor	Escasa	Brillante	(-)
Alergia (leche y otros alimentos)	Lactante	Dolor cólico abdominal	Moderada o abundante	Negra o roja	(±)
Vólvulo	Lactante o niño pequeño	Dolor abdominal, obstrucción intestinal	Escasa o abundante	Negra o roja	(±)
Enteritis bacteriana	Lactante	Diarrea, dolor	Escasa o abundante	Generalmente roja	(+)
Pólipo	2-8 años	Ninguno	Escasa o abundante	Brillante	(-)
Cuerpo extraño	Todas	Generalmente ninguno	Escasa	Negra	(+)
Varices esofágicas	Párvulo y escolar	Hipertensión portal	Variable	Negra	(+)
Hemangioma o telangiectasia familiar	Todas	Telangiectasias en otras zonas	Variable	Negra o roja	(+)
Úlcera péptica	Todas	Dolor abdominal	Generalmente escasa	Negra	(+)
Duplicación intestinal	Cualquier edad	Variable	Escasa	Negra	(+)
Divertículo de Meckel	Todas	Anemia frecuente	Generalmente abundante	Negra y roja (síndrome bicolor)	(±)
Colitis ulcerosa	Escolar	Diarrea, dolor, adelgazamiento	Escasa o abundante	Generalmente roja	(±)

fía utilizando presión neumática (aire), agua o, mejor, suero salino, como elemento de presión (reducción hidrostática). Esta técnica da magníficos resultados si se utiliza con indicaciones estrictas y por personal entrenado. Según diversos autores, se consigue un porcentaje de reducción del 80%, lo que coincide con nuestra experiencia. Otros autores combinan esta técnica con la administración intravenosa de glucagón para reducir el edema y facilitar la reducción.

Contraindicaciones. Son absolutas para esta técnica las siguientes:

1) invaginación de más de 24 horas de evolución; 2) invaginación recidivante; 3) más de tres intentos de reducción; 4) si se sospecha una causa orgánica; 5) invaginación fleo-ileal; 6) signos de choque, perforación o irritación peritoneal.

Técnica. Se realiza en la sala de ecografía, procurando que el niño esté tranquilo. No es recomendable la utilización de sedación, ya que puede enmascarar una temida complicación, la perforación. Se introduce una sonda de Foley por vía rectal hinchando el globo en la ampolla rectal y se coloca la bolsa con el líquido a una altura de 90 cm del paciente. Se introduce el líquido por gravedad en el colon controlando su progresión en todo momento mediante *ecografía*. Habitualmente se aprecia cómo la cabeza de la invaginación progresa en sentido retrógrado hasta alcanzar el ciego. En este momento es muy importante tener la certeza de que la cabeza invaginada traspasa la válvula ileocecal y se reduce totalmente la invaginación. Esto se puede constatar con el *estudio Doppler* de los flujos en el mesenterio. Si aparecen flujos arteriales y venosos en el segmento que estaba invaginado, se tiene la certeza de que la invaginación está reducida. Esta técnica debe ser siempre realizada por ecografistas expertos, ya que puede tener serias complicaciones, siendo las más frecuentes la perforación intestinal (0,1-0,2%) y la reducción incompleta. En la experiencia del autor con esta técnica se han logrado reducir el 79% de las invaginaciones y solamente se ha producido una perforación intestinal tras la reducción. Por ello, se debe mantener al niño en observación hospitalaria 24 horas después de la reducción hidrostática.

Tratamiento quirúrgico

Si no se consigue la reducción con el método anterior (aproximadamente en el 50-20% según los diversos autores), está indicado sin demora el tratamiento quirúrgico. Se realiza a través de una laparotomía en fosa ilíaca derecha y reducción del intestino invaginado mediante expresión retrógrada suave del mismo. Nunca debe intentarse la reducción traccionando del intestino proximal a la invaginación ya que, si éste tiene poca vitalidad por haber padecido isquemia, puede desgarrarse. Algunos autores han comunicado buenos resultados con la reducción mediante cirugía mínima con técnica laparoscópica.

Tanto las reducciones hidrostática y neumática, como el tratamiento quirúrgico, tienen buenos resultados, si bien existen un 10% de *invaginaciones recidivantes* en ausencia de causa orgánica demostrable, que deben tratarse siempre quirúrgicamente. En la serie del autor de 109 pacientes tratados en dos años se han producido dos perforaciones intestinales, una tras reducción hidrostática y otra después de reducción quirúrgica. No sucede lo mismo tras la invaginación recidivante. En general se admite que el riesgo de recurrencia en la invaginación tratada por

enema es del 10% y en la sometida a intervención quirúrgica, del 2%. La invaginación recurrente se puede prevenir con la administración de dexametasona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ang A, Chong NK, Daneman A. Pediatric appendicitis in "real-time": the value of sonography in diagnosis and treatment. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 334-40.
- Applegate KE, Sivitt CJ, Salvator AE et al. Effect of cross-sectional imaging on negative appendectomy and perforation rates in children. *Radiology* 2001; 220: 103-7.
- Chen YE, Beasley S, Grimwood K. Intussusception and rotavirus associated hospitalization in New Zealand. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1077-81.
- Feyler S, Williamson V, Kin D. Plain abdominal radiographs in acute medical emergencies: an abused investigation? *Postgrad Med J* 2002; 78: 94-6.
- Flores-Nava G, Jamaica-Balderas ML, Landa-García R et al. Apéndice en la etapa pediátrica: correlación clínico-patológica. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 195-201.
- García Peña BM, Cook EF, Mandel KD. Selective imaging strategies for the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 24-8.
- Gaztambide J, Cruz Hernández M. Dolor abdominal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 987 (con bibliografía de años anteriores).
- Hayes R. Abdominal pain: general imaging strategies. *Eur Radiology* 2004; 14: 123-37.
- Hershko DD, Svoka G, Bahouth H et al. The role of selective computed tomography in the diagnosis management of suspected acute appendicitis. *Am Surg* 2002; 68: 1003-7.
- Huang MT, Wei PL, Wu CC et al. Needlescopy, laparoscopy and open appendectomy: a comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 306-11.
- Kosloske AM, Love CL, Rohrer JE et al. The diagnosis of appendicitis in children: outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics* 2004; 113: 29-34.
- Lavalle A, Flores G, Silva MS et al. Frecuencia de fecalitos en las apendicitis de los niños. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 165-8.
- Lin SL, Kong MS, Hong DS. Decreasing early recurrence of acute intussusception by the use of dexamethasone. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 551-2.
- Lintula H, Kokki H, Vanamo K et al. The cost and effects of laparoscopic appendectomy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 34-7.
- Madam S. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 877-81.
- Marineck B. Non traumatic abdominal emergencies. Acute abdominal pain: diagnostic strategies. *Eur Radiology* 2002; 12: 136-50.
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Col. Terapéutica pediátrica. Dir. M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2000.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
- Oldham KT. Financial considerations in laparoscopy and open appendectomy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 11-2.
- Servicio Andaluz de Salud y Asociación de Cirujanos Pediátricos Andaluces. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento en Cirugía Pediátrica: Apéndice Aguda. 2004. p. 9-16.
- Sucher JF, MacFadyen BV. Imaging modalities for acute abdominal pain. *Semin Laparosc Surg* 2002; 9: 3-9.
- Van den Ende ED, Allema JH, Hazebroek FWJ et al. Success with hydrostatic reduction of intussusception in relation to duration of symptoms. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1071-2.
- Yoon LH, Kim HJ, Goo HW. Intussusception in children: Us-guided pneumatic reduction- initial experience. *Radiology* 2001; 218: 85-8.

15.15 Dolor abdominal crónico

A. Lázaro-Almaraz, A. Sarriá-Chueca

El dolor abdominal crónico (DAC) en el niño constituye, la mayoría de las veces, un importante reto de acción médica para el pediatra y para el gastroenterólogo. A pesar de las numerosas revisiones realizadas desde hace varias décadas, siguen apareciendo periódicamente consensos y guías de actuación con objeto de aclarar conceptos sobre definiciones, causas y mecanismos fisiopatológicos que contribuyan a su mejor comprensión y tratamiento. El dolor en el niño en general y sobre todo cuando lo refiere al abdomen, ha sido infravalorado debido a errores conceptuales (véase cap. 27.4).

Hace más de cuarenta años el término dolor abdominal recurrente (DAR) se utilizó para describir todos los casos de dolor crónico sin etiología orgánica. Los primeros en utilizar dicho término fueron Apley y Naish, en 1950, año en que aún no se conocían algunos desórdenes orgánicos gastrointestinales, hoy en día bien identificados. Apley consideró que un niño tenía DAR si en los últimos meses había tenido 3 episodios de dolor abdominal suficientemente importantes que interrumpieran su actividad normal. Posteriormente, el concepto de DAR ha venido a entenderse, en cierto modo, como sinónimo de dolor abdominal crónico. La definición de DAR es más descriptiva que diagnóstica, ya que incluye a un niño afecto de una gran variedad de desórdenes gastrointestinales, unas veces orgánicos y otras funcionales; pero, además del dolor orgánico y del no orgánico o funcional, se pueden considerar otras categorías etiopatogénicas de dolor, tales como anatómico, infeccioso, inflamatorio no infeccioso, bioquímico y funcional.

En el niño, el DAC suele ser generalmente funcional, y no es posible determinar una causa específica estructural, infecciosa, inflamatoria o bioquímica. En la actualidad no existe suficiente evidencia de que la naturaleza del dolor o la presencia de síntomas asociados como anorexia, náuseas o cefaleas ayuden a discriminar entre desorden funcional u orgánico. El DAC produce muchas veces situaciones de ansiedad y alteraciones de conducta en el niño y en sus padres las cuales dificultan la distinción entre dolor funcional y orgánico. Dentro del contexto de dolor abdominal funcional (DAF) pueden considerarse distintas variedades tales como dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal o síndrome de dolor abdominal funcional.

Definiciones clínicas. Son recomendadas las siguientes:

Dolor abdominal crónico: dolor de más de 1-2 meses, bien sea intermitente o constante, funcional u orgánico.

Dolor abdominal funcional: dolor abdominal sin evidencia demostrable de patología anatómica, metabólica, infecciosa, inflamatoria o neoplásica. Se puede presentar con los síntomas típicos de dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal o síndrome de dolor abdominal funcional.

Dispepsia funcional: dolor abdominal funcional o molestias en la parte superior del abdomen.

Síndrome de intestino irritable: dolor abdominal funcional asociado con alteración de los movimientos intestinales.

Migraña abdominal: dolor abdominal funcional con características de dolor paroxístico, asociado con anorexia, náuseas, vómitos, palidez e historia familiar de migraña.

Síndrome de dolor abdominal funcional: dolor abdominal funcional sin características de dispepsia, dismotilidad o migraña.

Incidencia. No se conoce exactamente la prevalencia del dolor crónico (DAC) en el niño, pero se admite que del 2 al 4% de las visitas al pediatra corresponden a esta entidad. Varios estudios sugieren una incidencia en los escolares de un 13%, llegando en edad puberal, sobre todo en niñas y en adolescentes, hasta un 17%. Recientes publicaciones comu-

nican que el 8% de todos los escolares han visitado al médico por dolor abdominal en el último año.

FISIOPATOLOGÍA

Los estímulos que pueden desencadenar dolor en el niño y que éste refiere al abdomen no siempre están localizados en él. La cavidad abdominal es un marco de vías aferentes y eferentes nerviosas que transmiten estímulos a través de los sistemas cerebroespinal y neurovegetativo. El sistema aferente inerva el peritoneo visceral y las estructuras que reviste. El dolor visceral está mal localizado, pero, en general, el que se origina en estructuras derivadas del intestino anterior (estómago, duodeno, páncreas) se aprecia en epigastrio; el dolor originado en el intestino medio (delgado, colon hasta ángulo esplénico) se localiza en región periumbilical; y el procedente de estructuras del intestino posterior se experimenta en hipogastrio. Cuando el dolor procede del peritoneo parietal (inflamación) y de la pared abdominal (traumatismo) es detectado por fibras aferentes somáticas y está bien localizado. El dolor referido se produce por la convergencia de vías dolorosas viscerales y somáticas en la médula espinal o el sistema nervioso central. Un dolor visceral puede percibirse como originado en una localización somática distante, y así, por ejemplo, una irritación diafragmática secundaria a pancreatitis, colecistitis, absceso hepático o hemorragia de bazo, puede sugerir dolor en la parte inferior del cuello y hombros porque el diafragma y vías de dolor del hombro convergen en los haces espinotalámicos a nivel de C4 y, a la inversa, un dolor somático por irritación de la pleura (neumonía) se puede percibir como dolor abdominal debido a que las aferencias de ambas regiones convergen a nivel de D10-11.

Los mecanismos patogénicos del dolor abdominal funcional se explican según diversas teorías tales como: inestabilidad del SNA, hiperalgesia visceral, dismotilidad intestinal, situaciones de estrés o mala adaptación a situaciones nuevas. El sistema nervioso intestinal (SNI) está compuesto por un rico y complejo sistema nervioso de neuronas sensitivas, interneuronas y motoneuronas; se le ha llamado "cerebro intestinal". En el tracto gastrointestinal se producen neuropéptidos y neurotransmisores que regulan la motilidad, flujos, secreciones y absorción. El SNI y el SNC tienen efecto directo sobre cada uno de ellos. Por ejemplo, es bien conocido que el estrés afecta al tracto gastrointestinal por estimulación y liberación de neuropéptidos y neurotransmisores, desencadenando varias respuestas gastrointestinales. Estas conexiones cerebro-intestino parecen ser el mecanismo que relacionarían situaciones o estados psicoemocionales con disfunciones gastrointestinales.

Existe otro hecho fisiopatológico que puede explicar también algunas causas del dolor abdominal crónico. El intestino es un órgano inmunocompetente muy importante, con poblaciones de células inmunes como monocitos, linfocitos y macrófagos, que pueden segregar una gran variedad de citocinas y mediadores inflamatorios que inducirían cambios en las funciones y sistema nervioso entérico. A su vez, el SNI o el central pueden modular inmunorrespuestas, por ejemplo, la activación del sistema linfático produce leucocitosis, secuestro de linfocitos e inhibición de la actividad de las células *killer*. Los neuropéptidos y neurotransmisores, sustancia P, PIV, angiotensina II, péptido relacionado con la calcitonina y somatostatina, pueden afectar a la función de los linfocitos.

La permanente conducta del intestino, tanto si es normal como patológica, está determinada por la función integrada del SNI. La información recibida en el SNI es derivada a receptores sensoriales locales, al sistema nervioso central y a las células inmunes/inflamatorias, incluyendo los mastocitos. Los mastocitos intestinales utilizan el potencial del sistema inmune para detectar elementos antigénicos y para memorizar la identificación de antígenos específicos. Éstos se unen a mastocitos y les permiten detectar los antígenos sensibilizados cuando reaparecen en la luz intestinal. Una vez presentes, los mastocitos los detectan y presentan sus señales al SNI que las interpreta y demanda a su biblioteca de programas de secreción y a sus conductas de propulsión motriz que se organicen con objeto de eliminar los componentes antigénicos, rápida y eficazmente. La operación del programa de alarma protege al niño, utilizando unos síntomas que incluyen dolores abdominales, urgencia para deponer y diarrea.

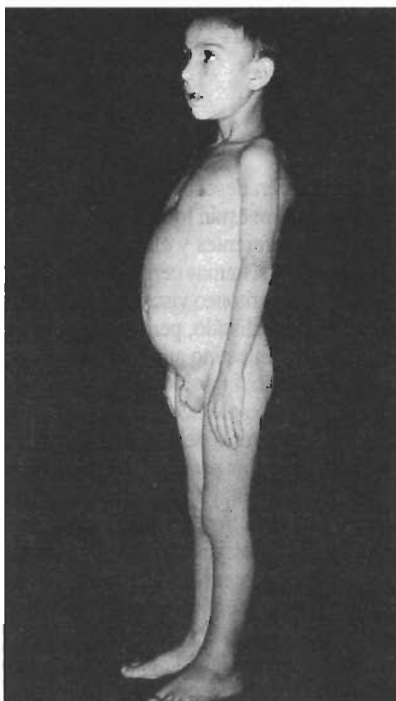


Figura 15.15.1. Enfermedad celíaca de comienzo tardío. Entre los primeros síntomas destacaron las crisis de dolor abdominal.

ETIOLOGÍA

Las afecciones intra o extraabdominales que pueden manifestarse en forma de dolor abdominal crónico son varias. Unas son de carácter orgánico y otras de tipo funcional.

Dolor orgánico

Intolerancia alimentaria

Intolerancia a hidratos de carbono. En todo dolor abdominal crónico, en especial si cursa con diarrea, existe una alta posibilidad de que sea debido a intolerancia a la lactosa. En ocasiones el proceso cursa con intenso meteorismo o hinchazón abdominal (véase cap. 15.21).

Intolerancia al gluten. Algunas formas tardías y disociadas de intolerancia al gluten cursan con dolor abdominal (Fig. 15.15.1).

Alergia gastrointestinal. Es un proceso que no debe olvidarse en el diagnóstico diferencial de dolor abdominal. Cuadros digestivos mal identificados reconocen esta etiología, confirmada mediante pruebas adecuadas (véase cap. 4.10).

Retención de heces y gases

Estreñimiento crónico. Con frecuencia origina dolor de tipo cólico, siendo posible la palpación de escófalos en colon descendente, así como dolorimiento difuso a la palpación profunda (véase cap. 15.33).

Aerofagia y aerocolia. Frecuentes en el lactante neuropático debido a deglución de gran cantidad de aire; es de difícil expulsión por espasmos del cardias. Las molestias son postprandiales precoces, con distensión epigástrica, timpanismo y frecuentes vómitos. Si el aire pasa el píloro o por fenómenos de excesiva fermentación se producen abundantes gases intestinales, se aprecia un vientre meteorizado con gran aerocolia. Todo ello condiciona un dolorimiento difuso, que calma con la expulsión de gases por vía rectal.

Dolor músculo-esquelético

Dolor abdominal muscular. Es frecuente el dolor agudo, subagudo o recidivante, de causa muscular. Lo habitual, aunque el paciente no suele

referirlo bien siempre, es que haya sido producido por un inhabitual ejercicio físico (gimnasia escolar, deporte, tos intensa). En este caso suele predominar en la inserción del músculo recto, en el reborde costal o cerca de la cresta ilíaca. En algunos casos puede detectarse una *hernia de la línea alba*, es decir, en la línea media de la pared abdominal, por encima o debajo del ombligo. El hallazgo es difícil a veces y requiere repetir los mismos movimientos que provocan la salida de la pequeña hernia y el dolor.

Síndrome de la costilla deslizante. Afecta a los cartílagos costales 8, 9 y 10 después de un traumatismo directo o indirecto. El dolor abdominal está localizado en un hipocondrio, comprobándolo el mismo paciente o el clínico, a veces como una sensación de deslizamiento o de roce en las correspondientes costillas. Algunos pacientes mejoran con antiinflamatorios, pero en otros son precisas infiltraciones anestésicas o, finalmente, la intervención quirúrgica. La pericondritis costocondral baja puede presentar una sintomatología muy parecida, pero suele ser buena la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos.

Procesos infecciosos, inflamatorios y parasitarios

Gastritis crónica. En la actualidad destaca, lo mismo que en el úlcus gastrointestinal, el papel etiológico del *Helicobacter pylori*. La incidencia de infección en el niño en países en vías de desarrollo llega a un 50%. Es muy importante pensar en este agente causal de gastritis en el DAC, ya que se sabe que puede desarrollar en el adulto adenocarcinoma y linfoma. Existen también otras gastritis por virus varicela, CMV y rotavirus. Tanto para este factor causal, como para otros, un síntoma dominante de la gastritis crónica es el dolor abdominal recurrente. El estudio endoscópico, histológico y serológico (para *Helicobacter pylori* y otras etiologías con posible respuesta de alteración sérica) permite el diagnóstico. Para más datos véase el capítulo 15.13.

Parasitosis intestinal. No parece que los oxiuros, como parásitos más frecuentes, ocasionen dolor abdominal. En cambio, *Ascaris*, *Giardias*, *Blastocystis*, *Anisakis*, tenias y otros parásitos, a veces motivan fenómenos irritativos o alérgicos en la mucosa intestinal, responsables de dolor difuso de vientre y excepcionalmente agudo, si hay trastornos obstructivos (véanse caps. 15.32 y 25.13).

Enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal constituye un grupo de desórdenes que cursan con inflamación, prolongada en el tiempo y que, habitualmente, cede y recidiva. Los enfermos afectan tienen dolores abdominales, diarrea, pérdida de peso y, presencia de sangre en heces. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa constituyen dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn, que no afecta al recto, origina habitualmente úlceras a lo largo del intestino delgado y del grueso, y la colitis ulcerosa lo hace en la parte inferior del intestino grueso, comenzando a menudo en el recto (véase cap. 15.25).

Ileítis catarral. Así se denomina a veces a la hiperplasia de los folículos linfoides del íleon. Puede acompañar a diversas afecciones agudas de vías respiratorias altas, asociadas a frecuente dolor abdominal.

Adenitis mesentérica. Tanto por *Yersinias* o por otra etiología, puede tener un curso subagudo o bien agudo.

Tuberculosis abdominal. Sea intestinal, peritoneal o gangliomesentérica, como todo fenómeno inflamatorio crónico, suele acompañarse de dolor recidivante. A veces la radiografía simple muestra calcificaciones abdominales. El resto de datos, la clínica y la prueba tuberculínica, facilitan su diagnóstico. En otras épocas era muy frecuente, pero actualmente es una entidad más rara (véase cap. 8.3).

Apendicitis crónica. Entidad discutida, pero posible. Su existencia se sospecha inicialmente por la persistencia y localización del dolor. El apendicolito puede ser un dato diagnóstico. En su curso crónico, puede tener fases de agudización pudiendo llegar a la apendicectomía y ser el hallazgo anatomopatológico de enfermedad de Crohn en su comienzo.

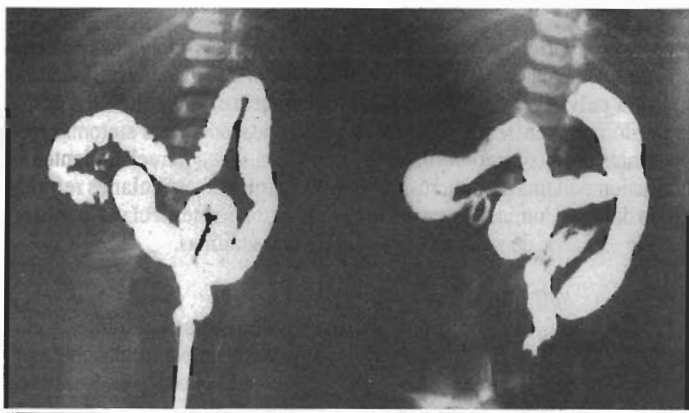


Figura 15.15.2. Malrotación intestinal con ciego en posición elevada, manifestada como dolor abdominal recidivante.

Úlcus y esofagitis

Úlcus péptico gastroduodenal. En más de la mitad de los pacientes de edad pediátrica, entre 10 y 17 años, el dolor abdominal es el único síntoma. La sospecha de posible úlcus se establecerá cuando se compruebe que es un dolor epigástrico, que predomina antes de las comidas (en pocos niños esto es así) y aparece de noche o a primeras horas de la mañana. Igualmente, si va acompañado de vómitos recurrentes, hemorragia digestiva, anemia e historia familiar de úlcus. Estos datos han sido incluidos entre los signos de alerta, que deben inducir a descartar el dolor funcional y obligan a pensar en una causa orgánica. En la cuarta parte de los pacientes existirán antecedentes familiares y otros factores de riesgo (trastornos psicológicos, infección por *H. pylori*, ingestión excesiva de café, etc.). Para más datos, véase el capítulo 15.13.

Esofagitis por reflujo. Interesa recordar que en el lactante puede producir un síndrome parecido al del cólico, con dolor y llanto, tos nocturna, vómitos, mientras que en edades posteriores el dolor puede ser epigástrico y parecido al propio del úlcus péptico, con dolor retroesternal, sensación de quemazón y eructos (véase cap. 15.12).

Gastroenteritis eosinofílica

Es una inflamación crónica cuya prevalencia está aumentando en los últimos años y parece guardar relación con procesos alérgicos. Puede afectar al esófago, estómago o cualquier otro tramo intestinal, con alto grado de infiltración de eosinófilos. Su diagnóstico debe ser confirmado mediante endoscopia gastrointestinal y estudio anatomopatológico de la biopsia (véase cap. 15.11).

Malformaciones y obstáculos mecánicos

Divertículo de Meckel. Rara vez se presenta como causa de dolor abdominal aislado, producido por sus conocidas complicaciones: ulceración, inflamación, volvulación o invaginación. Su demostración suele ser quirúrgica o isotópica.

Malrotación. En sus diferentes tipos es origen de dolor abdominal frecuente; se presenta durante los primeros años, cuando otra sintomatología más significativa no ha permitido descubrirla. Suele ser de tipo cólico por asociarse con vólvulos intermitentes. La radiología, especialmente un enema baritado, permite demostrar la posición anómala del ciego (Fig. 15.15.2).

Duplicación. El dolor se origina por distensión de la duplicación o por compresión sobre el asa intestinal contigua. Otros síntomas, como suboclusión y hemorragias digestivas, completan el cuadro clínico.

Estenosis intestinal congénita y adquirida. Su localización más frecuente es en píloro, duodeno (a veces por páncreas anular asintomático durante años) o íleon. Se suele tratar de estrecheces no muy marcadas porque, de lo contrario, son otros síntomas los que apoyan el diagnóstico de forma precoz. El dolor es de tipo cólico, con hiperperistaltismo,

debiéndose valorar otros síntomas acompañantes, como distensión abdominal, vómitos, estreñimiento y desnutrición.

Hernias. Tanto la hiatal como la inguinal, umbilical e interna, por varios mecanismos, son causa de dolor abdominal recurrente; en la hernia hiatal el factor primordial es la esofagitis consecutiva al reflujo; en las hernias internas favorecidas por un mesenterio común lo suele ser la compresión o estiramiento del meso, lo mismo que en la hernia inguinal o umbilical de gran tamaño, en las que desaparece la sintomatología dolorosa al reponer el contenido herniado en el interior de la cavidad abdominal. El signo de *Carnett* puede diferenciar si el dolor procede sólo de pared abdominal o intraabdominal. Palpando la zona dolorosa se le manda al paciente cruzar los brazos sobre el tórax y se le ordena que intente sentarse momentáneamente, lo que produce distensión de la pared y, al palpar en esta posición, aumentan las molestias si hay trastornos de pared (atrapamiento de un nervio cutáneo, hernia de pared abdominal, síndrome doloroso miofascial, hematoma de la vaina de los rectos o costocondritis). La *discitis* (inflamación o infección del disco intervertebral) se puede presentar como una combinación de dolor de espalda y abdominal.

Cuerpos extraños. Rara vez son motivo de dolor abdominal ya que, en la mayoría de los casos, después del antecedente de la ingestión, permanecen asintomáticos hasta su expulsión.

Invaginación recidivante. El dolor es intenso, de aparición súbita y de carácter cólico. No son raros otros síntomas, como vómitos y melenas, que apoyan el diagnóstico, confirmado por datos de exploración clínica (palpación de una masa dura y dolorosa) y radiológica (enema baritado). La intervención quirúrgica determina la causa de la invaginación recidivante: tumor, pólipo, divertículo de Meckel (véase cap. 15.14).

Síndrome de Chilaiditi. La interposición del ángulo hepático del colon y parte del transversal entre la cara superior del hígado y el hemidiafragma derecho, en ocasiones permanece asintomática, pero en otras produce molestias abdominales frecuentes, referidas al hipocondrio derecho o a la fosa ilíaca del mismo lado. La imagen radiológica de una cámara de aire con típicas haustros cólicos es, generalmente, suficiente para afirmar su diagnóstico.

Bridas peritoneales. Son causantes de dolor abdominal aislado o recurrente, con síntomas asociados de tipo obstructivo, más o menos evidentes, debidas, casi siempre, a una intervención quirúrgica previa, sobre todo si cursó con inflamación, hemoperitoneo o excesiva manipulación; la primera crisis puede ser alarmante, ya que evoca una recaída de la enfermedad previa o una nueva afección abdominal quirúrgica. La repetición de las crisis facilita el diagnóstico.

Neoplasias

Tumores abdominales. Los de origen intestinal y, más concretamente, de estirpe linfática, como los linfomas, frecuentemente cursan con dolor abdominal, al que pronto se suman otros síntomas reveladores de la gravedad de la afección (véase cap. 19.6).

Teratoma quístico de ovario. El dolor puede estar localizado en fosa ilíaca izquierda o derecha, aunque puede también ser difuso. La exploración clínica detecta a veces la tumoración o signos de falsa ascitis, siendo la ecografía la que permite confirmar el diagnóstico y establecer el oportuno tratamiento quirúrgico.

Bezoar. Concreción de material en el interior de la luz del tracto digestivo (estómago, sobre todo y, a veces, en intestino delgado y ciego), constituida por sustancias no digeridas: 1) lácteos (lactobezoar), exclusivo de prematuros, lactantes y párvulos alimentados con leches concentradas, si existe hipomotilidad intestinal, empleo de espesantes y medicación de tipo atropínico; 2) pelo (tricobezoar), en niños con trastornos nerviosos, en los que pueden detectarse las zonas de calva de donde se arrancan los cabellos que ingieren (Fig. 15.15.3); 3) vegetal (fitobezoar), por pipas, pepitas de higos chumbos, golosinas, etc., o bien por cirugía con vagotomía, así como en el curso de tratamiento antisecrecor con antagonistas

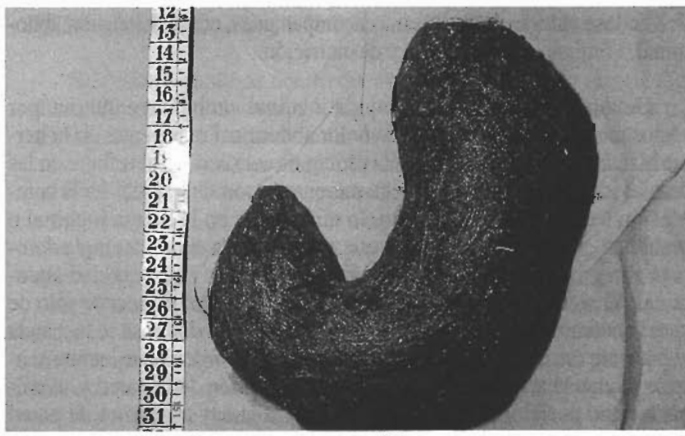


Figura 15.15.3. Enorme tricobezoar extraído quirúrgicamente en niña con trastornos emocionales (tricotilomanía, tricofagia).

H2 y, a veces, si hay gastroparesia; 4) medicamentos: antiácidos (hidróxido de aluminio), favoreciéndose en pacientes con gastroparesia, vagotomía quirúrgica o tratamiento con antagonistas H2. Entre los síntomas destaca el dolor abdominal, junto con anorexia, vómitos y pérdida de peso. Es posible la perforación gástrica y la anemia ferropénica.

Otras enfermedades abdominales

Hepatomegalia. Condicionada por estasis circulatorio, enfermedades de acúmulo, inflamaciones, hemopatías o neoplasias, determina, a veces, dolor por distensión de la cápsula de Glisson, que tiene una importante innervación sensorial. El dolor en hipocondrio derecho puede ser la única manifestación de una hepatitis crónica.

Colecistopatías crónicas. De origen inflamatorio, malformativo o por litiasis, el dolor no siempre está bien localizado e irradiado como en la edad adulta. Si los antecedentes (ictericia, alimentación parenteral, crisis hemolíticas) y la exploración (localización y sensibilidad dolorosa en región de hipocondrio derecho) son sugestivos, la ecografía debe ser la primera exploración, que casi siempre es definitiva (véase cap. 15.31).

Esplenomegalias. También de etiología muy diversa, todas producen distensión del peritoneo visceral, ocasionando, a veces, sensación dolorosa.

Pancreatitis crónica y recidivante. Aunque rara, no debe ser olvidada en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal, lo mismo que sus malformaciones, tal como el páncreas anular (véase cap. 15.20).

Afecciones urogenitales

Pielonefritis. El dolor está siempre presente dada la rica innervación de la pelvis renal. Destacan la fiebre y la disuria como síntomas de orientación diagnóstica. Análisis de orina debe ser el primer examen complementario, seguido de ecografía y cistografía, como exámenes diagnósticos (véase cap. 21.4).

Hidronefrosis. Cursa con frecuente dolor por distensión del sistema pielocalicular. La sintomatología acompañante puede ser similar a la de infección del tracto urinario. Un dato de interés puede ser proporcionado por su palpación en las fosas renales, pero la ecografía renal es confirmatoria.

Litiasis urinaria. El dolor en la forma renal es de tipo cólico ("cólico nefrítico"). La radiografía simple, la ecografía renal y, en ocasiones, la urografía, permiten realizar el diagnóstico.

Uropatías malformativas. Desde las que abarcan a todo el sistema urinario, incluida la malposición y el riñón en herradura, hasta la estenosis de cuello vesical, pasando por las acodaduras ureterales o los vasos polares, todas pueden condicionar estasis e infecciones urinarias subsiguientes, causantes de dolor abdominal, similar a lo mencionado para la hidronefrosis.

Trastornos genitales. Interesan, sobre todo, los procesos ginecológicos: dolor periódico previo a la menarquia, dismenorrea, crisis de dolor en casos de hematocolpos por imperforación del himen, enfermedad inflamatoria pélvica, quistes ováricos y endometriosis. La anexitis, como expresión de la enfermedad inflamatoria pélvica, puede dar síntomas más generales pero, si predomina el dolor en fosa ilíaca derecha, plantea la confusión con una apendicitis. A veces la patología testicular es referida como dolor abdominal en casos de orquitis y torsión testicular. Lo mismo sucede en casos de masturbación, sobre todo en niñas.

Afecciones generales

Intoxicación por plomo. La forma crónica cursa con dolores abdominales intensos y recidivantes. Es de utilidad diagnóstica el ribete azulado de las encías (*ribete de Burton*), el punteado basófilo en los hematíes y la aparición de coproporfirina III en la orina.

Porfiria. La porfiria eritropoyética suele cursar, además, con fotodermatosis, eritrodoncia, orinas rojas, anemia hemolítica y esplenomegalia. Se encuentra coproporfirina I y uroporfirina I en orina.

Anemias hemolíticas. En sus variadas formas congénitas y adquiridas pueden mostrar dolor abdominal difuso, generalmente durante las crisis (véase cap. 18.3).

Epilepsia. Los dolores abdominales recidivantes son a veces parte integrante de la enfermedad comicial. Deben considerarse los antecedentes familiares, la presentación de crisis convulsivas en el mismo paciente y la aparición paroxística de Δ , seguido de somnolencia posterior. La confirmación requiere el estudio electroencefalográfico, sobre todo durante la crisis dolorosa, y la respuesta terapéutica positiva, con fármacos anticonvulsivos.

Migraña. En su forma abdominal suelen predominar los vómitos, a veces con dolor, siendo su clínica muy parecida al cuadro anterior.

Diabetes mellitus. Pueden presentarse crisis de vómitos y dolor abdominal, reveladores de estados acidóticos iniciales.

Conectivopatías. El dolor abdominal es una manifestación frecuente, en relación con la carditis o la serositis peritoneal de la fiebre reumática. Igual cabe decir de la enfermedad periódica y de otras colagenosis.

Síndrome de Schönlein-Henoch. A veces plantea serias dificultades diagnósticas cuando los dolores abdominales cursan "en brotes", de forma prolongada y no se acompañan de síntomas articulares y de los típicos elementos purpúricos.

Síndrome de hiper IgD. Entre sus síntomas polimorfos (fiebre, artralgias) puede existir dolor abdominal recidivante.

Dolor funcional

El dolor abdominal crónico funcional es más frecuente que el orgánico y acostumbra a significar la somatización de un trastorno psicológico. Es una expresión de la importante función que tiene el SNI en los procesos gastrointestinales.

Factores etiopatogénicos

Se consideran como más sobresalientes los siguientes: a) disfunción o distonía neurovegetativa: manifestada en forma de dermatografismo, hiperreflexia, labilidad vascular (palidez o rubor), eretismo cardíaco, oscilaciones de la presión arterial, alteraciones del reflejo pupilar; b) alteraciones de la personalidad: como ansiedad, excitabilidad, timidez, inquietud, aprensión; c) trastornos emocionales, manifestados en forma de enuresis, fobias, temores infundados, anorexia, onicofagia, tics, alteraciones del sueño; d) deficiente dinámica familiar provocada por separación de los padres, muerte de uno de ellos, alcoholismo, discusiones, preferencias por otro hermano, excesiva rigidez. Todos ellos son problemas

que constituyen un grupo muy importante de factores y favorecen la somatización del niño en forma de dolores abdominales; e) dificultades escolares, que pueden ser de origen muy diverso, bien por limitaciones intelectuales o de aptitudes para determinados aprendizajes por parte del niño, o bien por carencias de la propia escuela o del ambiente que le rodea. Las quejas abdominales suelen ser una expresión de lo que para el niño constituye un difícil aprendizaje.

Procesos más diferenciados

Síndrome de intestino irritable (SII). En el síndrome de intestino irritable los afectos tienen molestias abdominales por sensación de hinchazón debido a gases, diarrea, estreñimiento, o alguna combinación de estos problemas. Se observa en cualquier edad, incluyendo niños y adolescentes, de ambos sexos. Los enfermos de SII tienen muy sensible el tramo intestinal y padecen espasmos musculares en respuesta a la ingestión de alimento, bebidas gaseosas y, a veces, al estrés. Estos espasmos pueden favorecer el dolor, la diarrea y el estreñimiento. Los niños con SII pueden también presentar cefaleas, náuseas o mucosidad en las deposiciones, así como pérdida de peso si comen menos con objeto de evitar el dolor. Algunos niños manifiestan los síntomas tras una enfermedad o problemas en la escuela o en casa. El estrés no causa SII, pero puede provocar síntomas. El diagnóstico (véanse caps. 15.22 y 15.23) se basa en la presencia de dolor abdominal, con dos o más de los siguientes hechos: 1) alivio del dolor con la evacuación intestinal; 2) inicio del dolor asociado con cambios en la consistencia de las deposiciones; 3) asociación del dolor con modificaciones en la frecuencia de las deposiciones.

Los síntomas deben persistir al menos durante 12 semanas en los 12 meses precedentes, y no debe existir ninguna enfermedad que pueda originar los síntomas. Debe llevarse a cabo una cuidadosa exploración con objeto de excluir problemas o enfermedades más importantes. SII no es una enfermedad, es un síndrome. No suele apreciarse lesión intestinal.

Dispepsia funcional. El diagnóstico de dispepsia funcional se basa, inicialmente, en los siguientes hechos clínicos: a) molestia o dolor crónico en la parte superior del abdomen, preferentemente en región periumbilical, durante un período de más de 3 meses; b) presencia ocasional de náuseas, vómitos, regurgitación, saciedad, distensión y pirosis; c) ausencia de datos que sugieran una enfermedad orgánica. Debe descartarse la gastritis por *H. pylori*.

Síndrome de conversión. En algunos casos hay que pensar en la presencia de una patología psiquiátrica estructurada. Para ello, debe realizarse una adecuada valoración, definiendo claramente los síntomas, los conflictos y los problemas del niño. Por intermedio de una patogenia conocida repercuten en el estado emocional y comportamental del niño, en la familia y en la escuela. En el caso de que se diagnostique una clara patología psiquiátrica, se debe realizar el tratamiento específico.

Síndrome depresivo. Los niños con dolor abdominal crónico tienen más síntomas emocionales que la población general, principalmente síntomas de ansiedad y depresión. No existe un perfil de personalidad patognomónico de estos niños o adolescentes pero, sin embargo, la mayoría son descritos como ansiosos, miedosos, inhibidos e hipercontroladores. Se ha encontrado aumento de los síntomas de ansiedad y depresión en sus madres y aumento del dolor en miembros de las familias. Se piensa que el dolor abdominal crónico del niño tiene sus raíces en una situación familiar en la que existe un clima de mayor expresión del malestar somático y emocional.

DIAGNÓSTICO

La valoración del DAC en el niño es difícil y laboriosa debido a la cantidad de procesos patológicos intra y extraabdominales, orgánicos, funcionales o psicológicos que el niño expresa como dolor abdominal. Además, el componente subjetivo del paciente o familia que refiere los datos es un importante factor a tener en cuenta. La expresión del cuadro de dolor crónico en el niño tiene un denominador común, sobre todo si se trata del niño pequeño, cual es la imprecisión del punto doloroso.

Con frecuencia, cuando se queja de dolor abdominal, pone su mano sobre el ombligo de una manera difusa en torno a él. Debe pensarse tanto en el dolor cuya etiología es orgánica, como aquel que lo es funcional. Repetidos episodios anteriores, aun los de causa orgánica, se pueden presentar solapados con sintomatología psicósomática. Importa escuchar y atender a los padres, ya que su ansiedad refuerza la conducta del niño ante el dolor. Las alteraciones en la vida del niño repercuten en su componente social, siendo las más frecuentes: disminución de la asistencia al colegio o de la participación en sus habituales actividades; alteraciones en la conducta alimentaria o en el patrón de sueño. Tiene gran valor el conocer los medios familiar, escolar y ambiental.

Anamnesis

El diagnóstico del DAC requiere una minuciosa anamnesis, incluyendo antecedentes familiares de enfermedades digestivas o psicológicas. Interesa la historia personal de cólicos del lactante, regurgitación, malformaciones congénitas e intervenciones quirúrgicas previas. Importa el comienzo del dolor, si es insidioso o paroxístico, constante o intermitente, en relación con la ingesta o posterior a ella, si algún alimento o alimentos lo desencadenan, horario del dolor y duración, si le despierta de noche o impide conciliar el sueño, localización, si es fijo o se irradia a otras zonas y si se asocia a sintomatología de tipo vagal (palidez, sudoración, náuseas, cefalea). Es importante conocer si se acompaña de alguno de los *síntomas de alerta*: pérdida de peso, vómitos persistentes, sangre en heces, diarrea, dolor constante en una misma zona, fiebre sin foco, antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal u otras digestivas o neurológicas. Cuando el dolor se acompaña de alguno de estos síntomas de alarma hay que pensar en patología orgánica. Las características de la personalidad del niño, el rendimiento escolar, los problemas familiares, deberán ser recogidos cuidadosamente. Con frecuencia, la anamnesis consigue orientar hacia el proceso causal, facilitando la conducta posterior.

Exploración clínica

La exploración será general y no sólo limitada al abdomen, al fenotipo y a los datos antropométricos. Una cuidadosa exploración abdominal puede precisar la localización del dolor, existencia de visceromegalias, masas o tumoraciones, así como lesiones en piel o perianales. La observación de la conducta del niño (gestos, expresión dolorosa, llanto, indiferencia) será de gran ayuda. La *palpación* debe ser suave, ganando la confianza y la colaboración del niño, primero de las zonas no dolorosas para evitar rechazo al realizar la palpación profunda y al detectar sensación de empastamiento, distensión, visceromegalias, masas. Mediante la palpación se puede tratar de distinguir si el dolor procede de la pared abdominal o tiene un origen intraabdominal (*signo de Carnett* antes mencionado). Se busca el lugar de máxima sensibilidad. Con la *auscultación* abdominal puede apreciarse peristaltismo aumentado, que indica la presencia de una obstrucción o pseudoobstrucción intestinal, o disminuidos, sugerentes de peritonitis o de íleo paralítico. El *tacto rectal* se realizará en condiciones adecuadas y evitando actitudes forzadas.

Exploraciones complementarias

Las exploraciones complementarias aportan importantes signos indirectos, aunque deben realizarse e interpretarse en función de la anamnesis y de los hallazgos clínicos. Pueden considerarse en tres grandes grupos: a) exámenes sistemáticos; b) pruebas selectivas y c) pruebas de indicación limitada:

Exámenes sistemáticos. Conviene realizar: a) en sangre, hemograma completo, velocidad de sedimentación y proteína C reactiva, que permitirán descartar o sugerir la existencia de procesos inflamatorios, alérgicos o parasitarios, así como determinados tipos de anemias o intoxicación por plomo; b) en orina, sedimento o cultivo ante la sospecha de afectación de riñón y de vías urinarias; c) en heces, estudio de parásitos y sangre oculta; d) radiografía simple de abdomen que aportará información básica sobre anomalías esqueléticas, viscerales (malrotación, duplicidad), niveles líquidos, distribución del gas intestinal, localización de cúpulas diafragmáticas, neumoperitoneo, imágenes radioopacas anormales, cuerpos extraños o la existencia de aire o líquido libre en la cavi-

Cuadro 15.15.1. Exploraciones complementarias según niveles

Nivel 1. Ambulatorio	Nivel 2. Consulta de gastroenterología	Nivel 3. Hospitalización en servicio gastroenterología
Hemograma y VSG	Prueba H2 espirado (lactosa)	TEGD
Sideremia, ferritina	Prueba de absorción	Enema opaco
Orina (sedimento, cultivo)	Test del sudor	Fibroendoscopia
Heces (coprocultivo, parásitos, digestión, leucocitos, sangre oculta)	Serología <i>H. pylori</i> Ag <i>H. pylori</i> en heces Test del aliento con urea C ¹³	pHmetría endoscópica intraesofágica
Radiografía abdominal	Función hepática	Biopsia intestinal
Ecografía abdominal	Amilaseemia	Pielografía
	Ionograma	Cistografía
	Función renal	Gammaografía TC ⁹⁹ Gammaografía leucocitos marcados
	Lipidograma	TC RM
	AAG, AAEm y ATG.	Catecolaminas
	EEG	Porfirinas Niveles en sangre de plomo, etc.

H2: hidrógeno; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; AAG: anticuerpos anti gliadina; AAEm: anticuerpos anti endomisio; ATG: anticuerpos transglutaminasa; EEG: electrocardiograma; TEGD: tránsito esófago-gastro-duodenal; TC⁹⁹: tecnecio⁹⁹.

dad peritoneal; e) ultrasonografía abdominal, muy eficaz, no invasiva y fácil de realizar en el niño; puede detectar masas, cavidades líquidas, dilataciones vasculares o de vías urinarias y patología hepatobiliar; f) análisis bioquímicos para descartar estados hipoglucémicos latentes, cuadros preacidóticos diabéticos y otras metabolopatías.

Pruebas selectivas. Pueden ser:

a) Determinación de hidrógeno en el aire espirado: ante la sospecha de intolerancia a la lactosa; b) pruebas de absorción y digestión de heces (Van der Kamer, nitrógeno, quimotripsina y elastasa en heces); c) test del sudor; d) en sangre, perfil hepático y determinación de enzimas pancreáticas si se tiene la sospecha de procesos hepáticos o pancreáticos; ante la duda de dolor en relación con infección por *H. pylori* parece razonable la determinación serológica de anticuerpos, aunque son más específicos como métodos de *screening*, la determinación de antígeno *H. pylori* en heces y el test del aliento con urea marcada con C¹³. También puede considerarse la realización de pruebas serológicas de enfermedad celiaca, teniendo en cuenta que la mayor especificidad como orientación diagnóstica la darán la positividad de los anticuerpos anti endomisio y transglutaminasa; e) pruebas alérgicas, cuando hay indicios de alergia gastrointestinal, pudiendo tratarse de alergia mediada por IgE, o intolerancias no mediadas por IgE sino, en una primera etapa, mediadas por IgA y, posteriormente, IgG específicas frente a diversos alimentos que pueden desencadenar trastornos digestivos como el DAC; f) estudios radiológicos, como tránsito gastrointestinal para comprobar morfología y funcionamiento ante la posibilidad de malformaciones, malposiciones, defectos de repleción o compresiones extrínsecas; enema opaco, como complemento de la exploración anterior; colecistografía, como confirmación de hallazgos ecográficos; urografía y eventual cistografía en casos con clínica sugestiva, con anomalías en los análisis de orina y/o alteraciones ecográficas; g) EEG si el dolor es sospechoso de origen comicial; h) exploración psicológica en caso de necesitar un mejor conocimiento de las alteraciones psíquicas y problemas ambientales de la familia y de la escuela.

Pruebas de indicación limitada. Algunas exploraciones tienen, por sus características, un uso limitado en el niño, y generalmente van orientadas a la confirmación de una sospecha diagnóstica, debiendo realizarse con el niño hospitalizado: *gammagrafía* como, por ejemplo, para valorar el vaciamiento gástrico y descartar gastroparesias, en hepatopatías o procesos vesiculares, anemias hemolíticas, divertículo de Meckel. Se incluye en este apartado la *gammagrafía* con leucocitos marcados para el caso de sospecha de EII. *Endoscopia digestiva*: es una prueba limitada por ser invasiva y muchas veces realizada bajo anestesia general, pero es

muy útil para la confirmación diagnóstica de enfermedad inflamatoria, la persistencia de dolor tras el tratamiento, erradicador de *Helicobacter pylori*, en la gastroenteritis eosinofílica; la posibilidad de tomar biopsias y realizar estudio anatomopatológico la hace prueba muy valiosa en la clínica. *pHmetría intraesofágica*: es la prueba más segura y de elección para la confirmación de reflujo gastroesofágico (RGE) mediante el registro en 24 horas del pH intraesofágico. *Biopsia intestinal*: cuando se deba confirmar una enfermedad celiaca tras la positividad de los anticuerpos anti endomisio y transglutaminasa. *TC* y *RM* permiten diagnosticar procesos patológicos a nivel del mesenterio y espacio retroperitoneal, antes de proceder a una laparoscopia o laparotomía exploradora, reducidas a situaciones patológicas excepcionales.

Niveles de realización de las exploraciones complementarias

Por la anamnesis y la exploración clínica se habrá realizado un juicio diagnóstico y, en función de él, se establecerá una selección de pruebas complementarias de forma gradual y racional cuyos resultados positivos o negativos ayudarán a confirmar el diagnóstico. Es conveniente establecer unos niveles de actuación en la realización de exámenes complementarios de acuerdo con la sospecha diagnóstica establecida por la anamnesis y la exploración física, la existencia o no de signos o síntomas de alarma y el estado del paciente. Ante las dudas diagnósticas, se realiza una selección adecuada y escalonada de las pruebas complementarias comenzando por las que proporcionan más información sobre causas más habituales de DAC y, al ser menos invasoras, pueden realizarse en los centros de atención primaria y, de acuerdo con la información obtenida, plantear un tratamiento y control evolutivos o solicitar la colaboración del gastroenterólogo. Por ello se pueden considerar tres grupos o escalones para ser realizados en los centros primarios (nivel 1) tal como los exámenes sistemáticos; continuar, según los hallazgos y la evolución, con pruebas específicas (nivel 2) con ayuda del especialista gastroenterólogo y, si es necesario, llegar a la hospitalización (nivel 3) para realizar aquellas de indicación limitada. La hospitalización puede ser necesaria, en algunos casos, desde la primera consulta, cuando el ambiente familiar lo requiera por ansiedad, excesiva preocupación o manipulación del niño. En el Cuadro 15.15.1 se indican otras posibles pruebas complementarias.

TRATAMIENTO

Con frecuencia existe dificultad para establecer el diagnóstico preciso de DAC y tan sólo en un 5-10% se llega a identificar un dolor orgánico; conocida la causa se puede iniciar el tratamiento adecuado. La mayo-

ría de las veces el objetivo del tratamiento debe ir dirigido a que el dolor sea compatible con la normal vida del niño, evitando el absentismo escolar, y que este problema altere lo menos posible tanto al niño como a la familia, limitando situaciones de ansiedad y depresión. Una vez identificado el DAC, bien sea orgánico o funcional, conviene tranquilizar al niño y a los padres explicando de forma comprensible que el trastorno no se trata de una enfermedad ni problema grave. En un 30-40% de los pacientes, identificada o descartada una entidad orgánica, el dolor va a desaparecer espontáneamente. No obstante, conviene seguir unas pautas terapéuticas que se presentan a continuación.

Ayuda psicológica. Es preciso identificar los problemas familiares, escolares o sociales, que estén produciendo en el niño una situación de estrés, como pudieran ser: separaciones, situaciones de maltrato, competencia entre hermanos, sobreprotección (sobre todo, hijos únicos), presión escolar, cambio de profesor, problemas con los amigos o compañeros, nivel de exigencia sobre las posibilidades del niño, etc. El niño puede estar expresando, a través de un dolor recidivante, su rechazo o dificultad para integrar su problema y utilizar el dolor abdominal para llamar la atención. Además de conversar con la familia, puede ser necesario contactar con el profesor o tutor del colegio para evitar el absentismo y bajo rendimiento del niño. Si se entiende que nuestra actuación es insuficiente, puede solicitarse o aconsejar la colaboración de un psicólogo profesional infantil que proporcione soporte a la familia y, de esta manera, preste menos atención a los síntomas.

Recomendaciones dietéticas. No está establecido el papel de las modificaciones dietéticas en el tratamiento de los trastornos dolorosos funcionales. En la dispepsia funcional, los síntomas posprandiales pueden mejorar ingiriendo comidas de bajo contenido en grasas o haciendo comidas más pequeñas y frecuentes a lo largo del día. Se ha recomendado una dieta rica en fibra, pero una cantidad excesiva de fibra puede provocar aumento de la flatulencia y de la distensión y, secundariamente, puede incrementar, dolor. La malabsorción de carbohidratos dietéticos puede actuar como estímulo de dolor abdominal funcional. Por ello, conviene evitar la ingestión excesiva de productos lácteos (lactosa), bebidas carbónicas (fructosa), almidones dietéticos (maíz, patata, trigo, avena), o productos que contienen sorbitol (excipientes de medicamentos por vía oral, sustitutivo del azúcar en chicles y golosinas). Se puede tratar la flatulencia excesiva y se aconseja al paciente que coma despacio y que evite la toma de excesivas bebidas carbónicas, legumbres, verduras de la familia de la col y alimentos o bebidas edulcorados con aspartamo.

En los casos en los que se haya diagnosticado intolerancia o malabsorción de lactosa se debe reducir la ingesta de leche a 150 mL/día o bien aconsejar una leche baja en lactosa, teniendo en cuenta que pueden ingerir productos lácteos fermentados (quesos, yogur, cuajada, requesón) pues su contenido en lactosa es menor debido a la fermentación y conservando sin embargo, sus propiedades nutricionales y aporte de calcio.

Los padres deben entrenar al niño a realizar la deposición cada día y a poder ser, a la misma hora. Las medicaciones, tales como los laxantes deben prescribirse tan sólo ocasionalmente porque los niños son muy susceptibles a habituarse; si son necesarios, se deben seguir con cuidado las instrucciones médicas.

Actividades físicas o recreativas. Suelen ser beneficiosos el ejercicio y las actividades deportivas. Conviene estimular e incentivar al niño a que ocupe el tiempo libre con ejercicio, por dos principales razones, cuales son: estimular el peristaltismo intestinal y evitar que pase unas horas frente al televisor ingiriendo chucherías y bebidas gaseosas que pueden desencadenar flatulencia y aerofagia. El ejercicio ayudará, además, a liberar energías.

Tratamiento farmacológico. No existe demostración concluyente de los efectos farmacológicos en el tratamiento de los desórdenes funcionales en el niño. Sin embargo, ante el diagnóstico de dispepsia funcional no ulcerosa, con diagnóstico endoscópico, se han ensayado antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina 0,5 mg/kg/día repartido en dos dosis, sin pasar de 40 mg/día) durante tres semanas, en niños entre 5 y 18 años, con buenos resultados. En pacien-

tes que no han respondido a los bloqueantes H₂ pueden ensayarse los bloqueantes de la bomba de protones, como el omeprazol. Se ha descrito que, en la dispepsia funcional, el tratamiento con procinéticos también tiene mejores resultados que el placebo. En niños se puede utilizar la metoclopramida, pero hay que tener en cuenta los efectos secundarios que incluyen somnolencia, reacciones distónicas y aumento de los niveles de prolactina.

Aunque el tratamiento erradicador de *H. pylori* no tiene la eficacia demostrada en adultos con dispepsia funcional, la mayoría de los gastroenterólogos pediátricos recomiendan tratar *H. pylori* cuando su diagnóstico está bien establecido. Los *espasmolíticos*, *anticolinérgicos* y otros fármacos actuantes contra las náuseas no han demostrado superioridad respecto al placebo. Tampoco existen datos basados en la evidencia sobre los efectos del tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable. Los *opiáceos sintéticos*, como la loperamida y el difenoxidato, resultan eficaces para tratar la diarrea asociada. Se prefiere la loperamida porque no pasa la barrera hematoencefálica. Los *suplementos de fibra*, como el psilio, metilcelulosa o poliacarbofilo, resultan eficaces para tratar el estreñimiento y la diarrea, pero se discute su valor en el dolor abdominal asociado a síndrome de intestino irritable; los laxantes no estimulantes, como el aceite de parafina, la leche de magnesia y la lactulosa, son ayudas eficaces cuando existe predominio de estreñimiento. Para tratar el dolor abdominal visceral se ha recomendado la utilización de espasmolíticos/anticolinérgicos, pero su eficacia es discutida.

Recientemente se ha producido un auge del empleo de *antidepresivos* y *psicotropos* (imipramina, amitriptilina) en el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y en la dispepsia funcional en los adultos. En algunas publicaciones, esta clase de fármacos parece ser eficaz en adultos con o sin alteraciones psiquiátricas, sobre todo los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas. Estos fármacos pueden actuar como "analgésicos centrales" para elevar el umbral de percepción del dolor abdominal o regular por disminución de los receptores dolorosos del intestino. Hasta la fecha no se dispone de datos sobre tratamiento de pacientes pediátricos. Existe un creciente desarrollo de fármacos novedosos para el síndrome de intestino irritable en adultos, incluyendo antagonistas de los receptores de 5-hidrotriptamina y agonistas opioides kappa, cuyo objetivo es restablecer la sensibilidad visceral normal. No hay experiencia en niños.

Técnicas de modificación de conducta. Algunos autores indican tratamientos psicoterápicos individuales o familiares y técnicas de modificación de conducta. Los estados depresivos requieren mayor atención de los padres para con sus hijos; a veces es suficiente con modificar algunos factores ambientales, favorecer las relaciones con otros niños, incorporarlos a deportes, artes u otras actividades que les permitan la expresión de sus emociones y desarrollar nuevos intereses y mejorar significativamente el ánimo. En ocasiones, ciertas técnicas de relajación pueden también ayudar a algunos niños. En casos con un importante trastorno conductual, es aconsejable la ayuda de un especialista, que puede indicar la necesidad de una psicoterapia personalizada, ya que la posibilidad de alivio es más fácil antes de que los síntomas se cronifiquen en el tiempo. La depresión infantil puede requerir el apoyo farmacológico para aliviar y favorecer sus problemas, permitiendo una mejoría de sus dificultades, afianzando la autoestima y apoyando a los padres para que puedan comprender y acoger a su hijo ya que, en algunos trastornos emocionales, no basta con explicar que es un tema que puede vencerse con la voluntad, sino que el niño lo vive como algo real y del que sólo puede salir con ayuda. Las reacciones de la familia al dolor del niño se manejarán adecuadamente y se debe dar la oportunidad de expresar sus miedos y preocupaciones. Una vez que a la familia se le ha informado de que no hay evidencia de un problema orgánico ni de un trastorno psiquiátrico estructurado, hay que comunicarle que es posible que el niño esté experimentando una alteración emocional o una situación de tensión.

Rara vez está indicado el ingreso hospitalario en pacientes con dolor abdominal funcional. La hospitalización no promueve los objetivos fundamentales de modificación ambiental, más bien refuerza la conducta de dolor.

PRONÓSTICO

Tras el diagnóstico de un dolor abdominal funcional, el seguimiento posterior rara vez identifica un trastorno orgánico oculto. Se admite que el dolor se resuelve por completo en el 30 al 50% de los pacientes pasadas unas dos semanas del diagnóstico. Esta alta incidencia de pronta resolución sugiere que el niño y los padres aceptan que el dolor no es orgánico y que la modificación ambiental constituye un tratamiento eficaz. Sin embargo, estudios a más largo plazo indican que del 30 al 50% de los niños con dolor abdominal funcional en la niñez experimentan dolor cuando son adultos, aunque en el 70% de ellos no les limita su actividad normal. Un 30% de pacientes con dolor abdominal funcional desarrolla otras molestias crónicas en la edad adulta, tales como cefaleas, dolores de espalda e irregularidades menstruales. Apley y Hale, basándose en un pequeño número de pacientes, describieron varios factores, *con influencia negativa sobre el pronóstico*, en cuanto a resolución duradera de síntomas dolorosos presentes durante la niñez. Entre ellos se encuentran: sexo masculino, edad de comienzo inferior a los seis años, historia familiar de dolores y tardanza en el establecimiento de un diagnóstico funcional.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Las recomendaciones que se presentan a continuación pueden entenderse como un resumen de lo anteriormente expuesto:

- El término "dolor recurrente abdominal", tal como se utiliza actualmente en la clínica y en las publicaciones, debe evitarse. Dolor abdominal funcional es la causa más habitual de dolor abdominal crónico. Es un diagnóstico específico que necesita diferenciarse de las causas anatómicas, infecciosas, inflamatorias o metabólicas, de dolor abdominal.
- El dolor abdominal funcional puede diagnosticarse correctamente por el pediatra de atención primaria en niños de 4 a 18 años de edad con dolor abdominal crónico; cuando no se acompaña de síntomas o signos de alarma, la exploración clínica es normal, y la prueba de sangre oculta en heces es negativa, sin necesidad adicional de evaluación diagnóstica.
- La presencia de síntomas o signos de alarma es generalmente una indicación para continuar la realización de pruebas diagnósticas específicas de causas anatómicas, infecciosas, inflamatorias o metabólicas, según los signos de cada caso. Los signos de alarma en la explo-

ración abdominal incluyen localización de dolorimiento en los cuadrantes derecho, superior o inferior, sensación de masa localizada, hepatomegalia, esplenomegalia, sensibilidad aumentada en la unión costovertebral o en la columna vertebral, y anomalías perianales.

- Determinadas pruebas pueden también realizarse para asegurar al paciente, padres o médico, la ausencia de enfermedad orgánica.
- Al niño con dolor abdominal funcional es mejor evaluarlo y tratarlo dentro del contexto de un modelo de atención psicosocial.
- La educación de la familia es una parte importante del tratamiento. Es de gran ayuda explicar en lenguaje sencillo los hallazgos y el significado del dolor abdominal funcional, en general, y de su hijo, en particular.
- Es recomendable que se establezca un tratamiento razonable, con la principal idea de que el niño debe volver a su normal actividad.
- La medicación debe establecerse con precaución como parte de un tratamiento que atienda varias facetas, pero que sea individualizado para aliviar los síntomas y la intranquilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005; 146: 500-5.
- Fleta J. Dolor abdominal. En: Bueno M. Signos y síntomas en Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 76-82.
- Gastambide J, Cruz Hernández M. Dolor abdominal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 987-97 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Martín de Carpi J, Gómez M, Castejón E et al. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr* 2005; 62: 333-9.
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Director: M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2000.
- Sabbi T, De Angelis P, Colistro F et al. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 238-41.
- Shaikh S, Khaled MA, Islam A et al. Evaluation of stool antigen test for *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children from a developing country using 13C-urea breath test as a standard. *J Pediatr Gastr Nutr* 2005; 40: 552-4.
- Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal in Children. Clinical Report. American Academy of Pediatrics, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatrics* 2005; 115: 812-5.
- Wood JD. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. *Gastroenterol* 2004; 127: 635-57.

15.16 Afeciones del peritoneo

J.J. Cardesa-García

La participación peritoneal es frecuente en numerosas enfermedades como la tuberculosis, hepatopatías, collagenosis, procesos hematológicos y linfáticos, incluyendo los hoy tan frecuentes traumatismos abdominales. No obstante tiene su patología propia, presidida en pediatría por la peritonitis aguda, secundaria, en la mayoría de ocasiones, a una apendicitis. Se incluyen también otras manifestaciones como ascitis, neumoperitoneo, etc. que, si bien son secundarios a otros procesos, su localización es peritoneal y de especial relieve clínico. Como aspecto típico de la Pediatría actual, hay que destacar asimismo, la infección peritoneal secundaria a la diálisis peritoneal, que en algunas series de pacientes (sobre todo en menores de 2 años) ha sucedido en algún momento en más de la mitad de los sometidos a esta nueva terapéutica de la insuficiencia renal aguda y de la crónica. Otra peritonitis yatrogénica es la que puede

complicar raramente las derivaciones ventriculoperitoneales para el tratamiento de la hidrocefalia.

Recuerdos anatómico y fisiológico. El peritoneo es una membrana serosa, constituida por una fina capa de tejido conjuntivo, rico en fibras elásticas, recubierta, en la superficie que mira a la cavidad, por un endotelio plano. El peritoneo visceral reviste la superficie exterior de las vísceras de situación intraabdominal y los mesos, y el peritoneo parietal tapiza las paredes abdominales. Los mesos (mesenterio, mesocolon transversal, etc.) son repliegues que, partiendo de la pared abdominal posterior, y cubiertos por peritoneo a ambos lados, unen porciones del intestino a dicha pared abdominal posterior. Los epiploones mayor y menor son también repliegues peritoneales que conectan distintas porciones o vísceras entre sí. Estas estructuras de gran importancia quirúrgica y en la propagación de infecciones. La cavidad peritoneal contiene una pequeña cantidad de líquido seroso que permite el fácil desplazamiento de las vísceras contenidas, favoreciendo su adaptación a distintos cambios de tamaño y de forma. El peritoneo y, fundamentalmente, el epiplón mayor, protege de la diseminación de infecciones peritoneales mediante la formación de exudados. La superficie peritoneal tiene aproximadamente un área igual a la superficie corporal y puede actuar como membrana dialítica debido

a la rica vascularización, especialmente linfática. Esto mismo explica su gran capacidad de absorción y la fácil creación de trasudados (ascitis). Característica de la lesión inflamatoria peritoneal es la reacción fibroplástica, por la tendencia del peritoneo a la cesión de fibrina y a las adherencias, con objeto de localizar el proceso lesional; esta tendencia es tanto menor cuanto menor es la edad del niño. La innervación sensitiva del peritoneo permite explicar las características y distribución del dolor abdominal en caso de irritación abdominal.

MALFORMACIONES. HERNIAS

En esencia consisten en la propulsión de un asa, o contenido abdominal, a través de una estructura parietal. En términos quirúrgicos, las hernias verdaderas son aquellas que se acompañan de un saco herniario peritoneal; en las falsas hernias falta dicho saco. En consecuencia, su inclusión dentro de las malformaciones debe ser matizada en el sentido de que existen otras estructuras implicadas, funcionalmente más importantes (paredes y vísceras abdominales). La participación peritoneal es por defecto en las falsas hernias y por acompañamiento en las hernias verdaderas. Las principales formas anatomoclínicas son: *hernia umbilical*, *hernia diafragmática*, *hernia hiatal*. Las tres han sido expuestas en otros capítulos (véanse caps. 2.26, 15.4 y 15.12).

La *hernia epigástrica* se produce en la línea media anterior del abdomen, entre el ombligo y el apéndice xifoides, por interrupción de la fascia en la línea alba. A veces es múltiple. Su contenido habitual es una pequeña cantidad de grasa preperitoneal, prolapsada como a través de un ojal, que puede arrastrar un pequeño embudo peritoneal en su cara interna. Por palpación cuidadosa puede apreciarse el defecto en la línea media. Cuando la grasa preperitoneal resulta encarcelada; aparece dolor agudo localizado, espontáneo y a la palpación. El tratamiento es quirúrgico. En ocasiones aparece de forma secundaria a intervenciones quirúrgicas abdominales. Las *hernias abdominales internas* se originan cuando el intestino delgado se encuentra en posición anómala; están contenidas en el interior de un saco peritoneal y su localización más frecuente es paraduodenal, pericecal, intersigmoidea o supravesical. En general son asintomáticas durante tiempo hasta que se presentan como un cuadro de obstrucción intestinal o cólicos intermitentes. La estrangulación de estas hernias es lo más frecuente, por lo que su mortalidad es elevada.

La *hernia inguinal* afecta al 3-5% de todos los niños y el 90% de ellas se presentan en varones. Aproximadamente el 60% se presentan en el lado derecho; este predominio se debe al descenso más tardío del testículo de este lado y el consiguiente cierre tardío del proceso peritoneo-vaginal; otro 25% se localizan en el lado izquierdo y un 15% son bilaterales. Son más frecuentes en prematuros. Para algunos predominaría la afectación bilateral, por lo que se recomienda la exploración de rutina del lado aparentemente no afectado cuando aparece una hernia inguinal unilateral. Los *hidroceles* se desarrollan en el conducto peritoneo vaginal. Serán tratados en el capítulo 21.6.

ASCITIS

El término ascitis significa acúmulo de líquido libre en la cavidad peritoneal en cantidad anormal, la mayoría de las veces constituido por derrames serosos (*trasudados*), siendo más raras las colecciones de *exudados* o "ascitis inflamatoria".

Fisiopatología. La formación de líquido peritoneal es un proceso dinámico de equilibrio entre la producción y absorción, en el que intervienen factores hidrodinámicos y osmóticos que regulan el flujo neto de líquido y proteínas entre el lecho capilar peritoneal y la cavidad peritoneal. Este flujo es influenciado por la permeabilidad de la "membrana" peritoneal y la capacidad de drenaje del sistema linfático. En la ascitis hay un incremento en el contenido líquido de la cavidad peritoneal por desplazamiento de este equilibrio. Los mecanismos patológicos que conducen a las ascitis son: inflamación, obstrucción venosa, obstrucción linfática, disminución de la presión oncótica del plasma y ruptura de una víscera abdominal. En la *inflamación* hay aumento de la permeabilidad

del peritoneo, con producción de un líquido (exudado) rico en proteínas y células y, por tanto, de presión coloidosmótica próxima a la del plasma, lo que dificulta su reabsorción. La *obstrucción venosa* de la porta eleva la presión hidrostática a este nivel, facilitando el acúmulo de líquido peritoneal, al igual que ocurre en la *obstrucción o rotura de los vasos linfáticos* intestinales, de la cisterna quilífera y del conducto torácico. La *hipoalbuminemia*, con descenso de la presión osmótica del plasma, por sí sola no se acompaña de ascitis; sin embargo, en determinados procesos, como hepatopatías, enteropatías con pérdida proteica y nefropatías, parece jugar un papel importante en su formación. Quizás mayor importancia es atribuida actualmente a la retención de sodio, que sucede en las dos causas más frecuentes: hepática y renal. En efecto, se ha demostrado cómo origina un aumento del espacio intravascular con incremento de la presión hidrostática, de la cual resultará la extravasación de líquido a la cavidad peritoneal. La *perforación* de una víscera o quiste abdominal da salida a un líquido a la cavidad peritoneal que puede actuar como irritante y ser punto de partida de una infección, que, a su vez, puede incrementar la ascitis.

Etiología. De acuerdo con los aspectos patogénicos antes recordados, es posible sistematizar las principales causas: a) *ascitis inflamatoria*. Puede ser infecciosa: peritonitis agudas primaria y secundaria, peritonitis tuberculosa, por rotura de un quiste hidatídico hepático; aséptica: poliserositis, fiebre reumática, enfermedad de Kawasaki, fiebre familiar mediterránea y otros síndromes de fiebres periódicas que se verán más adelante, lupus eritematoso y otras collagenosis. La rara peritonitis eosinofílica puede ser agregada a este grupo. b) *Obstrucción venosa*. La hipertensión portal presinusoidal raramente se acompaña de ascitis; tal es el caso de la fibrosis hepática congénita, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria y otras. En cuanto a la cirrosis hepática, véase el capítulo 15.30. La obstrucción de las venas suprahepáticas (hipertensión portal postsinusoidal) a cualquier nivel desde el hígado hasta la aurícula derecha provoca con frecuencia ascitis; es el caso de la pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca derecha, trombosis de la cava inferior, metástasis tumorales, síndrome de Budd-Chiari, etc., de ahí la importancia que tiene siempre el hacer una buena exploración cardiológica ante el diagnóstico de ascitis. c) *Obstrucción linfática* por malformaciones congénitas (síndrome de Milroy-Meige), consecutiva a traumatismos, por adenitis mesentérica, tuberculosis, linfomas y por metástasis de tumores abdominales, retroperitoneales o mediastínicos. d) *Disminución de la presión oncótica del plasma*: hepatopatías crónicas, gastroenteropatía con pérdida proteica, síndrome nefrótico, kwashiorkor o malnutrición proteica, hiperaldosteronismo. No obstante la importancia de la hipoalbuminemia, como causante aislado de ascitis se pone en duda, ya que han sido descritos casos de analbuminemia sin ascitis. e) *Ruptura de una víscera abdominal* con hemoperitoneo, bili-peritoneo, peritonitis bacteriana secundaria. f) *Trastornos urológicos y ginecológicos*. En especial en el período neonatal es posible su asociación con malformaciones obstructivas del tracto urinario como las válvulas de uretra posterior, estenosis de uréter y uretra y vejiga neurogénica. Se han descrito también secundarias a ruptura de quistes de ovario (síndrome de Meigs) y enfermedad inflamatoria pélvica en el período puberal y adolescente.

El *hydrops fetal* como causa de ascitis prenatal, y acumulación de líquido y edema en otros espacios orgánicos, es la vía final común de una serie de procesos. Era frecuente debido a la isoimmunización Rh. Tras la introducción de la administración profiláctica de gammaglobulina antiD las causas más frecuentes son de origen no inmunológico, más del 90% de los casos (Cuadro 15.16.1). La frecuencia aproximada oscila entre 1/1.500 a 1/4.500 RN vivos. De las causas enunciadas, la más frecuente es la asociada a trastornos del ritmo y cardiopatías, entre un 26 y un 30 por ciento; le siguen en orden de frecuencia las infecciones por parvovirus B19, entre un 10 y un 20 por ciento, y las cromosomopatías, entre un 10 y un 15 por ciento; en países con elevada incidencia de portadores de α -talasemia, como puede ser el Sudeste Asiático, la forma homocigota tiene una frecuencia similar a las anomalías cardiovasculares. Entre un 30 y un 40 por ciento de casos no se identifica una causa, son las formas idiopáticas de *hydrops fetal* no inmunológico. En los embarazos de estos niños, es frecuente que la madre presente polihidramnios, un 75%, ane-

Cuadro 15.16.1. Causas de *hydrops* fetal**Hematológico**

- Isoinmunización Rh y de otros grupos sanguíneos
- α -talasemia. Metahemoglobinemia
- Hemocromatosis familiar perinatal
- Leucemia congénita transitoria

Cardíacas

- Trastornos del ritmo, primitivos o secundarios
- Miocardiopatías metabólicas, inflamatorias
- Malformaciones congénitas con aumento de presión en aurícula derecha o sobrecarga de volumen: atresia, hipoplasia pulmonar
- Insuficiencia cardíaca congestiva prenatal
- Tumores cardíacos congénitos: rabdomioma por esclerosis tuberosa

Cromosomopatías

- Trisomía 21. Síndrome de Turner
- Trisomía 18. Trisomía 13. Otras

Anomalías pulmonares

- Linfangiectasia pulmonar congénita y linfangiectasia generalizada
- Malformación adenomatoidea quística
- Secuestro broncopulmonar
- Hernia diafrágica con hipoplasia pulmonar

Trastornos vasculares

- Corioangioma de la placenta
- Hemangioma del cordón umbilical
- Transfusión feto-fetal

Infecciones

- Parvovirus B19. Sífilis
- Infección materna por adenovirus que causa trastorno del ritmo cardíaco
- Herpes simplex tipo 1. Listeriosis

Tumores

- Cardíacos y leucemia
- Nefroma mesoblástico
- Fibrosarcoma congénito
- Hamartoma hepático
- Hemangioendoteloma hepático
- Teratoma mediastínico

Riñón y vías urinarias

- Uropatías obstructivas
- Riñón poliquístico

Metabolopatías y enfermedades genéticas

- Sialidosis. MPS VII
- Hipercalcemia. Osteopetrosis
- Distrofia miotónica congénita

Otras

- Asociado a hipotiroidismo congénito
- Enfermedad de Graves materna con hipertiroidismo fetal
- Peritonitis meconial
- Administración de indometacina a la madre

mia, un 45%, preeclampsia, un 19%, placentomegalia e hipoproteinemia. El 85% de los casos se diagnostican por ecografía prenatal, en la que se aprecia además edema y, a veces, derrames pericárdico y pleural. La mayoría de los niños nacen pretérmino con edema generalizado y ascitis. La mortalidad es muy alta, especialmente en los casos que se asocian a malformaciones y, además de ascitis, presentan derrame pleural; la supervivencia es mayor en las formas idiopáticas. En el tratamiento prenatal han sido de utilidad la administración intraperitoneal de albúmina en los casos de hipoalbuminemia y la administración de fármacos antiarrítmicos a la madre en los trastornos del ritmo.

Manifestaciones clínicas. Con frecuencia, la enfermedad causal induce a buscar los signos y síntomas de la ascitis. Llama la atención el incremento progresivo del perímetro abdominal con aumento de la distancia apéndice xifoides-ombiligo, por lo que, relativamente, parece que éste se aproxima al pubis; el ombligo puede estar borrado o ser prominente, la piel del abdomen aparece distendida y brillante y la red venosa superficial se aprecia con claridad. La base del tórax está aumentada. En decúbito, se aprecia un ensanchamiento del abdomen hacia los flancos (“vien-

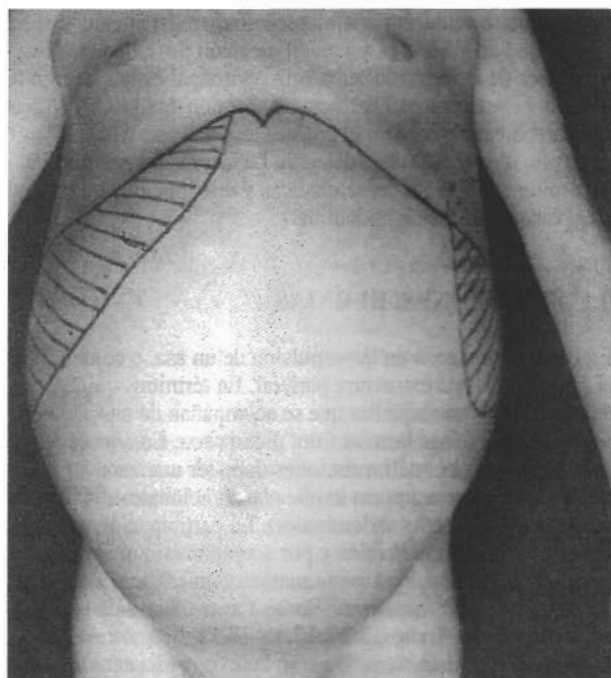


Figura 15.16.1. Ascitis intensa por cirrosis hepática.

tre de batracio”) (Fig. 15.16.1). El niño mayor puede apreciar sensación abdominal de opresión, tensión y plenitud. Cuando el acúmulo es importante llega a ocasionar dificultad respiratoria. Es muy raro que se produzca obstrucción del tránsito digestivo, con estreñimiento y vómitos. La *ascitis quilosa* merece especial atención; en muchas ocasiones ya está presente en el RN al ser motivada por malformación linfática del conducto torácico en su porción abdominal. Se suele asociar a quilotórax. Su diagnóstico precoz es básico para impedir la malnutrición secundaria que se establece; una dieta adecuada la disminuye en la mayoría de ocasiones. No obstante, también puede presentarse de forma secundaria a traumatismos y metástasis neoplásicas, como ha sido indicado antes en la etiología. En otras causas coexistirá con linfedema.

Diagnóstico. La exploración clínica en decúbito supino muestra a la percusión timpanismo en la parte central y matidez en los flancos, al flotar las asas intestinales por el aire que contienen. Cuando la colección ascítica es importante, se aprecia el signo de la *oleada ascítica*, o sensación ondulatoria que percibe la mano colocada sobre uno de los flancos del abdomen cuando se percute con la otra mano en el flanco opuesto, mientras un colaborador tiene colocado el borde cubital de su mano sobre la línea media del abdomen, para evitar la transmisión de la vibración a través de los tejidos de la pared abdominal. Existen algunos *signos radiológicos* que raramente se encuentran en otros procesos abdominales: desplazamiento medial del borde lateral del hígado, con la aparición de un sombreado entre las paredes hepática y abdominal (*signo de Hellmen*); separación del colon de la línea de grasa preperitoneal lateral y las llamadas “orejas de perro” en la pelvis, formadas por encima y a los lados de la vejiga por el acúmulo de líquido a ambos lados del recto. Otros signos, no específicos, son un velamiento abdominal difuso, aumento de la separación entre las asas del intestino delgado, borramiento de la línea del psoas y de los límites del hígado y del bazo. La *ecografía* es muy útil para apreciar pequeñas colecciones (a partir de 300 mL) para diferenciar el líquido libre de las colecciones enquistadas y de las masas sólidas, y para seguir evolutivamente el proceso. Aunque también se ha utilizado TC, su utilidad no parece superior a la ecografía y sus inconvenientes son mayores. Otras técnicas incluyen los estudios de dilución isotópica y la impedancia eléctrica. El concepto de *pseudoascitis* comprende procesos con una extensa colección líquida en el abdomen, pero localizada. Se trata, por ejemplo, de grandes duplicaciones entéricas, linfangiomas, quistes insuflados o mesentéricos. En todas estas afecciones la exploración clínica habitual puede inducir al diagnóstico erróneo de ascitis. La ecografía suele aclarar hoy el problema con más facilidad.

Cuadro 15.16.2. Tipo de líquido obtenido por paracentesis abdominal según la etiología de la ascitis

Etiología	Proceso	Sospecha	Obtención
Traumática	Abdominal	Rotura esplénica y hepática	Sangre
		Rotura víscera hueca	Heces
		Rotura vías urinarias	Orina
		Rotura vías biliares	Bilis
		Rotura vasos linfáticos	Quilo
Infecciosa	Peritonitis	Primaria (neumocócica)	Exudado
		Tuberculosa	
		Secundaria	Exudado + heces
		Enterocolitis necrotizante	Exudado + heces + sangre
Mecánica	Cirrosis Insuficiencia renal Insuficiencia cardíaca Tromboflebitis	Ascitis	Trasudado

Examen del líquido ascítico. La paracentesis dirigida a la obtención del líquido ascítico para examen requiere asepsia y una técnica precisa para evitar los riesgos de hemorragia, infección y perforación de una víscera abdominal. La cantidad de líquido requerida para los estudios habituales oscila entre los 10 y 20 mL. A menudo, el aspecto macroscópico del líquido ascítico orienta hacia una etiología concreta (Cuadro 15.16.2). Las enfermedades del parénquima hepático suelen dar un líquido de color rojizo o con un ligero tinte bilioso. La ascitis quillosa es de color blanco, a veces con un discreto tinte amarillento; al dejar reposar el líquido se forma una capa sobrenadante de grasa, quedando transparente la parte inferior. Un líquido blanco-lechoso, pseudoquilloso, puede encontrarse en las tumoraciones malignas, síndrome nefrótico con componente importante de "nefrosis lipoidea", algunas cirrosis y en la tuberculosis. En los traumatismos abdominales, la aspiración puede dar un líquido teñido por sangre y bilis, con contenido intestinal y a veces gases. Cuando el líquido es claramente bilioso indica una comunicación directa de la cavidad abdominal con el árbol biliar. Cuando el líquido aspirado es turbio y maloliente denota la existencia de una peritonitis. Habitualmente, el líquido ascítico tiene las características de un exudado o un trasudado, cuyas diferencias se exponen en el Cuadro 15.16.3.

Tratamiento. Estará en relación con el proceso causal. En general la primera medida es la restricción de sodio en la dieta hasta un máximo de 1-2 mEq/kg/día, así como disminuir la ingestión de líquidos en un 50%, vigilando siempre la natremia. Si no responde favorablemente, se añaden diuréticos: inicialmente espironolactona (2-3 mg/kg/día) y, si a los 8 días no hay respuesta, se adiciona furosemida. Cuando hay marcada hipoproteinemia, la perfusión de albúmina (1 g/kg de peso, en 2-3 horas) y a continuación furosemida EV (0,5-1 mg/kg de peso) suele seguirse de una franca mejoría. Cuando la ascitis no responde al tratamiento médico y haya compromiso respiratorio, habrá que realizar evacuación parcial mediante paracentesis, lentamente y sólo en la cantidad necesaria para aliviar los síntomas, al objeto de evitar que se produzca un colapso vascular, insuficiencia renal y acidosis. En la ascitis rebelde al tratamiento médico, se ha utilizado con resultados aceptables una *válvula unidireccional* (*shunt de Le Veen*), que drena el líquido ascítico del peritoneo a la yugular, impulsado por la presión intraabdominal ejercida con la inspiración. Otros recursos quirúrgicos, como los *shunts* portosistémicos, no han proporcionado los favorables resultados que de ellos se esperaba. En la ascitis quillosa está indicada la administración de las grasas de la dieta en forma de triglicéridos de cadena media.

HEMOPERITONEO

La presencia de sangre en la cavidad peritoneal es casi siempre consecuencia de la ruptura de una víscera abdominal, sobre todo hígado o bazo. La causa más frecuente son los *traumatismos accidentales*, pero no deben olvidarse las lesiones yatrogénicas provocadas por punción o

Cuadro 15.16.3. Características diferenciales del líquido ascítico

Trasudado	Exudado
Características	
• Color claro • No coagula • Densidad 1.005-1.015 • Proteínas: menos de 25-30 g/L • Células: menos de 250/mm³ • Predominan linfocitos	- Turbio - Puede coagular - Mayor de 1.015 - Más de 30 g/L - Más de 500 - Polimorfonucleares
Etiología	
• Cirrosis • Síndrome nefrótico • Insuficiencia cardíaca • Obstrucción de cava inferior • Hipoproteinemia • Vasculitis • Síndromes de Meigs y Milroy-Meigs • Derivación ventriculoperitoneal	- Tumoraciones con afectación peritoneal - Mixedema - Pancreatitis - Peritonitis bacteriana primaria - Peritonitis secundaria

biopsia de los órganos intraabdominales; en el RN es causa importante la ruptura hepática. La sintomatología depende sobre todo de la anemia aguda, que se instaura (palidez, hipotensión, taquicardia) pero, además, se detectan síntomas dependientes de la irritación peritoneal provocada por la extravasación de sangre: dolor abdominal difuso irradiado con frecuencia a hombro y abombamiento y rigidez de la pared abdominal; en la ruptura esplénica el dolor puede ser referido al lado derecho. El diagnóstico, aparte el frecuente antecedente de un traumatismo, se realiza mediante ecografía abdominal, que confirma la existencia del hemo-peritoneo y localiza la lesión en una víscera en concreto y la magnitud de la lesión. Actualmente se preconiza el tratamiento conservador en una unidad de vigilancia intensiva y, sólo en caso de no conseguirse una estabilidad hemodinámica, estaría indicado el tratamiento quirúrgico.

PERITONITIS

Consiste en la inflamación de la cubierta serosa de la cavidad peritoneal. Esta inflamación puede ser la respuesta a un agente infeccioso (bacteriano, vírico, micótico o parasitario), a un irritante (bilis, sangre, contenido intestinal, cuerpo extraño), o constituir una manifestación más de afecciones sistémicas con participación de las serosas, como puede ocurrir en algunas colagenosis (LE, artritis idiopática juvenil, fiebre reumática y vasculitis de Schönlein-Henoch) y en la fiebre familiar mediterránea y otros síndromes de fiebres periódicas. Serán revisadas fundamentalmente las peritonitis infecciosas. Se denominan *primarias* cuando el germen llega al peritoneo por vía hematogena o linfática mientras que, cuando la infección se propaga por contigüidad, se habla de peritonitis *secundaria*. En el caso del RN se asocia a signos de sepsis y la peritonitis meconial, propia también de esta época, se expone en el capítulo 2.24. La peritonitis puede ser *localizada* o *difusa*. La peritonitis tuberculosa, actualmente rara, se describe en el capítulo 8.3.

Fisiopatología. Normalmente la cavidad peritoneal es bastante resistente a la infección, salvo que haya un foco séptico persistente o los mecanismos defensivos peritoneales estén afectados por la presencia de heces, orina, sangre, bilis, jugos digestivos, tejidos necróticos o cuerpos extraños procedentes de traumatismos abiertos que impidan su eficaz actuación. La irritación peritoneal va seguida de una fuerte reacción inflamatoria, con exudación de un líquido rico en proteínas y en leucocitos, capaces de fagocitar las bacterias y las sustancias extrañas. Los exudados y la infección tienden a localizarse por la acción combinada del hipoperistaltismo, la formación de placas de fibrina con adherencia de las asas y la adherencia y cobertura del epiplón. Cuando estos mecanismos resultan eficaces, la infección es eliminada o se forma una peritonitis localizada; en caso contrario, la peritonitis es difusa, pudiendo desencadenarse una bacteriemia o septicemia a partir del foco peritoneal. La tendencia a la localización también guarda relación directa con la edad. La inflamación difusa del peritoneo puede conducir a grandes pérdidas de líquido

extracelular en la cavidad abdominal, pérdidas que se ven incrementadas por los vómitos, el tratamiento mediante aspiración gástrica y el fleo paralítico, con acúmulo de aire y líquido dentro de las asas dilatadas. Todo ello conduce a hipovolemia y choque, que se potencian por las toxinas absorbidas y la sepsis.

Etiología y patogenia. Se distingue una peritonitis aguda primaria y una peritonitis secundaria. La frecuencia de la *peritonitis primaria aguda bacteriana* ha disminuido de forma espectacular; actualmente se presenta más a menudo complicando las ascitis por síndrome nefrótico o cirrosis y no es rara su asociación con infección urinaria. El germen causal, que suele ser único, llega al peritoneo por vía hemática, linfática o ascendiendo por el tracto genital femenino. Hasta épocas recientes eran los *S. pneumoniae* seguidos de los *Streptococcus*, los gérmenes más comunes; hoy en día, en algunas estadísticas, predominan los gramnegativos, a la cabeza de los cuales está el *E. coli*, seguidos de los *Streptococcus* entre los grampositivos. La peritonitis hidatídica primaria aislada es rara. La apendicitis aguda perforada es, con marcada diferencia, la causa más frecuente de *peritonitis secundaria* sobre todo en el lactante y pálido. Otros procesos que la pueden provocar son: invaginación, vólvulo, hernia incarcerada, perforación del divertículo de Meckel o de un úlcus gástrico y rotura de una víscera abdominal como consecuencia de traumatismo, raramente como perforación espontánea en la enfermedad de Crohn, peritonitis aguda por *Ascaris* como consecuencia de perforación —que es un entidad distinta del granuloma peritoneal por perforación intestinal por *Ascaris*—, la peritonitis hidatídica secundaria a rotura de un quiste hidatídico hepáticos. Además, la diálisis peritoneal, como fue advertido. En el período neonatal, puede presentarse a consecuencia de perforación intestinal en el fleo meconial o a consecuencia de perforación espontánea del estómago o intestino, en el curso de la enterocolitis necrotizante, en la sepsis a partir de una infección umbilical, etc., aspectos todos ellos tratados en el capítulo 2.24.

La bacteriología de la peritonitis secundaria y de las peritonitis localizadas refleja la flora habitual del tracto gastrointestinal y generalmente se aísla más de un germen. Predominan los anaerobios sobre los aerobios, sea cual sea el punto de origen de la infección (Cuadro 15.16.4). Cuando el enfermo ha recibido tratamiento antibiótico previo al inicio de la peritonitis, los hallazgos bacteriológicos pueden ser muy distintos predominando el *Staphylococcus aureus* y algunos gramnegativos, con frecuente resistencia a los antibióticos. En la peritonitis del síndrome nefrótico predomina el *S. pneumoniae*, pero a veces es debida a *S. aureus* y *Streptococcus*. Más rara vez pueden ser gérmenes oportunistas (*Bacteroides*, *H. influenzae*, *E. coli*, otros gramnegativos) como ocurre en otras peritonitis posibles en pacientes con inmunodeficiencia. En la infección peritoneal consecutiva a diálisis peritoneal los gérmenes más frecuentes son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* y *Candida*.

Clínica. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un síndrome infeccioso general, un cuadro cardiocirculatorio, un síndrome digestivo y otro abdominal. En la *peritonitis primaria del lactante* el comienzo es insidioso, precedido a veces de una infección respiratoria. Hay letargia y postración, hipotermia o distermia, rechazo del alimento, vómitos y distensión abdominal, con la piel del abdomen brillante y ligeramente infiltrada, disminución de los movimientos respiratorios diafragmáticos y abdomen blando. La leucocitosis puede faltar, aunque siempre hay desviación a la izquierda con granulaciones tóxicas y formas inmaduras. La taquicardia es frecuente. Cuando hay hipovolemia aparecen hipotensión y oliguria, pudiendo llegar al choque. En la *peritonitis primaria del niño mayor* la instauración del cuadro clínico se realiza en menos de 24 horas, si bien en el curso de un síndrome nefrótico o una cirrosis puede ser más lento. La fiebre, náuseas, vómitos, hipoperistaltismo, dolor abdominal difuso, vientre en tabla, dolor a la presión, signo de Blumberg positivo y tacto rectal doloroso, no son tan intensos como en el adulto. Suele haber leucocitosis con desviación izquierda. Hay taquicardia y respiración superficial. En los casos graves puede haber hipo, colapso y extremidades frías con hipotermia central de hasta 41 °C.

En la *peritonitis secundaria del lactante* las manifestaciones son similares a las de la peritonitis primaria, si bien la instauración es más rápida:

Cuadro 15.16.4. Peritonitis secundaria: etiología

Frecuencia superior al 50%

- Anaerobios
 - Gramnegativos: *Bacteroides*
 - Grampositivos: *Clostridium*
- Aerobios
 - Gramnegativos: *E. coli*

Frecuencia del 25-50%

- Anaerobios
 - Grampositivos: *Peptococcus*

Frecuencia inferior al 25%

- Anaerobios
 - Gramnegativos: *Fusobacterium*, *Veillonella*
 - Grampositivos: *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*
- Aerobios
 - Grampositivos: *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. avium*
 - Gramnegativos: *Klebsiella*

Asociación de varios microorganismos en el 85-90% de los casos.

se añaden los síntomas propios del proceso causal. Cuando están en relación con la perforación de una víscera hueca, la radiografía demostrará la presencia de aire libre en la cavidad peritoneal. Las manifestaciones de la peritonitis secundaria del *niño mayor* de 2 años están casi siempre en relación con una apendicitis perforada, y son similares a las señaladas en la peritonitis primaria, si bien la instauración es algo más lenta, apreciándose una agravación de la situación clínica precedente.

En el niño mayor, el proceso puede localizarse y formarse abscesos peritoneales que también pueden aparecer tras intervenciones quirúrgicas abdominales y constituyen las *peritonitis secundarias localizadas*. El *absceso subfrénico* derecho aparece tras una apendicitis u otro proceso infeccioso o traumático de hígado, vías biliares, estómago, duodeno o pelvis y suele acompañarse de derrame pleural concomitante. El *absceso periapendicular* o paracólico derecho se presenta a consecuencia de una apendicitis o de una enteritis regional, con una masa claramente palpable en fosa ilíaca derecha y a veces síntomas urinarios de disuria y polaquiuria. El *absceso pélvico*, además de dolor abdominal profundo y bajo, si comprime la vejiga, puede dar manifestaciones urinarias (polaquiuria, disuria), tenesmo y diarrea, más a menudo que estreñimiento; por tacto rectal se aprecia una masa que protruye sobre la pared anterior del recto. En todos los casos de peritonitis localizada, sobre el proceso causal inicial, sin solución de continuidad en el tiempo, o tras una mejoría inicial, se añaden manifestaciones variables e insidiosas que denotan una evolución desfavorable. Los síntomas de localización, como pueden ser el dolor y la tumoración palpable, aunque a la larga no suelen faltar, a menudo son vagos e imprecisos o difíciles de evidenciar, o predominan las manifestaciones infecciosas generales, como fiebre continua o intermitente, generalmente en agujas, con escalofrío y sudoración, astenia, anorexia, palidez, vómitos intermitentes, pérdida continua de peso, taquicardia y leucocitosis persistente. La administración de antibióticos puede contribuir a enmascarar el cuadro, permitiendo que el proceso intraabdominal continúe durante semanas o meses, hasta que el absceso drene espontáneamente al exterior, por el recto o por la región inguinoescrotal, o sea drenado quirúrgicamente. En estas circunstancias, la supresión brusca de los antibióticos permite que las manifestaciones clínicas se expresen con mayor claridad, facilitando el diagnóstico. Se ha descrito, sobre todo en el adolescente, la llamada *peritonitis eosinófila* o *por hipersensibilidad*, en la que destaca, aparte los síntomas clínicos de irritación peritoneal que se van instaurando de forma progresiva, una eosinofilia importante tanto en sangre periférica como en la médula ósea. Acerca de la enfermedad inflamatoria pélvica o *pelviperitonitis*, véanse capítulos de Adolescencia (véase cap. 13.4) y de ETS (véase cap. 5.7).

FIEBRE FAMILIAR MEDITERRÁNEA (FFM)

Es un proceso AR, cuyo gen responsable, MEFV, ha sido localizado en la región 16p13.3; se la conoce también con el nombre de peri-

tonitis periódica o poliserositis familiar paroxística. Ocurre fundamentalmente en poblaciones de distintas etnias con origen en el Mediterráneo oriental: Palestina, Israel, Líbano, Armenia, Libia, etc., con grados de consanguinidad elevados, aunque se están describiendo cada vez más en otras poblaciones. El defecto básico parece residir en la actividad insuficiente de una proteína de 40 kD (pirina o marenostina), que actúa como inhibidor de la quimiotaxis de los neutrófilos con efecto antagónico sobre la respuesta inflamatoria a la anafilotoxina C5a. Este factor quimiotáctico C5a puede ser liberado en las serosas como consecuencia de pequeños traumatismos u otras agresiones subclínicas: las cantidades liberadas son tan pequeñas que fácilmente son contrarrestadas por la enzima inactivadora. En la FFM, la práctica ausencia de proteína inhibidora permite la acción prolongada del factor quimiotáctico que atrae a los neutrófilos, los cuales, a su vez, liberan una serie de productos, incluida una enzima que genera más C5a. Se establece así un círculo vicioso que culmina en una importante reacción inflamatoria en las serosas con un ataque de FFM.

Las manifestaciones clínicas consisten en episodios recurrentes, de breve duración, caracterizados por fiebre alta y dolor abdominal agudo, con defensa y distensión abdominal, que simulan la apendicitis aguda; suelen acompañarse de vómitos y diarrea: entre seis y veinte horas después se inicia la mejoría, y suele resolverse de 24 a 48 horas después, siendo síntoma premonitorio el cese de la diarrea. Puede acompañarse de dolores torácico y articular, con exantema similar a la erisipela, y elevación de la VSG sin leucocitosis. El exudado peritoneal que se produce en el ataque agudo a veces puede organizarse y dar lugar, posteriormente, a un íleo mecánico. En los niños pequeños el cuadro clínico puede quedar limitado a episodios febriles agudos, sin manifestaciones abdominales, que son catalogados frecuentemente como infecciones virales. En niños de origen mediterráneo, diagnosticados de *dolor abdominal funcional*, se ha encontrado que el 20% eran homocigotos para el gen de la FMF y otro 20% eran portadores de un alelo mutado. Las vasculitis son más frecuentes en pacientes con FMF; la complicación más temible, en los casos no tratados, es la amiloidosis. El tratamiento y prevención consisten en la administración diaria de colchicina, que suprime la motilidad de los neutrófilos y su movilización hacia las áreas donde se libera C5a. El diagnóstico puede hacerse mediante un test de provocación: la administración de 10 mg de bitartrato de metaminol diluido en 500 mL de SF, en perfusión EV en 3-4 horas, provoca un ataque típico de FFM.

Otros síndromes de fiebre periódica (véase cap. 5.1) son menos frecuentes, pero pueden acompañarse de participación peritoneal. TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral) se puede acompañar de peritonitis y presenta dolor abdominal en el 92% de los casos. En el HIDS (síndrome de hiper IgD) se encuentra participación peritoneal con dolor abdominal en el 72% de los casos. En PFAPA (síndrome de fiebre periódica con aftas bucales, faringitis y adenitis cervical), el dolor abdominal está presente entre el 25 y 50% de los casos, según las series. El *síndrome de Muckle-Wells* también puede acompañarse de peritonitis y dolor abdominal. La AIJ (artritis idiopática juvenil), en su forma de comienzo sistémico, ocasionalmente puede manifestar un ataque de peritonitis y clínica de abdomen agudo como forma de comienzo o en el curso de la evolución, o coincidiendo con una crisis en el curso de la evolución. En la neutropenia cíclica puede ocurrir la peritonitis de evolución tórpida como complicación de una tiflitis o de un proceso inflamatorio intestinal.

Diagnóstico. Aun cuando el cuadro clínico, hematológico y bioquímico sea muy sugestivo de peritonitis primaria, siempre es conveniente realizar una paracentesis abdominal en el cuadrante inferior izquierdo con anestesia local, en el quirófano, para análisis bioquímico, bacteriológico y citológico del exudado peritoneal. Si la tinción muestra un germen único, grampositivo, o que no hay gérmenes, se trata muy probablemente de una peritonitis primaria y no debe realizarse la laparotomía exploradora. Si el germen es gramnegativo, no se puede excluir la peritonitis secundaria y se practicará laparotomía exploradora. En caso de sospecha de peritonitis primaria en una niña es útil la búsqueda de *S. pneumoniae* en el *frotis vaginal*. En la peritonitis secundaria las manifestaciones son poco específicas en el lactante y niño pequeño. Además,

pueden verse enmascaradas por la administración de antibióticos, corticoides y analgésicos. En caso de duda es necesaria una estrecha vigilancia clínica, con frecuentes exploraciones del abdomen. La leucocitosis progresiva, con desviación izQUIERDA, es más frecuente en los casos de perforación; sin embargo, es posible la leucopenia en los niños pequeños y en las infecciones graves. La existencia de piuria con cetonuria puede ser causa de error diagnóstico. La *radiología abdominal* (en vertical, decúbito supino y decúbitos laterales) mostrará un íleo difuso con distensión de asas, niveles líquidos y desaparición de la línea de los psoas, pero son datos muy poco específicos. Son de clara ayuda la presencia de un apendicolito, en relación con una apendicitis, y la existencia de aire libre en la cavidad peritoneal en relación con una perforación (no del apéndice). El examen radiológico también permite descartar una neumonía de base derecha que puede cursar con un cuadro similar. En todo caso de duda deberá realizarse *paracentesis abdominal*, como se ha señalado anteriormente. Si la tinción de Gram muestra varios tipos de gérmenes, con predominio de gramnegativos, el diagnóstico de peritonitis secundaria es de certeza; un solo tipo de germen gramnegativo no la excluye. Al objeto del adecuado estudio bacteriológico, es muy importante la obtención y traslado de muestras al laboratorio en estrictas condiciones anaeróbicas. En el diagnóstico de las peritonitis localizadas es de gran utilidad la *ecografía abdominal*.

Tratamiento. Comprende varios aspectos. En primer lugar, debe procurarse mejorar la volemia mediante el adecuado aporte de líquidos y electrolitos y corregir la acidosis y el *shock* si están presentes, mejorando el estado general del paciente para que sea sometido a tratamiento quirúrgico si lo requiere. En caso de íleo paralítico está indicada la aspiración del contenido intestinal mediante la sonda de Miller-Abbott. El *tratamiento quirúrgico* tiene por objeto eliminar el foco de infección mediante exéresis, aspiración de exudados peritoneales y drenaje de los procesos localizados. El *tratamiento antibiótico* debe iniciarse después de las tomas para cultivo y antibiograma. El cultivo no olvidará los gérmenes anaerobios en el caso de peritonitis secundaria (apendicitis). En las peritonitis primarias a germen desconocido debe cubrir los gramnegativos y *Streptococcus*: la asociación de ampicilina (200-400 mg/kg de peso/día, EV, en 4 dosis) con gentamicina (5-7 mg/kg de peso/día, EV, en 3 dosis) cubre este espectro. En las peritonitis secundarias es recomendable asociar un aminoglucósido, activo frente a gramnegativos y, fundamentalmente, *E. coli*, como gentamicina (5-7 mg/kg de peso/día, EV, en 3 dosis) con clindamicina (20-40 mg/kg de peso/día, EV, en 4 dosis) o cloranfenicol (50-100 mg/kg de peso/día, EV, en 3-4 dosis), activos frente a anaerobios; como puede haber anaerobios resistentes a la clindamicina, es recomendable asociar penicilina G (100.000-400.000 U/kg de peso/día).

NEUMOPERITONEO

Es una colección gaseosa en la cavidad peritoneal, demostrable radiológicamente. Cabe distinguir varios tipos etiopatogénicos: a) *neumoperitoneo espontáneo* por perforación gastrointestinal a consecuencia de malformaciones, vólvulo, invaginación, íleo, divertículos, megacolon, perforación espontánea, perforación de úlcera, etc.; también por neumatosis quística intestinal, enterocolitis necrotizante, traumatismo o accidente que perfora la pared abdominal y produce la rotura del tubo digestivo, por ingestión de cáusticos con perforación gástrica o por difusión al peritoneo de un neumomediastino (Fig. 15.16.2). b) *Neumoperitoneo artificial* originado, bien con fines terapéuticos en el curso de laparotomía quirúrgica, paracentesis aspiradora, neumotórax terapéutico, o bien con finalidad diagnóstica para laparoscopia, retroneumoperitoneo, etc., si bien estas últimas posibilidades son cada vez menos frecuentes. c) *Neumoperitoneo sin perforación* secundario a abscesos intraperitoneales por gérmenes anaerobios, como el *Clostridium welchii*, que puede producir aire libre intestinal. El diagnóstico es fundamentalmente radiológico, con presencia de aire libre en la cavidad peritoneal, que en la posición vertical se objetiva debajo del diafragma. Las manifestaciones están en relación con el proceso causal, al igual que la actitud terapéutica.

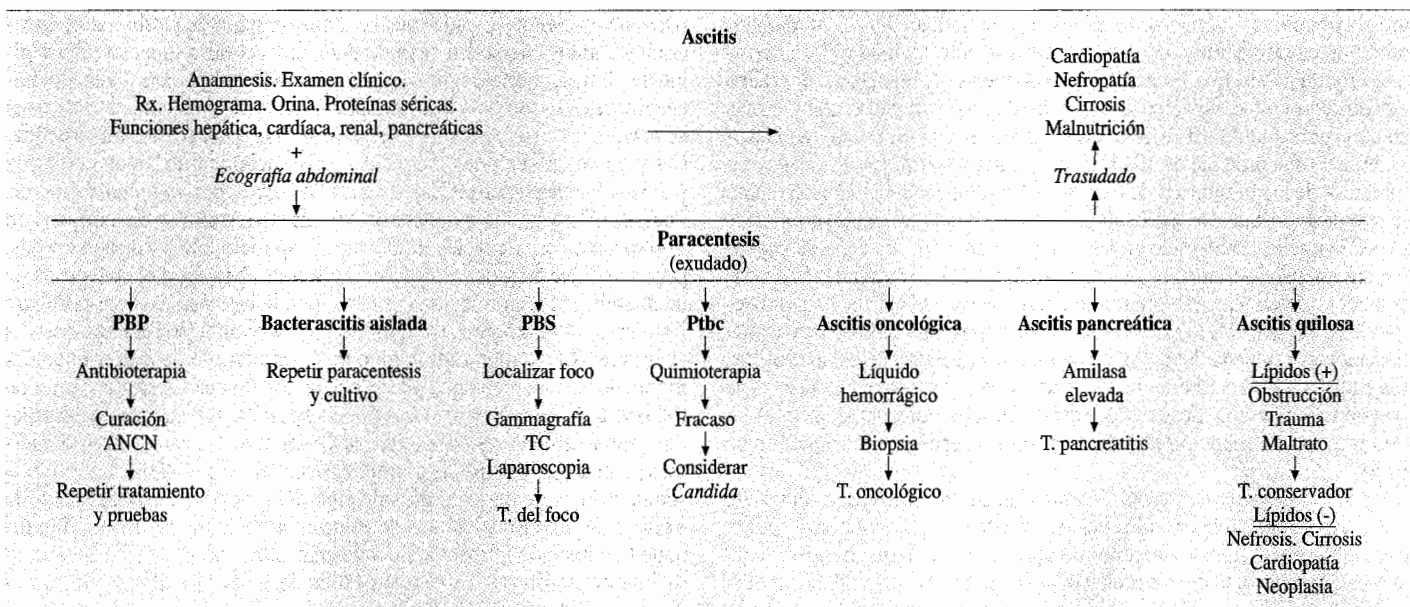


Figura 15.16.2. Ascitis y peritonitis: algoritmo diagnóstico. PBP: peritonitis bacteriana primaria (líquido turbio, generalmente); PBS: peritonitis bacteriana secundaria; ANCN: ascitis neutrofílica de cultivo negativo (fase residual o inicial de PB); Ptb: peritonitis tuberculosa (líquido pajizo o hemorrágico).

FIBROSIS RETROPERITONEAL IDIOPÁTICA

Aunque es poco frecuente en la edad infantil, ha sido descrita últimamente con mayor asiduidad, asociada a veces a otras lesiones fibróticas. Su etiología es desconocida, aunque tiende a incluirse actualmente en el grupo de las enfermedades del colágeno. Las manifestaciones urinarias son debidas a la obstrucción del uréter por la fibrosis retroperitoneal. Clínicamente se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, dolor en la región glútea con trastornos de la marcha y edema de extremidades inferiores. La obstrucción ureteral provoca síntomas de hidronefrosis, incluyendo la palpación de una tumoración abdominal y, a menudo, la sintomatología clínica y analítica propia de las infecciones urinarias. El diagnóstico debe confirmarse por examen histológico. El tratamiento con corticoides se ha mostrado eficaz en ocasiones. Entidad clínica próxima es la *paniculitis mesentérica*, más conocida en el adulto.

PATOLOGÍA DEL MESENTERIO Y DE LOS EPIPLONES

Las *anomalías congénitas* del mesenterio son raras, si se excluyen las alteraciones acompañantes a la malrotación. Los *defectos congénitos aislados del mesenterio* son orificios redondos u ovalados, a menudo de varios centímetros de diámetro, que suelen encontrarse próximos al fíleon terminal, en pleno mesenterio a cierta distancia del intestino. La importancia estriba en que, a través de ellos, puede producirse la hernia de asas intestinales con riesgo de obstrucción intestinal o estrangulación. Los *quistes de mesenterio* son también de origen congénito y poco frecuentes, si bien se han descrito algunos secundarios a traumatismos, tumoraciones o infecciones de origen micótico, parasitario o tuberculoso. Macroscópicamente tienen aspecto redondeado, superficie lisa y pared fina, pudiendo ser uniloculados, trabeculados o multiloculados, únicos o múltiples, y su contenido es líquido, a veces muy abundante. Pueden presentarse en el mesenterio o en el epiplón y deben ser diferenciados de las duplicaciones digestivas y de los linfangiomas quísticos. Sus manifestaciones pueden estar en relación con un aumento del tamaño del abdomen, por aumento del contenido del quiste, y con la obstrucción intestinal, habitualmente incompleta e intermitente, de las asas vecinas. En ocasiones, cuando el tamaño es grande, lo cual ocurre con cierta frecuencia, se aprecian signos de pérdida proteica, como hipoproteinemias y edemas. En la radiología simple pueden encontrarse niveles y asas dilatadas cuando hay obstrucción y es característica la separación de las asas dilatadas producida por la masa quística. La ecografía abdominal define, no sólo la presencia del quiste, sino su estructura. El tratamiento quirúrgico consiste en la resección del quiste.

Torsión del epiplón. Es una entidad rara en el niño, que debuta con un cuadro de abdomen agudo, muy similar a la apendicitis aguda; se encuentra en uno por mil de las laparotomías practicadas con esta sospecha. La obesidad constituye un factor de riesgo predisponente.

Linfadenitis mesentérica. Se trata de una inflamación de los ganglios linfáticos situados entre los repliegues del mesenterio. La etiología es muy variada: bacteriana (*S. pneumoniae*, bacilo de Koch, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), virus (sarampión, todos los que provocan infección aguda de vías respiratorias superiores, hepatitis, etc.), infecciones intestinales crónicas, linfomas, metástasis tumorales, etc.

La *linfadenitis mesentérica aguda* es una entidad clínica a la que se llega por exclusión al practicar una laparotomía por sospecha de apendicitis aguda o por un cuadro de abdomen agudo con manifestaciones no bien definidas. Los ganglios mesentéricos se encuentran infartados, con hiperemia del mesenterio y, a veces, líquido ascítico en cantidad moderada. Las manifestaciones clínicas son fiebre, de 38 a 39 °C, náuseas y vómitos, dolor abdominal espontáneo, generalmente cólico, acompañado de fenómenos vegetativos como palidez o enrojecimiento facial y sudoración; el dolor puede ser difuso, pero es más frecuente en fosa ilíaca derecha y a veces es continuo, pudiendo acompañarse de defensa de la pared; la palpación abdominal muestra resistencia variable y dolor de predominio en fosa ilíaca derecha. Puede haber estreñimiento o diarrea. El tacto rectal no suele ser doloroso. La radiología es de poca ayuda diagnóstica. En el hemograma suele haber leucocitosis superior a 20.000/mm³ y desviación izquierda. El diagnóstico diferencial con la apendicitis aguda a menudo es difícil y, siempre que exista duda razonable, debe practicarse laparotomía, pues el riesgo, en estas circunstancias, es mucho menor que el que puede derivarse de la perforación de un apéndice inflamado. El tratamiento del proceso es puramente sintomático, ya que la enfermedad es autolimitada.

La *linfadenitis mesentérica crónica* se encuentra en todas las infecciones crónicas intestinales y es, a veces, un componente importante de las mismas, como en la tuberculosis y la histoplasmosis. También puede encontrarse la afectación persistente de los ganglios mesentéricos de causa tumoral en los linfomas y en las neoplasias originadas o metastatizadas en la cavidad abdominal o en la pelvis.

TUMORES PERITONEALES

Los *tumores primitivos* localizados en el peritoneo, en los mesos o en los epiplones son muy poco frecuentes. Pueden ser quísticos y sólidos en la proporción 2/1, aproximadamente. Los *tumores quísticos* más frecuentes son el linfangioma quístico del mesenterio o de los epiplones,

de buen pronóstico y que requiere tratamiento quirúrgico. Es muy raro el mesotelioma quístico que no tiene buen pronóstico. Entre los tumores sólidos el hamartoma multicéntrico, de buen pronóstico, puede simular los tumores malignos por su distribución multicéntrica y por el aspecto histológico de inmadurez. Los sarcomas pueden adquirir gran tamaño. Otros tumores primitivos excepcionales descritos son teratoma inmaduro, histiocitoma maligno fibroso, mesotelioma, lipoma, liposarcoma, leiomioma, leiomiomasarcoma y mesenquimoma.

Los tumores metastásicos en los ganglios mesentéricos ya han sido mencionados anteriormente. La utilización de *shunts* ventriculoperitoneales para el tratamiento de la hidrocefalia obstructiva producida por tumores del SNC permite que, a través de esta vía, se pueda producir la diseminación de las células tumorales; se ha encontrado para germinomas, meduloblastomas, tumores del seno endodérmico, astrocitoma y glioblastoma.

15.17 Diarrea aguda. Gastroenteritis

A. Delgado-Rubio, J. de Arístegui

Afección común en todo el mundo, la gastroenteritis aguda (GEA) es debida a una infección por diversos microorganismos, que afecta a la mucosa del tubo digestivo de forma funcional o estructural. En los países industrializados la mortalidad es escasa, pero todavía sigue siendo causa importante de morbilidad, llegando, aunque cada vez en menor frecuencia, a motivar deshidratación, que puede poner en peligro la vida del niño. Ahora predomina en los meses de otoño-invierno. En los países en vías de desarrollo, la diarrea se considera la primera causa de mortalidad, favorecida por el binomio infección-malnutrición. Se ha estimado que el número total de episodios diarreicos entre los niños de edad inferior a cinco años en Asia, África y América del Sur, a lo largo de un año, se aproxima a los 500 millones. Mientras que en EE.UU. la mortalidad por diarrea es aproximadamente de 6/100.000 habitantes y en Canadá de 9/100.000, en otros países, como Nicaragua, se publicaron cifras de 375/100.000 y, en Egipto, de 766/100.000. Como ha recordado la OMS, en todo el mundo las estadísticas demográficas demuestran que las infecciones diarreicas representan "el factor más importante de mortalidad infantil": cerca de 5 millones por año en niños menores de 5 años. Las diferencias afectan igualmente a la etiología. En nuestro medio predomina el origen viral (rotavirus y otros), si bien de nuevo va adquiriendo importancia la etiología bacteriana al intervenir nuevos microorganismos. Por otro lado, la facilidad de los desplazamientos a países en los que hay alta frecuencia de infección gastrointestinal, obliga al pediatra a conocer nociones epidemiológicas, con el objeto de recomendar medidas profilácticas y tratar adecuadamente a los niños infectados al retorno a su país de origen.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

En términos generales, las gastroenteritis agudas de la infancia pueden ser debidas a tres grupos de factores etiológicos: ante todo por agentes infecciosos enterales; más rara vez, por otros parenterales o por causas no infecciosas, que actúan por diversos mecanismos para producir diarrea aguda.

FACTORES INFECCIOSOS ENTERALES

Son, con mucho, los más frecuentes, incluyendo microorganismos bacterianos, víricos y parasitarios. Las bacterias producen, al menos, el

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brik R, Litmanovitz D, Berkowitz D et al. Incidence of familial mediterranean fever mutations among children of mediterranean extraction with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2001; 138: 759-62.
- Cardesa JJ. Afecciones del peritoneo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 1002 (con citas bibliográficas de años previos).
- Cardesa JJ. Afecciones del peritoneo. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 491.
- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-23.
- Tunca M, Akar S, Onen F et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* (Baltimore) 2005; 84: 1-11.

15% de los cuadros de GEA. Algunas están implicadas en las toxiinfecciones alimentarias, ocasionando brotes epidémicos a través de aguas o alimentos: *Bacillus cereus*, *Staphylococcus*, *Cl. perfringens*, *V. parahaemolyticus* y otras especies de vibrios, como el *haemolyticus* y *NAG*. Los agentes virales, representados fundamentalmente por los rotavirus, constituyen una de las etiologías más frecuentes. La GEA por parásitos tiene una menor significación etiológica.

GASTROENTERITIS BACTERIANAS

Las diarreas infecciosas bacterianas más frecuentes en España y países de similar situación sanitaria están relacionadas con *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella sonnei*, *Vibrio parahaemolyticus* y, sobre todo, *Escherichia coli*.

Escherichia coli

Existen varios grupos de *E. coli* capaces de producir GEA: *E. coli* enterotoxigénicos (ECET), *E. coli* enteroinvasivos (ECEI), *E. coli* enteropatógenos (ECEP), *E. coli* enterohemorrágicos (ECEH) y *E. coli* enteroagregantes (ECEAg). Para más datos, véase el capítulo 8.11.

E. coli enterotoxigénicos. Elaboran una o dos enterotoxinas: la termolábil (TL) y la termoestable (TE). La primera bloquea la absorción por el enterocito de Na y Cl y motiva aumento de secreción de iones Cl y bicarbonato por las células de las criptas, lo que originará las pérdidas de líquido (agua) hacia la luz intestinal. La enterotoxina TE estimula la guanilato-ciclasa del enterocito, ocasionando un aumento de monofosfato cíclico de guanidina (GMPc), que actúa como mediador intracelular al incrementar la secreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal. La producción de enterotoxinas TL y TE está controlada por material genético extracromosómico (plásmidos), no siendo suficiente para convertir una cepa de ECET en patógena, sino que se precisa, además, la capacidad de adherirse a la superficie mucosa de las células epiteliales. Estos factores de adherencia se localizan a nivel de los "pili" o fimbrias y se encuentran gobernados por plásmidos. Se han identificado, al menos, tres factores de colonización diferentes, denominados CFA/I, CFA/II y CFA/III.

E. coli enteroinvasores. Ocasionalmente diarrea clínicamente semejante a la disentería bacilar con expulsión de moco y sangre a través de un mecanismo invasor, destruyendo el borde ciliado de las células epiteliales del intestino, para penetrar en el interior de las células.

E. coli enteropatógenos. Actúan mediante la alteración de la célula intestinal por la adherencia de la bacteria al borde y la producción de una toxina del tipo de la verotoxina.

E. coli enterohemorrágicos. Su acción se efectúa a través de una toxina de efectos citotóxicos. La gravedad de la diarrea es variable pero,

junto a la expulsión de moco y sangre, se acompaña de dolores cólicos abdominales importantes.

E. coli enteroagregantes. Pueden adherirse a la mucosa del intestino delgado proximal, pero también a la parte distal y al colon, con una acción citotóxica, originando, en especial, cuadros clínicos de diarrea prolongada y síndrome de falta de medro.

Epidemiología de las enteritis por *E. coli*. Los ECET afectan tanto a niños como, a adultos, con presentación epidémica o esporádica; se considera que los ECET no son una causa importante de enteritis infantil en los países desarrollados: 0,6% a 7,5% según diversas estadísticas; pero es mucho mayor en los países tropicales y en vías de desarrollo (más del 30%). Los ECEI inciden, tanto en adultos, como en la edad pediátrica y su distribución puede ser, asimismo, epidémica o esporádica; la infección pediátrica tiende a presentarse en niños mayorcitos, es rara en neonatos y lactantes, considerándose en general poco frecuente (0,5%). Los ECEP han disminuido su importancia con las mejoras de las condiciones socioeconómicas; afectan fundamentalmente a neonatos y lactantes, bajando la incidencia con la edad, por lo que se ha sugerido que los lactantes son infectados por ECEP al principio de su vida, con lo cual adquieren cierta resistencia inmunitaria.

Salmonella

Este género está constituido por bacilos gramnegativos aerobios pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* (véase cap. 8.6). Los serotipos más frecuentemente aislados en las gastroenteritis agudas son los debidos a *S. typhimurium* y *S. enteritidis*, con menos frecuencia la *S. infantum* y *S. virchow*, seguidas a una gran distancia de otras *Salmonellas* (*S. heidelberg*, *S. panama*, *S. newport*, *S. agona*). Su mecanismo de acción lo efectúa mediante la invasión celular a través de invaginación de la membrana del enterocito.

Epidemiología de las salmonelosis intestinales. El principal reservorio del microorganismo lo constituyen animales, enfermos y portadores. El contagio se produce directamente del animal o persona infectada al hombre sano o, indirectamente, a través del agua o alimentos contaminados, dando lugar a brotes epidémicos de *toxiinfección alimentaria* siendo, además, posible la contaminación intrahospitalaria y en el seno familiar. La primera incide notablemente en las unidades de hospitalización pediátrica y es debida, principalmente, a la transmisión interpersonal de heces contaminadas, bien por un mecanismo directo (persona a persona) o a través de objetos contaminados, tales como ropas y biberones. La *contaminación intrafamiliar* se produce a partir de enfermos o portadores asintomáticos a otros miembros de la familia, siendo muy elevado el riesgo de contagio para los lactantes de pocos meses de edad si hay otro miembro familiar afecto. La *incidencia* general de GEA por *Salmonella* en nuestro medio oscila entre el 2 y el 17% de los casos de diarrea aguda infecciosa.

Shigella

Comprende este género bacilos gramnegativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* (véase cap. 8.7), con cuatro especies más frecuentes: *Sh. flexneri* y *Sh. sonnei* (75%) y, con menor incidencia, *Sh. dysenteriae* y *Sh. sigae*, cada una de las cuales presenta, a su vez, diferentes serotipos a excepción de *Sh. sonnei*, que solamente presenta uno, pero con dos biotipos diferentes. Algunas cepas de *Shigella*, entre las que se encuentran *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri* y *Sh. sonnei*, liberan una enterotoxina que provoca secreción de líquido por parte del intestino delgado, siendo en yeyuno el efecto secretor puro, mientras que en el íleon la secreción de líquidos va acompañada de citotoxicidad para las células epiteliales, reacción inflamatoria de la lámina propia, formación de microúlceras y aparición de sangre y leucocitos en las heces.

Epidemiología. La shigelosis intestinal incide preferentemente en áreas o circunstancias con deficiente higiene. El *reservorio natural* del germen patógeno es el hombre y algunos primates; el mecanismo de contagio se establece por vía fecal-oral, siendo característico de esta infección el hecho de que dosis de inóculo muy pequeñas, algunos centen-

res, son capaces de inducir infección clínica, lo que justifica la fácil transmisibilidad de la enfermedad mediante un mecanismo directo, de persona a persona. La presentación de la enfermedad es, generalmente, de *carácter esporádico*, pero adopta forma epidémica cuando la infección es vehiculizada por agua o alimentos contaminados; la distribución por edades es característica, con predominio preescolar y escolar, mientras que es rara por debajo de los seis meses. La *distribución* estacional señala marcada preferencia estival y otoñal.

Campylobacter

El género *Campylobacter* está constituido por pequeños bacilos de morfología espiral, curvada, de donde le viene el nombre (*Kampylo* = curvado; *Bacter* = bacilo). Perteneciente a la familia *Spirillaceae*, se reconocen en el momento actual numerosas especies, entre las que se incluyen el *C. coli* y *C. jejuni* como especies de más interés en clínica humana. En pacientes con inmunodeficiencia producen también infección el *C. lari* y el *C. fetus*. Según su comportamiento bioquímico, se han establecido diferentes biotipos, de los cuales el biotipo 1 es el más frecuentemente aislado. Se han aislado en niños a partir del mes de edad, siendo un germen enteroinvasivo. El antiguo *Campylobacter pylori* de importancia en las gastritis y úlcus es ahora designado como *Helicobacter pylori*.

Epidemiología. El *reservorio* principal son las aves y el mecanismo de transmisión preferente es la vía fecal-oral, mediante agua, alimentos contaminados o directamente a través de las heces de personas o animales contaminados; recientemente ha sido descrita la transmisión vertical de madres sintomáticas o asintomáticas a sus neonatos. La infección puede manifestarse en forma de brotes epidémicos o esporádicos, la distribución geográfica es universal y la prevalencia general de la infección gastroentérica oscila entre un 0,5% a un 14% de todas las diarreas, siendo más elevada en el lactante, siempre con predominio en los primeros años de la vida. Se presenta a lo largo de todos los meses del año, mostrando algunas series un predominio en meses estivales. En el momento actual su frecuencia va aumentando incluso en países desarrollados.

Yersinia enterocolitica

Bacilo gramnegativo de la familia *Enterobacteriaceae* (véase cap. 8.12), *Yersinia enterocolitica* (YE) forma género con las especies *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* (el agente de la peste). Da lugar a una amplia variedad de procesos patológicos, de los cuales el más frecuente es la GEA.

La forma de presentación clínica varía en función de la edad; en los niños (hasta los 7 años de edad) predomina la GEA y en adolescentes y adultos las adenitis mesentéricas y las ileítis terminales. También puede ocasionar manifestaciones extradigestivas. Los serotipos responsables de la mayoría de las infecciones humanas por YE son el 03 y el 09 en países europeos. En España el serotipo más frecuente (94-99%) es el 03 biotipo 4. La etiopatogenia se basa en un mecanismo básicamente enteroinvasor.

Epidemiología. Como agente etiológico de GEA, su incidencia en nuestro medio varía entre 0,6 y 2% de los coprocultivos. La infección es más frecuente en los *meses fríos*, si bien se distribuye a lo largo de todo el año. La máxima incidencia de procesos gastroentéricos por YE incide en pacientes pediátricos (3/4 partes de los casos), siendo más frecuente en los primeros años de vida. La forma de presentación es *esporádica*, mediante un mecanismo de contagio de persona a persona, pero de forma ocasional pueden presentarse brotes epidémicos a través de agua, leche cruda de cabra y vaca, o alimentos contaminados.

Otras bacterias

Aeromonas spp. Su incidencia va en aumento (para más datos, véase cap. 8.14), presentándose en algunas estadísticas recientes hasta en el 17% como responsable de gastroenteritis. Si bien habitualmente cursa con vómitos, dolor abdominal y diarrea líquida aguda, en ocasiones las deposiciones líquidas pueden durar hasta varios meses. También se ha descrito como responsable de diarreas disenteriformes con sangre y moco. Predominan las cepas productoras de enterotoxinas (*A. hydrofila*, *A. sobria*).

Clostridium perfringens, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Staphylococcus aureus*. Son agentes bacterianos responsables de intoxicaciones alimentarias (vómitos y diarrea agudos poco después de ingerir un alimento). Actúan, bien por la liberación de toxinas preformadas en los alimentos contaminados, o por la liberación de enterotoxinas en el intestino cuando son ingeridos los microorganismos con los alimentos. Su incidencia es variable y la presentación es epidémica, en forma de pequeños brotes que afectan a colectividades cerradas o grupos de comensales. El *V. parahaemolyticus* (gramnegativo) es más frecuente en el pescado crudo. El *B. cereus* (grampositivo) suele ser adquirido en alimentos conservados como el arroz chino. El concepto de infección alimentaria incluye también *Salmonellas* y botulismo.

Vibrio cholerae. El interés mundial persiste. Predomina el biotipo El Tor, productor de tres toxinas que originan una intensa diarrea secretora.

Clostridium difficile. Es el responsable, a través de su toxina A (la B es sólo marcadora de la infección) de la *colitis pseudomembranosa*, grave enfermedad diarreica, después de una perturbación de la flora intestinal normal consecutiva a la antibioterapia, especialmente por amoxicilina, ampicilina o clindamicina. La colonoscopia muestra unas típicas placas amarillo-blanquecinas pseudomembranosas de 2-4 mm de diámetro, en pacientes que suelen presentar un cuadro de fiebre, diarrea, dolor a la presión en abdomen y, a veces, deposiciones hemáticas (véase cap. 9.3).

GASTROENTERITIS VIRALES

Los virus están considerados en el momento actual como los principales responsables de gastroenteritis, sobre todo en la edad del lactante. En general, originan la destrucción de los enterocitos, que son sustituidos por células más jóvenes, con mayor capacidad secretora, produciendo una diarrea de tipo osmótico.

Rotavirus

Son virus esféricos (*rota*: rueda en latín) en forma de rueda de 60-70 nm de diámetro y pertenecientes a la familia *Reoviridae*. La partícula viral está constituida por un genoma de 11 segmentos de doble espiral de ARN. Los rotavirus aislados en animales (terneras, cerdos) se han podido cultivar y adaptar *in vitro* a diversas líneas celulares, permitiendo así el desarrollo de vacunas, inicialmente rechazadas por sus efectos secundarios (invaginación intestinal). Mediante pruebas inmunoenzimáticas (ELISA), se han detectado varios serotipos antigénicamente diferentes de rotavirus humanos (RVH), predominando el grupo A.

Epidemiología. Constituyen una de las causas más importantes de GEA en la edad infantil. Su distribución geográfica es universal y la incidencia de su aislamiento en enfermos pediátricos afectos de diarrea aguda oscila entre el 20 y el 46% de todos los casos. Esta gran incidencia se justifica también por la frecuencia de su aislamiento en niños asintomáticos, que actúan como portadores. La edad de máxima afectación es por debajo de los dos años de vida, concentrándose el mayor número de casos entre los 3-12 meses de edad, con un claro predominio en los meses invernales. En países tropicales es más frecuente en los meses lluviosos. La infección se transmite por contagio fecal-oral: el virus ingresa por vía oral, se localiza en el intestino, multiplicándose en el interior del enterocito, para eliminarse por las heces durante la fase final del período de incubación y la fase aguda de la enfermedad. Las infecciones pueden ser esporádicas o epidémicas, habiéndose descrito brotes en hospitales pediátricos.

Patogenia. Está comprobada la penetración del rotavirus en la mucosa de todo el intestino con preferencia por las partes proximales del delgado, produciendo disfunción, posiblemente por lesión de la mucosa (microvilli distorsionados), donde se ha demostrado una reparación acelerada de las células epiteliales con predominio de los enterocitos inmaduros. El período de incubación es de 48-72 horas, la clínica media es de 8 días y la reparación de la mucosa después de la curación tarda de 4 a 8 semanas. La inmunidad se produce por anticuerpos IgA, si bien los métodos serológicos encuentran otros IgG.

Adenovirus entérico

Segundo agente viral más frecuente y cuya importancia va aumentando por sus características: posible replicación viral en la mucosa intestinal y enterocito con eliminación masiva durante el período agudo de la enfermedad y frecuencia del estado de portador con duración superior a otros virus. De morfología icosaédrica y tamaño de 75 nm, son virus ADN. Su forma de actuación y las posibles complicaciones (malabsorción de lactosa y monosacáridos) son semejantes a las conocidas en los *rotavirus*. Clínicamente la gravedad es media, pero la eliminación del virus puede ser prolongada.

Virus Norwalk (norovirus)

Llamados ahora *norovirus*, son calicivirus citotóxicos, originando aplanamiento de vellosidades y secundariamente la aparición de un síndrome malabsortivo. Puede aparecer como toxoinfección alimentaria. La evolución clínica es benigna y corta, pero la lesión anatómica dura, como término medio, dos semanas, predominando en los lactantes.

Otros virus

Se van descubriendo nuevos virus responsables de GEA: agentes *Rotavirus-like* (RVLA), *Astrovirus* (epidemias de diarrea en guarderías de duración breve de unas 24 horas, de intensidad media o leve acompañadas de dolor abdominal), otros *Calicivirus* (GEA de mediana gravedad, a veces de origen hospitalario), *Parvovirus-like*, *Breda-like virus*, *Minirrotavirus*, *Minirreovirus* y *Coronavirus*, evidentes como causa importante de rinitis, pero más dudosa en gastroenteritis. A veces se asocian varios virus, donde el papel patogénico principal corresponde a los rotavirus.

GASTROENTERITIS PARASITARIAS

Los parásitos que con mayor frecuencia motivan diarrea aguda son *Giardia lamblia* o *intestinalis* y *Cryptosporidium*, si bien en muchas ocasiones dan paso a una evolución crónica (véase cap. 15.35). Principalmente aparecen en forma de pequeñas epidemias en guarderías y en el 50% se presentan asociados ambos agentes. Motivan alteración de las vellosidades intestinales en sentido de atrofia con malabsorción secundaria, principalmente de azúcares. La evolución depende del estado inmunológico del niño: si la inmunidad es normal, su erradicación ocurre aproximadamente en una semana; en los inmunodeficientes, como los afectados de SIDA, tiene gran dificultad la negativización de los cultivos. La *Entamoeba histolytica* produce la amebiasis (véase cap. 10.9).

FACTORES INFECCIOSOS PARENTERALES Y NO INFECCIOSOS

Coinciden con la GEA en el período de la lactancia especialmente las infecciones respiratorias de vías altas (rinofaringitis, otitis) y bajas (bronquitis, neumonías). Otros procesos, como las infecciones urinarias, pueden coincidir igualmente con vómitos y diarrea, así como las infecciones intraabdominales (adenitis). En estos procesos parenterales, junto a la clínica gastroenterítica, suelen destacar los síntomas y signos específicos de la enfermedad parenteral. Cabe la posibilidad de ser producidos en ocasiones por el mismo agente etiológico.

No se deben olvidar las *agresiones dietéticas*, tanto cuantitativas (sobrealimentación, hipocalimentación), como cualitativas (alimentación hiperconcentrada, intolerancias alimentarias a disacáridos, gluten, proteínas vacunas o vegetales).

Junto a ellas, a veces intervienen los *factores tóxicos*, como la antibioterapia capaz de provocar disbacteriosis, los laxantes o los antimetabólicos y quimioterápicos antineoplásicos.

Algunos procesos inflamatorios intestinales (enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, colitis ulcerosa) y enfermedades sistémicas (FQ, hipertiroidismo, enfermedad de Whipple) pueden ocasionar manifestaciones clínicas de diarrea aguda, lo mismo que todas las afecciones diarreicas crónicas (celiaquía) pueden iniciarse de forma aguda o sufrir crisis agudas.

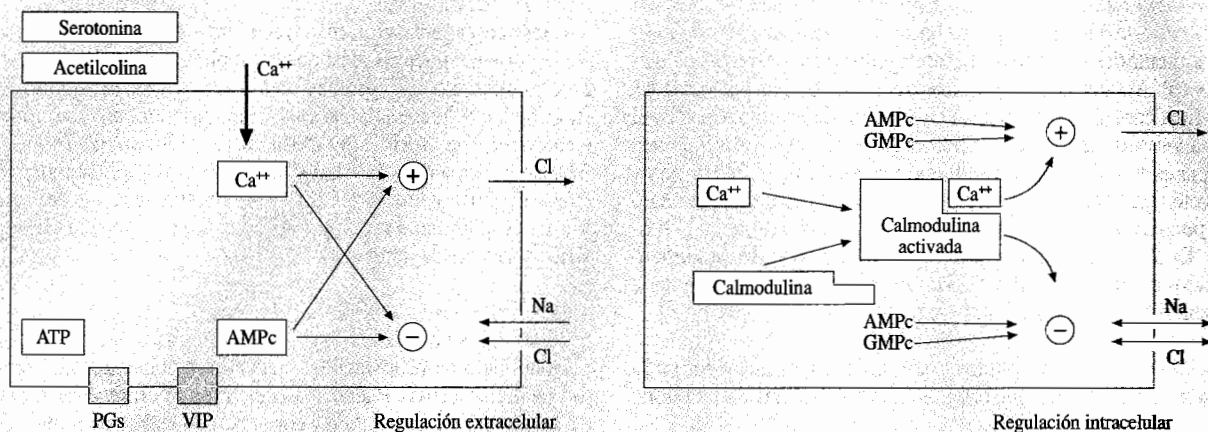


Figura 15.17.1. Esquema de la regulación absorción-secreción intestinal (véase texto). PGs: proteína G estimulada; VIP: péptido vasoactivo; GMPc: guanina monofosfato cíclico.

PATOGENIA GENERAL

Las GEA, sean bacterianas, víricas o no infecciosas, se caracterizan por alteraciones en los desplazamientos del agua y del sodio, bien por inhibición de la reabsorción de éste, debido a una lesión celular, bien por estimulación de la secreción del sodio, el cloro y los bicarbonatos. De ahí que la consecuencia final sea una depleción hidroelectrolítica. Desde el punto de vista fisiológico, las funciones del enterocito dependen de diferentes mecanismos de regulación, que permiten adaptar la función de absorción intestinal a las variaciones nutricionales y mantener así el equilibrio entre los líquidos intestinales (Fig. 15.17.1).

Regulación extracelular. Es realizada por hormonas y neurotransmisores que se unen a los receptores específicos de la membrana del enterocito modificando su funcionalidad. Algunas de estas sustancias, como el péptido vasoactivo (VIP) y las prostaglandinas, actúan aumentando la tasa de AMP cíclico intracelular, lo cual inhibe la absorción de cloro y sodio, estimulando la secreción de electrólitos hacia la luz intestinal y ocasionando la diarrea. Otras sustancias, como la serotonina y la acetilcolina, producen un aumento de la tasa de calcio intracitoplasmática, subsecuente disminución en la absorción pasiva del cloro y sodio, estímulo de la secreción activa del cloro y pérdida hidroelectrolítica hacia la luz intestinal (diarrea).

Regulación intracelular. Es ejercida por diversos mediadores intracelulares que transmiten a los efectores celulares las informaciones provenientes de los receptores de la membrana celular del enterocito. Se conocen tres mediadores diferentes: 1) AMP cíclico cuya actuación conduce a una inhibición de la absorción del sodio y cloro y a una estimulación de la secreción activa del cloro, con la consiguiente pérdida hidroelectrolítica hacia la luz intestinal. La adenilciclase es la encargada de la formación de AMPc a partir de ATP, se encuentra en la membrana basal y es estimulada por el péptido intestinal vasoactivo, el cual se activa por unas proteínas G estimuladoras que sirven para el acoplamiento de la adenilciclase a la membrana. 2) Guanina monofosfato cíclico (GMPc), que parece actuar aumentando la secreción activa del cloro e inhibiendo la entrada acoplada del sodio-cloro. Es activada por el factor natriurético atrial y por la toxina termolábil del *E. coli*. 3) Sistema calcio-calmodulina: la elevación de la tasa de calcio intracelular provoca una inhibición de la absorción pasiva de sodio y cloro y estimula la secreción activa del cloro. Al contrario, una disminución de la tasa de calcio estimula la absorción intestinal. El calcio no actúa directamente, sino que activa una proteína específica con la que se une, la calmodulina, responsable de estimular los procesos secretorios e inhibir la absorción. Debe tenerse en cuenta que existe también una regeneración por hormonas y neurotransmisores del transporte intestinal de iones. Son sintetizados en la mucosa intestinal, siendo más primariamente secretores (sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, encefalina, acetilcolina, neosina, serotonina) y otras primariamente absorbidas o antisecretoras (noradrenalina, somatostatina, neuropeptido Y).

Mecanismos patogénicos

Pueden ser diversos:

Mecanismo enterotóxico. Se produce una inversión de la función enterocitaria, transformándose el proceso de absorción en un proceso de secreción neta de agua y electrólitos. Los microorganismos con capacidad de liberar enterotoxinas termolábiles o termoestables y poner en marcha este tipo de mecanismo son el *Vibrio cholerae* (TL), *E. coli* (TL, TE), *Vibrio parahaemolyticus*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* (TL), *Campylobacter* (TL), *Bacillus cereus* y *Aeromonas*. En este proceso patogénico existen varias fases:

1. **Adherencia** de la bacteria a la mucosa intestinal realizada mediante la unión específica de las estructuras bacterianas (pili, CAF) con los receptores de la membrana del enterocito.
2. **Secreción.** La toxina del *V. cholerae* y la toxina TL del *E. coli*, *Campylobacter*, *Yersinia*, etc. producen, mediante la unión a la adenilciclase, una activación del AMPc con aumento del mismo y puesta en marcha del mecanismo secretor. La toxina TE del *E. coli* actúa a través de la guanilciclase estimulando la producción del GMPc con su correspondiente efecto secretor.
3. **Balance negativo del agua**, debido a la acumulación del AMPc en el interior de los enterocitos sin lesionarlos, lo que conduce a la secreción activa de cloro y a una inhibición de la absorción asociada del sodio y cloro. Por ello, las heces son muy líquidas, con grandes pérdidas electrolíticas y peligro grave de deshidratación. En este tipo de mecanismo patogénico, la bomba de sodio permanece intacta. Aunque está comprometida la absorción de este ion, se trata de una acción reversible mediante la adición de glucosa o aminoácidos que estimulan la absorción asociada glucosa-sodio. Es la base de las pautas de rehidratación oral con soluciones de glucosa y electrólitos.

Mecanismo enteroinvasivo. Se produce como consecuencia de la invasión y lesión de la mucosa intestinal por microorganismos con capacidad invasora, tales como *E. coli* enteroinvasivos, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter* diversos que se adhieren a la mucosa intestinal, penetran por endocitosis en el enterocito y se multiplican. Las *Salmonellas* y *Yersinias* penetran profundamente hasta la lámina propia, mientras que las *Shigellas* tienden a difundir lateralmente e invadir así otras células epiteliales. La consecuencia final es el desarrollo de una *reacción inflamatoria aguda* y la aparición de úlceras mucosas con deposiciones en escasa cantidad, número elevado, sin grandes pérdidas hidroelectrolíticas, pero con presencia de moco y sangre. En algunas bacterias se une la propiedad enterotóxica.

Mecanismo osmótico. Es originado básicamente por virus que colonizan las células epiteliales del intestino delgado, penetran, se multiplican en su interior y ocasionan su destrucción con descamación celular hacia la luz intestinal, tras la cual se produce migración acelerada desde

Cuadro 15.17.1. Características diferenciales de las diarreas según el agente etiológico

Características clínicas	Rotavirus	E. coli			Salmonella	Shigella	Campylobacter	Yersinia
		ECET	ECEI	ECEP				
Edad	< 2-3 años	+ < 1 año Todas	Todas	< 1 año	+ < 2 años	+ > 6 meses Todas	+ 1-5 años 6 años. Todas	Todas
Fiebre (38,5 °C)	Rara	Rara	Variable	Rara	Variable	Frecuente	Rara	Frecuente ± 50%
Síntomas respiratorios	Comunes	No	No	No	No	Ocasionales	No	No
Convulsiones	No	No	No	No	Ocasionales	Ocasionales	No	No
Diarrea	Líquida	Líquida	Líquida-moco	Líquida	Líquida-moco	Líquida-moco	Líquida-moco	Líquida-moco
Vómitos	± 60%	Sí	Raros	Sí	± 50%	± 70%	± 50%	± 40%
Sangre en heces	No	No	Común	No	± 30%	± 50%	± 50%	± 30%
Tenesmo	No	No	Común	No	Ocasional	Frecuente	Frecuente	Ocasional
Dolor abdominal	Ligero	Ligero	Moderado	Ligero	Moderado	Intenso	Moderado	Cólico
Leucocitos en heces	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Deshidratación	Ocasional	Ocasional	Rara	Ocasional	Ocasional	Rara	Rara	Rara
Riesgo de sepsis	No	No	Sí	No	Sí	Raro	Raro	Sí

el interior de las criptas de enterocitos inmaduros más secretores que absorptivos. Estos enterocitos presentan disminución de su capacidad de transporte del sodio unido a la glucosa, de su actividad sodio-potasio-ATPasa (bomba de sodio) y de la disacaridasa (lactasa). Esta malabsorción motiva la llegada al colon de un gran número de cuerpos osmóticos que sobrepasan su capacidad reabsorptiva, por lo que aparece la diarrea acuosa con pH ácido y asociado a hiperemia perianal. Ya fue mencionado el mecanismo enteroagregante de algunos tipos de *Escherichia coli*.

CLÍNICA

El cuadro clínico de la GEA se fundamenta ante todo en la *diarrea*.

Deposiciones. El número es variable y únicamente orientan sobre la gravedad del cuadro, considerándose leve cuando el número es inferior a 5, moderada cuando oscila entre 5 y 10 y grave cuando el número de deposiciones es superior a 10. En términos generales, la *consistencia* de las deposiciones suele ir cambiando en el curso de la enfermedad. Inicialmente se hacen más blandas, más pastosas de lo habitual; posteriormente son grumosas, desligadas y con frecuente presencia de mucosidad; por último, son francamente líquidas, con elevado contenido de agua (hasta 97%) y electrolitos. Estas *diarreas líquidas*, generalmente expulsadas a chorro y en gran cantidad indican, en términos generales, un mecanismo patogénico de tipo enterotóxico por afectación, fundamentalmente, del intestino delgado, implicando un pronóstico más grave por la mayor depleción hidrosalina y la posibilidad de deshidratación aguda, sobre todo en lactantes de corta edad. En los casos de GEA por bacterias que actúan por un mecanismo invasor, las deposiciones son muy numerosas, pero de escaso volumen, ricas en moco y a menudo con sangre, señalando un predominio de alteración en el intestino grueso, siendo el pronóstico más favorable por la escasa pérdida de agua y electrolitos, si bien en estos casos el riesgo de bacteriemia es mayor por la capacidad invasiva de la bacteria. Generalmente, las diarreas agudas del lactante cursan con pH ácido pero, si se acompañan de gran cantidad de moco, éste les confiere carácter alcalino. En las diarreas prolongadas, un pH muy bajo, es decir, muy ácido, es propio de los síndromes por intolerancia a los disacáridos. El color es con frecuencia verde, bien de modo espontáneo o al cabo de algún tiempo de estar expuesto al aire. Indica un tránsito intestinal acelerado que impide a la bilirrubina su transformación en esterobilina y urobilinógeno, oxidándose en contacto con el aire y dando biliverdina. La presencia de sangre es propia de cuadros toxoalérgicos y de las gastroenteritis por microorganismos enteroinvasores con predominio de la alteración cólica.

Otros síntomas digestivos. Los vómitos no faltan, pero predominan esencialmente al comienzo y su carácter brusco, numeroso y en ocasio-

nes incoercible, contribuye a agravar el estado general y a dificultar el tratamiento. Casi siempre son transitorios, cediendo paulatinamente, sin necesidad de tratamiento sintomático. Igual suele suceder con el *dolor abdominal*, aunque éste a veces es dominante y duradero. La *anorexia* es frecuente, a menudo enmascarada por la sed motivada por la deshidratación inicial.

Síntomas generales. Hay afectación del estado general, particularmente por la deshidratación: pérdida de peso, fontanela deprimida, ojos hundidos, lengua seca y saburral, turgencia disminuida e incluso puede iniciarse el signo del pliegue. La valoración clínico-analítica del grado y tipo de deshidratación se expone en los capítulos 12.1 y 12.2. La *afectación del estado general* se justifica, además, por la conocida acción de las toxinas sobre el SNC y sobre distintos órganos, sobre todo el hígado. Aparte de algunas complicaciones, citadas más adelante, influyen también en este sentido la pérdida de calorías por la diarrea, la hipoalimentación y la fiebre. Pueden existir diferencias clínicas y semiológicas según el agente etiológico implicado, como se aprecia en el Cuadro 15.17.1.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico sindrómico. Se establece por los datos clínicos y anamnésticos anteriormente reseñados.

Diagnóstico de certeza. Es necesario recurrir a los exámenes de laboratorio:

Frotis de material fecal y examen microscópico. Tras tinción con azul de metileno, es útil para valorar la presencia de polimorfonucleares y eritrocitos como indicativos de la invasión de las células de la mucosa intestinal y la necrosis de zonas terminales del colon y recto; la presencia de leucocitos en heces es positiva en las gastroenteritis por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y ECEI y en las colitis asociadas a antibióticos por *Clostridium difficile*. La existencia de leucocitos es indicación absoluta de la práctica de un coprocultivo.

Coprocultivo. Debería realizarse de forma habitual, siendo preferible la práctica de dos o tres coprocultivos seriados durante la fase aguda de la enfermedad. Es conveniente indicar al laboratorio la etiología sospechada para el correspondiente cultivo en medios habituales o en medios selectivos para el crecimiento de algunos enteropatógenos (*Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium*, etc.).

Métodos serológicos. Permiten el diagnóstico etiológico de algunos enteropatógenos: el enzoinmunoensayo (ELISA) es habitualmente utilizado para el diagnóstico de las gastroenteritis por rotavirus; las técni-

Cuadro 15.17.2. Diagnóstico diferencial de las gastroenteritis agudas

Intolerancia alimentaria aguda

Intolerancia a los disacáridos

Intolerancia a las proteínas de vaca

Enfermedad celiaca

Crisis celiacas

Infecciones sistémicas (cursan con vómitos y, a veces, diarrea)

Septicemia. Neumonía

Meningitis. Infección urinaria

Enfermedades de vías respiratorias altas

Faringoamigdalitis. Otitis

Adenoiditis (vómitos dominantes, diarrea posible)

Enfermedades metabólicas

Descompensación cetoadicótica (diabetes mellitus)

Síndrome hemolítico-urémico (diarrea previa)

Enfermedades quirúrgicas (por los vómitos)

Apendicitis aguda. Peritonitis

Invaginación intestinal

Estenosis hipertrófica de píloro

Obstrucción intestinal incompleta (vólvulo, malrotación, enfermedad de Hirschsprung)

Enterocolitis necrotizante

cas de serotipado con antisueros específicos se utilizan para la detección de ECEP cepas de *Shigella* (*sonnei*, *flexneri*), *Salmonella* (*enteritidis*, *tiphymurium*) y yersiniosis.

Detección de toxinas bacterianas. Interesa en la GEA por *E. coli* y *Cl. difficile*, pero no siempre es posible en un laboratorio clínico. Recientemente se han desarrollado técnicas inmunológicas (RIA, ELISA) para la detección de TL de *E. coli*. La toxina de *Cl. difficile* puede detectarse en cultivos celulares de células amnióticas humanas y fibroblastos humanos.

Diagnóstico diferencial. Debe establecerse con otros procesos clínicos que cursen con diarrea y vómitos como signos preferenciales. En el Cuadro 15.17.2 se muestran las principales enfermedades a diferenciar.

Evolución y complicaciones

En nuestro medio y en zonas de rara malnutrición, la evolución de la GEA puede considerarse benigna, pero existen algunas complicaciones:

Deshidratación aguda. Es la complicación más frecuente (véanse caps. 12.1 y 12.2), de forma que el 25% aproximadamente de los casos asistidos en el medio hospitalario, presentan signos clínicos o biológicos de deshidratación de mayor o menor intensidad. Esta tendencia es más acusada en los lactantes pequeños y en las GEA que cursan con un mecanismo enterotóxico.

Intolerancia secundaria a la lactosa. Como consecuencia del proceso inflamatorio que sufre la mucosa intestinal, lleva a una alteración anatomofuncional de los enterocitos, afectándose la actividad lactásica normal a nivel de los microvilli. Es de carácter transitorio, recuperándose la actividad enzimática al normalizarse la mucosa en un periodo de tiempo de 2-4 semanas. Es más frecuente en las gastroenteritis por rotavirus y en malnutridos (capacidad de regeneración epitelial disminuida).

Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Con menor frecuencia puede instaurarse esta intolerancia, especialmente en GEA por microorganismos invasores ya que, al producirse una lesión anatomopatológica de la mucosa intestinal, se facilita el paso de proteínas insuficientemente degradadas con capacidad antigénica (beta-lactoglobulinas), lo que es más frecuente en lactantes menores de 3 meses, lactados artificialmente y desnutridos.

Intolerancia transitoria al gluten. Como complicación de la GEA, es un proceso muy controvertido.

Malnutrición. La GEA va a ser especialmente frecuente y grave en los niños malnutridos. También en éstos la evolución puede ser tórpida con mayor frecuencia de lo habitual. En los niños afectos de malnutrición crónica existe una atrofia de las vellosidades intestinales más o menos intensa por una insuficiente actividad mitótica y de recambio de los enterocitos. Este hecho, unido a alteraciones de la digestión y absorción intestinales asociadas con los anteriormente referidos, lleva al mantenimiento de un círculo vicioso y a la aparición de un cuadro que puede enmarcarse en la llamada diarrea rebelde o intratable (véase cap. 15.25 de Diarrea crónica). La *malnutrición* también puede iniciarse a través de los mecanismos citados de prolongación de la diarrea.

Complicaciones más raras son: metástasis sépticas (pulmonares, meníngeas, hepáticas) en el curso de bacteriemias, meningismo, síndrome de coagulación intravascular diseminada, invaginación intestinal y vólvulo, peritonitis (fundamentalmente, en la enterocolitis necrotizante) y diversos tipos de íleo, en especial el paralítico, relacionado con la acción de algunos gérmenes patógenos, toxinas o medicamentos sobre la pared intestinal.

Síndrome postenteritis. En la práctica, ante una lenta o mala recuperación de la GEA hay que pensar, en primer lugar, en la intolerancia a los disacáridos y, en segundo término, en el síndrome postenteritis, definido por una persistencia de las lesiones del intestino delgado (más de 2 semanas), lo que puede obedecer a una infección persistente y repetida o bien a una sensibilización a los citados antígenos alimentarios. Algunas bacterias (*E. coli*, *Salmonella*, *Yersinia*) tienen especial afinidad para su adherencia a los FAE (*follicle-associated epithelium*) de la mucosa y una mayor facilidad para la endocitosis de los antígenos, entre otras propiedades, lo que podría ser un factor de prolongación de la diarrea.

TRATAMIENTO

Cualquiera que sea su etiología y su mecanismo, la GEA en el niño debe ser considerada como una malabsorción aguda hídrica, con pérdida de agua y electrolitos por las heces. El objetivo primordial del tratamiento será la restauración o mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, así como del estado nutricional, lo que puede cumplirse si se suministran, de forma racional, líquidos y alimentos.

Tratamiento dietético

Se basa en dos pilares: a) reposición hidroelectrolítica por vía oral durante las primeras 6-24 horas; b) mantenimiento de un buen estado nutricional mediante un aporte calórico eficaz teniendo en cuenta una posible malabsorción secundaria o una intolerancia alimentaria.

Reposición hidroelectrolítica por vía oral

Los niños con GEA sin deshidratación o con deshidratación leve o moderada, deben ser tratados con una solución rehidratante VO (SRO o SOR), ya que los mecanismos de absorción activa del sodio permanecen indemnes o, por lo menos, muy eficaces en todos los tipos de diarreas agudas. Estos mecanismos, dependientes de un sistema de cotransporte, pueden ser estimulados por numerosos nutrientes (glucosa, galactosa, glicina, di y tripéptidos), de tal manera que la absorción de sodio y glucosa se ve facilitada por la presencia concomitante de ambos elementos en la luz intestinal, siguiendo el agua pasivamente al movimiento del sodio.

Composición de la SRO. La fórmula básica recomendada por la OMS contiene: $\text{Na}^+ = 90 \text{ mmol/L}$, $\text{K}^+ = 20 \text{ mmol/L}$, $\text{Cl}^- = 80 \text{ mmol/L}$, $\text{CO}_3\text{H}^- = 30 \text{ mmol/L}$ y glucosa = 111 mmol/L . Se consigue añadiendo a un litro de agua 3,5 g de cloruro sódico, 2,5 g de bicarbonato sódico, 1,5 g de cloruro potásico y 20 g de glucosa. Ha sido ampliamente utilizada, pero su indicación principal se encuentra en los países tropicales y en zonas de epidemia cólica, en los que las diarreas agudas cursan con manifestaciones graves de deshidratación y elevadas pérdidas electrolíticas por heces. En los países occidentales, por el contrario, las diarreas excepcionalmente son graves y las pérdidas de Na^+ por las heces raramente superan los 50 mEq/L, por lo que otras fórmulas de SRO con menor

Cuadro 15.17.3. Composición y utilización de soluciones de rehidratación oral (SRO) en gastroenteritis infantiles

Composición	SRO-OMS*		SRO***	
	(SRO-90)	Mantenimiento	SRO-60**	(glucosa + sacarosa)
Na ⁺ (mmol/L)	90	30	30-65	50
K ⁺ (mmol/L)	20	20	25-35	30
Cl ⁻ (mmol/L)	80	40	50	25
CO ₃ H ⁻ (mmol/L)	30	24	30	24
Glucosa (mmol/L)	111	166	110	110
Sacarosa (mmol/L)	—	—	—	55
Osmolaridad (mmol/L)	330	—	250	300

*Diarreas agudas en países en vías de desarrollo o con epidemia cólica, deshidrataciones agudas importantes o moderadas, niños mayores de 2 años.

**Diarreas agudas en países industrializados, deshidrataciones leves o moderadas, como SRO de mantenimiento tras la administración de SRO-OMS, Niños menores de 2 años.

***Iguales a la SRO-60.

contenido de Na⁺ (30-65 mEq/L) están más indicadas. La principal objeción que se ha puesto al empleo de la fórmula SRO-OMS es el peligro teórico de aparición de hipernatremia: las pérdidas de Na⁺ en las heces de los lactantes con GEA son menores que en los adultos y el lactante tolera peor la sobrecarga de sodio presentando, además, una mayor necesidad de agua. En el momento actual, la tendencia más generalizada en Europa es utilizar fórmulas de SRO con un contenido de Na⁺ de 30-65 mEq/L. En el caso de utilizar la fórmula de SRO-OMS se recomienda la administración alternativa de agua o zumos (proporción 2:1). El contenido de potasio es más alto en las heces diarreicas del niño que en las del adulto, habiéndose observado que, cuando la SRO tiene 20 mEq/L de potasio, es posible la aparición de hipokaliemia. En las nuevas fórmulas de SRO, el contenido de potasio oscila entre 25-35 mEq/L de solución. Las pérdidas de Cl⁻ son muy variables y concentraciones de 30 mmol/L en las fórmulas SRO parecen suficientes para los países europeos, lo cual daría una osmolaridad de unos 250 mOsmol/kg. En los últimos años se han ensayado fórmulas SRO que utilizan *hidratos de carbono diferentes a la glucosa*. La más utilizada ha sido la SRO con sacarosa a la concentración de 40 g/L, o bien fórmulas mixtas de glucosa-sacarosa en una proporción variable, en cuanto la sacarosa es más barata, menos osmolar que la glucosa y aumenta el sabor azucarado de la solución y su aceptación. En el Cuadro 15.17.3 se representan *distintas fórmulas* de SRO, detallándose su composición electrolítica y de hidratos de carbono, así como sus indicaciones. En los RN y lactantes menores de 3 meses es aconsejable disminuir la concentración de sodio inicial a 50-60 mmol/L.

Indicaciones y limitaciones de la SRO. Está indicada en todos los casos de diarrea aguda, sea cual sea el tipo de deshidratación, la intensidad de la acidosis o la edad del paciente, pero está *contraindicada* en situaciones clínicas que cursen con choque, estado séptico, fleo paralítico, función renal alterada y nivel de conciencia disminuido. Además, puede fracasar en los cuadros diarreicos con un elevado volumen de heces (mayor de 10-15 mL/kg/hora) debido a que el niño no puede compensar las pérdidas con la cantidad de líquidos que es capaz de beber; en los vómitos intratables y persistentes, si bien debe tenerse en cuenta que los vómitos en sí no constituyen una contraindicación a la rehidratación oral y que, cuando la solución se administra a cucharaditas en vez de hacerlo con un biberón o un vaso, generalmente se consigue una retención neta de agua a pesar de que se vomiten pequeñas cantidades; finalmente, en la intolerancia a la glucosa en el curso de la diarrea aguda. Las complicaciones atribuidas a la rehidratación oral son escasas y poco importantes. El edema periorbitario secundario a hiperhidratación ocurre ocasionalmente y se corrige tras la suspensión de la ingesta de SRO. Raramente se observan alcalosis leves y transitorias.

Técnicas de rehidratación oral. La SRO se administrará *ad libitum* ya que el niño con GEA adapta correctamente sus ingestas espontáneas a sus necesidades hídricas, en función de su edad, de la importancia de

la diarrea y de la deshidratación que presente. La SRO se ofrece al niño cada 20-30 minutos inicialmente durante un período de 4-6 horas en las deshidrataciones iso e hipotónicas y de 8-12 horas en las hipertónicas; después se evalúa el estado de hidratación del niño; si éste es correcto, se inicia la fase de alimentación y, en caso de que la rehidratación sea parcial, se prolonga durante otras 6 horas la terapia oral con tomas a intervalos de 60-90 minutos, permitiendo también la ingesta *ad libitum* entre tomas. En la mayoría de los casos, tras 12 horas de rehidratación oral, puede pasarse a la fase de alimentación; solamente en algunas ocasiones será necesario prolongar durante otras 12 horas la rehidratación oral o bien pasar a una rehidratación por vía intravenosa, si la evolución clínica y la analítica lo aconsejan. El *tipo de solución SRO* a emplear depende, fundamentalmente, del grado de deshidratación y de la edad del niño (Cuadro 15.17.3).

El tratamiento con rehidratación oral puede establecerse en el *ámbito domiciliario* en la mayoría de los casos. En la deshidratación, moderada o intensa, en malnutridos y en situaciones sociales desfavorables, se recomendará el *seguimiento hospitalario*. Existen comercializadas diferentes SRO cuya composición electrolítica varía algo de unas a otras, por lo que es necesario su conocimiento.

La *rehidratación parenteral* en la deshidratación grave está expuesta en el capítulo 12.2.

Otras medidas dietéticas. La utilización de sopa de zanahorias y agua de arroz no carece de inconvenientes al ser de preparación a menudo incorrecta y de carácter hipoosmótico. Asimismo, su acción astringente es discutida (véase cap. 15.26).

Realimentación

La alimentación debe introducirse una vez superada la fase de rehidratación oral, si bien en ocasiones se asiste a un aumento de las pérdidas fecales que obliga a suspender temporalmente el alimento. Los lactantes alimentados con lactancia materna deberán reiniciar esta alimentación con el mismo ritmo que lo hacían antes del proceso diarreico. En los niños alimentados con fórmula exclusivamente, se reintroduce con la misma leche adaptada. Los conceptos clásicos de reposo alimentario intestinal y dilución de la fórmula para favorecer la curación y evitar la sensibilización a los nutrientes, no han sido confirmados. En consecuencia, en Europa la ESPGAN recomienda que la fase de rehidratación con SRO exclusiva no sobrepase las 4 horas, seguida de una rápida reintroducción de la pauta dietética habitual, con lo que se consigue una más pronta recuperación de las lesiones del enterocito, menos permeabilidad a los antígenos, mejor actividad de las disacaridasas y menor riesgo de malnutrición.

Si la reintroducción de la leche condiciona un empeoramiento de la diarrea, deberá sustituirse, durante dos a cuatro semanas, por una *fórmula sin lactosa*. En menos ocasiones, la intolerancia alimentaria que se produce es debida a las proteínas de la leche de vaca, en cuyo caso se recomienda la administración de *leches exentas de lactosa y proteínas vacunas*, tales como los hidrolizados de caseína o con proteínas de soja, si bien estas últimas son sensibilizantes. En los *lactantes mayores* o en los niños que recibían previamente *beikost*, pueden administrarse harinas de arroz, plátanos, manzanas, patatas u otros alimentos con hidratos de carbono diferentes de la lactosa. Los alimentos ricos en residuos se irán introduciendo posteriormente de forma progresiva. En estas condiciones es preferible evitar las proteínas de leche y para algunos el gluten hasta que el síndrome diarreico haya desaparecido por completo.

En la Figura 15.17.2 se expone un *esquema general de tratamiento dietético*, siempre individualizado para cada paciente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antibioterapia. No está indicada de una manera sistemática, debido a varias razones: gran número de GEA son de etiología vírica; las GEA son, en su mayoría, procesos autolimitados; los antibióticos no actúan sobre las toxinas productoras de diarrea aguda, producen desequilibrios del ecosistema bacteriano intestinal cuando se administran por vía oral, y pueden prolongar el período de excreción fecal de determinados agen-

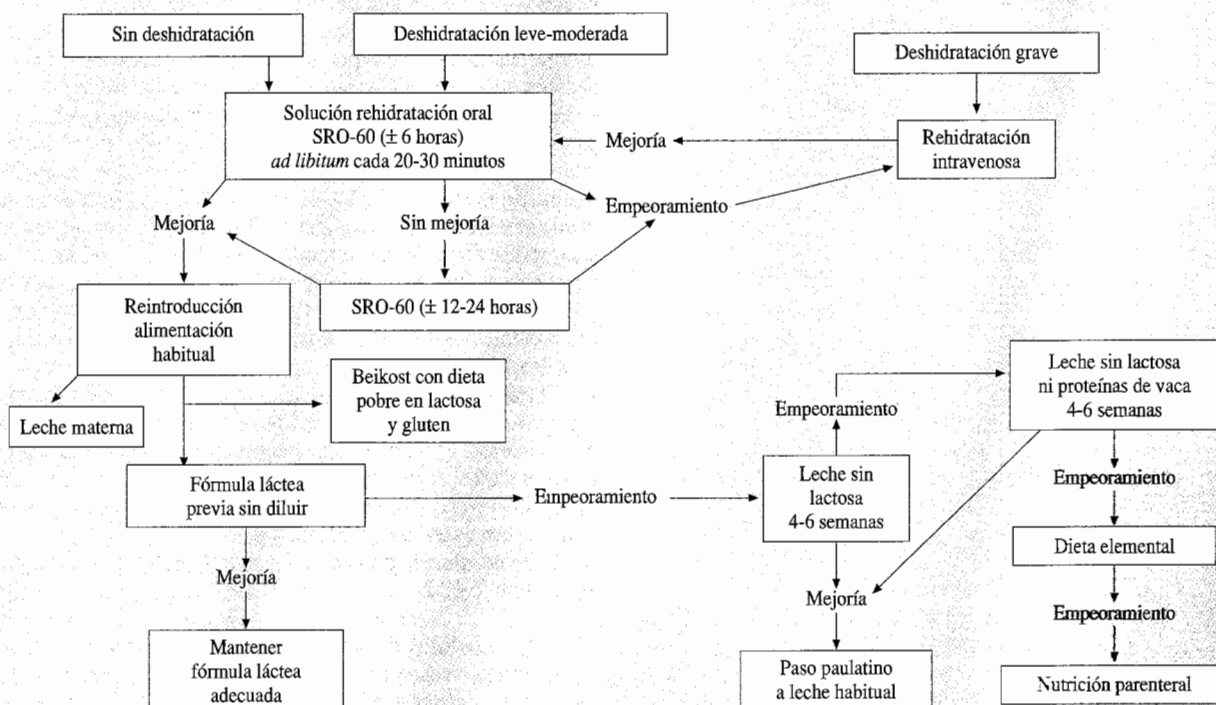


Figura 15.17.2. Esquema de tratamiento dietético de las gastroenteritis agudas en el lactante.

Cuadro 15.17.4. Antibioterapia específica en la GEA

<i>Aeromonas</i>	TMP-SMX (5-7 días)
<i>Campylobacter</i>	Eritromicina (40 mg/kg/día)
<i>Escherichia coli</i>	TMP-SMX. Cefotaxima. Cefixima
<i>Clostridium difficile</i>	Vancomicina (20-40 mg/kg/día) Metronidazol (15-20 mg/kg/día)
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol (15 mg/kg/día)
<i>Salmonella enteritidis</i>	TMP-SMX; amoxicilina-clavulámico. Cloranfenicol (50 mg/kg/día)
<i>Salmonella typhi</i>	TMP-SMX; cloranfenicol; ampicilina (100 mg/kg/día)
<i>Shigella</i> sp	TMP-SMX; ampicilina
<i>Vibrio parahemolítico</i>	Tetraciclinas (mayores de 7 años)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	TMP-SMX. Cefotaxima. Gentamicina

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

tes patógenos, como la *Salmonella*. En ciertas situaciones está indicada, en cuyo caso su administración debería realizarse por vía parenteral, estando la elección del antibiótico en función de la etiología del proceso gastroentérico, como se puede ver en el Cuadro 15.17.4.

Otros fármacos

Inhibidores del peristaltismo. Como atropina, difenoxilato de atropina y loperamida están, generalmente, contraindicados en la edad pediátrica: al inhibir la motilidad intestinal, retrasan la eliminación bacteriana, anulándose así un importante mecanismo de defensa del intestino; favorecen la adherencia de las bacterias al epitelio intestinal, lo cual facilita su penetración a través de la mucosa con el consiguiente riesgo de septicemia, y mayor acción de las enterotoxinas. La loperamida estaría indicada en diarreas subagudas o crónicas de etiología no infecciosa y como coadyuvante en niños mayores.

Sustancias adsorbentes. El caolín, pectina, silicatos, hidróxido de aluminio o las sales insolubles de bismuto, son considerados de escasa utilidad, con un efecto de índole fundamentalmente "estético" al conse-

guir unas heces de mejor aspecto, lo que puede inducir a pensar en una falsa mejoría. Las resinas de intercambio iónico (colestiramina) son de utilidad muy dudosa, estando formalmente contraindicadas en las gastroenteritis hemorrágicas o cuando se asocian antibióticos.

Fármacos antisecretores. Están presididos actualmente por el *racecadotril*, el más admitido entre los antidiarreicos antisecretores intestinales. Actúa inhibiendo las encefalinasa y, por tanto, con protección de las encefalin endógenas. Se presenta en granulado para administrar una suspensión oral, a la dosis media de 1,5 mg/kg y toma. Se recomiendan tres tomas diarias junto con la solución rehidratante oral. No se dará más de 7 días y tampoco si la diarrea es por antibióticos o de tipo enteroinvasor. No es recomendable en menores de 3 meses.

También alteran el transporte intestinal de los electrolitos el AAS y la indometacina, ya que inhiben la síntesis de prostaglandinas y disminuyen el efecto secretor intestinal, a la vez que incrementan la absorción intestinal de fluidos. Algunos estudios han mostrado un cierto efecto beneficioso en las diarreas agudas producidas por enterotoxinas (*E. coli*, *Salmonella*) y en las diarreas por rotavirus, además de algunos cuadros crónicos. El propranolol (inhibidor de la adenilciclase) y la clorpromazina (inhibidor de la síntesis de AMP) han sido ensayados, pero tienen conocidos efectos secundarios. También ha sido en parte restaurado el crédito de algunos preparados de bismuto, al unir su acción sintomática a la antibacteriana, como ocurre igualmente en la gastritis. La gammaglobulina oral ha sido preconizada para la GEA por rotavirus.

Modificadores de la flora o probióticos. Lactobacilos, *sacharomyces*, etc., han sido revalorizados, con datos concluyentes sobre la acción favorecedora de la flora bifida y la inmunidad. Además de una acción preventiva sobre la diarrea aguda, disminuyen la duración y las complicaciones en la GEA.

Prevención

Las medidas de prevención general y a largo plazo estriban en una mejoría de las condiciones socioeconómicas de la población, la lucha contra la malnutrición infantil y recomendación de una lactancia materna completa, universalmente considerada como el método de alimentación infantil más seguro y eficaz en la protección contra la GEA del lactante. Como perspectivas futuras inmediatas destacan las presentes y futuras

vacunas antirrotavirus, contra la fiebre tifoidea, *E. coli* enterotoxigénico y cólera. Otras vías de prevención investigadas son: *bloqueadores de los receptores intestinales* (subunidades B toxigénicas), *factores de colonización de los pili* (CFA I, CFA II) o la *adición de proteínas lactoséricas del calostro a las fórmulas adaptadas* de alimentación artificial, con un elevado contenido de anticuerpos, especialmente IgG, que presentan un cierto poder protector contra microorganismos enteropatógenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805.
- Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP et al. Limitations of probiotic therapy in acute severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 112-5.
- Delgado Rubio A, de Aristegui J. Diarrea aguda. Gastroenteritis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1010 (con bibliografía anterior).
- Delgado Rubio, de Aristegui J. Diarrea aguda. Gastroenteritis. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 497.
- Gaon D, García H, Winter L et al. Effect of Lactobacillus strains and Saccharomyces boulardii on persistent diarrhea in children. *Medicina* (Buenos Aires) 2003; 63: 293-8.

- Gil A, Bayas JM, Anegón M et al. Admisiones hospitalarias atribuibles a infección por rotavirus en Cataluña. *Vacunas* 2005; 6: 123-7.
- González de Dios J. Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 189-200.
- Huang JS, Bousvaros A, Lee JW et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.
- Lopman B, Vennema H, Kohli E et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 2004; 363: 682-8.
- Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C. Soluciones de arroz como complemento de la terapia de hidratación oral en niños con diarrea. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2004; 61: 510-4.
- Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR et al. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006; 91: 226-32.
- Román E, Cilleruelo ML. Racecadotril en la gastroenteritis aguda infantil. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 155-8.
- Van Niel CW, Feudtner G, Garrison MM et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.

15.18 Enfermedad celiaca

J.C. Vitoria, L. Castaño

La enfermedad celiaca (EC) se define como “una intolerancia permanente al gluten de la dieta que condiciona una lesión de la mucosa del intestino delgado superior, y que tiene una expresión clínica y funcional heterogénea. El régimen estricto sin gluten lleva a una normalización clínica, funcional e histológica”. Se presenta en individuos genéticamente predispuestos. También cabe definirla como “una enteropatía del intestino delgado mediada por linfocitos T e inducida por el gluten en individuos genéticamente predispuestos”. Hoy se la considera como una enfermedad autoinmune del intestino delgado. Se trata de un trastorno que es para toda la vida y que se puede presentar tanto durante la infancia como en la vida adulta. También ha sido denominada como *esprúe celiaco* o *enteropatía sensible al gluten*. Antiguamente se usaron los términos: *esprúe no tropical*, *síndrome celiaco*, *esteatorrea idiopática* y *malabsorción primaria*.

La EC tiene una *expresión clínica muy variable*. Se puede presentar tanto con una sintomatología florida como de forma completamente asintomática (*EC silente*). Se denominan como *EC latente* aquellos casos que, recibiendo una dieta con gluten, presentan una histología intestinal normal, pero que antes o más tarde presentan una lesión intestinal compatible con la EC. Como en la práctica es difícil clasificar a estos pacientes se ha introducido el término *EC potencial* para referirse a personas sanas que siempre han tenido una histología normal con dieta conteniendo gluten, pero que presentan unos marcadores genéticos de riesgo para la enfermedad y algún trastorno inmunológico sugestivo de EC, como es un aumento de los linfocitos intraepiteliales o la presencia de anticuerpos específicos de esta enfermedad. Este espectro clínico tan variable ha dado lugar al concepto de “iceberg de la EC” donde sólo los casos sintomáticos, que constituyen la punta del iceberg, son visibles clínicamente (Fig. 15.18.1).

Evolución histórica

La EC fue descrita por Gee en 1888. Describió un cuadro consistente en “una especie de indigestión crónica que podía observarse a todas las edades, aunque especialmente en niños entre uno y cinco años, caracterizándose por la presencia de heces blandas, no formadas, aunque no

líquidas, más voluminosas que la cantidad de alimentos ingeridos, pálidas...”. Él tomó el nombre de las descripciones que habían sido hechas por Areteo de Capadocia, en el siglo I, que hacían referencia al estado celiaco (*koilia* = vientre), para describir cuadros similares al referido por Gee. Hasta 1950, prácticamente, la descripción clínica de la EC permaneció como única referencia importante de este proceso. A raíz de la guerra mundial, Dicke se percató de que los niños que presentaban esta enfermedad habían experimentado una mejoría y un crecimiento mejores, durante las épocas de guerra y postguerra, en las que el trigo y la cebada habían escaseado y en 1950 puso de manifiesto el papel de estos cereales en la etiología. Posteriormente, Anderson (1952) y el propio Dicke (1953) pusieron de manifiesto que el factor dañino de estos alimentos era la proteína gluten. En 2002 Lu-Shan demuestra que la porción tóxica del gluten para los enfermos celíacos es un péptido de 33 aminoácidos, que no es capaz de ser digerido por las enzimas intestinales.

En los 52 años que median entre ambos descubrimientos, hay que destacar tres hitos clave en el conocimiento actual de la EC: Paulley, en 1954, puso de manifiesto una atrofia de las vellosidades intestinales en los enfermos celíacos, como responsable del síndrome de malabsorción. En 1970, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) realizó la primera definición de EC, donde una provocación con gluten, una vez tratado el paciente, con biopsias intestinales antes y después de la misma, era una condición imprescindible para el diagnóstico. De esta forma se demostraba de forma incuestionable la rela-

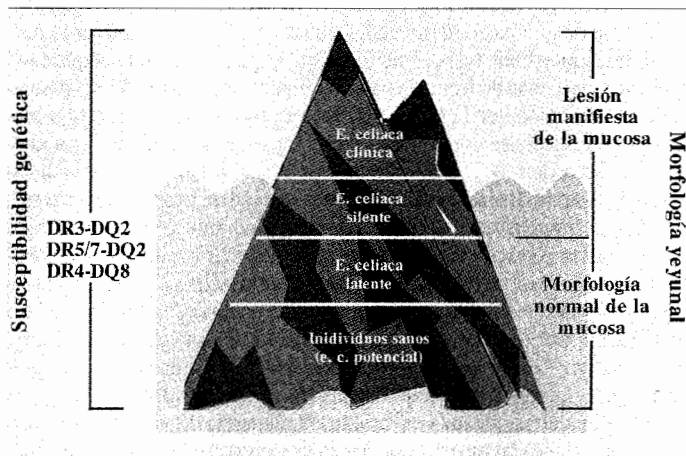


Figura 15.18.1. Iceberg de la enfermedad celiaca. Espectro clínico de la sensibilidad al gluten.

Cuadro 15.18.1. Prevalencia de la enfermedad celiaca en diversas áreas geográficas, antes y después del *screening* con anticuerpos

<i>Área geográfica</i>	<i>Prevalencia Por diagnóstico clínico</i>	<i>Por screening (AGA-EMA-biopsia)</i>	<i>Por screening (EMA o tTG-biopsia)</i>
Italia (niños)	1:1.000-4.500	1:184	
Cerdeña (niños)		1:94	
Trieste (noreste Italia)	1:1.000		1:80
Noruega (donantes de sangre)	1:675	1:340	
Dinamarca (adultos)	1:10.000	1:500	
Finlandia (adultos)	1:1.000		1:130
Holanda (niños)	1:4.500	1:330 (donantes sangre)	1:198
Hungría (niños)	1:3.941		1:184
EE.UU.	1:10.000	1:250 (donantes sangre)	1:111 (adultos) 1:167 (niños)
España (adultos)	1:1.420		1:389 1:220 (escolares) 1:118 (niños < 3 años)
Suiza	1:330 (niños)		1:190 (adultos) 1:177 (niños)
Irlanda (adultos)	1:300		1:112
Saharawi (niños)	Desconocido		1:18
Brasil	Desconocido (raro)	1:681 (donantes sangre)	1:50 (niños hospitalizados)
Nueva Zelanda (adultos)	Desconocido		1:90
San Marino (adultos)	1:500		

AGA: anticuerpos anti gliadina; EMA: anticuerpos anti endomisio; tTG: Ac antitransglutaminasa tisular.

ción entre la ingesta de gluten y la lesión intestinal. Este último criterio, tan estricto, fue modificado posteriormente por ESPGAN en 1990 y se dejó sólo para casos con dudas en el diagnóstico inicial. En 1997, Dieterich identificó la enzima transglutaminasa de los tejidos (tTG) o TG2 como un autoantígeno, que juega un papel fundamental en la patogenia de la EC.

EPIDEMIOLOGÍA

En el pasado, se comunicaron amplias variaciones en la prevalencia de la EC en Europa con estimaciones que oscilaban entre 1:1.000 a 1:4.500, mientras que en EE.UU. se estimaba una prevalencia mucho más baja, 1 en 6.000 personas. Esta variabilidad podría estar en relación con diversos factores, como los hábitos alimentarios de la población infantil, la mayor prevalencia de la lactancia materna, la introducción tardía de los cereales con gluten en la dieta, así como también cambios en la antigenicidad del trigo. A esta variabilidad también podría colaborar la menor incidencia de algunas enfermedades que de por sí pueden alterar la permeabilidad intestinal, tales como la gastroenteritis aguda o la enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. Al final de los años 1980 del pasado siglo se comunicó que la EC estaba desapareciendo en Inglaterra mientras que en Suecia se comunicaba un incremento de la prevalencia muy notable del orden de 1:300. Esta misma variabilidad fue observada en varias regiones italianas. Estas diferencias dependen, muy probablemente, del gran polimorfismo clínico de la enfermedad, que tiene como consecuencia que no siempre sea fácilmente reconocible. Cuando se han comenzado a realizar cribados serológicos de la enfermedad la prevalencia ha sido la misma en todos los sitios, aproximadamente de 1:200-300, incluso en EE.UU., donde anteriormente era considerada una enfermedad rara. Esto confirma que la EC es en muchos casos paucisintomática o se presenta como formas atípicas, que escaparían al diagnóstico.

La prevalencia alcanza cifras extremadamente altas, cuando se han realizado estudios en muestras de banco de sangre y en la población general asintomática, y éstas pueden exceder a 1:100 de la población estudiada. Esta prevalencia es muy similar en todas las poblaciones y a todas

Cuadro 15.18.2. Prevalencia de enfermedad celiaca en diversos grupos de riesgo

<i>Grupos de riesgo</i>	<i>Prevalencia de enfermedad celiaca</i>
Familiares en 1º grado	1:18 a 1:33
Familiares en 2º grado	1:24 a 1:39
Síndrome de Down	1:25 a 1:50
Síndrome de Turner	1:25 a 1:13
Síndrome de Williams	1:12
Déficit aislado de IgA	1:14
Diabetes mellitus tipo 1	1:29 a 1:10
Otras enfermedades autoinmunes	1:13 a 1:50

las edades en que se han estudiado. Esto quiere decir que la mayor parte de los pacientes celiacos permanecen ocultos, dada la ausencia de síntomas clínicos (Cuadro 15.18.1). La prevalencia real de una enfermedad que puede debutar en cualquier época de la vida y que tiene tan variada gama de expresiones clínicas resulta una tarea llena de dificultades, por lo que se ha dicho que la epidemiología de la EC es un "enigma permanente". La EC afecta a un gran número de grupos étnicos pero, principalmente, en poblaciones de origen europeo incluyendo las que viven en América del Norte y Australia. Las poblaciones no caucásicas tienen probablemente una incidencia más baja. Se ha publicado en poblaciones que consumen trigo de Bengala y el Punjab, en árabes, judíos y sudaneses. Pero es muy poco frecuente o no existe en negros que viven en EE.UU., Sudáfrica o Gran Bretaña. No se ha documentado en población china o japonesa. Afecta más a mujeres que a hombres, con una relación de 2:1, pero algunos opinan que ambos sexos se afectan de igual forma. La prevalencia en familiares de los enfermos celiacos o los pacientes que padecen algunas enfermedades de tipo autoinmune o algunos síndromes o alteraciones cromosómicas es muy superior a la que se ha dado para la población general (Cuadro 15.18.2).

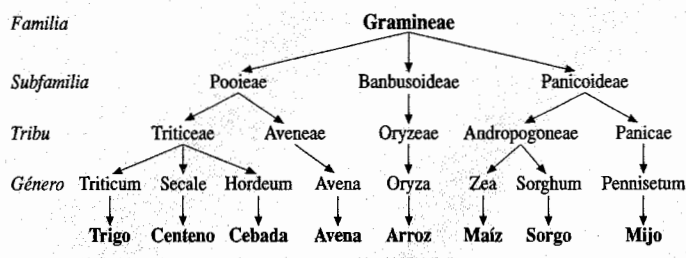


Figura 15.18.2. Taxonomía de los principales cereales.

PATOGENIA

En la actualidad se admite que la EC está condicionada por la interacción de factores ambientales, genéticos e inmunológicos.

Factores ambientales

El *gluten es el factor ambiental clave en la patogenia*, aunque también se supone que existen otros hoy desconocidos y que explicarían la discordancia existente en algunos pares de gemelos monocigóticos. Se trata de una proteína que se encuentra en el trigo y algunos otros cereales relacionados. Su clasificación taxonómica da una clave inicial sobre los cereales que son tóxicos para los enfermos celiacos (Fig. 15.18.2). El trigo, la cebada y el centeno están ampliamente relacionados entre sí y son tóxicos para todos los pacientes de EC, mientras que se ha descartado la contribución del pariente más cercano, la avena. Los granos que se encuentran más distanciados, tales como el maíz y el arroz, son bien tolerados por los pacientes celiacos.

Las proteínas del trigo se dividen en cuatro fracciones, las albúminas, las globulinas, las gluteninas y una fracción soluble en etanol acuoso al 70%, las prolaminas, llamadas *gliadina* en el trigo. Las prolaminas de los otros cereales tóxicos se denominan *secalina* en el centeno y *hordeína* en la cebada. La gliadina es una fracción del gluten rica en glutamina (> 30%) y prolina (> 15%) pero, en sí misma, es una proteína mucho más compleja. Con técnicas de electroforesis se ha podido mostrar que contienen alrededor de 50 componentes. La gliadina ha sido clasificada en cuatro grupos denominados alfa, beta, gamma y omega de acuerdo a su movilidad en un gel de almidón. Las cuatro fracciones son capaces de inducir el daño de la mucosa intestinal. Contienen secuencias peptídicas repetitivas ricas en glutamina y prolina, tales como pro-ser-gln-gln y gln-gln-gln-pro, que parecen ser las responsables de la "toxicidad" del gluten en la EC. La fracción que más interés ha despertado es la alfa-gliadina por ser la más tóxica y, como está fracción esta presente en cantidades variables en diferentes trigos, es posible que algunos sean más tóxicos que otros. Como se adelantó, Lu-Shan y cols. han descrito un péptido de 33 aminoácidos (33-mero) que no puede ser digerido por las enzimas digestivas y que es el iniciador primario de la respuesta inflamatoria al gluten en la EC. Péptidos homólogos han sido encontrados en todos los cereales considerados tóxicos para estos pacientes.

Factores genéticos

La alta prevalencia entre familiares de primer grado de pacientes con EC (8-18%) y la gran concordancia en gemelos monocigotos (75%) indican una fuerte influencia genética en la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. La clave de esta influencia se sitúa sobre todo en genes situados en el brazo corto del cromosoma 6 que codifican los antígenos HLA que se expresan en la superficie de los linfocitos y de otras células. La asociación HLA primaria en la mayor parte de los enfermos celiacos es el heterodímero DQ2 (DQA1*05/DQB1*02), el cual puede codificarse en posición cis por el haplotipo DR3-DQ2 (haplotipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201) o en posición trans en heterocigotos portadores de los haplotipos DR5-DQ7 y DR7-DQ2 (contribuyendo, respectivamente, con DQA1*0505 y DQB1*0202 en diferentes haplotipos). Las cadenas DQ alfa y beta codificadas por los genes presentes en estos diferentes haplotipos difieren en un solo aminoácido que no tiene importancia funcional. Por lo tanto, se combinan para formar la misma molécula funcional DQ2 en la superficie celular. Aproximadamente el 10%

de los pacientes celiacos en Europa son DQ2 negativos y poseen el haplotipo DR4-DQ8 (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302). Los pacientes que carecen tanto de DQ2 como de DQ8 son la excepción y la ausencia de ambos haplotipos es un argumento en contra del diagnóstico de EC. Otros genes de la región HLA pueden jugar algún papel, pero su investigación es complicada por el fuerte desequilibrio de ligamiento dentro de esta región.

Estudios en hermanos indican que la región HLA no explica todos los resultados y que ésta contribuye aproximadamente en un 40% al riesgo de EC. El papel de otros genes no-HLA, aunque individualmente es mucho menos importante, suponen otro 60% de la susceptibilidad genética. La región que se ha relacionado de forma más consistente con la EC se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31-33), una región que engloba numerosos genes candidato. A excepción del gen IL12B, para el que no se ha demostrado asociación con EC, el resto no ha sido analizado. Es razonable asumir que alguno de los genes no identificados controlan la respuesta inmune. Varios estudios sugieren la implicación del gen CTLA4/CD28, un regulador negativo de la respuesta inmune o de un gen próximo a él, localizado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q33). Sin embargo, otros investigadores no han podido repetir estos resultados, sugiriendo que existen diferencias genéticas y ambientales específicas en las distintas poblaciones en cuanto a la susceptibilidad a la EC. En suma, todavía no se conocen todos los mecanismos implicados en el desarrollo de la EC, si bien parece claro que *en personas con susceptibilidad genética, el gluten actúa como factor desencadenante de una reacción inmune mediada por linfocitos T contra las células del intestino proximal*.

Factores inmunológicos

Dada la predisposición genética, las células presentadoras de antígenos, que expresan las moléculas HLA DQ2 y DQ8, procesan los péptidos ricos en glutamina y prolina y los presentan a las células T CD4+ específicas del gluten. Se han identificado unos 10 epítopos antigénicos en gliadinas alfa y gamma, así como en gluteninas. Parece ser que en los niños su número es mayor que en los adultos, en los que la respuesta inmune se concentra en unos llamados epítopos inmunodominantes. Algunos de estos péptidos forman parte de la secuencia de 33 aminoácidos descrita por Lu-Shan, resistente a las enzimas digestivas ya mencionada.

La molécula DQ2 tiene preferencia por los residuos cargados negativamente en las posiciones P4, P6 y P7 del péptido 33-mero, mientras que DQ8 tiene preferencia por las posiciones P1, P4 y P9. Sin embargo, en general, las proteínas del gluten contienen pocos residuos cargados negativamente. Una clave para ayudar a explicar esta paradoja es que las células T derivadas de la lesión reconocen predominantemente péptidos del gluten desamidados, y esta desamidación está mediada *in situ* por la enzima tTG. Así, las gliadinas ricas en prolina y glutamina son excelentes sustratos donadores de glutamina para la tTG, que los desamida convirtiendo ciertos residuos de glutamina en ácido glutámico: cargado negativamente. Esta desamidación de los péptidos inmunogénicos de la gliadina por la enzima tTG aumenta su afinidad por las moléculas HLA de clase II DQ2 y DQ8, así como la potencia con la que activan las células T específicas del gluten.

El reconocimiento de los péptidos del gluten, unidos a las moléculas HLA por las células T, produce su activación y la secreción de diversas citocinas. Algunas de éstas (secretadas por las células Th2) dirigen la activación y expansión de clones de células B que producen anticuerpos, anti-gliadina y anti-tTG. Otras citocinas (secretadas por células Th1), como el IFN-gamma, activan diversos mecanismos inflamatorios, incluyendo la secreción de metaloproteinasas de la matriz por los fibroblastos, que pueden degradar la mucosa y producir la lesión intestinal.

Diversos estudios apuntan hacia la activación de los linfocitos intraepiteliales mediada por el sistema inmune innato. En particular, la expresión de la *interleucina IL-15* después de la respuesta inmune innata a la introducción de los péptidos del gluten parece jugar un papel central en la activación de varios procesos que llevan a la destrucción, mediada por linfocitos intraepiteliales, de las células epiteliales y al daño de la mucosa. Recientemente, diversos estudios han identificado un péptido (p31-49), común a la región N-terminal de las gliadinas alfa con la capacidad de inducir lesiones epiteliales y el reclutamiento de linfocitos intraepiteliales. Sorprendentemente, este péptido no estimula las células T CD4+

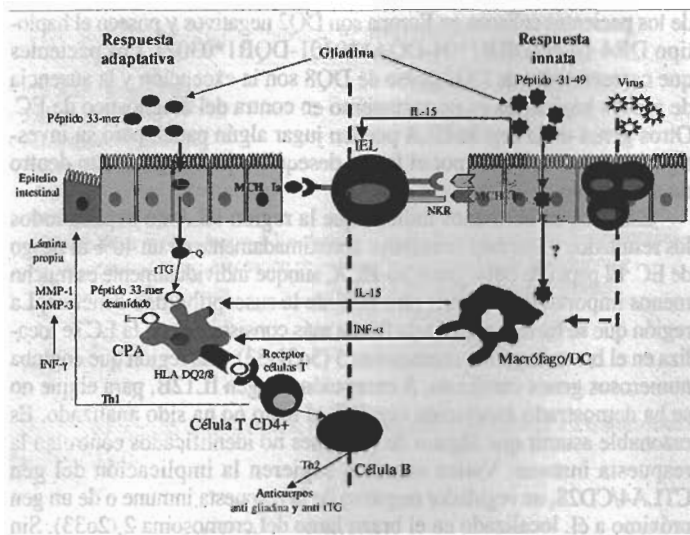


Figura 15.18.3. Esquema hipotético de la patogénesis de la enfermedad celiaca.

intestinales de pacientes celiacos. Maiuri ha demostrado que la adición de este péptido en cultivos de biopsias activa los macrófagos intestinales de los pacientes celiacos, induciendo la producción por los macrófagos de IL-15, la expresión de COX2 y la activación de MAP cinasa p38. Esta activación del sistema inmune innato parece dictar el tipo y la intensidad de la respuesta inmune adaptativa controlada por las células T CD4+ de la lámina propia.

En la Figura 15.18.3, la parte izquierda ilustra la contribución de la respuesta adaptativa por células T orquestada en la lámina propia por las células TCD4+. La proteólisis intraluminal y en el borde en cepillo, libera péptidos inmunoestimuladores, probablemente con grandes péptidos que contienen los epítopos oligomerizados tales como el 33-mero. Los epítopos que escapan al procesamiento epitelial son desamidados por la tTG ligándose al nicho de las moléculas HLA-DQ2/8 de las células presentadoras de antígenos (CPA), permitiendo su presentación a las células T CD4+ en la lámina propia. Las células T activadas ayudan a la producción de anticuerpos contra la gliadina y la tTG y liberan grandes cantidades de IFN-γ, que promueve lesiones epiteliales por la inducción de una muerte celular directa o por la activación de macrófagos y la liberación de compuestos proinflamatorios y deletéreos como las metaloproteinasas de la matriz. La activación específica de linfocitos intraepiteliales (IEL) CD8 TcRα por algunos péptidos de la gliadina puede también producirse por una presentación cruzada a través de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC clase Ia). Los mecanismos que favorecen el desencadenamiento de la respuesta adaptativa pueden implicar un defecto regulador primario o factores ambientales adicionales.

La parte derecha de la Figura 15.18.3 muestra el posible papel de la inmunidad innata alrededor de la producción de IL-15. Los macrófagos de la lámina propia producen IL-15 que promueve la actividad presentadora de antígenos de las células dendríticas (DC) y, de esa forma, la respuesta de células T adaptativa. La IL-15 producida por los enterocitos aumenta el reclutamiento de IEL, promueve su supervivencia y expansión, induce su toxicidad y la producción de IFN-γ, así como la expresión de algunos receptores innatos. Los ligandos para estos receptores son moléculas MHC de clase I (MHC clase Ib) inducidos por inflamación o estrés de las células epiteliales. Su interacción provee señales que aumentan la activación de los IEL. El mecanismo que conduce a la masiva regulación al alza de la IL-15 en la EC no es bien conocido. Esta citocina se induce rápidamente durante las infecciones intestinales para movilizar la respuesta inmune adaptativa e innata. De esta forma, las infecciones intestinales pueden ser el desencadenante de la EC por medio de la inducción de la IL-15. Además, la IL-15 se induce por el péptido 31-49 en los macrófagos de los EC vía un receptor putativo. Se puede especular que un defecto primario en la regulación de la IL-15 exacerba su producción en respuesta a varios estímulos y favorece su particular papel en la EC pero, en el momento actual, no hay datos que soporten



Figura 15.18.4. Enterocitos levemente acortados, con núcleos hipercromáticos y pseudoestratificados e incremento de los linfocitos intraepiteliales. HE 1.000 x (C. Camarero). HE: hematoxilina eosina.

esta hipótesis. El papel de la IL-15 como desencadenante de la respuesta adaptativa de las células T probablemente no es exclusiva. De esta manera, el IFN-α inducido por las infecciones virales es un fuerte estimulador de las CPA.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Son características histopatológicas clásicas de la enteropatía celiaca: la atrofia vellositaria, una hiperplasia de las criptas, un aumento de los linfocitos intraepiteliales por encima de 40 por cada 100 células epiteliales, así como un aumento de las células mononucleares de la lámina propia. La microscopía óptica permite observar el clásico patrón de mucosa plana, donde la altura de las vellosidades no supera las 50 micras. Sin embargo, no existe realmente una atrofia de la mucosa, ya que el grosor total está sólo ligeramente disminuido con respecto a la normalidad, lo que traduce una elongación con hiperplasia de las criptas. Este dato puede constituir un hecho diferencial con otras enteropatías sensibles a alimentos, donde la mucosa intestinal es mucho más fina que la normal o la encontrada en la EC. Desde el punto de vista citológico, existe una lesión epitelial evidente que se manifiesta fundamentalmente a nivel del epitelio de superficie, en donde las células adoptan un aspecto cuboideo, con núcleos hipercromáticos y pseudoestratificados y pérdida del ribete en chapa apical. Por el contrario, la estructura de las células de las criptas, los enteroblastos, es normal. El número de células caliciformes es normal o está ligeramente aumentado y las células enterocromafines también se describen aumentadas en algunas ocasiones. El número de mitosis por cripta está a menudo marcadamente aumentado, como una actividad compensadora de la excesiva pérdida de enterocitos superficiales. La lámina propia refleja un aumento de la celularidad que es debido, casi en su totalidad, a un pronunciado incremento de las células plasmáticas. La densidad de linfocitos intraepiteliales está aumentada (Fig. 15.18.4). Los estudios con microscopía electrónica muestran alteraciones de los enterocitos que son parcheadas y de intensidad variable. Presentan lesiones intracelulares con aumento de la vacuolización, incremento en el número de lisosomas, hinchazón y disrupción parcial de las mitocondrias, con exceso de ribosomas libres. Las microvellosidades están disminuidas, acortadas y, en ocasiones, fusionadas, como una evidencia del daño de las células epiteliales, aunque estos hechos no son constantes (Fig. 15.18.5).

Cuando la mucosa intestinal es observada mediante el microscopio de disección o estereoscópico se puede ver una mucosa completamente plana con una apariencia de mosaico muy característica de esta enfermedad. Sin embargo, en algunos casos la mucosa presenta restos de vellosidades tomando un aspecto más cerebriforme. Tradicionalmente se decía que esta lesión era uniformemente plana, salvo en los casos que habían recibido tratamiento y tras la reintroducción del gluten en la dieta. Hoy en día se han visto lesiones parcheadas en pacientes que no han recibido tratamiento, sobre todo en casos oligo o asintomáticos.

Las alteraciones más importantes tienen lugar en el duodeno y en el yeyuno proximal, mientras que al avanzar a lo largo del intestino, van dis-

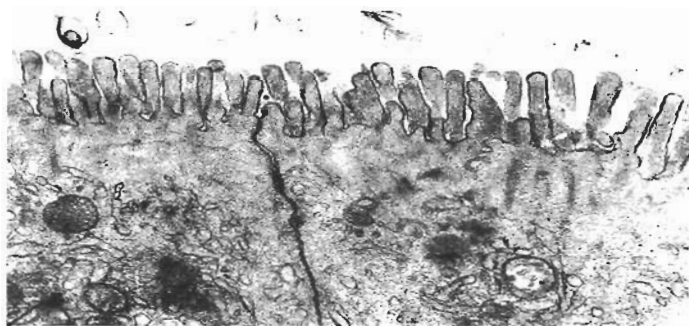


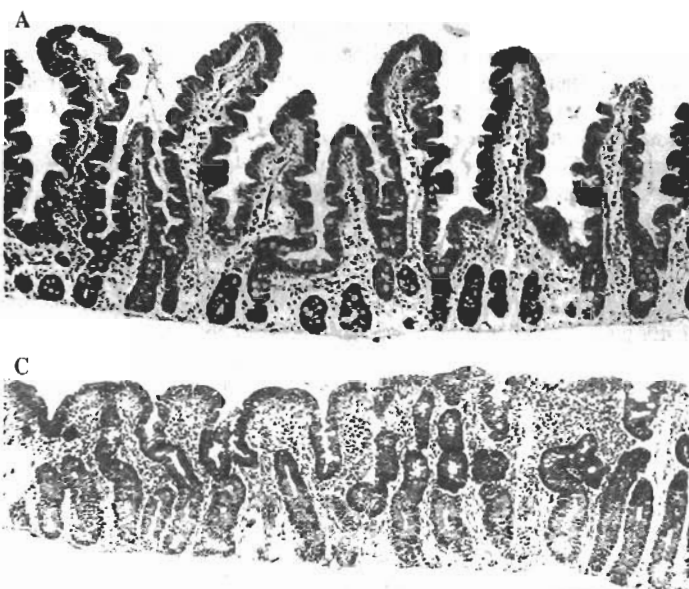
Figura 15.18.5. Aspecto acortado y engrosado con distribución irregular de las microvellosidades vistas con el microscopio electrónico. ME 22.000 x (C. Camarero). ME: microscopio electrónico.

minuyendo hasta desaparecer. Es posible que el gluten vaya siendo digerido por las enzimas pancreáticas y perdiendo su toxicidad. El íleon, por lo general, es normal, pero si se instila el gluten directamente en él la lesión intestinal aparece, lo que significa que todo el intestino es sensible al gluten. Como consecuencia de esta lesión de la mucosa intestinal disminuye la superficie absorbente y se desarrolla un *síndrome de malabsorción*, que dependerá en intensidad de la extensión del intestino proximal afectado. Una dieta sin gluten conduce a la resolución completa de la lesión intestinal, aunque con frecuencia la densidad de linfocitos intraepiteliales no llega a normalizarse.

Esta lesión intestinal típica, de la EC, representa el punto final de un espectro de cambios histopatológicos. Marsh ha descrito una secuencia de 5 tipos de lesiones y ha usado la siguiente terminología (Cuadro 15.18.3):

Tipo 0 preinfiltrativa. Se corresponde con la mucosa normal. En la EC potencial con anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa positivos y que son asintomáticos, es posible encontrar una mucosa intestinal completamente normal, lo mismo que en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme a pesar de presentar anticuerpos antiendomiso positivos (Fig. 15.18.6A).

Tipo 1 infiltrativa. La arquitectura de la mucosa es normal y existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales. Esta lesión ha sido descrita en pacientes con dermatitis herpetiforme, en la provocación con gluten de los pacientes celiacos, en sus familiares de primer grado y en EC latente.



Cuadro 15.18.3. Clasificación anatomopatológica de las lesiones intestinales según Marsh modificada por Oberhuber

	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3a	Tipo 3b	Tipo 3c	Tipo 4
LIE*	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40	< 40
Criptas	Normal	Normal	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Normal
Vellosidades	Normal	Normal	Normal	Atrofia Leve	Atrofia Marcada	Ausentes	Ausentes

*Número de linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales.

↑↑↑: Hipertrófia de las criptas.

Tipo 2 hiperplásica. Son características unas criptas hiperplásicas profundas a lo largo de la mucosa intestinal, con un incremento de los linfocitos intraepiteliales en las criptas y en el epitelio de superficie. La altura de las vellosidades es normal. Se puede ver en dermatitis herpetiforme y también puede inducirla la provocación con gluten en los pacientes celiacos.

Tipo 3 destructiva. Es la clásica lesión de los pacientes celiacos. El término "destructivo" no parece muy apropiado, ya que ello implica un tipo de lesión más intenso, con degradación y ulceración, y esto raramente sucede en la EC. El término de "atrofia mucosa" también es muy cuestionable, dado que las criptas de Lieberkühn están alargadas e hipertróficas y el volumen total de la lámina propia está aumentado dos o tres veces. Es preferible el término más sencillo de "mucosa plana". Esta lesión ha sido subdividida para poder ser usada con fines diagnósticos:

La tipo 3a se caracteriza por un leve o moderado acortamiento y achatamiento de las vellosidades, un incremento de la altura de las criptas y un aumento en los linfocitos intraepiteliales por encima de 40 por cada 100 células epiteliales (Fig. 15.18.6B).

El tipo 3b presenta un marcado acortamiento de las vellosidades junto con el alargamiento de las criptas y el aumento de los linfocitos intraepiteliales (Fig. 15.18.6C).

El tipo 3c se define por una mucosa plana, con desaparición total de las vellosidades y una gran hiperplasia de las criptas de Lieberkühn junto con un aumento en los linfocitos intraepiteliales (Fig. 15.18.6D).

La atrofia de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas no es patognomónica de la EC y puede verse en otras enteropatías sensibles a alimentos, giardiasis graves, esprúe tropical y otras enfermedades inflamatorias. Una mucosa plana en pacientes celiacos no siempre implica la

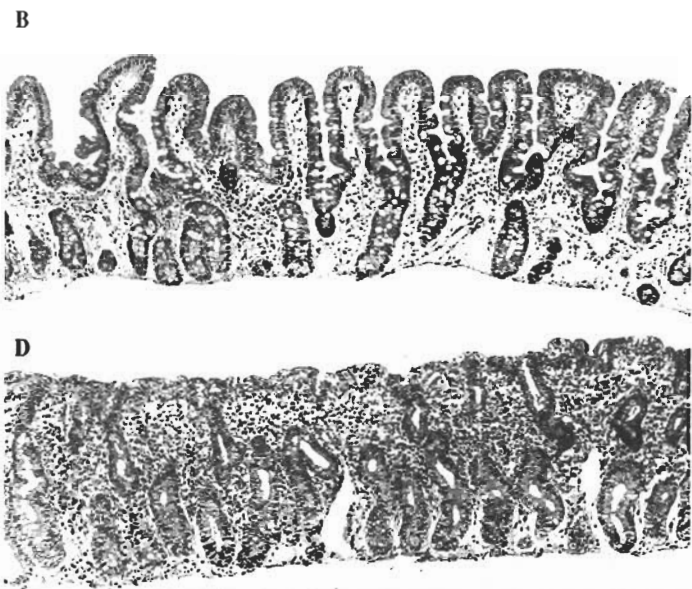


Figura 15.18.6. A) Mucosa yeyunal normal. Marsh 0. B) Acortamiento moderado de las vellosidades intestinales, hiperplasia de criptas, y aumento de linfocitos intraepiteliales. Marsh 3 a. C) Acortamiento muy marcado de las vellosidades intestinales. Marsh 3 b. D) Mucosa plana con desaparición total de las vellosidades intestinales y gran hiperplasia de criptas. Marsh 3 c. HE 200 x (C. Camarero).

Cuadro 15.18.4. Motivo de la primera consulta en 506 pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca

Síndrome clásico	259 (51%)
Síntomas tradicionales leves	83
Estudio familiar	28
Talla baja	18
Vómitos	19
Distensión abdominal	15
Diarrea similar a la crónica inespecífica	13
Diabetes mellitus tipo 1	12
Curva ponderal plana	10
Dolor abdominal	9
Anorexia	8
Síndrome de Down	7
Estreñimiento	6
Anemia ferropénica	6
Dermatitis herpetiforme	4
Hipertransaminasemia	3
Aftas bucales	1
Tristeza	1
Diarrea del viajero	1
Hematomas	1
Edemas generalizados	1

existencia de síntomas, ya que puede observarse en ausencia de manifestaciones clínicas en pacientes con EC silente. Esta situación clínica esta probablemente relacionada con la longitud de la mucosa intestinal afectada.

Tipo 4 hipoplásica. Lesión muy rara, se caracteriza por una mucosa plana con una altura normal de las criptas y un número normal de linfocitos intraepiteliales. Esta lesión puede presentar depósitos de colágeno en la mucosa y submucosa y la mucosa intestinal toma un aspecto verdaderamente atrófico y fino. Es un estadio final de la lesión en un muy escaso número de pacientes con unas lesiones graves inducidas por el gluten, que no responden a su retirada de la dieta, lo que se denomina como esprúe refractario, y que pueden desarrollar complicaciones cancerígenas.

CLÍNICA

La EC se puede presentar a cualquier edad tanto en el niño como en el adulto, pero lo más frecuente en nuestro medio es que sus síntomas comiencen entre los 1-5 años. La enfermedad se inicia tras un período de intervalo libre con la introducción del gluten en la dieta del niño que es variable, aunque excepcionalmente lo puede hacer en el momento en que éste es añadido a la dieta. Antes de los años 1990, el 80% de los pacientes se diagnosticaban en los dos primeros años de vida pero, al igual que en otros países de Europa, la edad de diagnóstico ha sufrido un retraso y en la actualidad se sitúa en torno a los 4 años de media, posiblemente por el aumento de la lactancia materna (su realización correcta parece preventiva de la enfermedad o al menos produce un retraso en su aparición, aspecto que está en estudio) y el retraso en la introducción del gluten hasta después de los seis meses.

Las manifestaciones clínicas de la EC difieren notablemente dependiendo de la edad de presentación. En los niños pequeños se suele presentar como la forma clásica descrita por S. Gee pero más tarde, en los niños mayores, adolescentes y adultos, son más frecuentes las formas atípicas y oligosintomáticas. Como se indicó al principio, puede ser incluso asintomática, como se demuestra en familiares de enfermos celiacos y asociada a diversas enfermedades por lo general de tipo autoinmune o cromosomopatías. También se ha observado una alta prevalencia de esta

Cuadro 15.18.5. Síntomas presentes al diagnóstico en 506 pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca

Distensión abdominal	362
Diarrea	355
Anorexia	335
Cambios de carácter (tristeza, irritabilidad)	311
Pérdida de peso	295
Escasez de panículo adiposo	272
Hipotrofia muscular	265
Vómitos	258
Decaimiento y astenia	120
Talla baja	50
Dolor abdominal	23
Estreñimiento	18
Palidez de piel y mucosas	14
Aftas bucales	3
Dermatitis atópica	2
Edemas	2
Hematomas y petequias	2
Fisura anal	1

forma silente cuando se han realizado cribados mediante marcadores serológicos en bancos de sangre y en la población general. Las diversas formas de presentación pueden verse en el Cuadro 15.18.4.

Forma clínica clásica

Los síntomas intestinales son los más frecuentes en niños diagnosticados en los dos primeros años de la vida. La *diarrea* puede ser de un comienzo agudo o insidioso y conduce a una diarrea crónica que, por lo general, se asociaba a *distensión abdominal*, *anorexia*, *vómitos*, *hipotrofia muscular*, *pérdida de panículo adiposo*, *fallo del crecimiento* y *cambios de carácter*. La malnutrición suele ser más o menos importante dependiendo de cada caso. Éstos son los síntomas más frecuentes en las formas que comienzan entre los 9 y 18 meses de edad. La anamnesis pone de manifiesto un crecimiento normal en los primeros meses de la vida pero, a las pocas semanas o meses de introducir el gluten en la dieta, las heces se vuelven blandas, abundantes, pálidas, de aspecto grasiento y malolientes. El niño puede hacer dos o tres deposiciones al día pero, con frecuencia realiza una única deposición blanda muy abundante. El abdomen se distiende, la tasa de crecimiento disminuye, el niño pierde el apetito, se desnutre y se hace irritable, caprichoso y malhumorado, presentando una gran dependencia materna. El niño puede presentar episodios recurrentes de una diarrea más intensa con deposiciones líquidas y presencia de azúcares en las heces. Excepcionalmente se puede presentar con una diarrea intensa que puede conducir a la deshidratación y al choque, es lo que se conoce como “crisis celiaca”. Paradójicamente, algunos niños con EC se pueden presentar con un cuadro de estreñimiento. Estos niños pueden tener un colon dilatado y conformar un cuadro clínico que puede ser confundido con la enfermedad de Hirschsprung. No todos los niños con EC presentan anorexia y algunos pueden tener incluso un buen apetito. Estos niños pequeños también pueden comenzar con un cuadro de vómitos sin esfuerzo, que pueden ser abundantes y que por lo general se asocian con distensión abdominal pero escasa o nula diarrea. Cuando la enfermedad comienza antes de los 9 meses, lo cual hoy es excepcional en Europa, puede presentarse con vómitos intensos y proyectivos, acompañados de diarrea grave, acompañada de pérdida de azúcares en las heces, sobre todo en los episodios infecciosos intercurrentes, y la distensión abdominal puede no ser llamativa. Esta forma de presentación clásica, con diarrea crónica y predominio de los síntomas intestinales, es menos frecuente en niños mayores, adolescentes y adultos. El Cuadro 15.18.5 muestra la sintomatología clínica en una serie de pacientes con EC en el momento del diagnóstico. En la Figura 15.18.7 se puede ver el aspecto clásico de los pacientes con EC.



Figura 15.18.7. Celiaquia.
A) Sintomatología moderada: vientre grande, delgadez de extremidades, facies de seriedad.
B) Forma precoz de celiacia. Se observan síntomas de malnutrición proteico-calórica y raquitismo, sin faltar la intumescencia abdominal.
C) Aspecto típico clásico: hipocrecimiento, vientre grande.

Formas atípicas y oligosintomáticas

Son frecuentes en los niños mayores, adolescentes y adultos. Se caracterizan por la prevalencia de los *síntomas extraintestinales* con síntomas digestivos muy leves o ausentes. Síntomas como retraso de talla, anemia ferropénica refractaria al tratamiento, raquitismo/osteoporosis, dolor abdominal, defectos del esmalte dentario, artritis, elevación de las transaminasas y hepatitis crónica criptogénica, retraso puberal, trastornos de la gestación, aftas recurrentes, diátesis hemorrágica, edemas y trastornos psiquiátricos, hacen de la EC una enfermedad muy polimorfa clínicamente.

Enfermedades asociadas

La EC se asocia a otras entidades. En los últimos 15 años y con la aparición de los marcadores serológicos de EC, los anticuerpos antigliadina, antiendomio y antitransglutaminasa, se ha encontrado que la EC, por lo general de forma silente, se presenta con más frecuencia en una serie de enfermedades asociadas, que pueden estar en relación con los efectos del gluten mediante mecanismos diferentes a la malabsorción (p. ej., autoinmunidad) o simplemente estar epidemiológicamente asociadas. En el Cuadro 15.18.6 se ofrece una visión general. En algunas su relación con la ingesta de gluten se ha demostrado en todos o en algunos casos, como en la dermatitis herpetiforme. En otras existen elementos epidemiológicos que sugieren que una exposición prolongada al gluten contribuye al debut de la enfermedad, como en el caso de la diabetes mellitus tipo 1. También se han descrito enfermedades asociadas, donde no está muy clara su relación con la ingesta de gluten. La EC también se ha visto relacionada con enfermedades cromosómicas como los síndromes de Down, Turner o Williams y con el déficit aislado de IgA. Hay casos esporádicos de EC asociada a otros síndromes en los que, por el momento, se desconoce si tienen algún elemento común, o si es un puro hecho de azar, como la asociación con la fibrosis quística de páncreas.

Dermatitis herpetiforme (DH). Fue considerada como una enfermedad exclusiva de la piel; sin embargo, en el momento actual es la enfermedad que con mayor claridad se ha asociado a la EC. Se caracteriza por unas lesiones cutáneas simétricas y muy pruriginosas, con depósitos granulares subepidérmicos de IgA, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo pero, sobre todo, en codos, rodillas y cuero cabelludo. Muchos pacientes con DH tienen una biopsia intestinal anormal indistinguible histológicamente de la encontrada en la EC, aunque en la mayor parte de los casos la lesión suele ser menos severa. La histología intestinal retorna a la normalidad cuando se les somete a una dieta exenta de gluten. Algunos pacientes con esta enfermedad, que no presentan lesión intestinal, la desarrollan cuando se les administran cantidades de gluten suplementarias en su dieta. Por esta razón se ha propuesto la hipótesis de que la sensibilidad intestinal está presente en todos los casos de DH, pero los requerimientos de gluten en la dieta, para que ésta se ponga de manifiesto, son

Cuadro 15.18.6. Enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca

<i>Enfermedades relacionadas con el gluten mediante mecanismos diferentes a la malabsorción</i>	<i>Asociadas</i>
Dermatitis herpetiforme*	Síndrome de Down
Diabetes mellitus 1**	Síndrome de Turner
Tiroiditis autoinmune***	Síndrome de Williams
Ataxia por gluten*	Déficit IgA
Alopecia areata*	
Vitiligo**	
Epilepsia con calcificaciones endocraneales*	
Hipertransaminasemia aislada*	
Hepatitis autoinmune***	
Cirrosis biliar primaria***	
Enfermedad del tejido conectivo***	
Síndrome de Sjögren***	
Polineuropatías***	
Vasculitis***	
Hemocitopenia autoinmune***	
Miocardopatía dilatada***	
Estomatitis aftosa recidivante***	
Pericarditis recidivante***	
Miastenia grave***	
Enfermedad de Addison***	
Hipo/hiperparatiroidismo autoinmune***	
Linfoma intestinal (véase texto)	

*Se ha demostrado la dependencia del gluten en todos o en algunos casos.

**Existen elementos epidemiológicos que sugieren que la exposición prolongada al gluten contribuye al debut de la enfermedad diabética.

***La evidencia bien documentada de correlación con la ingesta de gluten es escasa.

variables de unos casos a otros. Además, los familiares en primer grado de los pacientes con DH tienen mayor riesgo a EC al igual que los familiares de los propios pacientes con EC. Se produce una mejoría de las lesiones de la piel cuando se instaura la dieta exenta de gluten, incluso en los pacientes que no presentan lesiones evidentes de la mucosa intestinal. Las lesiones cutáneas también se reproducen cuando al paciente se le realiza una provocación con gluten. Se acepta que la EC y la DH son la misma enfermedad con distintos órganos de expresión.

Enfermedades autoinmunes. Se conoce la asociación entre la EC y la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), con una prevalencia de la EC en la DMT1 entre el 2,3 y 6,45%. Una posible explicación para la asociación de EC y

DMT1 puede ser una predisposición genética común para ambas enfermedades; no obstante, todavía no se conoce con exactitud si la asociación clínica entre ambas enfermedades obedece a esto o si una enfermedad predispone a la otra. Se ha descrito que, en algunos pacientes celíacos, al diagnóstico de la enfermedad se pueden detectar anticuerpos contra el páncreas y el tiroides que desaparecen con la institución de una dieta sin gluten. También se han descrito algunos casos de otras enfermedades autoinmunes, como la alopecia areata, que responden a la retirada del gluten de la dieta.

Síndrome de Down. En él se presentan con una frecuencia superior a la esperada (véase cap. 3.7) una serie de enfermedades inmunológicas, especialmente enfermedades autoinmunes del tiroides, DMT1, alopecia y vitiligo. En la experiencia de los AA, se comprueba un 4,3% de EC en una población de 70 niños con SD aparentemente libres de síntomas típicos de aquella enfermedad, con mejoría en la calidad de vida tras la retirada del gluten de la dieta. Esto ha conducido a que se haya propuesto el cribado de la EC en estos niños.

Déficit selectivo de IgA. Se han descrito familias en las que varios miembros presentan un déficit de IgA aislado o bien asociado a EC, lo que sugiere que un mismo gen, conjuntamente con otros factores, puede ser el responsable de ambas entidades. Esta asociación tiene gran trascendencia, ya que las pruebas serológicas para el cribado de la EC están basadas en la determinación de anticuerpos de clase IgA. Por esta razón, en los pacientes con déficit de esta inmunoglobulina se deben realizar otros análisis. Se pueden mostrar elevados los anticuerpos antitransglutaminasa de clase IgG, cuando esta enfermedad se asocia a la EC. En todo caso, podría plantearse una biopsia intestinal con el ánimo de descartar EC en todos los casos de déficit aislado de IgA.

Neoplasias. La asociación en los adultos de cáncer digestivo, sobre todo del linfoma no Hodgkin, y la EC es conocida. Holmes, en 1989, puso de manifiesto que el riesgo aumentado de cáncer digestivo se podía prevenir mediante una dieta sin gluten. Hoy se ha visto que este riesgo es menor de lo que se pensaba y que, sobre todo, ocurre en el primer año después del diagnóstico.

HALLAZGOS ANALÍTICOS

Pruebas de malabsorción. Son útiles para el estudio de pacientes con sospecha de una EC. La determinación de hemoglobina, hierro sérico, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio y proteínas, puede ser indicativa de malabsorción. Especialmente los niveles de folatos eritrocitarios se han demostrado como un índice muy sensible. Las cifras de protrombina deben comprobarse siempre antes de realizar una biopsia intestinal. La determinación cuantitativa de grasas en heces es el mejor método para demostrar una malabsorción de lípidos. La prueba de la xilosa, utilizada tradicionalmente, ha sido abandonada dados los nuevos métodos de diagnóstico serológico y su escasa fiabilidad. Se han usado test de permeabilidad intestinal, que utilizan algunos azúcares como sustrato, como método no invasivo de cribado de la EC, pero tampoco muestran suficientes sensibilidad y especificidad (véase cap. 15.2).

Pruebas serológicas. En los pacientes con EC, el consumo de gliadina o sus proteínas relacionadas desencadena la producción de una serie de anticuerpos, sobre todo de clase IgA, como son los antigliadina (AGA) y ciertos anticuerpos contra tejidos como los antirreticulina (ARA) y los antiendomiso (EMA). Estos dos últimos, al parecer, son el mismo anticuerpo que se detecta mediante inmunofluorescencia indirecta y con distintos sustratos. Los ARA utilizan tejidos de roedor y los EMA se detectan usando dos tipos de tejido, esófago de mono y cordón umbilical. Estos últimos han mostrado una sensibilidad y especificidad muy altas, superiores a los AGA y ARA, para el diagnóstico de la EC y se producen contra ciertas estructuras no colágenas de la matriz extracelular. La naturaleza de los EMA ha sido conocida cuando Dieterich y cols. en 1997, identificaron su antígeno correspondiente, como la transglutaminasa de los tejidos. Un paso lógico, tras este descubrimiento, fue crear una técnica de ELISA para cuantificar los anticuerpos anti-tTG en el suero.

Los EMA y los Ac anti tTG son los que tienen un mayor valor diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad entre el 90 y 100% y una buena concordancia entre ambos. Los Ac anti tTG han sustituido con algunas ventajas a los EMA tradicionalmente usados ya que la determinación por un método de ELISA es relativamente fácil y no depende de la interpretación subjetiva del que observa al microscopio la imagen fluorescente, como ocurre con la inmunofluorescencia de los EMA. Además, el método de ELISA permite una mejor estandarización de las serologías de los EC entre los distintos laboratorios.

Los AGA, que fueron los primeros utilizados en el diagnóstico de EC, son los que más falsos negativos y positivos presentan. Su sensibilidad y especificidad oscilan entre el 52 y el 99,9% y el 65 y el 100% respectivamente. Se ha podido comprobar que la edad, la ingesta de gluten y factores genéticos, influyen en los niveles de AGA. Los pacientes con EC menores de dos años tienen títulos más altos que los mayores, por lo que su valor diagnóstico también es mayor en este grupo de población. Se aconseja utilizar estos anticuerpos para el estudio de niños menores de 2 años, ya que a estas edades pueden ser más sensibles que los EMA y los Ac anti tTG. Después de estas edades los AGA pierden gran parte de su valor diagnóstico.

Los marcadores serológicos de EC, tales como los Ac anti tTG, constituyen la mejor herramienta no invasiva para el diagnóstico de la EC, sin reemplazar por ahora la biopsia intestinal. Son muy importantes para seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a una biopsia intestinal entre los grupos de riesgo (familiares en primer grado, DMT1, S. de Down) y en aquellos con síntomas atípicos (anemia ferropénica refractaria al tratamiento, retrasos de talla). También son muy útiles en el seguimiento de los pacientes, cuando han iniciado el tratamiento con la dieta sin gluten, para comprobar la adhesión a la dieta y para indicar el momento en que debe repetirse una biopsia intestinal. No obstante, no existe una correlación exacta entre su negativización y la normalización de la histología intestinal. También son muy importantes en el estudio de prevalencia de la EC en distintas poblaciones.

El significado de los Ac anti tTG “falsos positivos” es dudoso, ya que podría tratarse de posibles EC potenciales. Algunos de estos pacientes pueden presentar, años más tarde, una lesión histológica de la mucosa yeyunal, que demuestre la existencia de una EC activa. Por esta razón deben ser seguidos a largo plazo y, si continúan elevados, se deberá repetir una nueva biopsia intestinal. En los pacientes con déficit de IgA la determinación de Ac anti tTG de clase IgG se ha mostrado de gran utilidad. Por tanto, para interpretar estos marcadores serológicos se debe conocer la situación del paciente respecto de la IgA sérica y, si presenta un déficit, determinar los anticuerpos de clase IgG.

Sistema HLA. A pesar de los numerosos estudios que ponen de manifiesto la asociación del HLA de clase II y la EC en diversos países, no hay estudios sistemáticos que establezcan el papel que juega el estudio de HLA en el diagnóstico de la EC. El heterodímero DQ2 está presente en el 87% de los pacientes celíacos y en el 27% de los sujetos sanos y el DQ8 está presente en la mayoría de los EC en que falta el DQ2. Por tanto, la ausencia de estos heterodímeros es un argumento en contra del diagnóstico de EC. Los estudios genéticos pueden representar otra ayuda diagnóstica en casos de sospecha de EC, especialmente en casos complicados con patrones histológicos e inmunológicos ambiguos, en pacientes con EC latente o potencial en los que los EMA o anti tTG son positivos, pero la morfología de la mucosa intestinal es normal, en pacientes en que no sea posible realizar la biopsia intestinal, sobre todo si se asocia a marcadores serológicos positivos, y en los estudios de grupos de riesgo en los que un patrón genético no celíaco podría evitar una biopsia intestinal.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica de EC o en los grupos con riesgo de padecer formas asintomáticas se actúa como reflejan las Figuras 15.18.8 y 15.18.9 como recientemente ha recomendado la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *El diagnóstico está basado inicialmente en la demostración de una lesión de la mucosa intestinal con las características propias de la EC y la rápida respuesta clí-*

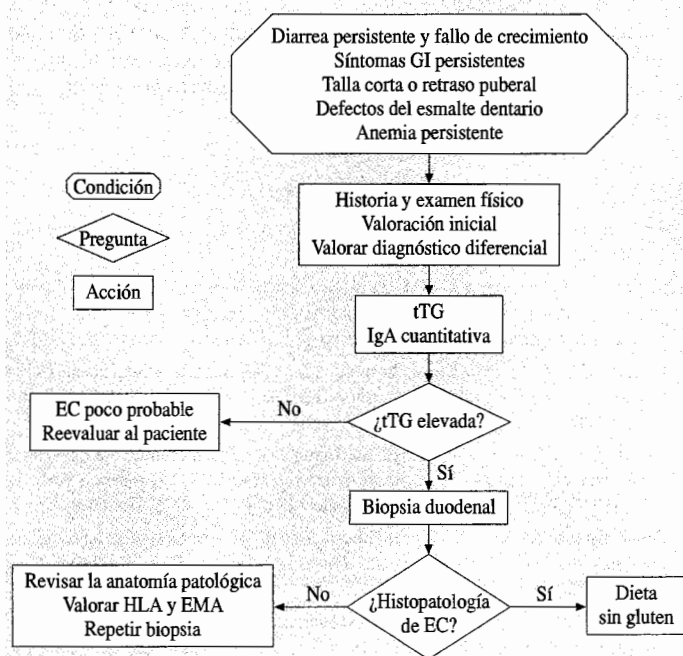


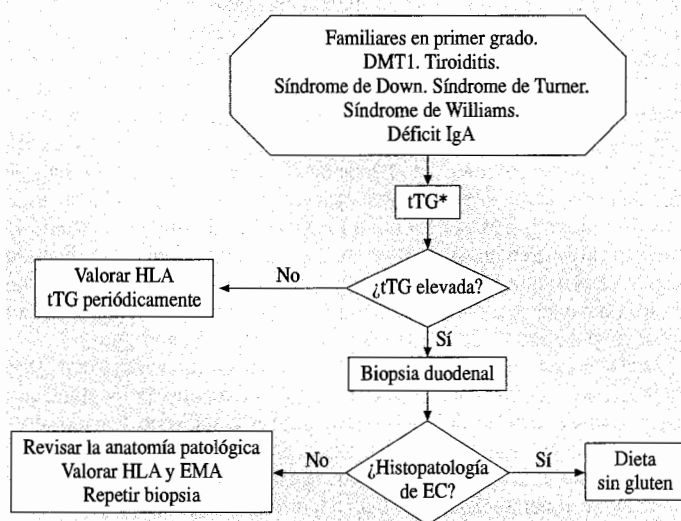
Figura 15.18.8. Evaluación del niño con síntomas sugestivos de enfermedad celiaca.

nica a la retirada del gluten de la dieta. Le respuesta clínica es adecuada cuando desaparecen los síntomas y se inicia una buena ganancia de peso.

A raíz de la definición de EC realizada por la ESPGAN, se establecieron unos criterios diagnósticos que incluían tres biopsias intestinales. Veinte años más tarde, consideró que los *datos mínimos necesarios para establecer el diagnóstico de EC son la presencia de una lesión característica de la mucosa intestinal cuando el paciente consume cantidades adecuadas de gluten, así como la remisión de la sintomatología en pocas semanas tras la retirada de éste de la dieta*. En los pacientes asintomáticos es necesaria una biopsia de control que permita comprobar la recuperación de la mucosa, tras la retirada del gluten de su alimentación. La presencia de marcadores serológicos positivos en el momento del diagnóstico y su desaparición tras la dieta sin gluten puede ser la base del diagnóstico en algunos grupos de pacientes. Se ha propuesto por parte de algunos autores que la biopsia intestinal puede no ser necesaria para diagnosticar la EC en presencia de altos títulos de Ac antitransglutaminasa (Barker, 2005), no obstante esta actitud no es aceptada por la mayor parte dado que un porcentaje no despreciable de niños se pondrían a dieta sin gluten sin necesidad. El tiempo de abandonar la biopsia intestinal en el diagnóstico de la EC no ha llegado y en ningún niño se debe empezar la dieta sin gluten sin confirmar la EC mediante ésta.

El procedimiento diagnóstico actual tiene algunas excepciones en las que deberá mantenerse el clásico criterio de la tercera biopsia intestinal, tras la provocación con gluten: 1) cuando hay dudas acerca del diagnóstico inicial, por ejemplo, si no se hizo la biopsia inicial, la muestra de tejido fue inadecuada o la imagen histológica no fue típica de EC. 2) Niños diagnosticados con menos de dos años de edad, ya que precisamente en este período se presentan las enfermedades que más frecuentemente pueden remedar la lesión histológica de la EC. 3) Adolescentes que intentan abandonar la dieta sin gluten.

Provocación con gluten. Llevada a cabo bajo estricta supervisión médica, debe ir precedida de la comprobación de una mucosa intestinal normal y realizarse con una dosis estándar de al menos 10 g de gluten, sin que el paciente interrumpa los hábitos dietéticos establecidos. La biopsia post-provocación se realizará cuando aparezcan síntomas clínicos o cuando los test serológicos se hagan positivos. A los 2 años de provocación con gluten se debe realizar una biopsia intestinal, aunque no haya síntomas o los análisis de laboratorio permanezcan negativos. Algunos pacientes pueden tardar varios años en recaer después de la provocación con gluten, permaneciendo durante este tiempo como una EC latente. Por



*De clase IgG en el déficit de IgA.

Figura 15.18.9. Evaluación de niños asintomáticos y grupos de riesgo.

esta razón, es fundamental su seguimiento a largo plazo y en la edad adulta, así como la toma de nuevas biopsias si los síntomas reaparecen o los test serológicos se hacen positivos. En cualquier caso, la provocación con gluten no debe realizarse antes de los tres años de edad, ya que puede dar lugar a alteraciones del esmalte dentario en los incisivos centrales permanentes. También muchos autores han aconsejado que no se haga antes de los seis años ni durante el brote de crecimiento puberal, ya que la ingesta de gluten puede afectar a la talla definitiva.

Biopsia del intestino delgado. Suele realizarse en la tercera porción de duodeno mediante la clásica cápsula de Watson-Crosby o mediante endoscopia. Para detalles técnicos, véase el capítulo 15.2. En este caso es recomendable tomar 3-4 muestras de tejido de la segunda porción de duodeno. La visión de la mucosa intestinal obtenida en la biopsia, mediante la lupa estereoscópica, permite realizar un diagnóstico inmediato en gran número de casos, sobre todo si podemos observar la clásica imagen en mosaico, donde únicamente se observan los orificios de las criptas. El posterior estudio por el patólogo dirá el grado de lesión que presenta la mucosa intestinal tal y como se ha descrito en el apartado de anatomía patológica (véase Fig. 11 en Lámina de color VIII).

Diagnóstico diferencial

Hay que considerar otras entidades que pueden cursar con síntomas similares, como la diarrea crónica inespecífica, la fibrosis quística del páncreas e incluso la enfermedad de Hirschsprung. En toda diarrea crónica se debe plantear el diagnóstico de EC como uno de los posibles, así como en los niños con distensión abdominal, anorexia, vómitos no explicados, escasa ganancia ponderal o pérdida de peso, retrasos de talla o anemia ferropénica refractaria. En estos casos, una determinación de Ac anti tTG puede ser de gran utilidad a la hora de tomar la decisión de si es necesaria o no la realización de una biopsia intestinal. Una vez realizada la biopsia intestinal, el diagnóstico diferencial debe establecerse, sobre todo, con aquellas entidades que cursan con síntomas digestivos y una lesión intestinal de características similares. Entre ellas la intolerancia a proteínas de leche de vaca, el síndrome post-gastroenteritis, malnutrición calórico-proteica, la parasitación por *Giardia lamblia*, así como con otras enfermedades inflamatorias menos frecuentes.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Tras la supresión del gluten de la dieta se produce una respuesta, muchas veces espectacular, a los pocos días o semanas con una desaparición paulatina de los síntomas, reinicio de la curva de crecimiento y normalización paulatina de los parámetros hematológicos y bioquímicos.

Los pacientes asintomáticos con frecuencia comunican una mejoría de su calidad de vida y de algunos parámetros que hasta entonces eran considerados como normales, tales como mayor ritmo de crecimiento, mejor apetito, aumento de la vitalidad, etc. A las pocas semanas de iniciar el tratamiento los niveles de Ac anti tTG disminuyen y, en nuestra experiencia, a los 6 meses se han negativizado en más de la mitad de los casos, aunque en algún paciente esto puede tardar hasta 2 años. La normalización de la histología intestinal tarda más y, por lo general, si el tratamiento ha sido realizado correctamente a los dos años de dieta sin gluten, la mucosa intestinal suele ser normal. La causa más frecuente de mala respuesta al tratamiento y de recaídas es la falta de adhesión a la dieta. En los pacientes que siguen una correcta dieta sin gluten parece que su pronóstico a largo plazo es similar al de la población normal.

Existen algunas controversias acerca de las consecuencias a largo plazo de la EC no diagnosticada o no tratada correctamente. Se ha planteado que pueden desarrollar: linfomas no Hodgkin en el intestino delgado superior y otras neoplasias; enfermedades autoinmunes tales como la DM1 y tiroiditis autoinmune; consecuencias de la osteoporosis persistente; efectos sobre el crecimiento, desarrollo puberal, fertilidad tanto en mujeres como en varones, y embarazo. Se ha publicado que mujeres con EC no tratada pueden tener hijos con bajo peso al nacimiento, aumento de la mortalidad perinatal y menor duración de la lactancia materna. La adhesión a la dieta sin gluten se ha asociado a una reducción en estas complicaciones. No obstante, todavía no se conoce bien la historia natural de la EC asintomática no tratada y existen algunas discrepancias entre distintos investigadores.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es una *dieta estricta sin gluten* a lo largo de toda la vida. Es fundamental que se inicie después de realizar la biopsia intestinal, por lo que no es nada recomendable hacer antes una dieta de prueba exenta de gluten. Se deben retirar de la dieta las harinas de trigo, cebada y centeno, así como todo alimento manufacturado que pudiera contenerlas. Hasta hace pocos años, también se consideraba erróneamente la avena como un cereal tóxico. El arroz y el maíz tampoco son tóxicos y han sido tradicionalmente los cereales que se han usado como sustitutivos. No obstante, hay que tener un exquisito cuidado a la hora de recomendar una dieta sin gluten ya que, numerosos productos que en principio no deberían contener gluten, pueden contaminarse durante los procesos de fabricación. Hasta hace poco, los productos que contenían menos de 200 ppm eran considerados como libres de gluten. Actualmente se ha propuesto al *Codex Alimentarius* un límite de 20 ppm para definir un alimento libre de gluten. Por esta razón, es conveniente tener en cuenta las recomendaciones dietéticas que realizan periódicamente las asociaciones de celíacos.

Clásicamente, en las etapas iniciales del tratamiento de la EC también se retiraba la *lactosa*, dada la frecuencia de malabsorción secundaria de este disacárido. Hoy es muy poco frecuente esta complicación por lo que, en la mayoría de los casos, no es precisa esta medida. En todo caso, la deficiencia secundaria de lactasa se resuelve rápidamente tras la instauración de la dieta sin gluten, por lo que en 3-4 semanas los pacientes toleran bien este azúcar. Hay que recordar que la lactosa es importante para la absorción del calcio en el intestino y estos pacientes suelen presentar osteopenia. En los casos que lo precisen se deben administrar vitaminas, minerales y elementos traza hasta que se produzca una recuperación clínica evidente. En la rara "crisis celiaca" es preciso restaurar el equilibrio hidroelectrolítico y puede ser útil la administración de esteroides a dosis habituales.

Con una dieta sin gluten, la calidad de vida de los niños sintomáticos al diagnóstico es similar a la de los niños que no presentan la enfermedad. Incluso se ha constatado mejoría en el bienestar físico y psíquico, al comenzar la dieta sin gluten, en EC asintomáticos, pero no es fácil hacer correctamente una dieta sin gluten, por lo que tiene especial importancia *educar* al paciente y a su entorno (familia, escuela) a reconocer qué productos pueden contener gluten y cómo evitarlos. Para esta misión son de ayuda las *asociaciones de celíacos* y el apoyo que ellas proporcionan. Es fundamental que los EC se integren en una vida social lo más

normal posible, para lo que hay que proporcionales instrumentos que les permitan sustituir los alimentos que contienen gluten de su dieta. Se están investigando algunas *alternativas terapéuticas* que interfieran los mecanismos productores de la intolerancia al gluten, pero todavía éstas están lejos de poder incluirse en el arsenal terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I et al. Effect of breast feeding on risk of celiac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39-43.
- Barker CC, Milton C, Jevon G et al. ¿Pueden reemplazar los títulos de anticuerpos transglutaminasa tisular a la biopsia del intestino delgado para diagnosticar la enfermedad celiaca en determinadas poblaciones pediátricas? *Pediatrics* (ed. esp.) 2005; 59: 291-6.
- Castaño I, Blarduni E, Ortiz L et al. Prospective Screening of Celiac Disease in the General Population: High Prevalence in the First Three Years of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 80-4.
- Cataldo F, Lio D, Marino V et al. IgG antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000; 47: 366-9.
- Cerf-Bensussan N, Cellier C, Heyman M et al. Celiac Disease: An Update on Facts and Questions Based on the 10th International Symposium on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 412-21.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- Fernández Bustillo JM, Conceiro Rua A, Cavanilles Walker E et al. Pica y anemia ferropénica como manifestación inicial de enfermedad celiaca. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 320-2.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
- Kagnoff MF. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S10-S18.
- Kolsteren MM, Koopman HM, Schalekamp G et al. Health related quality of life in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001; 138: 593-5.
- Martín-Pagola A, Pérez de Nanclares G, Vitoria JC et al. No evidence of association of CTLA4 gene with celiac disease in the basque population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 142-5.
- Moody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 169-72.
- Mora S, Barera G, Beccio S et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001; 139: 516-21.
- Mowat AM. Coeliac disease - a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003; 361: 1290-2.
- Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 137-40.
- Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 152-61.
- Sarriá A, Lázaro A. Enfermedad celiaca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1020-30 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-55.
- Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Op Pediatr* 2004; 16: 552-9.
- Vargas ML, Melero J, Fernández de Mera JJ et al. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca. *An Pediatr* 2005; 62: 412-9.
- Vitoria JC, Arrieta A, Carranz M et al. Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 571-4.
- Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L et al. Antibodies to human tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 349-50.
- Vitoria JC, Castaño L, Rica I et al. Association of insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Celiac Disease: A study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 47-52.
- Zubillaga P, Vidales C, Zubillaga I et al. HLA-DQA1, -DQB1 genetic markers and clinical features in the celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 548-54.

15.19 Fibrosis quística. Aspectos generales y extrarrespiratorios

J.A. Molina-Font, J. Maldonado

Denominada también mucoviscidosis o fibrosis quística (FQ) del páncreas, es una enfermedad genética, que alcanza una incidencia media, en la población blanca, de un caso por 2.500 nacidos vivos, con una tasa de portadores de 1 por cada 25. Su transmisión es AR y el gen tiene su locus en el brazo largo del cromosoma 7. Aparte la rareza de su presentación entre los negros y los asiáticos, la frecuencia de afectación en la raza blanca es variable, según sus distintas procedencias, hecho ligado en parte a desiguales condiciones de diagnóstico. En el área mediterránea, donde se consideró excepcional, el número de casos es creciente, pero no tanto como en el Norte y Centro de Europa y más próxima a la de EE.UU. (1/3.500).

Las manifestaciones digestivas de la afección, así como su posible dependencia de una lesión congénita pancreática, fueron reconocidas desde principios del siglo XX, iniciando una etapa en la que tales alteraciones fueron consideradas exclusivas en dicha enfermedad, mientras que la sintomatología respiratoria era considerada secundaria. Fanconi (1936) relacionó las bronquiectasias, que precozmente aparecían en algunos lactantes afectos, con el cuadro intestinal y, dos años después, Andersen (1938) publicó el primer estudio que engloba, clínica y anatomopatológicamente, manifestaciones digestivas y respiratorias. La causa de esta conjunción sindrómica se conoció cuando Farber y Shwachman (1944) descubren la afección generalizada de las glándulas mucosas del organismo, productoras de una secreción anormalmente espesa (mucoviscidosis). Kessler y Andersen (1951) observaron la gran sensibilidad al calor de los enfermos mucoviscidóticos. Bodian (1952) elaboró la teoría de que las lesiones que se observan se debían a secreciones anormalmente espesas y, poco después, Di Sant'Agnese y Darling (1953) demuestran el alto contenido en Cl y Na en sudor de los pacientes, como primera prueba de una anomalía más extensa de las glándulas exocrinas (disexocrinosis congénita familiar) y principal test diagnóstico desde entonces. Gibson y Cook ponen a punto el test de iontoforesis para el diagnóstico, que hasta la fecha no ha sido superado. Paralelamente se han ido produciendo avances terapéuticos, de manera que en la pediatría moderna la supervivencia máxima en 1970 era de 14 años y ahora puede llegar a los 40 años.

GENÉTICA

La FQ es una enfermedad secundaria a un defecto genético, consistente en las mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana y que se encuentra localizado en el cromosoma 7 (7q21-31), con la participación de un probable gen modulador situado en el cromosoma 19 (19q13), e incluso en otras localizaciones genómicas (7q22) reguladoras adicionales.

El gen consta de 27 exones, se expande a lo largo de 250 Kb y codifica un ARNm que se encuentra en las células pancreáticas y del epitelio respiratorio (0,01% del total de mensajeros de estas células) y, en menor proporción, en otros tejidos (pulmón, corazón, placenta, hígado, glándulas parotídeas y sudoríparas). Este ARNm se traduce por una proteína de 1.480 aminoácidos que funciona como un canal de cloro regulado por AMPc. Esta proteína, conocida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) va a dar lugar, cuando está alterada, a un transporte transepitelial de iones anómalo y, como consecuencia, a secreciones anormalmente espesas. La proteína consta de dos

dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), de seis regiones hidrófobas cada uno, anclados en la doble capa lipídica de la membrana celular, y dos zonas de nucleótidos (NBD1, NBD2) que unen ATP; además, presenta un dominio regulador (dominio R) que une las dos mitades del polipéptido y que presenta múltiples puntos de fosforilización para las proteínas-quinasas A y C.

La primera mutación conocida ($\Delta F508$) consiste en una delección de tres pares de bases en el exón 10, lo que origina la pérdida de un residuo de fenilalanina en el codón 508 de la proteína madura codificada por el gen. Esta mutación se ha detectado en el 66% de los enfermos de FQ en Europa del Norte, Canadá, EE.UU. y Francia, pero su incidencia es menor en otras zonas geográficas: 30-40% en el área mediterránea del sudeste de Europa, 50% en España (75% en el País Vasco). Ello sugiere la existencia de más mutaciones; en el momento actual hay descritas más de 1.300 mutaciones que, en general, presentan frecuencias inferiores al 1%, salvo excepciones como G542X (2,4%) o 6551D (1,6%), N1303K (1,3%), W1282X (1,2%). Véase Figura 15.19.1, con datos de X. Estivill.

Se han propuesto seis mecanismos moleculares por los que una mutación produciría una disfunción del canal CFTR: clase I, en donde no se produce proteína CFTR; clase II, en que se afecta la maduración de la proteína y ésta no alcanza la membrana epitelial; clase III, cuando se afecta la regulación del canal de cloro, ya que la proteína alcanza la membrana celular pero es incapaz de responder a los estímulos con AMPc; clase IV, está afectada la conducción de cloro, es decir, la proteína funciona como un canal de cloro alterado; clase V, la mutación da lugar a una síntesis reducida de proteína normal o a un procesamiento defectuoso de la misma; clase VI, cuando existe inestabilidad de la CFTR funcional. Las clases I y II dan lugar a la FQ clásica y se asocian a formas severas de la enfermedad; las clases IV-VI se traducen en FQ con función exocrina pancreática conservada (por ejemplo, R117H) y suelen corresponder a mutaciones leves. Estos alelos leves parecen tener un efecto dominante sobre los graves. El mejor conocimiento de la relación fenotipo/genotipo permitirá comprender mejor la enfermedad y plantear nuevas estrategias terapéuticas, de diagnóstico prenatal y de detección de heterocigotos en la población (véase cap. 16.17).

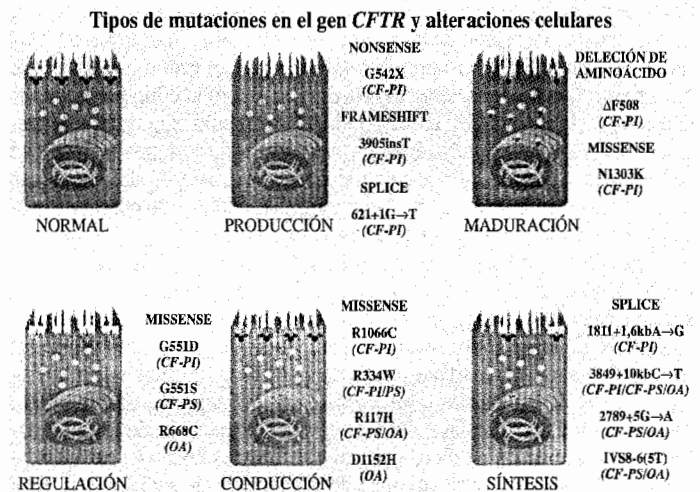
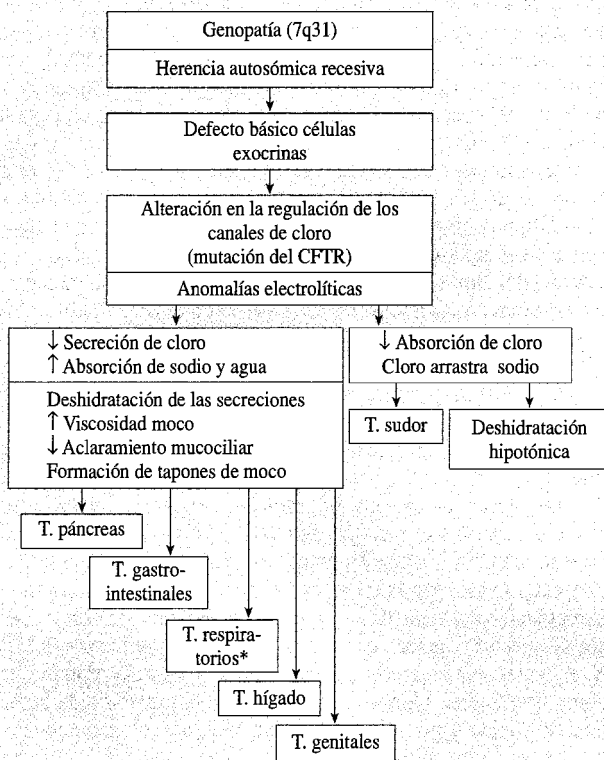


Figura 15.19.1. Clases de mutaciones en el gen CFTR. Representación esquemática de la localización de la proteína CFTR en la membrana de la célula epitelial. Se muestran cuatro moléculas CFTR en la célula. La clase I corresponde a la ausencia de proteína CFTR debido a mutaciones *nonsense*, *frameshift* o de *splice*. La clase II es debida a un defecto en el procesamiento de la proteína. La clase III incluye las mutaciones por defectos en la regulación de CFTR e implica los dominios NBF y R. Las mutaciones de clase IV se deben a defectos en la conducción del canal de Cl-. Las mutaciones de clase V son de *splice* y causan la disminución de la síntesis de CFTR normal, CF-PI FQ con insuficiencia pancreática; CF-PS, FQ con suficiencia pancreática; OA, azoospermia obstructiva, agenesia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD), de epidídimo (CBAE), agenesia unilateral de conductos deferentes (CUAVD) o azoospermia de origen desconocido (X. Estivill, 1996).



*En la génesis de los trastornos respiratorios intervienen también la alfa-2 macroglobulina anómala, el reflujo gastroesofágico, las alteraciones inmunológicas (factor depresor de linfocitos T, reacciones de hipersensibilidad tipo III, influencia de la malnutrición).

Figura 15.19.2. Síntesis de la etiopatogenia de la fibrosis quística.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La genopatía de la FQ se manifiesta por cuatro grandes trastornos: 1) anormal concentración de iones inorgánicos en las secreciones de las glándulas serosas, en especial el aumento de cloruro sódico en el sudor; 2) incrementada viscosidad de las secreciones mucosas; 3) gran susceptibilidad a las infecciones crónicas bronquiales por un grupo específico de bacterias y 4) la tendencia precoz a la diarrea. El defecto bioquímico fundamental de la enfermedad afecta a todas las glándulas exocrinas, en especial al páncreas exocrino, intestino, vías respiratorias, hígado y glándulas sudoríparas. La causa subyacente parece ser un trastorno del transporte iónico en las membranas de las células epiteliales, dominado por un defecto en la regulación de los canales de cloro (Fig. 15.19.2).

Las células epiteliales del canal excretor de las glándulas sudoríparas son impermeables al cloro, lo cual da lugar a un descenso en la reabsorción del sodio y, como consecuencia, a un aumento de la concentración de NaCl en el sudor. Algunos pacientes con test de sudor normal muestran una incapacidad para sudar después de la inyección de atropina e isoproterenol. En las vías aéreas existe una disminución de la permeabilidad del ion cloro en las células epiteliales, caracterizado por un trastorno de la secreción de cloro (que en condiciones normales se opone a la absorción de sodio) y un aumento de la absorción de sodio y agua. Esta anomalía contribuye a la producción de un moco deshidratado y espeso, responsable de la obstrucción bronquial y favorecedor de la infección por la alteración del aclaramiento mucociliar. La hiperviscosidad del moco también está condicionada por la presencia de ADN, proveniente de la degradación de los neutrófilos (véase cap. 16.17 para Alteraciones respiratorias), así como, por la concentración de electrolitos, iones hidrógeno, calcio y albúmina. Alteraciones similares han sido descritas en el tubo digestivo. En las membranas apicales de las células de las criptas del intestino delgado y del recto se ha podido demostrar la falta de permeabilidad al cloro, que sería responsable de la deshidratación de la capa de moco, con riesgo potencial de obstrucción luminal. Igualmente, existe alteración en el páncreas, con secreción deficiente de cloro, bicarbonato y fluidos, dando lugar a una alta concentración de proteínas en la

secreción exocrina y a obstrucción de los conductos excretores por tapones de moco. En la mayoría de los casos, está disminuida la producción enzimática, particularmente de lipasa, colipasa y tripsina.

Alteraciones pancreáticas. Se producen en el 85-90% de los pacientes. En la teoría de *mucoviscidosis* de Farber, porque se afectan las glándulas mucosas situadas a lo largo de los tubos pancreáticos excretores, cuyo moco anormal queda estancado y produce obstrucción. En el jugo pancreático detenido se activa el tripsinógeno, que se convierte en tripsina, realizando la posible digestión del sistema excretor. Así se produce degeneración quística y reacción fibrosa consiguiente en el páncreas. En la hipótesis ontogénica de Leberthal, los trastornos orgánico y funcional serían primitivos e incluso prenatales. A su vez, faltaría en el tubo digestivo el jugo pancreático, es decir, lipasa, tripsina y amilasa, y surgiría un cuadro diarreico crónico por falta inicial de digestión. Otros factores, tales como el aumento de la capa de moco (efecto barrera para las macromoléculas y agregados micelares) y la deficiencia de sales biliares (altera la formación de micelas) por pérdida excesiva por las heces, contribuyen también a la instauración del cuadro malabsortivo.

Alteraciones respiratorias. Se intensifican porque, a nivel de las glándulas mucosas del sistema bronquial, se presentan parecidas modificaciones a las descritas (véase cap. 16.17). En ellas el moco anormal origina la obstrucción de los bronquios terminales, con dilatación e infección subsiguiente. A su vez, las anomalías detectadas en las estructuras glicónicas de las mucinas del moco bronquial podrían favorecer la adherencia de ciertos microorganismos como las *Pseudomonas*. De hecho, la colonización del tracto respiratorio por estos bacilos depende tanto de la adhesión bacteriana (interacción entre el exopolisacárido C mucoso capsular del bacilo y las mucinas celulares), como de la alteración de las defensas locales (transporte mucociliar, IgA secretora, fagocitosis, fracción C3 del complemento). Cabe la posibilidad de que la quimiotripsina que pasa a sangre pueda dañar directamente el aparato respiratorio en fases precoces, lesión pulmonar que también está inducida por un aumento del estrés oxidativo, evidenciado por un incremento de la hiperoxidación y una disminución de las defensas antioxidantes, y por la oxidación de las antiproteasas por los radicales libres, con la consiguiente disminución de su acción inhibitoria sobre la elastasa. Estos fenómenos son consecuencia de la acumulación de neutrófilos como respuesta a la inflamación e infección. Los neutrófilos son los responsables del aumento de producción de radicales libres (estrés oxidativo), liberación de proteasas (bronquiectasias), producción aumentada de citocinas proinflamatorias (principalmente interleucina 8) y disminución de citocinas antiinflamatorias (especialmente interleucina 10), además de ser la fuente de ADN y de actina que incrementan la viscosidad del moco al interactuar con las mucoglicoproteínas. La alta incidencia de reflujo gastroesofágico en pequeños pacientes (a menudo lactantes) con fibrosis quística podría justificar también la producción de trastornos broncopulmonares y bronquitis disneizantes. Por ello deberá ser investigado para tomar las oportunas medidas terapéuticas.

Aspectos inmunológicos. Las inmunoglobulinas séricas están aumentadas, en especial la IgG (en relación con las infecciones repetidas), pero en un 10% de los pacientes la IgA está disminuida; las precipitinas bacterianas son elevadas para *Pseudomonas* y *Klebsiella*; con frecuencia la IgE está elevada, a pesar de que los antecedentes alérgicos no son habituales y sólo en algunos estudios se comprueba un 16% de *asma bronquial asociada*; hasta un tercio de los enfermos llegan a mostrar precipitinas para *Aspergillus fumigatus*, también en ausencia de clínica demostrativa.

Lesiones hepatobiliares. Trastorno similar al pancreático, en las vías biliares, motiva cuadros de ictericia pseudoobstructiva en la edad neonatal y, más adelante, microvesícula y litiasis biliar (dolor abdominal) así como cirrosis hepatobiliar. El espesamiento de las secreciones en el interior del árbol biliar da lugar a obstrucción e inflamación periductular que eventualmente progresa hacia cirrosis focal o multilobular. Las anomalías observadas en los conductos biliares extrahepáticos pueden contribuir al desarrollo de cirrosis (véase Fig. 8 en Lámina de color VIII).

Cuadro 15.19.1. Principales datos de anatomía patológica en la fibrosis quística

Páncreas

- Fibrosis progresiva
- Degeneración quística y lipomatosa
- Obstrucción ductal
- Destrucción progresiva de acini

Gastrointestinal

- Distensión de glándulas mucosas
- Distensión de células caliciformes
- Hipercrenina intensa
- Úlcus péptico

Hepatobiliar

- Bilis hiperviscosa
- Cirrosis hepatobiliar
- Esteatosis hepática
- Microvesícula, litiasis biliar

Respiratorio

- Hipertrofia de glándulas mucíparas
- Obstrucción bronquiolar y bronquial
- Fibrosis parenquimatosa progresiva
- Atelectasia, enfisema

Cardiovascular

- Hipertrofia del ventrículo derecho
- Hipertrofia de la túnica media de los vasos pulmonares
- Fibrosis ventricular

Genito-urinario

- Escaso desarrollo del conducto deferente, epidídimo y vesícula seminfera
- Obstrucción mucosa y rigidez muscular del cuello uterino

El espesamiento de meconio, relacionado con la riqueza en albúmina, la composición anormal del moco y la carencia de jugos digestivos, produce el denominado *íleo meconial*, existente aproximadamente en el 10% de los casos. La perturbación afecta a *todas las glándulas de secreción externa*, incluidas las serosas como lagrimales, sudoríparas y algunas salivales. Por ello aparecen alteraciones en la secreción sudoral (abundante y rica en electrolitos), que justifican algunas manifestaciones clínicas, como las crisis de deshidratación aunque, desde el punto de vista anatómopatológico, no existen lesiones. El Cuadro 15.19.1 ofrece un resumen de las lesiones anatómopatológicas, que justifican la sintomatología revisada a continuación.

CLÍNICA

Hace años Shwachman afirmaba que la FQ “se disfraza de muchas formas”, lo que es causa de errores. La clínica depende sobre todo de la edad, ya que es una enfermedad progresiva y con el predominio del órgano afectado que, a su vez, suele estar correlacionado con el genotipo. Dado el polimorfismo clínico de la enfermedad, parece útil presentar primero el cuadro clínico típico, clásico mixto o asociado, que puede observarse en el 60% de los pacientes. A continuación se estudiarán las manifestaciones clínicas según el órgano o aparato predominantemente afectado.

Cuadro mixto típico. Se trata de un lactante, nacido con las características del RN normal, que quizá ha presentado *trastornos en la eliminación del meconio* (retraso, tapón meconial, íleo meconial) o ha tenido una caída de peso importante difícil de recuperar y pronto empieza a manifestar cierta tendencia a la diarrea y al estacionamiento de la curva ponderal. En algunos casos, estas manifestaciones no son advertidas hasta después de los tres primeros meses, sobre todo cuando el niño recibe alimentación materna exclusiva ya que, como es sabido, la leche de mujer es rica en una lipasa que compensa la ausencia de la pancreática y permite parcialmente la digestión de las grasas pero, en general, la *diarrea* es de aparición más precoz que en la celiaquía (generalmente antes de los cuatro meses). Las heces al principio son más bien acuosas y numerosas, alternan con períodos de mejoría y más adelante, cuando el niño

tiene una alimentación complementaria, se hacen voluminosas, abundantes y fétidas. Al mismo tiempo puede apreciarse progresivamente discreto *vientre grande*. Se describe como característico el olor a queso rancio de las heces, por la alteración de las grasas y ácidos grasos. Pronto es evidente el estado de *malnutrición*, cada vez más intenso y resistente a todo tratamiento, aunque el apetito se conserva bien, con los distintos síntomas morfológicos de la desnutrición proteicocalórica y los específicos de carencias aisladas: hipovitaminosis, ferropenia, etc. Los síntomas respiratorios pueden ser precoces en forma de tos seca, coque-luchoide o asmático, que plantea frecuentemente, en su comienzo, el diagnóstico posible de tos ferina o bronquitis asmática. El síndrome respiratorio puede mejorar y sufrir ciertas alternativas pero, en definitiva, sigue una evolución progresiva hasta la constitución de una *bronconeumopatía crónica*, en la que se suceden neumonías, atelectasias y, más adelante, bronquiectasias, fibrosis y enfisema, aisladas o asociadas. Aparecen crisis de fiebre, expectoración, signos de mala oxigenación (como cianosis e hipocratismo digital); en la auscultación se aprecian focos de estertores húmedos y, en los casos más intensos, estertores en ráfagas o tableteo, propios de bronquiectasias. A veces la madre puede añadir datos sobre *anomalías del sudor*, descrito como abundante y de sabor salado.

APARATO RESPIRATORIO

Véase el capítulo 16.17.

APARATO DIGESTIVO

Íleo meconial

Constituye la primera manifestación clínica de la FQ, presentándose por término medio en el 10-15% de los neonatos afectados. Se origina durante el período fetal para aparecer en el transcurso de la vida intrauterina, en el momento del nacimiento o poco después, siendo ocasionado por la obstrucción del intestino delgado, con la máxima frecuencia a nivel de íleon terminal, por un meconio espeso y adherente incapaz de ser desplazado por los movimientos intestinales. Depende más de la anómala secreción de las células mucosas del delgado que de la defectuosa digestión tripsínica consecutiva a la aquilia pancreática.

Sintomatología. Se inicia en el primero o segundo día de la vida, con las características comunes a toda oclusión intestinal neonatal: vómitos, retención de meconio y distensión abdominal. Los vómitos, inicialmente espaciados y claros, se hacen progresivamente más frecuentes, espesos y de coloración biliosa u oscura. La falta de emisión de heces no es siempre absoluta, puesto que a veces se elimina una pequeña cantidad de meconio, generalmente blanquecino o grisáceo; la ampolla rectal aparece permeable y libre. El abombamiento del abdomen es simétrico, preponderantemente en sus porciones altas, progresivo, apreciándose a través de sus paredes las asas intestinales dilatadas o endurecidas. La percusión permite percibir el meteorismo de la mitad superior del abdomen, en contraste con la matidez del cuadrante inferior derecho, a cuyo nivel, en algunos casos, es palpable el contenido endurecido de la luz intestinal.

Exploración radiológica. Aporta datos de valor diagnóstico: a) gran distensión del intestino delgado, con posibles pero no constantes imágenes hidroaéreas de desigual tamaño; ausencia de aire en el colon. b) Imágenes de insuflación aérea de localización superior y media, pero sin niveles líquidos consecutivos a la anormal viscosidad del meconio, que queda adherido a las paredes intestinales. c) En la fosa ilíaca derecha, la mezcla aire-meconio puede traducirse por una imagen poco densa, mal limitada e irregular, incrustada de pequeñas manchas de mayor claridad (aspecto de “espuma de jabón”, signo de Neuhauser), muy sugestiva, pero no es patognomónica, puesto que también aparece en la imperforación anal y en el megacolon congénito. d) El enema baritado (nunca se realizará un tránsito) revela un colon sin movimientos peristálticos, con un calibre disminuido (microcolon), consecuencia funcional de su falta de ocupación por el contenido intestinal.

Variaciones clínicas. El cuadro clínico y radiológico citado es la presentación clásica del íleo meconial. Existe una forma transitoria limitada al retardo en la expulsión del meconio, durante 2 ó 3 días; corresponde al cuadro clínico conocido como *síndrome del tapón meconial*, aunque no todos los casos puedan justificarse por fibrosis quística. Una tercera variante la constituye el *íleo meconial complicado*, cuando coexiste con una peritonitis meconial (consecuencia de una necrosis por isquemia y posterior perforación pre o post-natal del íleon), o con una atresia o estenosis ileal, consecutivas a procesos cicatrizales o a un vólvulo, durante la vida fetal. El íleo meconial complicado mostrará datos radiológicos evocadores, tales como la presencia de una cámara gaseosa infradiaphragmática, cuando existe perforación, o de calcificaciones a nivel de peritoneo e hígado, prueba de una peritonitis meconial estéril prenatal.

Forma digestiva del lactante

Viene definida por la aparición de *diarrea crónica*, generalmente entre las 4 semanas y los 6 meses. Acostumbra a coincidir con la iniciación de la alimentación complementaria, la cual muchas veces se realiza precozmente, para intentar compensar el escaso aumento ponderal. Si la diarrea persiste a pesar del tratamiento dietético y enzimático hará sospechar un trastorno asociado, como celiaquía o déficit de disacaridasas (lactasa especialmente). Con el tiempo, aparece clara *malnutrición*, a pesar del habitual buen apetito, que acaba por disminuir con las frecuentes broncopatías. El contraste de la emaciación con un abombamiento y meteorización intestinal es parecido al que se observa en los enfermos celíacos. Los niños mayores sufren *dolores abdominales*, así como retraso de crecimiento aunque, por otra parte, la tolerancia alimenticia parece aumentar con la edad.

Como manifestación del síndrome de malabsorción y, según la preponderancia clínica, cabe destacar: a) *edemas*, casi siempre en lactantes menores de 6 meses, generalizados o preponderantes en extremidades inferiores, coincidiendo con hipoproteinemia y descenso paralelo de las fracciones albúmina y globulinas, explicado por diversos mecanismos: bajo aporte alimenticio, primitivo o secundario a los regímenes impuestos; en algunas modalidades dietéticas, tales como las basadas en preparados de soja, el aporte proteico adecuado queda descompensado por una incrementada excreción de N proteico por el déficit pancreático; utilización proteica descendida, por alteración de su digestión y absorción, o de su eliminación (enteropatía exudativa); efecto favorecedor de otras anomalías (hepatopatía, etc.). En el edema pueden intervenir alteraciones de la permeabilidad capilar, la insuficiencia cardíaca y, sobre todo, la anemia. b) *Anemia* en ocasiones es el signo más aparente en la FQ del pequeño lactante, estando estrechamente relacionada con la hipoproteinemia, como lo demuestran su tipo normocrómico y normocítico, la decrecida actividad eritroide de la médula ósea y la rápida y sostenida reticulosis, consecutivas a una adecuada ingestión de proteínas de alto valor, aun sin adición de Fe; si bien puede existir ferropenia, sería como reflejo del defecto en el proceso de transporte férrico. c) *Las hipovitaminosis* dependen del defecto de absorción de las vitaminas liposolubles, hoy día raras, debido a las medidas profilácticas para evitar carencia de vitaminas A, D, K, E y ácidos grasos esenciales; se ha comprobado alteración del metabolismo de la piridoxina con niveles bajos de piridoxal-5-fosfato en plasma; la carencia de vitamina K produce, en ocasiones, déficit de los factores de coagulación dependientes de ella, con hemorragias de diversa intensidad o localización, si bien en enfermos mayores, un úlcus duodenal o una hipertensión portal son nuevos motivos de hemorragias digestivas. d) *Otros cuadros clínicos carenciales* posibles son: infecciones urinarias favorecidas por la falta de acción epitelio-protectora de la vitamina A, dilatación cardíaca aguda, con posible déficit de vitamina B₁, miopatías con astenia y disminución de la fuerza muscular, por avitaminosis E también demencia y neuropatía periférica) y déficit de selenio, déficit de ácidos grasos esenciales, etc. Los niños y adolescentes de FQ deben ser considerados como una población de riesgo en el desarrollo de osteoporosis en la vida adulta, osteopenia que posiblemente sea de origen multifactorial (malabsorción de calcio, alteraciones hormonales, enfermedad pulmonar).

Síndrome de oclusión intestinal distal

Se caracteriza por un estreñimiento brusco; marcada distensión abdominal y la presencia de grandes masas fecales intestinales, que se traducen radiológicamente por imágenes de un material de aspecto "bulloso",

que distiende intestino delgado y colon proximal, todo debido a los anormales espesamiento y viscosidad de las heces, al igual que en el íleo meconial; de aquí la denominación de "equivalente de íleo meconial" correspondiendo al cuadro llamado, en otro tiempo, "íleo estercoráceo". Otras manifestaciones de este síndrome son: dolor abdominal recidivante, flatulencia, invaginación, vólvulo y "apendicitis crónica. El dolor abdominal con vómitos también puede ser ocasionado por crisis de pancreatitis, aguda o recidivante, con amilasemia elevada.

Úlcus gastroduodenal

Aparece en estos enfermos con una frecuencia diez veces superior a la habitual, su localización preferida es la pared yuxta y postpilórica posterior izquierda del duodeno y su origen se debería a la afectación funcional de las glándulas del fundus y del duodeno y a la ausencia de secreciones pancreáticas alcalinas, con aparición de una hiperacidez gástrica.

Reflujo gastroesofágico

Es una alteración frecuente en la fibrosis quística, apareciendo sobre todo en el niño mayor, en el adolescente y en los pacientes con enfermedad pulmonar grave. La esofagitis secundaria al reflujo puede ser grave y dar lugar a estenosis esofágica.

Prolapso rectal

Tiene una incidencia del 20%, afecta a menores de 5 años y puede ser la primera manifestación de la enfermedad en algunos casos. Como factores responsables de su aparición se citan la esteatorrea, la malnutrición, la disminución del tono muscular del ano y el aumento de la presión intraabdominal.

Otros trastornos del tubo digestivo

Las numerosas y proteiformes manifestaciones clínicas (Fig. 15.19.3) en el sistema digestivo no agotan todas las posibilidades expresivas de la mucoviscidosis.

Como menos frecuentes se deben citar: anormal coloración de los dientes, posiblemente atribuible a tratamientos tetraciclínicos; coleditiasis en niños mayores; neumatosis intestinal; apendicitis aguda por relleno intraluminal de espeso material anómalo; invaginación intestinal (tardía, con o sin presencia de pólipos); colonopatía fibrosante, reconocida como causa de oclusión intestinal y posiblemente relacionada con la toma de altas dosis de enzimas pancreáticas y con el incremento de la actividad proteásica. También se ha descrito el mayor riesgo de padecer tumores del tubo digestivo, tracto biliar y páncreas.

Glándulas salivales

Aunque se afectan todas, las habitualmente reseñadas son las submaxilares de modo que, ya en el transcurso de los primeros seis meses de vida, puede aparecer un engrosamiento crónico de las glándulas submaxilares, perceptible clínicamente, siendo cada vez más evidente.

Patología hepatoiliar

Las alteraciones anatomopatológicas ya citadas pueden extenderse y agravarse con el tiempo con el posible concurso de otros factores (carencias nutritivas, antibioterapia hepatotóxica, colangitis ascendente), hasta poder desembocar en una *cirrosis*. La lesión hepática patognomónica es la cirrosis biliar focal, que afecta al 25-30% de los niños y adolescentes y a más del 70% de los adultos; menor incidencia tiene la cirrosis multilobulillar. Da lugar a hipertensión portal y es subsidiaria de trasplante. Independientemente de la cirrosis hepática o del hígado congestivo por insuficiencia cardíaca derecha, la *hepatomegalia* es un hallazgo frecuente en la FQ, debido a una esteatosis masiva consecutiva al bloqueo funcional exocrino pancreático y sus consiguientes trastornos nutricionales. Se ha comprobado, en ocasiones, la existencia de una *hemosiderosis hepática*, atribuida a un aumento de la absorción intestinal de Fe, que sería condicionado por la propia insuficiencia del páncreas. Como es sabido, puede existir colestasis (véase Lámina de color VIII) y el tratamiento con ácido ursodeoxilico reduce el efecto lesivo de la colestasis. La enfermedad hepática asociada a FQ tiene una prevalencia del 41% de los pacientes a los 12 años de edad. Una historia de íleo meconial e insuficiencia pancreática son predictivas de enfermedad hepática.

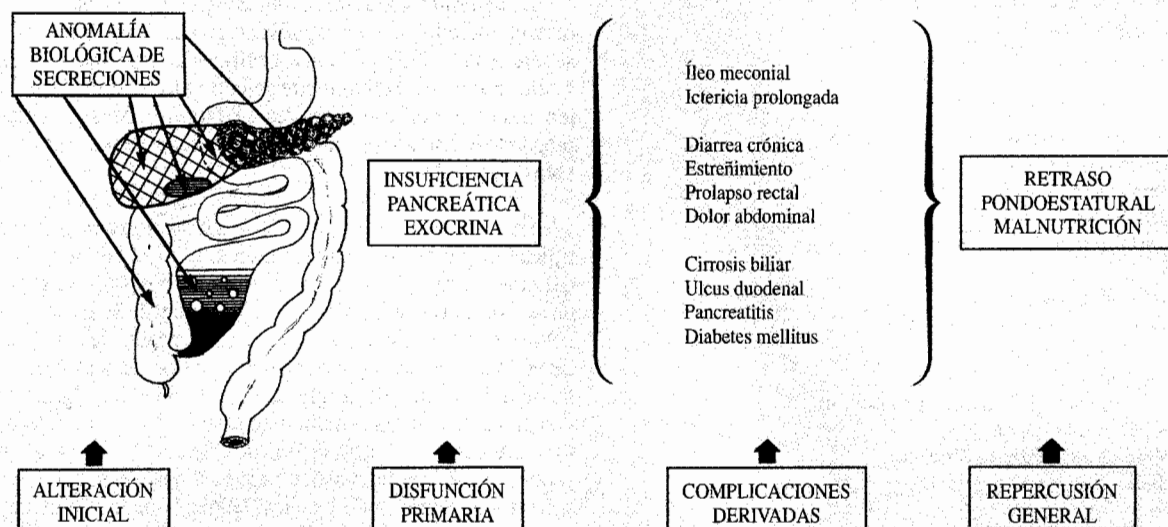


Figura 15.19.3. Evolución de las manifestaciones digestivas de la fibrosis quística (esquema de E. Tardío).

OTRAS MANIFESTACIONES

Disfunción de las glándulas sudoríparas

Es prácticamente constante en todas las formas clínicas infantiles de la enfermedad, puesto que se considera presente en el 98 al 99% de los casos. La anomalía sudoral tiene la traducción clínica señalada al comienzo, pero la *deshidratación hipotónica aguda* es capaz de constituir la primera manifestación de la enfermedad. Las *deshidrataciones hipotónicas estacionales* de repetición, sobre todo en la época calurosa del año, tienen la misma significación.

Afectación cardíaca

Las manifestaciones son secundarias a las respiratorias y digestivas, según se ha ido comprobando, aunque a veces surgen como primera y únicas alteraciones clínicas producidas por la enfermedad. La infección pulmonar progresiva provoca la elevación de la resistencia vascular pulmonar y la consiguiente hipertensión e insuficiencia cardíaca derecha, hasta poder desembocar en un corazón pulmonar. Cuando existe, junto a imágenes radiológicas demostrativas de intensas alteraciones pulmonares, se observan variaciones del tamaño cardíaco y el abombamiento del arco de la pulmonar. El examen necróscopo de niños fallecidos por fibrosis quística pancreática ha demostrado en algunos casos la existencia de una fibrosis miocárdica: los pacientes afectados son muy pequeños, menores de 1 año en general, presentando, clínicamente, un cuadro de asistolia aguda o colapso cardiovascular con acentuada taquipnea, taquicardia, cianosis a palidez, enfriamiento de extremidades, en ocasiones hepatomegalia y oliguria; el episodio terminal suele ser muy breve, de minutos, horas a pocas días de duración, pudiendo presentarse en lactantes sin ninguna sintomatología previa.

Alteraciones del aparato reproductor

En el varón existen anomalías de tipo obstructivo en el conducto deferente o ausencia congénita bilateral del mismo, causa de azoospermia (98%) e infertilidad en la mayoría de mucoviscidóticos adolescentes varones; la fertilidad de las pacientes femeninas parece hallarse también disminuida, quizás en relación con trastornos glandulares cervicales.

Trastornos endocrinológicos

Hipoparatiroidismo, hiposuprarrenalismo e hipotiroidismo han sido descritos en asociación con FQ aunque permanece incierta su dependencia directa.

La aparición de *diabetes mellitus* es una complicación relativamente frecuente en adolescentes y adultos y se asocia con enfermedad más grave: enfermedad pulmonar más intensa, exacerbaciones pulmonares más frecuentes y peor estado nutricional que los pacientes sin diabetes. Se puede manifestar sólo en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática exo-

crina y, preferentemente, en los pacientes portadores de la mutación $\Delta F508$. Es una complicación tardía consecutiva a la progresiva alteración pancreática (deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa). Debido a ello y a que la incidencia de diabetes en FQ es de 40-200 veces mayor que en la población general, se recomienda realizar prueba de tolerancia oral anualmente a partir de los 10 años.

PRESENTACIONES CLÍNICAS

Como resumen de todo lo indicado, cabe añadir que la FQ puede aparecer en la clínica de forma muy variable, dependiendo del predominio de uno u otro síntoma y de la edad.

En cuanto a la sintomatología existirán: *afección digestiva predominante* (la sintomatología intestinal ocupa un primer plano), *trastorno digestivo puro* (con incidencia inferior al 1% de la casuística total y ausencia de sintomatología respiratoria), *forma atréptica* (predomina la grave malnutrición), *tipo respiratorio dominante* (con una normalidad aparente de las deposiciones), *cuadro respiratorio puro* (sin alteración clínica ni funcional del páncreas), *formas mixtas* (descritas al principio como cuadro clínico más frecuente), *formas mínimas* (con manifestaciones clínicas unisintomáticas) e *inaparentes*, teóricamente asintomáticas, con un test del sudor positivo, de realidad clínica muy dudosa.

El tipo de alteración genética influye en la sintomatología. Por ejemplo, todos los homocigotos para $\Delta F508$ tienen insuficiencia pancreática y respiratoria, que puede faltar en R117H y otras mutaciones.

En cuanto a la edad: en el *RN* y *lactante* predominan el íleo meconial, la ictericia neonatal prolongada, la hipoproteínemia, la anemia, bronquitis recidivante y alcalosis metabólica y deshidratación hiponatremia. En *párvulo* y *escolar* la bronconeumopatía recidivante o crónica, la sinusitis, pólipos nasales, dolor abdominal por vólvulo, invaginación o equivalente de íleo meconial, las deficiencias vitamínicas y malnutrición, cirrosis con hipertensión portal y pancreatitis. En el *adolescente*, a partir de los 12 años, destacan diarrea, esteatorrea, hepatopatía obstructiva o cirrosis, pancreatitis recurrente, diabetes mellitus y azoospermia. Los trastornos respiratorios suelen faltar o ser mínimos (poliposis nasal) aunque también hay casos de broncopatía.

DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos principales que hacen sospechar el diagnóstico de FQ pasada la edad neonatal son: diarrea crónica o recidivante con esteatorrea; bronconeumopatía crónica; malnutrición y familiaridad posible (en la quinta parte de los casos). Los datos diagnósticos complementarios directos son: aumento de la concentración de electrolitos en el sudor,

Cuadro 15.19.2. Prueba del sudor en procesos diferentes de la fibrosis quística

Falsos positivos

- Error de técnica
- Asma bronquial. Anorexia nerviosa
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Displasia ectodérmica hiperhidrótica
- Déficit de G6PDH. Mucopolisacaridosis
- Glucogenosis tipo I. Fucosidosis
- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo con anemia perniciosa
- Panhipopituitarismo. Diabetes insípida nefrogénica
- Deshidratación. Malnutrición grave
- Factores genéticos (familiar)
- Edad (primer mes de vida y hasta 2 meses en fleo meconial)
- Sobrecarga de sal. Dermatitis atópica
- Hipogammaglobulinemia. Síndrome de Klinefelter
- Enfermedad celíaca
- SIDA
- Síndrome pupiloatónia-arreflexia e hipohidrosis segmentaria
- Síndrome de Mauriac (diabetes mellitus)
- Tratamiento con prostaglandina E1

Falsos negativos

- Error de técnica. Poco sudor
- Edemas e hipoproteinemia en pacientes mucoviscidóticos (puede hacerse positiva la prueba pasados meses o años)
- Pacientes con FQ tras una deshidratación hipotónica

ausencia de normal actividad enzimática en el jugo duodenal y alteración de las glándulas de las mucosas rectal o labial (biopsia).

Test del sudor. Es el método diagnóstico principal. Mide, habitualmente por un método de conductividad eléctrica, la concentración de cloro en el sudor mediante iontoforesis previa con pilocarpina (QPIT). Debe realizarse ante la menor sospecha clínica de FQ. Concentraciones de cloro superiores a 60 mmol/L se consideran diagnósticas, más de 90 patognomónicas y entre 50 y 60 como muy sospechosas, obligando a la repetición y a otras exploraciones complementarias. Al valorar los datos se tendrá presente la posibilidad de *falsos resultados, positivos y negativos* (Cuadro 15.19.2). Existen pacientes con sintomatología de FQ y test del sudor normal; algunos de ellos presentan una mutación en el intrón 19 del CFTR, constituyendo una de las múltiples variantes de la enfermedad. En estos casos y cuando el resultado del test del sudor es dudoso y el estudio genético no concluyente, puede ser útil medir la diferencia de potencial nasal que en FQ es más negativo, cambiando al aplicar amilorida tópicamente, pero no con β -adrenérgicos.

Radiodiagnóstico. Su interés para las lesiones respiratorias (véase cap. 16.17) y digestivas ya ha sido comentado. La visualización del páncreas se puede intentar por gammagrafía y mucho mejor por *ecografía*, que ha sido propuesta incluso para seguir la evolución y para el diagnóstico diferencial con otras pancreopatías. También es útil para estudiar vesícula y vías biliares.

Estudio de la actividad enzimática. Se puede realizar en heces y jugo duodenal. El análisis de este segundo presenta inconvenientes, ya que el sondaje duodenal es difícil y se tolera mal por los niños pequeños. El jugo duodenal muestra: viscosidad aumentada, mucoproteína anormal, bicarbonatos disminuidos y cifra de enzimas baja, siendo la disminución de la lipasa la que tiene más valor, pero es de mayor dificultad técnica que la dosificación de tripsina. La disminución de la amilasa es más inespecífica. El único test verdaderamente definitivo para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es la constatación de la baja concentración de enzimas pancreáticas en jugo duodenal tras la estimulación con secretina y colecistoquinina.

En heces se puede determinar la tripsina mediante la *prueba de la gelatina de Shwachman*, y el test para la lipasa o el test para la elastasa-1 en la valoración de la función pancreática exocrina.

La *determinación radioinmunológica de tripsina en sangre* constituye un método para el diagnóstico precoz y cribado neonatal: valores superiores a 1.500 $\mu\text{g/L}$ son específicos de enfermedad y entre 1.000 y 1.500, dudosos. Actualmente puede valorarse mediante *disc-dreed*, teniendo valor cifras superiores a 80 $\mu\text{g/mL}$. Más recientemente se ha propuesto el estudio con anticuerpos monoclonales de tripsinógeno humano (véase cap. 3.11).

Otras pruebas diagnósticas. La *biopsia rectal* ofrece alteraciones típicas. Algunos clínicos prefieren la biopsia labial en la cara interna del labio inferior. El *estudio coprológico* mostrará síntomas de insuficiencia digestiva de los hidratos de carbono y de las proteínas (fibras musculares en los niños mayorcitos que comen carne, los núcleos de las células están conservados: creatoreia) y, sobre todo, esteatorrea. El coeficiente de desdoblamiento de las grasas llega a ser de 20/L (grasas neutras, ácidos grasos), siendo normalmente de 6/L. Este dato obliga al diagnóstico diferencial con otras causas de esteatorrea. El *test del meconio* fue propuesto para el diagnóstico precoz. Consiste en hacer una extensión sobre porta del meconio y aplicar sobre él una tira de un papel reactivo, sensible a la presencia de albúmina y positiva en elevada porcentaje en la FQ. En la actualidad está prácticamente abandonado por los resultados poco fiables.

Diagnóstico de portadores o heterocigotos. Es actualmente posible. La prueba del sudor suele ser normal, por la que se han propuesto otras: el despistaje de heterocigotos mediante estudio genético es positivo casi en el 100%, combinando el estudio directo del gen con los estudios indirectos de sondas y microsatélites intragénicos, pero plantea problemas económicos, éticos, de organización y educación sanitaria de la población aún no resueltos, por lo que actualmente queda reducido a los familiares de enfermos de FQ. En algunos países, en donde sólo tres o cuatro mutaciones representan el 95% de los casos de FQ, podría ser factible realizar un cribado poblacional; sin embargo, en muchos otros casos es inviable, como ocurre en nuestro país dada la diversidad y heterogeneidad mutacional (75 mutaciones para el 90% de los cromosomas FQ).

Diagnóstico prenatal. Se basa en la detección de la mutación en el ADN de las células fetales presentes en el líquido amniótico o en las vellosidades coriales, y en el descenso de la actividad de las enzimas microvellositarias en el líquido amniótico (fosfatasa alcalina y glutamiltranspeptidasa y leucinaminopeptidasa) a las 16-18 semanas de gestación. El diagnóstico genético prenatal negativo no excluye al 100% las posibilidades de tener un hijo afecto de FQ, debido al gran número de mutaciones posibles, algunas no caracterizadas hasta la fecha.

Resumen diagnóstico. Como recapitulación de lo expuesto y según consenso internacional, el diagnóstico de la FQ se debe basar en los siguientes hechos: a) uno o más rasgos fenotípicos compatibles con FQ, como enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva, alteraciones gastrointestinales y nutricionales características, síndromes debidos a la pérdida de sal por el sudor y ausencia bilateral de conductos deferentes en el varón. b) Historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos. c) Un test de *screening* neonatal positivo (tripsina inmunorreactiva elevada), junto a pruebas de laboratorio que indiquen "disfunción del CFTR", como concentración de cloro elevada en el sudor, identificación de mutaciones causantes de la enfermedad en ambas copias del gen CFTR, o alteraciones características en el transporte iónico a través del epitelio nasal.

PRONÓSTICO

En el estado actual del tratamiento sólo se puede aspirar a conseguir una supervivencia prolongada, pero nunca la curación total, si bien se conocen las citadas formas mínimas e inaparentes en los familiares de los enfermos. Se trata de la enfermedad genética de más alta mortalidad en la raza blanca. Si el niño no muere de una crisis de deshidratación son los trastornos respiratorios los que condicionan su pronóstico vital. La forma de predominio digestivo es la más benigna, permitiendo una

supervivencia larga. El mejor conocimiento de la enfermedad y la precocidad en el diagnóstico y tratamiento, sumados a los avances terapéuticos logrados, han motivado una espectacular mejoría en el pronóstico. Datos publicados en la última década ponen de manifiesto que el 80% de los enfermos de FQ alcanzan los 20 años de edad, y que la esperanza de vida supera los 30 años. Para niños nacidos en 1996 con FQ, se ha calculado que la esperanza de vida media será de unos 40 años. Ello plantea nuevos problemas asistenciales, tanto de tipo médico (afecciones hepáticas, diabetes, esterilidad) como psicosocial (inserción social, actividad profesional).

Datos de valor pronóstico. Son de buen pronóstico: sexo masculino, afectación de un solo órgano en el momento del diagnóstico, hipogammaglobulinemia, radiografía de tórax normal pasado un año del diagnóstico, esputo no contaminado o con presencia de un microorganismo patógeno único (sin *Pseudomonas*) y estado nutricional y crecimiento normales. Por el contrario, indican *mal pronóstico*: sexo femenino, afectación orgánica múltiple, hipergammaglobulinemia, anomalías radiológicas torácicas precoces, infecciones del esputo por múltiples microorganismos, retraso de crecimiento, hemoptisis y cor pulmonale. Aparte los datos del estudio genético.

Sistemas de puntuación. Se han propuesto en un intento de homogeneizar y estandarizar la evaluación pronóstica de los pacientes con FQ. El *Shwachman-Kulczyki score* valora 4 parámetros: actividad, examen físico, radiografía de tórax y nutrición y crecimiento, que permiten catalogar a los pacientes en distintos grados (grave, moderado, ligero, bueno, excelente). Más exacto es el *Taussig-NIH score*, pero tiene la desventaja de que no es aplicable en niños menores de 6-7 años, ya que incluye parámetros espirométricos. El *Brasfield chest radiograph score* cataloga a los pacientes según las alteraciones que se observen en la radiografía de tórax. Otros test, como el de *función pulmonar de Cropp* o la *valoración ecocardiográfica de Lester*, son menos utilizados. En todos ellos, cuanto menor es la puntuación peor es el pronóstico.

PROFILAXIS

Aunque hay nuevas perspectivas acerca del diagnóstico prenatal con el fundamento del hallazgo del gen de la FQ y otros datos analizados a propósito del *screening* neonatal, no cabe duda de que son métodos costosos y poco aptos para su difusión, máxime recordando que en el 80% de los pacientes no hay historia familiar. Tal vez los esfuerzos puedan ser más útiles a través del mejor conocimiento de los complejos trastornos bioquímicos en las células y secreciones donde, una vez conocido el trastorno bioquímico, facilitaría una acción terapéutica precoz y plenamente eficaz, por ahora inexistente.

TRATAMIENTO

Preparaciones enzimáticas pancreáticas gastroprotegidas

Su utilización ha revolucionado la dietética tradicional de la FQ, permitiendo un ingreso graso diario normal, bien tolerado por los pacientes. Se recomienda la utilización de preparados en forma de microesferas o microtabletas recubiertas, gastroprotegidas, que liberan su contenido enzimático sólo en medio alcalino, pudiéndose alterar por la secreción disminuida de bicarbonatos y por la hiperacidez gástrica que suele existir en la FQ. Deben ingerirse antes de cada comida, sin masticar y sin disolverlas en los alimentos. La administración antes de las comidas de bicarbonato sódico, antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol, parecen mejorar los resultados. Su efectividad puede controlarse mediante la valoración de la esteatorrea. Se recomienda administrar 2.000-4.000 U/120 cc de fórmula o leche materna en el lactante; 1.000 U/kg/comida en niños menores de 4 años y 500 U en las tomas de media mañana y merienda; en niños mayores de 4 años se administran 500-2.500 U/kg/comida (media 1.500 U). Siempre habrá que individualizar el tratamiento y se aumentarán las dosis hasta controlar los síntomas y disminuir la esteatorrea. Un aporte excesivo de lipasa ha sido

relacionado con una colopatía fibrosante y estenosis en el colon, por lo que no se aconseja sobrepasar una dosis de 500-2.500 U de lipasa/kg/comida o 4.000 U de lipasa/g de grasa/día.

Nutrición

Es fundamental mantener a toda costa una *nutrición* correcta, cuyos principales fundamentos son: hiperproteica (130-200% de los requerimientos normales), hipercalórica (130-150% de los requerimientos normales) y normo o hiperlipémica (40-50% de la ingesta calórica diaria) con una ingesta del 2-5% de ácidos grasos esenciales, frecuentemente deficitarios en estos pacientes. Se ha demostrado la existencia de niveles disminuidos de ácido docosahexanoico con niveles elevados de ácido araquidónico, tanto en plasma como en biopsias de mucosa nasal y de mucosa anal, en los pacientes con FQ en comparación con niños sanos.

Durante los primeros meses de vida, las recomendaciones respecto a la lactancia y a la introducción de alimentos sólidos no difieren de las establecidas para lactantes sanos, siendo necesaria, en ocasiones, la administración de fórmulas lácteas fortificadas o suplementos de hidratos de carbono o de grasas con objeto de incrementar del aporte energético. Posteriormente, es importante que se adquieran hábitos correctos de alimentación, siendo recomendable la ingesta de productos calóricos ricos en proteínas, ajustando siempre la dieta al gusto y al estilo de vida del niño, a su estado clínico y nutricional y al grado de actividad física. Cuando no se consiga cubrir los requerimientos, el estado nutricional se puede mejorar administrando un *suplemento dietético* (fórmulas predigeridas) por VO o VE a débito continuo mediante sonda nasogástrica, en aquellos pacientes que no tienen una ingesta adecuada de nutrientes, que presentan alteraciones del crecimiento y durante los procesos infecciosos agudos. Se ha realizado tanto en clínica como a domicilio, si bien las dificultades son evidentes. Algunas clínicas practican una *vía venosa permanente* para el tratamiento de los casos más graves, tanto para la periódica administración de antibióticos como para la nutrición parenteral. Incluso en niños con pérdida grave e intratable de peso se debe llegar a la alimentación mediante gastrostomía, practicada con anestesia local y por la cual se administra toda la ingesta o un suplemento nocturno mediante bomba de infusión continua. En crisis de *deshidratación*, al mismo tiempo que se eliminará la posible causa, se realizará una rehidratación dirigida. La administración prolongada de sal, para prevenirla, no es necesaria con una dieta bien reglada. La suplementación de la dieta con taurina mejoraría la absorción de ácidos grasos esenciales, posiblemente al facilitar la solubilización micelar de las sustancias resultantes de la digestión grasa, si bien los resultados obtenidos son contradictorios. La dieta será enriquecida con *vitaminas* de todo tipo (principalmente liposolubles) y oligoelementos.

En muchos casos, a pesar de conseguir un aporte nutricional aceptable, es insuficiente la ganancia de peso y de talla. Existen evidencias de que el tratamiento con *hormona de crecimiento* puede ser una alternativa útil en estos casos, habiéndose comunicado aumento de la velocidad de crecimiento y de la talla, aumento del peso y de la velocidad de ganancia de peso, mejoría de la función respiratoria, mejoría del estado clínico con menor número de hospitalizaciones, mejoría en la tolerancia al ejercicio y mejor osificación.

Tratamiento de los trastornos respiratorios

Es un aspecto fundamental, por lo que se le dedica un capítulo aparte (véase cap. 16.17).

Tratamiento del íleo meconial

El recurso más eficaz es un enema de Gastrografin®, diatrizoato de meglumina utilizado como contraste radiológico. Por su excipiente detergente (tween-80) y su elevada presión osmótica, consigue en bastantes casos la movilización del meconio espeso. En caso de intervención quirúrgica (íleo meconial complicado) o sin respuesta al tratamiento conservador, sería deseable intentar una anestesia local (los gases anestésicos irritan el aparato bronquial), rehidratación dirigida, ambiente de elevada humedad (tienda o incubadora con nebulización), administración de antibióticos, aplicación de pancreatina (sondas oral y rectal), inyección en el intestino directamente de sustancias mucolíticas tipo acetilcisteína y alimentación inicial con leche predigerida pobre en grasa o leche completa con pancreatina.

En la *invaginación intestinal* se seguirán las normas habituales: intento de solución mediante enema baritado o tratamiento quirúrgico. En las crisis obstructivas posteriores o *equivalentes de íleo meconial en niños mayores* con retención fecal, se procurará igualmente una solución mediante parafina o laxantes similares. También puede ser útil la administración oral de una solución de N-acetilcisteína al 10% o enemas de Gastrografin®. Recientemente se ha descrito que la administración oral de una solución de polietilenglicol y electrolitos, utilizada en la preparación para colonoscopia, es efectiva para solucionar esta complicación. Cuando así no cedan, puede ser necesaria la intervención quirúrgica.

Otros aspectos terapéuticos

Prolapso rectal. La terapéutica será igualmente conservadora en principio: reposición con gasa impregnada en parafina y mantenimiento con vendaje de esparadrapo. Normalmente hay una buena respuesta a la terapia dietética y a los suplementos de enzimas pancreáticas y tiene tendencia a resolverse de forma espontánea. Las frecuentes recidivas obligarán al tratamiento quirúrgico.

Cirrosis hepática. Es importante el suplemento de extracto pancreático para favorecer la reabsorción de sales biliares, facilitar la solubilidad biliar y evitar su retención. Se aplicará el tratamiento médico habitual. Si se instaura un cuadro de hipertensión portal, con hematemesis, melenas, etc., se considerará una operación derivativa y esclerosis de varices esofágicas e incluso el trasplante hepático (véase cap. 27.11).

Reflujo gastroesofágico. Si se comprueba su existencia se asociarán las medidas dietéticas y posturales conocidas (véase cap. 15.12).

Atención psicológica. No debe olvidarse cómo en todo enfermo crónico pediátrico, que precisa frecuentes hospitalizaciones y cuya enfermedad conduce a un progresivo deterioro, a una limitación de actividad física, así como a una limitada relación social. Se extenderá a los familiares próximos. La sociedad (gobiernos, asociaciones de enfermos, etc.) debe proteger a estas familias también por el problema económico que representa cuidar, tratar y ayudar a sus hijos enfermos. La mayor supervivencia actual, acentúa esta vertiente terapéutica, en especial cuando el paciente debe recibir un trasplante, sea hepático o pulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrio R et al. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocárbónico en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 573.
- Borowitz D, Barker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246.
- Bueno M, Ros L. Aspectos nutricionales de la fibrosis quística. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-González JM. Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 371.
- Fredman SD et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 560.
- Grose SD et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *MMWR* 2004; 53: 1.
- Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis - are view of published studies. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 1): S81.
- Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH et al. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 631-6.
- Lamireau T et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920.
- Marshall BC et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681.
- Molina Arias M et al. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 575-81.
- Molina Font J, Maldonado J. Fibrosis quística. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1031 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Molina Font JA, Maldonado J. Fibrosis quística. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 508.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: A 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140: 156.
- Peretti N et al. Mechanism of lipid malabsorption in cystic fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 11.
- Sierra C. Fibrosis quística. En: Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. (Colección de terapéutica pediátrica. Director M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2000.
- Stern M, Picard C, Grenet D. La mucoviscidose de l'adulte. *Presse Med* 2002; 31: 263.
- Tellería JJ, Alonso MJ, Garrote JA et al. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 60-5.
- Walkowiak J et al. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1042.

15.20 Afecciones del páncreas exocrino

J.A. Molina-Font, N. Lambruschini

A excepción de la FQ (véase cap. 15.19), la patología del páncreas exocrino en la infancia está constituida por un grupo de afecciones de escasa incidencia. Sin embargo, su conocimiento tiene interés, ya que se incluyen en el diagnóstico diferencial del dolor y de las tumoraciones abdominales en la edad infantil, así como por la relativa frecuencia de los traumatismos pancreáticos en los accidentes de bicicleta (lesión con el manillar) y en el síndrome del niño maltratado, el patrón hereditario de algunos procesos y la disponibilidad actual de mejores medios para el diagnóstico.

DESARROLLO PANCREÁTICO

Morfogénesis. Se inicia entre la cuarta y quinta semanas de vida embrionaria, a partir de dos esbozos del intestino primario (duodeno pri-

mitivo), uno dorsal y el otro ventral. El esbozo dorsal (D) crece más rápidamente y forma el futuro cuerpo, cola y parte de la cabeza pancreática adulta. El esbozo ventral (V), de crecimiento más lento (sobre la 7ª semana), gira alrededor del futuro duodeno, fusionándose con el esbozo dorsal para completar la cabeza del páncreas. La porción ventral posee el conducto excretor de Wirsung, que representará la vía excretora del 90% de la secreción exocrina pancreática. Desemboca en la ampolla de Vater, formando con las fibras musculares allí existentes el esfínter de Oddi. La porción dorsal también posee el conducto excretor de Santorini el cual, la mayor parte de las veces, sufre un proceso de atrofia; en menos ocasiones desembocará por encima de la ampolla de Vater, correspondiéndole sólo la eliminación del 10% de la secreción pancreática (Fig. 15.20.1).

Diferenciación celular. Se inicia alrededor de las semanas 12 a 14, con relativo retraso respecto al componente endocrino pancreático. Los acini pancreáticos bien formados aparecen alrededor de la 14ª a 16ª semanas, observándose células acinosas, centroacinosas y ductulares.

Maduración bioquímica. La primera enzima aislada en el tejido pancreático es el tripsinógeno (alrededor de la semana 16), permaneciendo su actividad baja hasta la 28 semana de gestación. Hasta la 26 no se puede detectar enterocinasa en la mucosa duodenal fetal, comprobándose una actividad proteolítica meconial en la 28 semana. El desarrollo de la quimiotripsina y las exopeptidasas (carboxipeptidasas A y B) es posterior. La lipasa y la profosfolipasa A₂ aparecen en la semana 20, aumen-

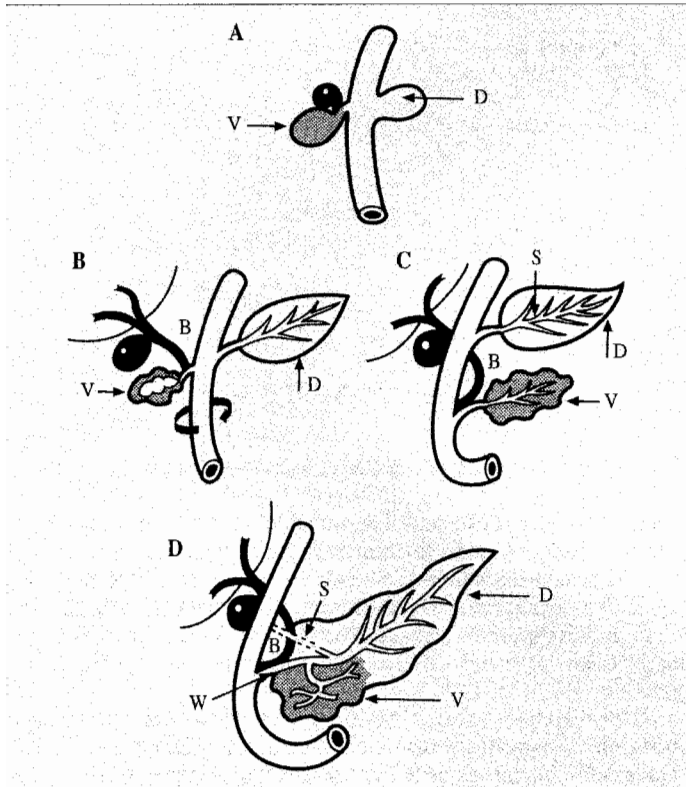


Figura 15.20.1. Morfogénesis pancreática. A) Esbozos dorsal y ventral. B) inicio rotación. C) Rotación completa. D) Desarrollo completo. (S: conducto de Santorini; W: conducto de Wirsung.)

tando su actividad hasta el nacimiento, siendo su concentración la mitad de la del RN a término sobre las semanas 34-36 actividad obtenida bajo estimulación con secretina-pancreocimina. A los nueve meses de vida, la actividad lipolítica es el doble de la del nacimiento. La actividad amilásica permanece casi ausente hasta el nacimiento, a partir de entonces y hasta el 9º mes de vida su actividad aumenta unas 200 veces. Al nacimiento la respuesta pancreática a la estimulación hormonal es deficiente, encontrándose una variabilidad de la secreción pancreática en relación directa con la dieta ingerida.

La *unidad funcional exocrina pancreática* viene representada por el acino pancreático, el cual está constituido por unas células acinosas secretoras, que contienen en su interior unos gránulos de cimógeno, que son las proenzimas pancreáticas; entre estas células, se observan otras denominadas centroacinosas, responsables de la secreción del bicarbonato. La secreción de las células acinosas se efectúa a los conductos intercalares, los cuales poseen unas células ductulares, responsables de la secreción acuosa del jugo pancreático; posteriormente la secreción pasará a los conductos intralobulillares, interlobulillares y por fin desemboca al conducto de Wirsung o de Santorini (Fig. 15.20.2). La secreción exocrina pancreática es el *jugo pancreático*. Se trata de un líquido incoloro e inodoro, con un peso específico que oscila entre 1.005-1.035. La cantidad segregada diaria varía de 100 a 2.000 mL y su pH se mueve entre 8 y 8,3. El 97% de su contenido es agua y el 3% restante corresponde a proteínas, en su mayor parte proenzimas y electrolitos (Cuadro 15.20.1).

La *regulación de la secreción pancreática* se efectúa, tanto por estímulos nerviosos (fase cefálica de la digestión), como por estímulos hormonales en la fase intestinal. En cuanto a la *respuesta nerviosa*, la secreción pancreática se inicia en la fase cefálica de la digestión por medio de estímulos vagales, dando lugar a una secreción con un alto contenido enzimático y pobre en bicarbonato. En la *respuesta hormonal* intervienen: a) molécula polipeptídica, que se localiza en la mucosa duodenal; es un potente estimulante de la secreción acuosa y de bicarbonato y, en menor proporción, de enzimas; su secreción está en relación con el pH duodenal, cuanto más bajo es éste, mayor es la liberación de secretina; b) colecistoquinina (CCK): también molécula polipeptídica, distribuida en la mucosa duodenal, yeyunal y muy poco en íleon, actúa en la secreción pancreática rica en enzimas, potencia la acción de la secretina; c)

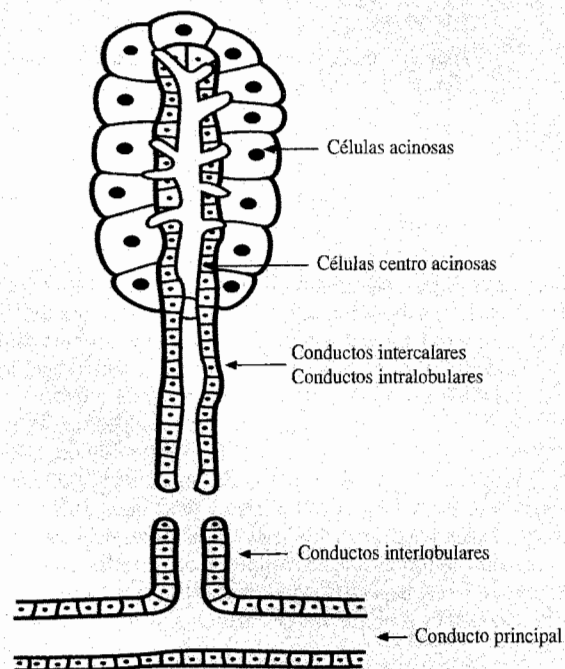


Figura 15.20.2. Estructura glandular del páncreas.

Cuadro 15.20.1. Jugo pancreático

Edad	Secreción hidroelectrolítica			
	Volumen mL	Bicarbonatos mEq/mL	Ca mEq/mL	Cl mEq/mL
15 días-3 años	10,5	47,1	2,3	80,8
3 años-12 años	14,8	57,5	1,7	72,1
12 años-17 años	46,0	71,3	3,0	48,3

otras hormonas: VIP (polipéptido vasoactivo intestinal) aumenta la producción de jugo pancreático rico en bicarbonato y pobre en enzimas; el PP (polipéptido pancreático) inhibe la secreción de enzimas y estimula la de bicarbonatos; la somatostatina inhibe la secreción del H₂O y bicarbonato; la bombesina estimula la secreción de H₂O, bicarbonatos y enzimas; la motilina inhibe la secreción pancreática.

Digestión pancreática. Los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, antes de llegar al intestino delgado, han sufrido una digestión parcial, que no es suficiente para su absorción intestinal. La completa digestión es realizada en el intestino delgado por la acción conjunta de sales biliares, jugo pancreático y enzimas propias de la mucosa intestinal (Cuadro 15.20.2). Aquí interesa recordar la participación del jugo pancreático en la digestión final: 1) *hidratos de carbono*. Su digestión se inicia por medio de la amilasa salival, la cual representa el 40% de la digestión, siendo neutralizada su acción por el jugo gástrico; así, la amilasa pancreática actúa sobre el resto de almidones, produciendo maltosa e isomaltosa, que serán degradados a glucosa por medio de las enzimas vello-sitarias; los otros dos carbohidratos de la dieta (lactosa y sacarosa) no son digeridos por los fermentos pancreáticos. 2) *Lípidos*. Los que ingresan con la alimentación son, en su mayor parte, triglicéridos y, en menor proporción, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol; una pequeña parte de la digestión se realiza en el estómago por medio de las lipasas gástrica y lingual, pero su importancia es mínima; para la digestión de la grasa a nivel intestinal es imprescindible su emulsión por la bilis; una vez realizada actúa la lipasa pancreática y también la intestinal, formando monoglicéridos, ácidos grasos libres y glicerol, listos para su absorción (Fig. 15.20.3). La mayor parte del colesterol de la dieta se encuentra en forma de ésteres de colesterol, los cuales bajo la acción de una esterasa de coles-

Cuadro 15.20.2. Secreción enzimática (sondaje duodenal)

Edad	Tripsina U/mL	Quimiotripsina U/mL	Lipasa U/mL	Amilasa U/mL	Fosfolipasa U/mL
15 días-3 años	12,9	99,0	924	316,0	19,6
3 años-12 años	14,6	130,1	1.214	241,6	25,7
12 años-17 años	20,0	128,3	1.250	-	21,3

terol, presente en el jugo pancreático, liberan colesterol y puede ser absorbido. 3) **Proteínas**. Su digestión se inicia en el estómago por medio de la pepsina, enzima ésta que actúa a un pH de 2 y que también digiere el colágeno, constituyente importante de las carnes, y con lo cual no sería posible el posterior efecto proteolítico de las restantes enzimas. La pepsina degrada las proteínas hasta formar proteosomas, peptonas y grandes polipéptidos, los cuales en el intestino, bajo la acción de la tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasas, son llevados hasta la etapa de aminoácidos, aunque parte del producto contiene dipéptidos o pequeños polipéptidos, los cuales son degradados hasta aminoácidos por la acción intestinal de las aminopolipeptidasas y dipeptidasas; todas estas enzimas proteolíticas son muy específicas para hidrolizar diversos enlaces peptídicos, lo cual explica la diversidad de enzimas proteolíticas (Figs. 15.20.3 y 15.20.4).

Valoración funcional

No existe síntoma clínico sospechoso que refiera afectación pancreática cierta, ni por el dolor, que es inespecífico, ni por la insuficiencia exocrina pancreática que, como es conocido, puede permanecer asintomática durante mucho tiempo; no obstante, cuando esto sucede, existe una alteración de las heces, las cuales disminuyen su consistencia, se vuelven pálidas, abundantes y grasas con un olor intenso. Los enfermos portadores de insuficiencia pancreática exocrina presentan un apetito voraz. Debido a la dificultad de establecer un diagnóstico en las formas moderadas de insuficiencia pancreática exocrina, es de utilidad esquematizar los estudios pancreáticos en: métodos que indican si existe insuficiencia pancreática y los que la cuantifican.

Enzimas pancreáticas séricas. En líneas generales, el aumento habla en favor de procesos inflamatorios y la disminución de grave insuficiencia. Destaca la amilasa sérica. Su aumento excesivo es característico de la pancreatitis aguda, pero no es específico, ya que se observa también en las parotiditis, con o sin complicación pancreática. También aumentan por reabsorción del área esplácnica en las peritonitis y en las obstrucciones intestinales, en la cetoacidosis diabética, en la insuficiencia renal crónica por disminución del aclaramiento y, por último, en la macroamilasemia. La amilasa urinaria es útil para valorar la evolución de las pancreatitis agudas, así como en los traumatismos pancreáticos, en donde la alteración persiste alrededor de 10 días por encima de 290 UI/L. El *aclaramiento de amilasa/creatinina* es de utilidad en el diagnóstico de la

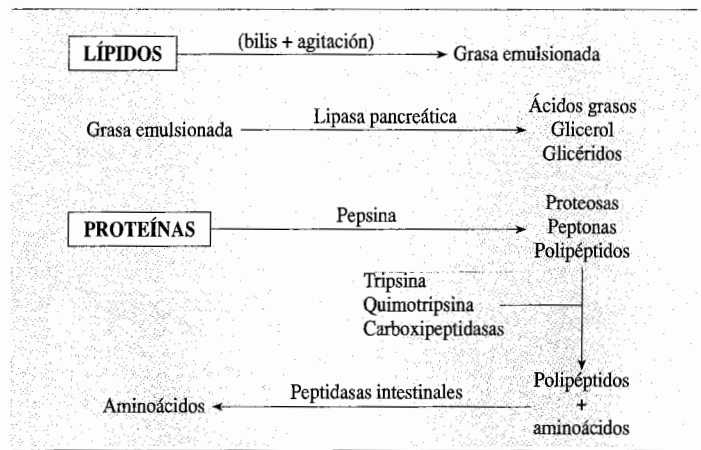


Figura 15.20.3. Esquema de la digestión de lípidos y proteínas.

pancreatitis aguda, siendo el valor normal inferior a 4. En ocasiones, es necesario investigar las isoenzimas de la amilasa para conocer su procedencia: existen 6 isoenzimas, de las cuales dos son de procedencia salival. La *lipasa pancreática sérica* tiene algunas ventajas sobre la amilasa, ya que es más específica, aunque se ha visto elevada en la cirrosis hepática; en casos de pancreatitis aguda, permanece elevada durante 5-7 días.

Tripsinógeno y tripsina. Se encuentran valores aumentados en la obstrucción pancreática y disminuidos en la insuficiencia pancreática. Para la detección precoz de la fibrosis quística se emplea la determinación de tripsina inmunorreactiva, obteniéndose valores iniciales elevados neonatales, los cuales se mantienen en los primeros meses, para luego caer a valores de subnormalidad. La valoración de la actividad quimiotripsínica en heces se relaciona bien con la obtenida en jugo duodenal, siendo bajos en las pancreatitis crónicas e insuficiencias pancreáticas exocrinas.

Elastasa pancreática (E1). Es una proteasa específica sintetizada por las células acinares pancreáticas, la cual es modificada de forma menos importante en situaciones de insuficiencia renal; en el diagnóstico de las pancreatitis agudas su sensibilidad es del 100% y su especificidad, del 96%. Su valor normal medio es de 3,5 ng/mL suero (ELISA. Schebo.Tech), elevándose hasta 10 veces sus valores normales en las diversas etiologías de pancreatitis aguda.

El estudio de la elastasa pancreática (E1) en heces es, en la actualidad, un excelente método de valoración de la insuficiencia pancreática, tanto en la fibrosis quística de páncreas, como en otras insuficiencias pancreáticas (pancreatitis crónicas, diabetes mellitus, estenosis papilares), así como para seguir la evolución de la insuficiencia pancreática en la FQ. Existe una buena correlación entre los valores de E1 en heces y la E1 en líquido duodenal, siendo importante el hecho de no modificarse con el tratamiento sustitutorio de estos pacientes. Valores por encima

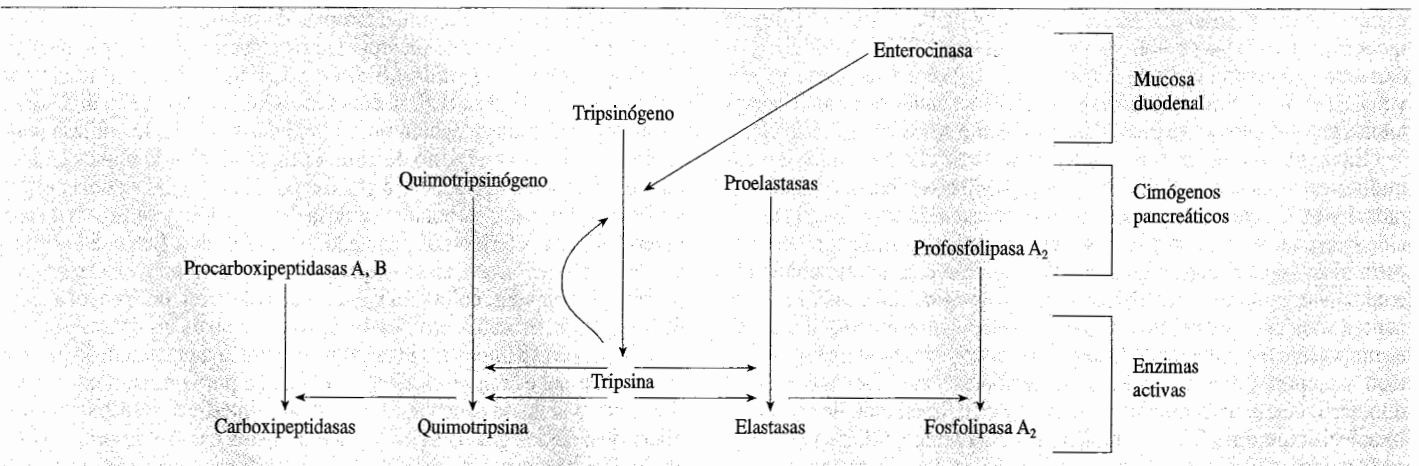


Figura 15.20.4. Activación de las enzimas proteolíticas.

de 200 µg/g de heces son considerados normales, entre 100-200 µg/g, se trata de una insuficiencia moderada y, por debajo de 100 µg/g, es una insuficiencia grave.

Heces. Interesa la determinación de lípidos y la excreción de N, así como el coeficiente de absorción grasa; la recogida tiene que ser de 72 horas, siendo los valores normales por debajo de 3,5 g/24 horas. El coeficiente de absorción grasa varía según la edad del paciente, siendo del 60% en el prematuro, del 85% hasta los 6 meses y superior al 90% por encima de esta edad. La eliminación de N por heces por encima de 1 g/24 horas se considera patológico. Existe una buena correlación entre la eliminación grasa, el coeficiente de absorción y la excreción de N, por lo que en la práctica diaria, se utiliza sólo la eliminación grasa en 24 horas.

Prueba del aire espirado. Poco difundida por su complejidad técnica. El niño debe ingerir triglicéridos marcados (trioleína- C^{13}). Después de su digestión por la lipasa pancreática en el duodeno se libera CO_2^{13} , que será dosificado en el aire espirado. En el adulto se utiliza con más facilidad el C^{14} .

Tanto las pruebas indirectas como las directas pueden ser revisadas en monografías o tratados de exploración. Aquí basta su mención: *pruebas indirectas* a) con intubación duodenal: test de Lundh y variantes, test de lactoferrina, b) sin sondaje duodenal: test de Paba, test de dilaurato fluoresceína, test de absorción de trioletina, PP. sérico, test doble de Schilling. *Pruebas directas*: a) de la capacidad de secreción: test de secretina, test de secretina CCK, test de secretina-ceruleína, test de secretina-bombesina; b) de la capacidad de síntesis: test de radio selenio (véase cap. 15.2).

Diagnóstico por la imagen. La ultrasonografía, TC, angiografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) y colangiopancreatografía por RM, ofrecen datos útiles para el estudio de malformaciones, lesiones traumáticas y secuelas de enfermedades inflamatorias. Se puede beneficiar, asimismo, de la medicina nuclear y del estudio de los marcadores tumorales, como el CEA (antígeno carcinoembrionario) y el CA 19.9 (antígeno carbohidrato 19.9).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Agnesia e hipoplasia pancreáticas. Son afecciones excepcionales. Se ha descrito asociada a una delección del gen PDX1 (gen *ipfl* HOX). La agnesia total es incompatible con la vida y los casos de agnesia parcial dan lugar a insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. La hipoplasia se manifiesta como insuficiencia pancreática exocrina y diabetes mellitus, aunque en ocasiones existe tejido endocrino suficiente para mantener la glucemia. El diagnóstico se basa en la detección de los trastornos funcionales pancreáticos, complementada por la ecografía y la TC. Estos pacientes requieren tratamiento suplementario con enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles y una dieta hipercalórica equilibrada en proteínas, grasas y carbohidratos, además de la administración de insulina si existe diabetes.

Páncreas ectópico. Es una anomalía relativamente frecuente, localizándose el 70-90% en el tracto gastrointestinal superior—sobre todo en estómago—, siendo más raras otras localizaciones: fleon, colon, apéndice, divertículo de Meckel, hígado, vesícula biliar, pulmón y ombligo. Generalmente, es asintomática y, cuando produce síntomas, los más comunes son dolor abdominal, dispepsia y hemorragia digestiva. En menor grado y dependiendo de su localización, puede ocasionar obstrucción pilórica, intestinal, de la ampolla de Vater o del árbol biliar, invaginación intestinal, colecistitis o atresia yeyunal. La degeneración neoplásica del tejido pancreático ectópico se ha observado en algunos pacientes. Suele ser un hallazgo casual al realizar estudio endoscópico o radiológico, al comprobar la existencia de un nódulo de situación anormal—habitualmente cerca del estómago, duodeno y yeyuno—, si bien el diagnóstico definitivo se obtendrá a través del estudio histológico del material de biopsia. El tratamiento es quirúrgico si se demuestra como causa de los síntomas que manifiesta el niño o da lugar a complicaciones.

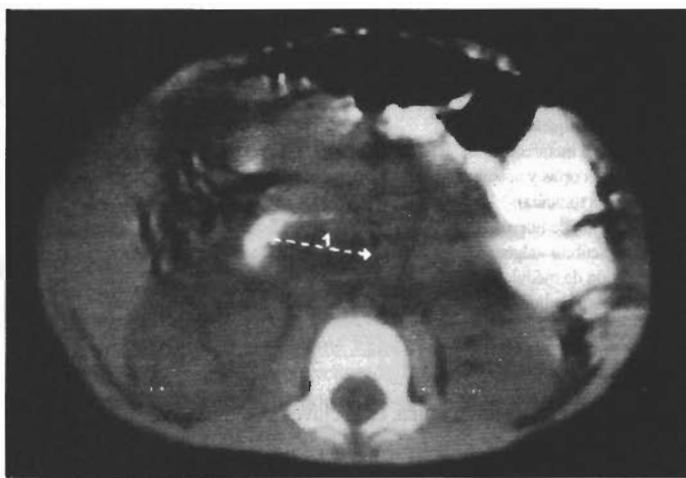


Figura 15.20.5. TC abdominal en la que se visualiza un quiste pancreático, rechazando el duodeno.

Páncreas anular. Anomalía anatómica constituida por un anillo de tejido pancreático que rodea parcial o totalmente el duodeno. Su frecuente asociación con otras anomalías congénitas sugiere la existencia de un trastorno embriológico duodenal primario como origen de la malformación. El cuadro clínico se manifiesta como obstrucción duodenal en el período neonatal y en edades posteriores, o como un síndrome ulceroso, pancreatitis aguda o vómitos recurrentes. La endoscopia o el estudio radiológico (imagen en doble burbuja, tránsito baritado) pone de manifiesto la existencia de una compresión anular duodenal extrínseca; la pancreatografía retrógrada endoscópica muestra la comunicación de este tejido con el conducto de Wirsung. El tratamiento es quirúrgico. Se asocia a síndrome de Down, atresia intestinal, imperforación anal y malrotación.

Quistes pancreáticos congénitos. De frecuencia muy escasa y diagnóstico difícil, pueden ser solitarios o múltiples. Los quistes múltiples en ocasiones se asocian con enfermedad poliquística de otros órganos abdominales o con otras anomalías congénitas como los síndromes de Gruber, Hippel-Lindau e Ivemark. Los síntomas clínicos van ligados a la compresión que puedan ejercer sobre el tracto digestivo o la vía biliar y con la palpación abdominal se detectará la presencia de una masa en la región abdominal correspondiente. Contienen un líquido amarillento con o sin actividad enzimática. La ecografía y TC son de gran utilidad diagnóstica (Fig. 15.20.5). Deben ser diferenciados de los quistes de retención. Éstos son debidos a una obstrucción crónica del sistema ductular, por lo que tienen enzimas en su contenido.

Síndrome del canal común. La unión anómala de los conductos de drenaje pancreático y biliar fuera de la pared del duodeno parece intervenir en la patogénesis del quiste del colédoco y de la pancreatitis. El reflujo del jugo pancreático hacia el colédoco provocaría dilatación del conducto y el reflujo biliar sería el responsable de la pancreatitis. Clínicamente presenta una masa abdominal, dolor e ictericia; la colangitis y la peritonitis pueden complicar el cuadro clínico. La ecografía suele ser diagnóstica; la TC y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son las exploraciones complementarias indicadas cuando la exploración ecográfica no es concluyente. El tratamiento es quirúrgico.

Páncreas divisum. Anomalía anatómica del desarrollo del páncreas resultante de la unión incompleta de los sistemas de drenaje ventral y dorsal, en la que el drenaje de la glándula se lleva a cabo principalmente por la papila menor a través del conducto de Santorini. Cursa de forma asintomática en la mayoría de los casos, pero puede dar lugar a crisis de pancreatitis aguda recidivante, pancreatitis crónica e incluso pseudoquistes pancreáticos como causa del diagnóstico. La visualización de un conducto de Wirsung corto, limitado a la cabeza del páncreas, arborizado y sin comunicación con el conducto pancreático principal de drenaje, o la ausencia del mismo puesta de manifiesto a través de la colangiopancrea-

Cuadro 15.20.3. Clínica del síndrome de Shwachman

• Insuficiencia pancreática • Talla baja • Anomalías esqueléticas – Disostosis metafisaria – Costillas cortas y acampanadas (distrofia torácica) – Tubulación de huesos largos, Clinodactilia – Genu y cúbito valgus. Afectación de caderas • Disfunción de médula ósea – Anemia. Trombocitopenia – Neutropenia	• Trastornos mieloproliferativos • Infecciones recurrentes • Retraso psicomotor • Disfunción tubular renal • Diabetes mellitus • Anomalías dentales. Ictiosis • Disfunción hepática, hepatomegalia • Enfermedad de Hirschsprung • Pubertad retrasada. Fibrosis testicular • Miocardiopatía
--	---

tografía retrógrada endoscópica, es la clave del diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico.

ANOMALÍAS HEREDITARIAS

Déficit enzimáticos aislados

Se conocen las deficiencias de enterocinasa, lipasa, colipasa, lipasa-colipasa, tripsinógeno y amilasa. Se trata de situaciones clínicas raras de interés en el diagnóstico diferencial de las diarreas prolongadas y síndromes de malabsorción. Basta aquí recordar que el raro déficit congénito de lipasa cursa con borborigmo y esteatorrea; la deficiencia de amilasa, también excepcional, produce síndrome de falta de medro, heces malolientes y ácidas; la carencia de tripsinógeno y tripsina origina, asimismo, malnutrición con esteatorrea, hipoproteinemia y edemas; la ausencia de enterocinasa, aunque de origen duodenal, producirá un fallo en la cascada de activación de las enzimas proteolíticas (Fig. 15.20.4), por lo que aparecerá esteatorrea, malabsorción de disacáridos, malnutrición y anemia, comenzando en la edad del destete.

Lipomatosis pancreáticas

Constituyen la segunda causa de insuficiencia pancreática en la infancia, después de la fibrosis quística. Configuran un grupo heterogéneo de afecciones pancreáticas congénitas en las que una sustancia adiposa reemplaza al tejido exocrino normal. La insuficiencia pancreática exocrina es total, pero el test del sudor es normal. El tratamiento es sintomático y de soporte nutricional.

Síndrome de Shwachman. Conocido también como *síndrome de Shwachman-Diamond*, se caracteriza por asociar insuficiencia pancreática, talla baja, disfunción de la médula ósea y anomalías esqueléticas, junto con otras anomalías menos constantes (Cuadro 15.10.3). Su incidencia es de 1/10.000-20.000 nacidos vivos, sin predominio de sexo, y se hereda con carácter AR. La *insuficiencia pancreática*, motivada por la infiltración grasa del tejido acinar, puede cursar con o sin malabsorción de grasas mejorando la esteatorrea con la edad. La ausencia de malabsorción de grasa no excluye el diagnóstico y los test de estimulación de la función exocrina pancreática demuestran la existencia de insuficiencia; sin embargo, no existe, a diferencia de la fibrosis quística, alteración de la viscosidad, volumen o contenido en bicarbonato de la secreción. Neutropenia, trombocitopenia y anemia, son las manifestaciones representativas de la *disfunción medular*, pudiendo ser cíclicas o persistentes (véase cap. 18.8). La trombocitopenia no suele ser sintomática y la neutropenia, junto con trastornos de la quimiotaxis de los neutrófilos e inmunodeficiencia humoral, es la responsable de las infecciones de repetición que suelen presentar estos pacientes. En el examen de la médula ósea se observa hipoplasia, fibrosis, infiltración grasa o detención de la maduración de las células mieloides. La *disostosis metafisaria* de los huesos largos es la anomalía esquelética más común, pero generalmente no se manifiesta hasta después del año de vida. La talla baja suele ir ligada a esta anomalía y no a la malabsorción, ya que no se corrige con el tratamiento de ésta y la velocidad de crecimiento suele ser normal.

Síndrome de Johansson-Blizzard. Es un raro trastorno que asocia insuficiencia pancreática, talla baja, malformaciones diversas –imperfec-

Cuadro 15.20.4. Clasificación de los tumores pancreáticos

Localización	Benigno	Maligno
Páncreas exocrino	Adenoma ductal Cistoadenoma seroso Cistoadenoma mucinoso Papiloma intraductal Tumor papiloquistico	Adenocarcinoma ductal Pancreatoblastoma Carcinoma acinar
Tejido conjuntivo	Hemangioendoteloma Linfangioma Histiocitoma Neurilenoma	Sarcoma Linfoma Leiomiomasarcoma Histiocitoma Neurilenoma
Páncreas endocrino	Gastrinoma Vipoma Insulinoma Hiperplasia cel. islotes Adenoma cel. islotes	Gastrinoma Insulinoma

ración anal, rectourogenitales, hipoplasia de las alas de la nariz, anomalías ectodérmicas del cuero cabelludo y dentarias–, sordera, retraso psicomotor e hipotiroidismo. No existe disfunción de la médula ósea ni anomalías esqueléticas, lo que le distingue del síndrome de Shwachman. Se hereda con carácter AR y sin predominio de sexo.

Síndrome de Pearson. Se trata de una disfunción pancreática exocrina con anemia sideroblástica refractaria. Es debido a una mutación esporádica del ADN mitocondrial. El síndrome clínico queda manifestado por insuficiencia pancreática, secundaria a fibrosis, y atrofia celular de los acini, y anemia macrocítica resistente al tratamiento, con grados variables de neutropenia y trombocitopenia. El examen histológico del aspirado biopsico medular muestra vacuolización de los precursores eritroides y mieloides, hemosiderosis y presencia de sideroblastos anillados. El tratamiento es sintomático (nutricional, transfusiones) y otros recursos (véase cap. de Anemias).

Lipomatosis pancreática aislada. Descrita por Nezeloff y Watch, presenta infiltración grasa de los acini pancreáticos, respetando los islotes de Langerhans, como en el síndrome de Shwachman. Existe diarrea crónica con malabsorción, retraso pondoestatural y esteatorrea marcada, sin otras anomalías asociadas.

En este grupo todavía se pueden incluir la insuficiencia pancreática exocrina en algunos pacientes afectos del síndrome de McKusick (hipoplasia cartilago-pelo), síndrome de Alagille, atresia biliar intrahepática no sindrómica, rubéola congénita, atresia-estenosis duodenal, antigua nesidioblastosis (hipoglucemia hiperinsulínica) y la insuficiencia pancreática en la mucopolipidosis tipo II (*I-cell-disease*), dejando aparte la FQ.

TUMORES

Son de escasa incidencia en la infancia. Aunque su origen puede ser múltiple (Cuadro 15.20.4), por su frecuencia e importancia clínica destacan los carcinomas y los tumores endocrinos.

Tumores del páncreas exocrino

Los tumores no secretores asientan en el páncreas exocrino y en el tejido conectivo-pancreático, ocupando un reducido lugar en el diagnóstico diferencial de los tumores abdominales del niño (véase Sección 19 de Oncología). Pueden ser benignos, como los adenomas, cistoadenomas o hemangioendotelomas, o malignos, entre los que destacan el adenocarcinoma de células ductales y el pancreatoblastoma o carcinoma pancreático infantil. **Adenocarcinoma de células ductales:** representa alrededor del 50% de los carcinomas. Asienta principalmente en la cabeza del páncreas y su pronóstico es bastante infausto (95% de mortalidad). Clínicamente se manifiesta por la presencia de masa y dolor abdominales, junto con náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso y, a veces, icte-

ricia. No existen datos biológicos específicos del carcinoma pancreático y los estudios radiológicos simples y del aparato digestivo tienen poco valor. El diagnóstico depende principalmente de la ecografía y de la TC abdominales —siempre que la masa tumoral sea mayor de 2 cm— que, a su vez, pueden detectar la existencia de metástasis hepáticas, obstrucción de la vía biliar y/o del conducto de Wirsung (signo del doble conducto) y la invasión tumoral local. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica puede ser útil para detectar tumores de pequeño tamaño. La cirugía radical es el tratamiento de elección. La cirugía paliativa, la quimioterapia y la radioterapia se utilizarán en los casos en que sea imposible la resección o como complemento.

Pancreatoblastoma. Es una lesión maligna posible en la infancia. Su pronóstico es mucho más favorable que el resto de los carcinomas y su naturaleza es pluripotencial.

Cistoadenoma. Cistoadenocarcinoma. Son neoplasias quísticas del páncreas que suelen presentar calcificaciones, amorfas periféricas los macroquísticos (malignos) y centrales, de forma estrellada o globular, los microquísticos (benignos). La ecografía y la TC son las técnicas diagnósticas de elección.

Tumores del páncreas endocrino

Son neoplasias benignas o malignas de tipo secretor o no secretor. Las funcionantes o neoplasias endocrinas secretoras, localizadas o difusas, constituyen los 2/3 de los tumores del páncreas endocrino; segregan diversas sustancias de acción hormonal, dependiendo la clínica de la naturaleza de la sustancia secretada.

Gastrinoma. Tumor frecuentemente maligno, único o multifocal, da lugar al *síndrome de Zollinger-Ellison*, que se manifiesta por enfermedad ulcerosa resistente al tratamiento, dolor abdominal intenso, vómitos, hematemesis y diarrea con esteatorrea. Los síntomas son todos ellos secundarios a los altos niveles de gastrina circulante, que estimula de forma excesiva la producción de secreción ácida en el estómago. La sospecha clínica, junto con la existencia de hiperacidez gástrica, hipergastrinemia y el aumento marcado de los niveles de gastrinemia tras la infusión de 1-2 unidades por kilo de peso de secretina, confirman el diagnóstico. La localización del tumor es difícil (60-80% de los casos), siendo la angiografía selectiva, la ecografía y la TC las técnicas de más fiabilidad. *Tratamiento:* resección tumoral cuando sea posible y administración de antagonistas H2 y omeprazol a altas dosis para controlar la enfermedad ulcerosa.

Neoplasia endocrina múltiple tipo I. Puede afectar a distintos órganos y la clínica dependerá, obviamente, de los órganos afectados y de la naturaleza de sus secreciones. La afectación pancreática es casi siempre multifocal y cada lesión (gastrinoma, insulinoma, vipoma) puede segregar diferentes productos. Se suele asociar con hiperparatiroidismo y con adenomas o hiperplasia hipofisaria, aunque también pueden presentarse anomalías de tiroides y suprarrenales. El *tratamiento* incluye, junto con el específico de las lesiones tumorales existentes y de las alteraciones derivadas de sus secreciones, consejo genético y control de los miembros de la familia, ya que este síndrome se hereda de forma autosómica dominante con un alto grado de penetrancia.

Insulinoma e hiperplasia de células beta. Son las lesiones neoplásicas del páncreas endocrino más frecuentes en la infancia. Cursan con hipoglucemia grave intratable y crónica; las crisis hipoglucémicas son episódicas y recurrentes. El diagnóstico se basa en la demostración de hiperinsulinemia, de niveles de insulina inapropiadamente elevados en relación con la glucemia, o la existencia de hipoglucemia no cetósica con o sin elevación evidente de la insulinemia. Es difícil la identificación del tumor por TC o ultrasonidos, debido a su pequeño tamaño, pero los insulinomas pueden detectarse por angiografía selectiva en el 75-80% de los casos, ya que son tumores hipervasculares. La resección quirúrgica es el *tratamiento definitivo*, y la administración de glucosa intravenosa, diazóxido, glucagón o la ingesta de comidas frecuentes, es sólo una terapia paliativa.

Cuadro 15.20.5. Causas de pancreatitis en el niño

Mecánicas y estructurales

- Reflujo biliar y duodenopancreático
- Disfunción del esfínter de Oddi. Estenosis de la ampolla de Vater. Divertículo periampollar
- Cálculos biliares. Colelitiasis
- Traumatismos abdominales. Manipulación quirúrgica o endoscópica de vías biliopancreáticas
- Tumores
- Anomalías congénitas (páncreas divisum, páncreas anular, quiste de colédoco, duplicación quística, inserción anómala del conducto biliar)
- Pseudoquiste pancreático

Infecciones

- Virus (parotiditis, rubéola, *Coxsackie B*, ECHO, influenza A y B, varicela, Epstein-Barr, hepatitis A y B, citomegalovirus, enterovirus, sarampión, adenovirus, VIH)
- Bacterias (*S. thyphi*, *E. coli*, *Mycoplasma*, *Leptospira*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Yersinia*, *Legionella*, *M. tuberculosis*, *Brucella*)
- Parásitos y protozoos (ascariasis, malaria, *Clonorchis sinensis*, *Echinococcus*, tenia, hidatidosis)
- Hongos (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*)

Afecciones generales

- Diabetes mellitus. Acidemia orgánica
- Malnutrición. Anorexia nerviosa
- Hiperlipemia. Lipodistrofia parcial congénita
- Hipercalcemia (hiperparatiroidismo y otras)
- Colagenosis. Enfermedades inflamatorias multisistémicas
- Fibrosis quística
- Enfermedad renal (insuficiencia, trasplante)
- Hipotermia. Choque
- Síndrome de Reye
- Enfermedad de Kawasaki
- Deficiencia de α -1-antitripsina
- Sarcoidosis. Hemocromatosis

Fármacos

- Azatioprina, L-asparaginasa. 6-mercaptopurina. Ciclosporina. Sulindac
- Indometacina y otros AINE
- Cimetidina
- Nitrofurantoina. Tetraciclinas. Sulfamidas. Metronidazol. Cotrimoxazol. Eritromicina. Ceftriaxona
- Pentamidina. Rifampicina. Isoniazida. Glucantime
- Ácido valproico
- Corticoides. Estrógenos
- Clorotiazida. Furosemda
- Fenoltaleína
- Paracetamol (sobredosificación). Salicilatos. Morfina. Codeína
- 5-ASA. Sulfasalazina
- Captopril. Diazóxido
- ddI. ddC
- Enalapril. Lisinopril. Clorapina
- Colestiramina. Simvastatina
- Metildopa
- Amineptina. Octeótrido

Tóxicos

- Ácido bórico. Hipercalcemia iatrogénica
- Alcohol (etilico, metílico). Insecticidas organofosforados
- Heroína. Anfetaminas

Idiopáticas

Vipoma. Es un tumor bastante infrecuente que segrega péptido vasoactivo intestinal (VIP) y da lugar al síndrome de aclorhidria-hipokalie-mia-diarrea acuosa. Alrededor del 50% son malignos y clínicamente se manifiestan por un cuadro de diarrea grave de tipo secretor, intermitente o continua, asociada con calambres abdominales, rubor y deshidratación grave. El diagnóstico se basa en la existencia de niveles plasmáticos elevados de VIP (> 60 pmol/L) y en la exclusión de otras causas de diarrea secretora. La TC y los ultrasonidos son útiles para la localización del tumor en casos avanzados y la angiografía selectiva para los de pequeño tamaño. La corrección de la deshidratación y de los trastornos electrolíticos, el control de la diarrea con esteroides, inhibidores de las prostaglandinas o somatostatina, y la resección quirúrgica, constituyen las *bases*

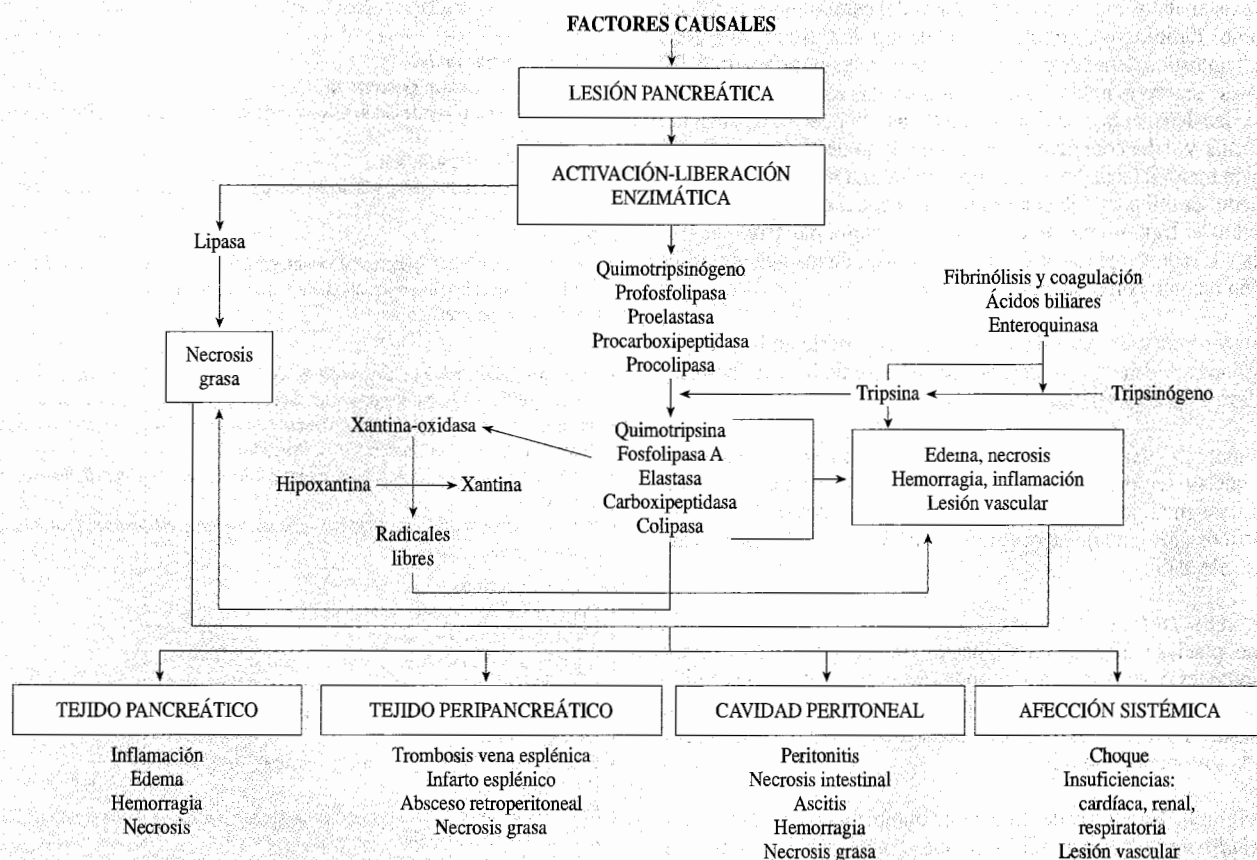


Figura 15.20.6. Mecanismo patogénico de la pancreatitis aguda.

del tratamiento. Si la resección no es posible, se pueden obtener buenos resultados con la administración del quimioterápico antineoplásico estreptozotocina y 5-fluorouracilo.

PANCREATITIS

Pancreatitis aguda

Es una afectación del páncreas poco frecuente en pediatría, que se caracteriza por lesiones inflamatorias que afectan, tanto al páncreas, como a los tejidos peripancráticos: edema, necrosis, necrosis hemorrágica y necrosis grasa. Anatómicamente se describen dos tipos con marcada diferencia evolutiva: 1) la forma intersticial, en la que predominan los fenómenos de edema, necrosis grasa peripancrática, inflamación y exudado, sin signos de necrosis pancreática; generalmente, tiene un curso benigno y de evolución breve, y 2) la forma hemorrágica, en la que predominan la necrosis grasa peri e intrapancreática, necrosis del parénquima y hemorragia con desaparición, prácticamente total, de las estructuras anatómicas pancreáticas, evolución mucho más prolongada y de pronóstico grave y puede conducir a un desenlace fatal, si da lugar a choque o insuficiencia renal o respiratoria.

Son múltiples las causas que pueden dar lugar a pancreatitis aguda en el niño (Cuadro 15.20.5), destacando los traumatismos abdominales, el papel creciente de los agentes infecciosos (virus) y las secundarias a la administración de fármacos; no obstante, hasta el 30% de los casos son de causa desconocida. A pesar de la complejidad de la pancreatitis aguda y de la limitación de los conocimientos que se tienen sobre la misma, se acepta que está causada por la autodigestión del páncreas como consecuencia de la activación anormal de las enzimas en el interior del parénquima por los zimógenos pancreáticos. En la Figura 15.20.6 se esquematiza el mecanismo patogénico de la enfermedad. Las manifestaciones sistémicas son debidas a la presencia de complejos de enzimas activas e inhibidores de las proteasas en la circulación y en la cavidad peritoneal, dando lugar a choque, hipotensión, coma, síndrome de distrés respiratorio tipo adulto, trastornos de la coagulación, fracaso renal agudo, hiper-

glucemia, hipocalcemia y activación del complemento, resultado todo ello de la degradación de péptidos activos biológicamente importantes.

Sintomatología. Ofrece dolor abdominal de intensidad variable, localizado generalmente en epigastrio o zona periumbilical, que a veces se irradia hacia los flancos y espalda; su duración es variable, de horas a 2 semanas con una duración media de 4 días, y se suele acompañar de náuseas, vómitos, anorexia, fiebre y, a veces, ictericia. En términos generales, la ingesta de alimentos agrava el dolor y los vómitos, y no se alivia con antiácidos. El niño adopta una posición antiálgica y en el examen clínico se puede evidenciar la existencia de defensa abdominal difusa o localizada en epigastrio, meteorismo, distensión abdominal, reducción o ausencia de ruidos intestinales e ictericia. En las formas más graves puede existir ascitis e incluso derrame pleural, con líquido muy rico en amilasa. La coloración azulada en zona umbilical (signo de Cullen), o en los flancos (signo de Gray-Turner) debida a equimosis, es propia de las formas hemorrágicas. Son signos de gravedad la disnea, las hemorragias digestivas, la hipotensión y los trastornos de conciencia. El choque es una de las causas más frecuentes de muerte en esta afección.

Diagnóstico. Además de las características clínicas y la valoración de los antecedentes, se basa en una serie de pruebas de laboratorio y en el diagnóstico por la imagen. La determinación de la amilasa sérica y urinaria es el test bioquímico más frecuentemente utilizado en el diagnóstico de pancreatitis aguda. La elevación de los niveles séricos de amilasa acontece a las pocas horas del inicio del cuadro, con pico máximo a los 2-3 días y normalización antes de los 5 días; sin embargo, la hiperamilasemia puede estar motivada por otras muy diversas causas (parotiditis, traumatismos salivales, tumores ováricos y pancreáticos, pseudoquistes pancreáticos, obstrucción intestinal). La amilasuria sigue un patrón parecido al de la amilasemia y puede estar anormalmente elevada hasta 24 horas después de la normalización de los niveles séricos de la amilasa. Tiene también valor el estudio en orina de la relación amilasa/creatinina, sugiriendo pancreatitis cuando el valor es superior a 4. Desgraciadamente, la hiperamilasemia y la hiperamilasuria no son ni muy sensibles ni muy

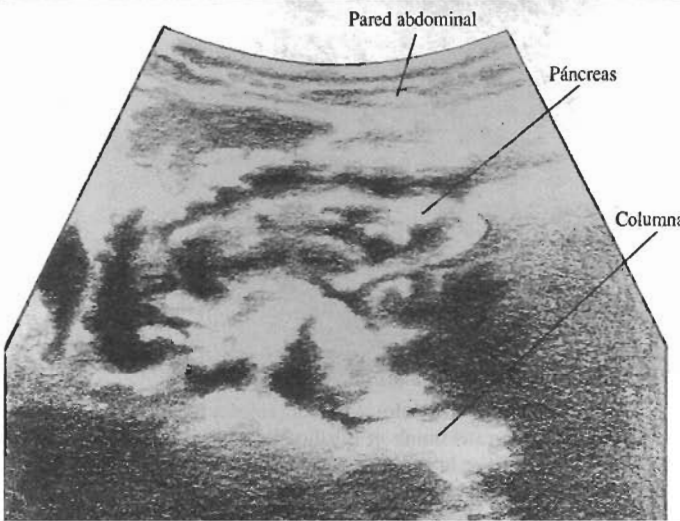
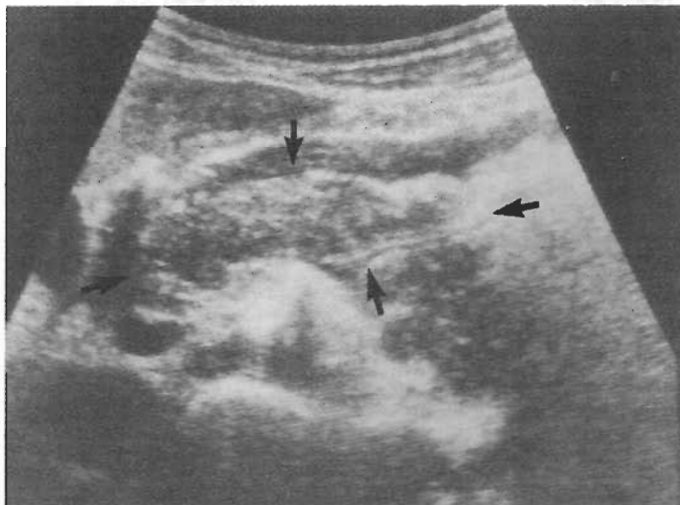
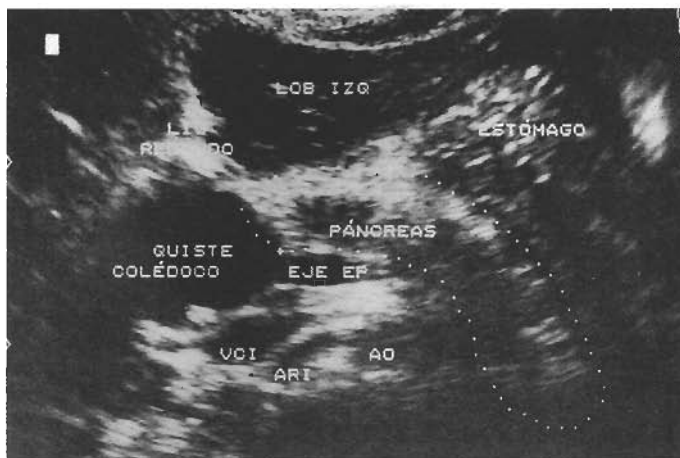


Figura 15.20.7. A) Pancreatitis aguda: ecografía mostrando hipoeogenicidad del cuerpo del páncreas. Presencia de quiste de colédoco, que comprime la cabeza del páncreas. B) Gran aumento del tamaño pancreático.

específicas, incluso la existencia de cifras normales no descarta el diagnóstico. De más valor que la cuantificación de la amilasa parece ser la medida en suero de la isoamilasa, la lipasa, la tripsina, el tripsinógeno y la elastasa-1. Otras pruebas enzimáticas, como la medida de la fosfolipasa A₂, la ribonucleasa y la carboxipeptidasa B, parecen ser buenas indicadoras de la enfermedad o de su gravedad, pero los resultados comunicados hasta la fecha precisan de confirmación. Otros datos de laboratorio, no específicos de pancreatitis aguda, son la hemoconcentración, leucocitosis, hiperbilirrubinemia, elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa, hipocalcemia, hiperlipemia e hiperglucemia, aunque la hipoglucemia no la descarta.

Cuadro 15.20.6. Factores de riesgo en niños con pancreatitis*

Leucocitosis (U/mL)	> 16.000
Glucemia (mg/dL)	> 200
Calcemia (mg/dL)	< 8
LDH (U/l)	> 350
GOT (U/l)	> 250
PaO ₂ (mmHg)	< 60
Descenso hematocrito en 24 horas	> 10%
Elevación BUN en 24 horas (mg/dL)	> 5

Pancreatitis aguda si hay presencia de 3 o más criterios.

*Puntuación de Ranson modificada para niños.

La *radiología convencional*, por lo inespecífica, es de limitado valor en el diagnóstico de pancreatitis aguda. La presencia del “asa cintinela”, íleo paralítico, “signo del colon cortado”, ausencia de aire en colon descendente, calcificaciones pancreáticas o la existencia de burbujas de gas extraluminal peripancreático, son datos que se pueden encontrar en la radiografía simple de abdomen, lo mismo que en el tórax signos de edema pulmonar, derrame pleural, consolidación basal, elevación diafragmática o atelectasias focales. La *ecografía abdominal* es el método más útil, al poner de manifiesto cambios en el tamaño y en la consistencia de la glándula secundarios a la inflamación, como aumento de volumen, hipoeogenicidad y dilatación del conducto de Wirsung (Fig. 15.20.7). Además, la detección de mínimas colecciones de líquido rodeando la cabeza del páncreas o cercanas a la transcauidad de los epiplones, es altamente sospechosa de pancreatitis. Es una exploración muy útil en el diagnóstico precoz del pseudoquiste pancreático, una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad.

La *TC* es el método más indicado para definir el páncreas y evaluar y detectar la intensidad de las complicaciones de la pancreatitis aguda. La *pancreatografía retrógrada endoscópica* se reserva para aquellos casos de pancreatitis que no se resuelven, y en las que se sospecha una causa anatómica predisponente, que no se consigue demostrar con los demás métodos de estudio por la imagen. En tales casos puede recurrirse igualmente a la colangiopancreatografía por RM.

Pronóstico. Depende de la causa subyacente, así como de la gravedad de la pancreatitis. Las 3/4 partes de los casos se tratan de pancreatitis benignas que evolucionan hacia la curación. El resto presentan complicaciones generales o locales, causa de la muerte en 1/3 de los casos. Para valorar el pronóstico de los pacientes graves se puede utilizar la clasificación de Ranson modificada para niños (Cuadro 15.20.6). Se llama actualmente la atención sobre el valor de la proteína C reactiva como marcador específico de las formas graves, cuando su concentración plasmática es superior a 100 mg/L.

Tratamiento. Se trata en combatir el dolor y los trastornos metabólicos. Es obligada la dieta absoluta, iniciándose en ocasiones la NPT hasta el inicio de la mejoría clínica y analítica. A veces se utiliza la sonda transyeyunal para evitar la NPT; la sonda nasogástrica, no sólo se emplea para reiniciar la alimentación cuando la mejoría clínica y analítica sea evidente, sino también para aspirar el contenido gástrico, ya que éste es uno de los principales estímulos para la secreción pancreática. La aspiración nasogástrica estaría indicada en niños con íleo o vómitos graves, ya que puede brindar alivio sintomático; en el resto de los casos no parece obtenerse ventaja alguna. Con esta misma justificación y para tratar la úlcera de estrés, se utilizan los antiácidos, los antagonistas de la histamina y los antagonistas H₂, aunque su eficacia es cuestionable. No se ha demostrado que los inhibidores de las proteasas (aprotinina, ácido épsilon-aminocaproico, gabexato) sean eficaces, por lo que se ha abandonado su utilización. En la actualidad, se están evaluando antiproteasas de bajo peso molecular (inhibidores péptidos-aldehído, inhibidores de clorometol-cetona), con resultados prometedores que deben ser confirmados en la práctica clínica. La administración de anticolinérgicos u otras sustancias reductoras de la producción de ácido, del flujo pancreático y del metabolismo celular o

estabilizadoras de las membranas celulares, no parece útil. La antibioprofilaxis no ha demostrado ser eficaz e incluso puede ser contraproducente; sólo debe utilizarse cuando se sospeche o exista confirmación de infección. Se deberá monitorizar la presión venosa central, la diuresis, los gases sanguíneos y las constantes vitales, así como prestar especial atención a mantener una buena hidratación y corregir los trastornos del equilibrio ácido-básico, electrolíticos, metabólicos (hipocalcemia, hiperglucemia, hiperlipemia) y hemodinámicos. Si es necesario se administrará sangre, plasma, albúmina o soluciones coloidales.

Las formas graves precisan de *tratamiento intensivo* para luchar contra el choque hipovolémico y tratar las complicaciones que pueden presentarse (insuficiencia respiratoria o renal, CID, etc.). Para el tratamiento del dolor se puede utilizar meperidina (1 mg/kg IM o EV cada 3-4 horas), preferible a otros analgésicos narcóticos, porque induce una menor contracción del esfínter de Oddi. En los pacientes con un curso complicado y prolongado, está indicada la nutrición parenteral hasta que la ingesta por vía enteral se pueda restaurar y sea suficiente, evitando de este modo los efectos de la desnutrición.

El *tratamiento quirúrgico* tiene su indicación para: desbridamiento de tejido necrótico; drenaje de quistes o abscesos en caso de fracaso del drenaje con catéter; en la eliminación de obstrucciones en los conductos pancreáticos o en el colédoco, si bien la eliminación de cálculos impactados se logra mejor por endoscopia con esfinterotomía.

El *pseudoquiste pancreático* es la complicación más frecuente de la pancreatitis aguda, caracterizado por la presencia de tumoración abdominal, a veces dolorosa. Debe sospecharse siempre que el cuadro clínico tarde en resolverse. El diagnóstico de certeza se consigue por ecografía y TC abdominal. Infección, rotura, hemorragia y oclusión digestiva por compresión, son sus principales complicaciones. En general, requiere tratamiento quirúrgico, aunque 1/3 de los casos se resuelven con tratamiento conservador. La administración de somatostatina puede ser efectiva.

Pancreatitis crónica

Mucho menos frecuente en el niño que la pancreatitis aguda, se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias crónicas con destrucción focal, segmentaria o difusa, del parénquima exocrino, fibrosis y destrucción del parénquima endocrino en los últimos estadios de la enfermedad. La pancreatitis crónica se clasifica en dos tipos: obstructiva y calcificante.

Pancreatitis crónica obstructiva. Es consecuencia de la existencia de un obstáculo mecánico que altera el flujo normal de la secreción exocrina. Todas las anomalías, congénitas o adquiridas, de la región duodeno-pancreática pueden dar lugar a este tipo de pancreatitis, sin olvidar la ascariasis.

Pancreatitis crónica calcificante. Puede ser de origen hereditario: gen HP en cromosoma 7, herencia AD con penetrancia muy variable; mutación del gen de la FQ CFTR y del gen inhibidor de la tripsina pancreática. Pueden intervenir causas no bien conocidas (tóxicas, nutricionales). La pancreatitis crónica juvenil es una forma de pancreatitis crónica que además asocia diabetes mellitus, y cuyo factor etiológico más probable es la malnutrición. La pancreatitis crónica calcificante parece estar ligada a un descenso relativo de una proteína en la secreción pancreática (proteína de los cálculos), que impide la formación de sales cálcicas en el jugo pancreático. La alteración inicial es la formación de precipitados proteicos intracanaliculares que tienen tendencia a calcificarse y aumentar de tamaño. Aparte de los antecedentes familiares, la pancreatitis crónica se manifiesta como crisis recidivantes de dolor abdominal, con intervalos de presentación variables (semanas o años), disminuyendo con la edad. Los signos clínicos durante la crisis dolorosa son típicos de la pancreatitis aguda, si bien algunos de los ataques pueden ser muy leves o incluso indolores. En las formas obstructivas suele conservarse indemne la función pancreática durante mucho tiempo; sin embargo, en las formas calcificantes aparece, de forma progresiva, malabsorción y diabetes mellitus.

Diagnóstico. En la fase aguda se basa en datos similares a los citados en la pancreatitis aguda. Las concentraciones séricas de las enzimas pancreáticas tienen poco valor, ya que sus niveles pueden ser nor-

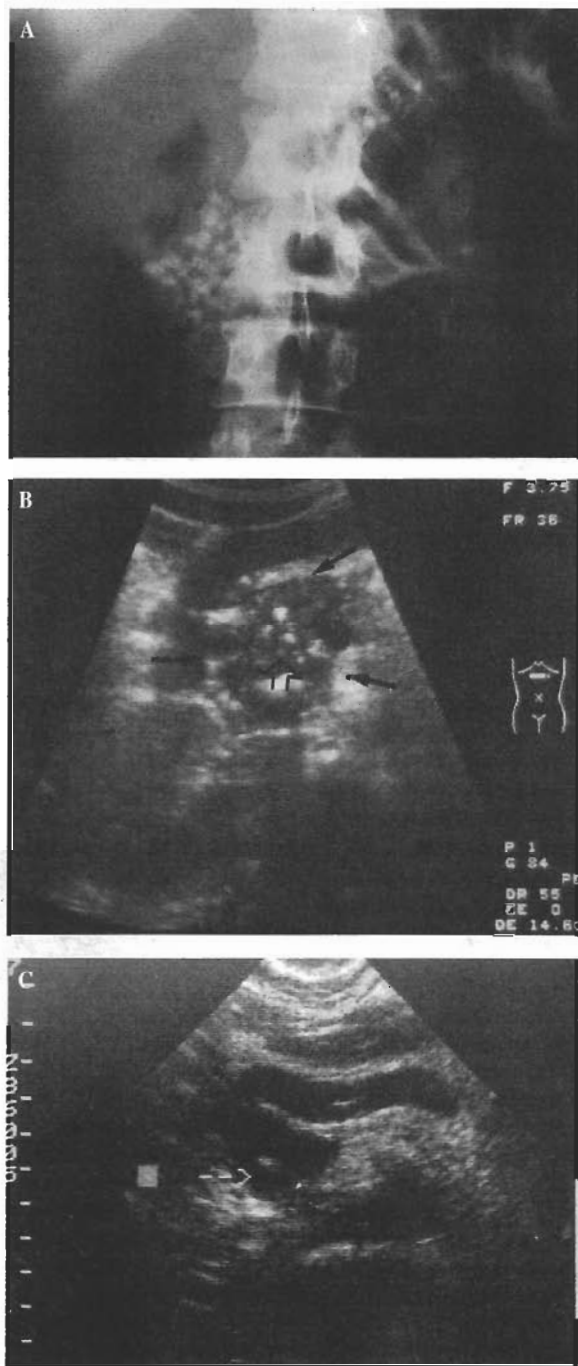


Figura 15.20.8. Pancreatitis crónica. A) Forma crónica calcificante con presencia en la radiografía simple de calcificación en la cabeza y cuerpo del páncreas. B) Ecografía en la que se aprecian las calcificaciones intrapancreáticas (flecha blanca). C) Dilatación del conducto de Wirsung y depósito de material inmunoproteico (flecha) en su interior, en paciente afecto de mucoviscidosis.

males o estar elevados. Son útiles los test de provocación, ya que desencadenan crisis de dolor y aumento del flujo exocrino pancreático. La radiografía simple de abdomen puede mostrar la existencia de calcificaciones en la cabeza del páncreas (Fig. 15.20.8a). El estudio con contraste de bario no es específico; si se realiza se puede observar desplazamiento anterior del estómago, rigidez y defectos en el contorno del área duodenal o el signo del tres invertido (signo de Frostberg). La ecografía pone en evidencia un páncreas hiperecogénico, aumentado de tamaño y con dilatación del conducto pancreático, quistes, pseudoquistes, calcificaciones u otras anomalías (Fig. 15.20.8b y c). La TC no aporta muchos más datos (Fig. 15.20.9). La pancreatografía retrógrada endoscópica puede definir con mayor precisión el calibre (dilatación o estenosis) de los conductos y la existencia de obstrucción, cálculos o pseudoquistes.

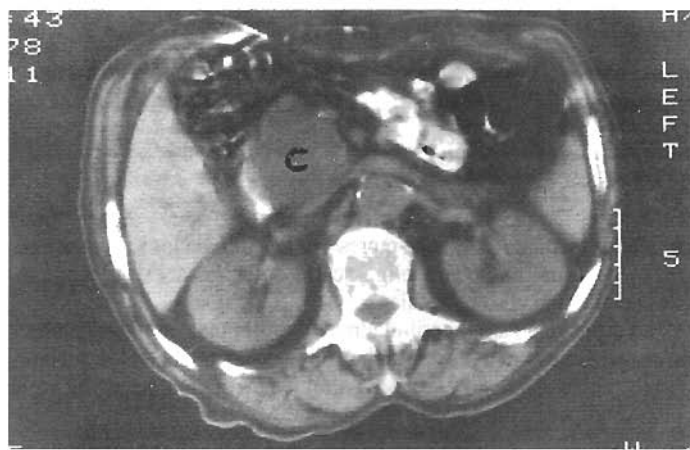


Figura 15.20.9. Visualización del pseudoquiste pancreático mediante TC. Masa de baja atenuación (C) en la cabeza del páncreas.

Tratamiento. Es médico y la cirugía sólo queda reservada para aquellos casos en que se identifique un factor predisponente o complicaciones susceptibles de intervención quirúrgica. La endoscopia con esfinterotomía es útil para la extracción de cálculos pancreáticos y para la intubación del conducto de Wirsung para estimar su calibre. En las crisis, se llevará a cabo la misma pauta terapéutica aconsejada para la pancreatitis aguda. La administración oral de enzimas pancreáticas con las comidas reduce la frecuencia y la intensidad del dolor abdominal, así como mejora el cuadro malabsorbtivo si ya se ha establecido. Se recomienda la ingesta de una dieta hipercalórica, con un contenido normal en grasas, y la administración de suplementos de vitaminas liposolubles. Si se presenta diabetes se administrará insulina, ya que los antidiabéticos orales no son efectivos.

Pancreatitis fibrosante idiopática. Esta rara entidad se caracteriza por la presencia de fibrosis en la cabeza del páncreas, la cual comprime externamente la porción distal del conducto biliar común, produciendo abdominalgias recidivantes e ictericia obstructiva. El diagnóstico se establece por endoscopia ERCP y el tratamiento es quirúrgico, confirmando la pieza operatoria la fibrosis descrita.

TRAUMATISMOS PANCREÁTICOS

Dentro de los traumatismos abdominales, el de páncreas representa el 0,5% debido a la protección que le confiere su posición anatómica, aunque la superficialidad del conducto de Wirsung en la cabeza pancreática la hace vulnerable, al igual que su apoyo en la columna vertebral.

Según la intensidad del traumatismo, se clasifican en: a) *contusión pancreática*: desorden funcional reversible; b) *contusión con cápsula intacta*, pero con lesión glandular tipo hematoma; c) *ruptura aislada con cápsula intacta*; d) *ruptura capsuloglandular* con Wirsung intacto; y e) *ruptura total glándulo-cápsulo-canalicular*. La respuesta del páncreas al traumatismo siempre es la misma: lesiones celular y canalicular, edema, infiltrado hemorrágico, degeneración celular con necrosis y activación enzimática, produciendo una verdadera pancreatitis. La clínica puede variar dependiendo de la afectación de otros órganos abdominales y de la lesión anatómica producida. En ocasiones la sintomatología es la propia de las complicaciones, como el pseudoquiste pancreático o de la pancreatitis necroticohemorrágica. La anamnesis es fundamental, siendo el golpe de manillar de bicicleta la causa más frecuente. Existe siempre un intervalo libre en la producción del traumatismo y la aparición de síntomas (dolor epigástrico, vómitos frecuentes, tendencia al colapso), lo que tiene indudable valor diagnóstico y pronóstico. El laboratorio muestra hiperalamilasemia, con presencia de lipasa y amilasa en cavidad peritoneal. La ecografía y TC abdominal informan de la lesión anatómica. El tratamiento es quirúrgico, tratándose de una auténtica urgencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braganza JM. Toward a novel treatment strategy for acute pancreatitis. *Digestion* 2001; 63: 69.
- Cooperman AM. An overview of pancreatic pseudocysts. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 391.
- Cruz M, Bosch J. Síndrome de Shwachman. En: Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998. p. 240.
- Del Rosario MAE, Fitzgerald DF, Gupta SK et al. Direct pancreatic measurements of pancreatic enzymes after stimulation with secretin vs secretin plus cholecystokinin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 28.
- Howard ER, Stringer MD, Colombani PM. Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children. Londres: STM Pb, 2002.
- Johnson PR, Spitz L. Cysts and tumors of the pancreas. *Sem Pediatr Surg* 2000; 9: 209.
- Leus J, Van Bierliet S, Robberecht LE. Delection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563.
- Molina Font JA, Lambruschini N, Maldonado J. Afecciones del páncreas exocrino. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1041 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis in childhood. *Pediatr Rev* 2000; 21: 46.
- Weizman Z. An update on diseases of the pancreas in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 484.
- Werlin SL. Acute pancreatitis in children. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2001; 4: 403-8.
- Werlin SL, Lee PC. Development of the exocrine pancreas. En: Polin RA, Fox WW. Fetal and Neonatal Physiology. Filadelfia: WB Saunders, 2003.

15.21 Patología de la absorción intestinal de los hidratos de carbono

J. González-Hachero

Los hidratos de carbono (HC) representan la masa principal de la dieta y además suministran la mayor parte de las necesidades energéticas del organismo. A medida que avanza la edad aumenta la cantidad

de azúcares consumidos y varía la calidad de los mismos. Así los lactantes comienzan a ingerir una dieta con predominio de disacáridos, fundamentalmente lactosa, la cual es sustituida poco a poco a partir del segundo semestre del primer año, por otra en la que predominan los carbohidratos complejos como el almidón. La digestión y absorción de estos principios inmediatos son procesos muy diferenciados y específicos. De ahí que cualquier factor que obstaculice la capacidad del niño para digerir, absorber o aprovechar los carbohidratos ocasionará alteraciones notables en su nutrición, crecimiento y desarrollo.

HIDRATOS DE CARBONO DE LA DIETA

Los HC que forman parte de la dieta son fundamentalmente los siguientes:

1. *Polisacáridos.* El más importante es el almidón, que representa la forma de depósito de los hidratos de carbono en el reino vegetal. Se

encuentra ampliamente difundido en la naturaleza en semillas, granos de cereales, tubérculos y raíces. Tiene dos componentes, la amilosa y la amilopectina. La amilosa, cadena lineal de moléculas de glucosa unidas por enlace alfa (1-4), está constituida por 25-2.000 unidades de glucosa, mientras que la amilopectina está formada también por moléculas de glucosa unidas por enlaces alfa (1-4) y cada 20-25 unidades de glucosa presenta enlaces (1-6) formando ramificaciones. La amilopectina representa el 80% del almidón ingerido aunque esta proporción es variable según su origen.

2. **Trisacáridos.** De ellos tenemos la maltotriosa y la rafinosa. La maltotriosa está formada por tres moléculas de glucosa unidas por enlaces alfa (1-4). Aunque se encuentra en la uva es, fundamentalmente, un producto de la degradación del almidón. La rafinosa está formada por glucosa, fructosa y galactosa y se encuentra en las legumbres. Aunque puede ser parcialmente hidrolizada en el intestino delgado, la mayor parte de la misma es fermentada por las bacterias del colon.
3. **Disacáridos.** Están representados por la lactosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa y trehalosa. La *lactosa* es el HC fundamental de la leche tanto de la de mujer como de la de vaca. Otros alimentos que contienen lactosa son algunas legumbres como las habas y guisantes, y alimentos artificiales como galletas, caramelos, productos de confitería, helados, medicamentos, jarabes y productos enlatados. La leche es un elemento básico en la alimentación y la lactosa es de gran importancia por su contenido en galactosa, necesaria para la formación de galacto-cerebrósidos del sistema nervioso y especialmente por la glucosa necesaria para los procesos de formación del glucógeno hepático, sobre todo en las primeras semanas de la vida. La lactosa contribuye también al establecimiento de una flora acidófila en el colon, es importante para la absorción del calcio en el tubo digestivo y su ausencia en la alimentación puede dificultar la obtención del pico máximo de masa ósea. La *sacarosa* se encuentra en la mayoría de los vegetales, principalmente en la caña de azúcar y remolacha y también en las legumbres, verduras, frutas y miel. Tiene gran poder cariogénico. La *maltosa* se encuentra en algunas frutas pero, al igual que la maltotriosa, la mayor parte de la misma procede de las hidrólisis del almidón. La *isomaltosa* no existe en estado libre en la naturaleza, siendo también un producto de la digestión del almidón. La *trehalosa* se encuentra en los champiñones y otros hongos y algas.
4. **Monosacáridos.** Entre ellos están la glucosa, fructosa y galactosa. La glucosa se encuentra en la miel y en muchas frutas, verduras y legumbres. La fructosa es más dulce y menos cariogénica que la sacarosa. Se encuentra también en las frutas, verduras y en la miel. Procede igualmente de la hidrólisis intestinal de la sacarosa y de los polisacáridos complejos de ciertos vegetales. La galactosa no se presenta en forma libre en los alimentos, sino que procede de la hidrólisis intestinal de la lactosa.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

La absorción de los HC implica el transporte de los mismos desde la luz del intestino hasta la circulación sanguínea o linfática, a través del enterocito maduro del epitelio intestinal. Para ello es indispensable que previamente dichos HC, fundamentalmente los polisacáridos y los oligosacáridos sean digeridos e hidrolizados a sus monosacáridos correspondientes. La hidrólisis de los polisacáridos y oligosacáridos tiene lugar en dos etapas: 1) hidrólisis de los polisacáridos por las alfa-amilasas a nivel intraluminal; 2) hidrólisis de los oligosacáridos resultantes de la fase anterior y de los que forman parte de la dieta como tales, por parte de las disacaridasas del intestino delgado.

Hidrólisis intraluminal del almidón

La hidrólisis de los HC complejos, como el almidón y sus componentes amilosa y amilopectina, comienza a nivel de la boca por la acción de la alfa-amilasa salival. Esta acción está limitada por el escaso tiempo de contacto de la enzima con el sustrato antes de llegar al estómago donde, además, dicha enzima pierde actividad por el pH ácido del mismo. Por ello, la mayor parte de la hidrólisis del almidón se realiza a nivel del duodeno por la amilasa pancreática. Por la acción de ambas amilasas, se libe-

Cuadro 15.21.1. Enzimas responsables de la digestión de los disacáridos

Enzimas del ribete en cepillo

- Sacarasa-isomaltasa
- Glucoamilasa
- Lactasa
- Trehalasa

Enzimas solubles o lisosomales

- Beta-galactosidasa ácida
- Hetero-beta-galactosidasa
- Alfa-glucosidasa ácida

ran maltosa y maltotriosa, que representan el 70% de los HC intraluminales y dextrinas límite alta (oligosacáridos ramificados), que son residuos de más alto peso molecular.

La capacidad para digerir el almidón es limitada en niños menores de cuatro meses mientras que su hidrólisis es completa en los mayores de seis meses. Entre un 2-20% del almidón de la dieta puede llegar al colon sin digerir, como ocurre con la fibra. A este nivel el almidón sufre un proceso de fermentación bacteriana, anaerobia, que lo reduce a ácidos grasos volátiles, como el acético o butírico, y gases, como el hidrógeno, anhídrido carbónico y metano. Los ácidos grasos son reabsorbidos a nivel del colon, recuperándose así un 60-70% de las calorías aportadas por esta fracción del almidón que llega al colon sin digerir.

Hidrólisis de los oligosacáridos. Acción de las disacaridasas

Las disacaridasas de la pared intestinal hidrolizan tanto los oligosacáridos obtenidos a partir de la hidrólisis del almidón como aquellos ingeridos como tales en la dieta, fundamentalmente lactosa y sacarosa y, en menor medida, maltosa y trehalosa. Dichas disacaridasas están localizadas a nivel del ribete en cepillo del enterocito maduro del intestino delgado, e incluyen la sacarasa-isomaltasa, glucoamilasa, lactasa y trehalasa (Cuadro 15.21.1). La *sacarasa-isomaltasa* es un heterodímero complejo compuesto por dos subunidades, sacarasa e isomaltasa. Se trata, pues, de una proteína con dos subunidades y dos sitios activos. Está anclada a la bicapa lipídica de la membrana de las microvellosidades del enterocito de la cual forma parte a través de la subunidad isomaltasa. La subunidad sacarasa interacciona con la membrana del ribete en cepillo únicamente a través de la subunidad isomaltasa. El complejo sacarasa-isomaltasa es sintetizado como un único precursor a partir del N-terminal de la isomaltasa, existiendo un alto grado de homología entre las porciones sacarasa e isomaltasa, como se pone de manifiesto en el 41% de identidad de sus aminoácidos, indicando todo ello que se origina por duplicación genética parcial. El *gen codificante de la enzima humana* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3.

La sacarasa-isomaltasa lleva a cabo el 75-80% de la actividad hidrolítica de la mucosa frente a la maltasa (actividad maltásica), la casi totalidad de la actividad frente a la isomaltasa (actividad isomaltásica) y la totalidad de la actividad frente a la sacarosa (actividad sacarásica). La subunidad sacarasa hidroliza la sacarosa para originar glucosa y fructosa y también la maltosa y maltotriosa para producir glucosa y la subunidad isomaltasa hidroliza isomaltosa y dextrinas límite alfa para producir glucosa. La actividad del complejo sacarasa-isomaltasa en el RN tiene valores similares al adulto, siendo un enzima inducible por la sacarosa y la fructosa. Se ha comprobado al respecto un aumento notable de la actividad enzimática, algunos días después de introducir sacarosa o fructosa en una dieta que previamente carecía de estos azúcares.

La *glucoamilasa* es también un heterodímero compuesto por dos subunidades, con una posición similar a nivel de la membrana del enterocito, a la de la sacarasa-isomaltasa. Se sintetiza como una cadena polipeptídica única y su *gen codificante* se encuentra localizado en el cromosoma 2. Realiza el 20-25% de la actividad maltásica total, una actividad isomaltásica mínima (2%) y la totalidad de actividad frente a los oligosacáridos de 4 residuos de glucosa o mas, originados del almidón por la amilasa pancreática. El monosacárido resultante de toda la actividad de la glucoamilasa es glucosa, sugiriendo el alto nivel existente en el RN su capacidad para hidrolizar también polímeros de glucosa.

La *lactasa* está compuesta por una cadena polipeptídica y sus dos actividades enzimáticas están asociadas en diferentes dominios de la misma. Lleva a cabo la casi totalidad de la actividad lactásica de la mucosa, hidrolizando la lactosa a sus monosacáridos glucosa y galactosa. Su actividad no es inducible por el sustrato. Su desarrollo comienza en el tercer mes de la gestación, permanece con niveles bajos hasta el sexto, aumen-

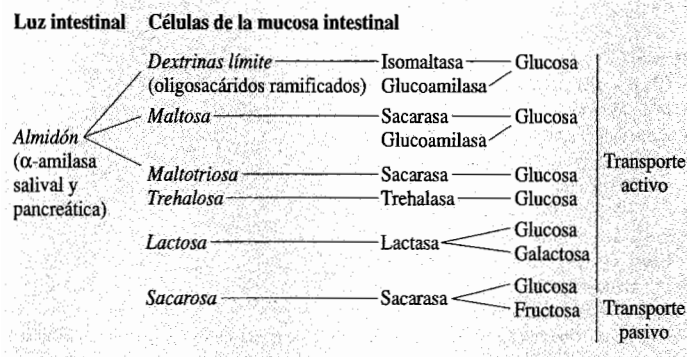


Figura 15.21.1. Digestión de los hidratos de carbono.

tando su actividad de forma progresiva durante el tercer trimestre hasta alcanzar sus valores máximos al final de la gestación normal. Está codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 2.

La *trehalasa* es la disacaridasa encargada de hidrolizar la trehalosa, disacárido no reductor compuesto por dos moléculas de glucosa. Su gen codificante se ha localizado en el cromosoma 11.

La mucosa del intestino delgado humano contiene también otras enzimas solubles y lisosomiales que tienen probablemente diferentes funciones, tales como la beta-galactosidasa ácida, la hetero-beta-galactosidasa y la alfa-glucosidasa. Así la beta-galactosidasa ácida hidroliza muy lentamente la lactosa *in vitro* así como otros galactósidos sintéticos y parece que interviene en el metabolismo intracelular de los glicosaminoglicanos y los glucolípidos. La hetero-beta-galactosidasa es probablemente de origen citoplasmático y a un pH óptimo de 5,5-6 no hidroliza lactosa ni celobiosa, pero posee también afinidad por los beta-galactósidos sintéticos (Cuadro 15.21.1).

Como consecuencia de la acción de las disacaridasas, los oligosacáridos procedentes del almidón y los ingeridos como tales son hidrolizados a sus monosacáridos correspondientes, constituidos por glucosa, que representa el 80% de los mismos, galactosa y fructosa, única forma en que la mucosa intestinal es capaz de absorber los azúcares mediante un sistema de transporte específico que permite su penetración en las células intestinales.

La glucosa y la galactosa comparten el mismo sistema de transporte. Está determinado genéticamente por un gen localizado en el cromosoma 22; se trata de un polipéptido de 70-80 kDa, es dependiente del sodio y consume energía. Se ha localizado a nivel de la membrana de las microvellosidades y su concentración es máxima a nivel del yeyuno. Presenta un lugar de unión para la glucosa y otro para el sodio de forma que, cuando el sodio se fija en su lugar de unión, se produce un cambio en la conformación del transportador, que aumenta su afinidad por la glucosa, transfiriendo una molécula de glucosa y dos iones de sodio al interior de la célula intestinal. La energía necesaria para la actuación de este transportador se obtiene del gradiente electroquímico del sodio que favorece la entrada del mismo en la célula y que está mantenido por la Na⁺-K⁺-ATPasa de la membrana basolateral del enterocito.

A continuación la glucosa abandona la célula hacia los capilares del sistema porta, fundamentalmente por un mecanismo de difusión facilitada y, probablemente, también por un segundo transportador independiente del sodio localizado en la membrana basolateral de la misma. En cuanto a la fructosa, es transportada también por un proceso independiente de difusión pasiva o difusión facilitada que no requiere sodio ni utiliza energía, aun cuando no está bien dilucidado su mecanismo de salida a la circulación. Es posible, sin embargo, que exista un sistema de transporte de fructosa no bien conocido y más de un sistema de transporte de glucosa. Se deduce que un disacárido es digerible y absorbible si las disacaridasas y los sistemas de transporte responsables de su hidrólisis y absorción están presentes, activos y suficientes, en comparación a la calidad del disacárido administrado (en la Figura 15.21.1 se representa la digestión de los HC y en la 15.21.2, la absorción de la glucosa).

Las disacaridasas son glucoproteínas de elevado peso molecular que contienen un 40% de carbohidrato aproximadamente. Son sintetizadas en el retículo endoplásmico, procesadas en el aparato de Golgi y después

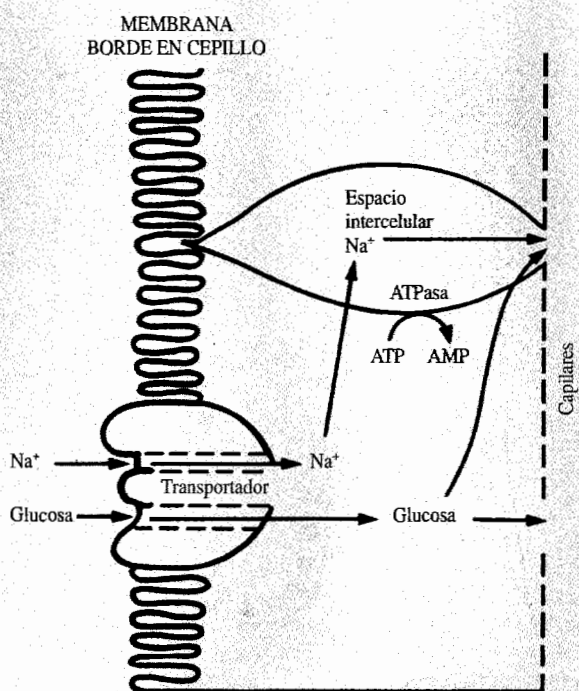


Figura 15.21.2. Absorción de la glucosa.

insertadas en la membrana basolateral de los enterocitos maduros. Su actividad y concentración son irregulares a lo largo de todo el intestino, con una concentración mayor en el yeyuno proximal y menor en el duodeno y el ileon terminal a excepción de la glucoamilasa, cuya actividad es más uniforme a lo largo de todo el intestino delgado. En cambio, en el estómago y en el colon la actividad disacaridásica es nula. Las disacaridasas están ausentes o inactivas en las células de las criptas de la mucosa intestinal, aumentando su actividad y concentración en los enterocitos a medida que éstos van madurando y ascendiendo desde el fondo de las criptas hasta el vértice de la vellosidad. En este sentido ya se comprueba actividad disacaridásica en las células de la base de la vellosidad, y ésta es máxima en las partes media y apical de la misma. En el caso de la lactasa, su máxima actividad se localiza en la zona apical donde las células son más maduras. Por el contrario, la actividad de las enzimas solubles o lisosomiales parece ser igual en las criptas que a lo largo de las vellosidades.

Los sistemas de transporte de los monosacáridos están también situados en la misma membrana de las microvellosidades y en estrecha conexión funcional con las disacaridasas, de forma que la digestión y absorción intestinales de los disacáridos y monosacáridos deben considerarse como una unidad funcional totalmente integrada y en estrecha cooperación. Además, una fina red fibrilar ramificada o glycocalix, de naturaleza también glucoproteica, recubre la cima de las microvellosidades, protegiendo las disacaridasas de las enzimas proteolíticas del jugo intestinal (Fig. 15.21.3) de forma que los disacáridos y los monosacáridos deberán atravesar esta membrana para ser digeridos por las disacaridasas y absorbidos por los sistemas de transporte.

Desarrollo de las disacaridasas y de la amilasa

La glucoamilasa y la sacarasa-isomaltasa comienzan a presentar actividad a la decimosegunda semana de la gestación. En la semana 26 su concentración equivale al 70% de la del adulto y los valores máximos se alcanzan sobre los ocho meses de vida fetal. La *sacarasa* y la *isomaltasa* son controladas por un mismo gen de forma que la ausencia de una implica también la ausencia de la otra. El hecho de que la actividad de cada una de ellas sea ejercida por diferentes moléculas enzimáticas ha de considerarse debido a que ambas derivan de una estructura común de la membrana de las microvellosidades. La lactasa madura más tardíamente que otras disacaridasas de forma que su actividad hacia las semanas 26 y 34 de la vida fetal es sólo un 30% del nivel máximo, el cual se alcanza al final de la gestación. Puede ser deficiente, por tanto, en un prematuro de

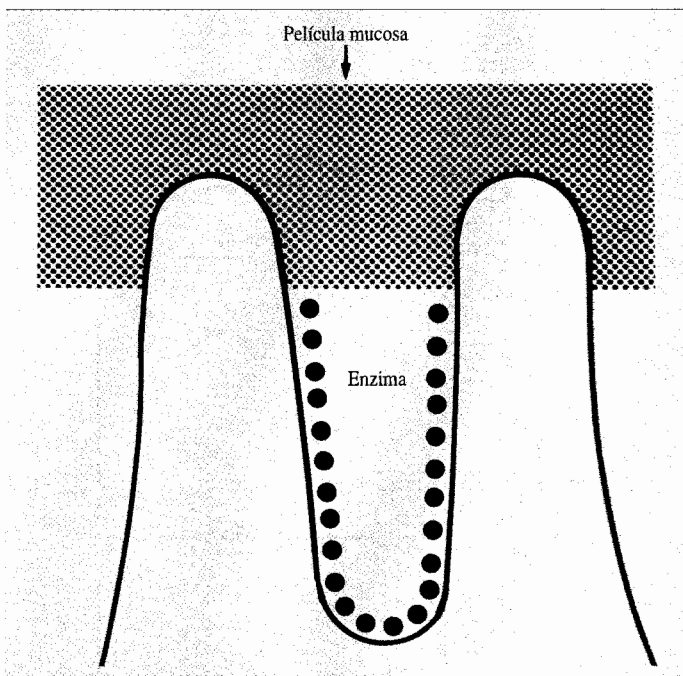


Figura 15.21.3. Glycocalyx.

28 semanas, aunque su actividad aumentará rápidamente en los días que siguen al nacimiento independientemente del aporte de lactosa. Su máxima actividad se localiza en el extremo de la vellosidad y por ello es extraordinariamente sensible a cualquier daño de la mucosa.

En la mayor parte de los mamíferos la *actividad lactásica* es máxima en el período neonatal, disminuye progresivamente después del destete y llega a niveles bajos en el adulto. La tasa de sacarasa-isomaltasa y de glucoamilasa es casi idéntica en las diferentes poblaciones aunque consuman cantidades diferentes de sacarosa, e incluso en casos como la mayor parte de los esquimales que no han tomado nunca azúcar, presentan valores de las diversas disacaridasas intestinales casi idénticos a otras poblaciones que la consumen en abundancia. En cuanto a la influencia de la administración de azúcar sobre las disacaridasas intestinales, se ha observado que la fructosa o la sacarosa aumentan la actividad sacarásica, lo que se ha utilizado para el tratamiento dietético del déficit congénito de sacarasa-isomaltasa, aunque con escasos resultados.

La *amilasa pancreática* falta prácticamente durante los primeros 4-6 meses de la vida y la respuesta pancreática a los secretagogos secretina y pancreozimina sólo se detecta hacia el mes después del nacimiento. El nivel del adulto de la amilasa pancreática se alcanza al final de la lactancia. A pesar de esta deficiencia fisiológica de amilasa pancreática, muchos lactantes pequeños toleran cierta cantidad de almidón en la dieta sin mostrar síntomas, aunque algunos no crecen satisfactoriamente cuando reciben alimentos ricos en almidón desde la lactancia temprana.

En estas primeras etapas, en cambio, intervienen de una forma importante en la digestión de los carbohidratos la *amilasa salival* y la *mamaria*. La amilasa salival se detecta por primera vez a las 20 semanas de gestación, alcanza una tercera parte de los niveles del adulto hacia los tres meses de edad y los niveles definitivos entre los seis y los once. Su actividad se conserva en el estómago del RN, y en lactantes puede representar hasta el 50% de la que existe en el interior del duodeno, lo cual sugiere su intervención en la digestión del almidón. La *amilasa mamaria* o de la leche puede actuar también como una vía compensadora en la digestión del almidón en el niño de pocos meses con deficiencia fisiológica de amilasa pancreática. La concentración de amilasa en la leche humana es unas 25 veces mayor que en la leche de vaca, alcanzando su punto máximo en el calostro y en la leche de madres de niños prematuros. Persiste durante toda la lactancia, y conserva también su actividad después de ser expuesta a la acción de ácidos y de pepsina.

El sistema de *transporte de los monosacáridos* se establece de forma precoz y su capacidad aumenta con la edad. En este sentido, se ha comprobado que el transporte activo de la glucosa se hace evidente, tanto en el yeyuno como en el íleon, entre la 11 y la 19 semanas de gesta-

Cuadro 15.21.2. Causas de malabsorción secundaria de los hidratos de carbono

Disacáridos

- Diarrea infecciosa
- Malnutrición
- Intolerancia a proteínas de leche de vaca
- Enteropatía sensible al gluten
- Esprue tropical
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
- Resección intestinal amplia
- Infección por parásitos (*Giardia lamblia*)
- Déficit de beta-lipoproteínas
- Síndromes de inmunodeficiencia
- Fármacos (neomicina, colchicina, alcohol, diuréticos, anticonceptivos, antimetabolitos)

Monosacáridos

- Diarrea infecciosa
- Hipoxia, isquemia
- Drogas y fármacos (alcohol, diuréticos)

ción, siendo la constante de absorción de glucosa en el lactante aproximadamente la tercera parte de la del adulto.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Excepto la mala digestión del almidón por déficit de amilasa pancreática en el RN, la mayor parte de los casos de malabsorción de los hidratos de carbono son causados por la ausencia de una o más disacaridasas o de los sistemas de transporte de los monosacáridos. La deficiencia de disacaridasas o de los sistemas de transporte y, en consecuencia, la malabsorción e intolerancia a HC puede ser primitiva y genéticamente determinada, o bien secundaria generalmente pasajera, acompañando a diversos procesos patológicos intestinales que dañan la superficie de la mucosa intestinal, el ribete en cepillo del enterocito y, en consecuencia, la actividad disacaridásica.

Deficiencias primarias. Son siempre congénitas, excepto la deficiencia primaria de lactasa de comienzo tardío, en general poco frecuentes, y se caracterizan por la ausencia de enzimas en pacientes con histología normal de la mucosa del intestino delgado. Han sido descritas para la lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa y para el sistema de transporte de la glucosa y galactosa. El defecto responsable de la ausencia de actividad enzimática todavía no se ha determinado con precisión en ningún estado de deficiencia primaria, pudiendo considerarse, o bien la delección total del gen codificante de la enzima, el defecto de activación o de transporte del precursor de la misma al ribete en cepillo del enterocito, o la síntesis de una enzima anormal biológicamente inactiva.

Deficiencias secundarias. Son más frecuentes, asociándose a diversas enfermedades intestinales y extraintestinales que cursan con déficit de las disacaridasas o de los sistemas de transporte inducidos por la lesión de la mucosa intestinal causada o asociada a estos procesos. A veces puede interferirse también el proceso de permeabilidad intestinal, conduciendo así a un deficiente transporte de la fructosa. La alteración más frecuente es la malabsorción de lactosa en parte porque la lactasa es la enzima de localización más superficial en las microvellosidades y, por tanto, es la que primero y más fácilmente puede quedar afectada, y en parte porque su actividad es limitante y sus concentraciones son considerablemente menores que las de otras enzimas. En el Cuadro 15.21.2 se exponen las causas de deficiencias secundarias de disacaridasas y de alteración de la absorción de los monosacáridos.

CLÍNICA

Deficiencia de amilasa pancreática

La forma más frecuente es la deficiencia evolutiva de amilasa pancreática presente en los primeros 4-6 meses de la vida que puede condicionar cierto grado de intolerancia al almidón. En los pocos casos des-

critos, los lactantes mostraron heces abundantes y acuosas con escaso aumento de peso cuando tomaron precozmente cereales. Los síntomas desaparecieron con posterioridad y la concentración de amilasa intraduodenal se normalizó al año de edad. Dado que muchos niños de menos de cuatro meses reciben carbohidratos complejos y son muy pocos los que muestran síntomas de absorción deficiente, se estima que las vías alternativas compensadoras de la digestión de almidones, como la amilasa salival, las alfa-glucosidasas de la mucosa y las vías de reutilización del colon, son adecuadas en muchas ocasiones para evitar la aparición de síntomas en niños con menor concentración de amilasa intraluminal. En otros casos se trata de déficit permanente de amilasa aislado o asociado a déficit de tripsina, o bien formando parte de la insuficiencia pancreática de la fibrosis quística o de los síndromes de Shwachman-Diamond y Pearson.

Deficiencia primaria de lactasa

Puede ser de tres tipos:

1. *Deficiencia primaria congénita o déficit congénito de lactasa.* Es de comienzo inmediato (al iniciar cualquier tipo de alimentación láctea). Fue descrita en 1959 por Holzel y Durand. Es un proceso extraordinariamente raro, habiéndose descrito la mayoría de los casos en la población finlandesa. Su tipo de herencia no es bien conocido, aunque se ha sugerido la forma AR. En este proceso, la actividad lactásica está ausente o notablemente disminuida mientras que la actividad de otras disacaridasas y la histología de la mucosa intestinal son normales. Los estudios genéticos indican que un gen localizado en el mismo cromosoma 2, próximo, pero distinto del gen de la lactasa, es el responsable de la deficiencia congénita de lactasa. Los síntomas comienzan ya en las primeras semanas de la vida tras la ingestión de lactosa, bien sea con lactancia materna o artificial. Consisten en anorexia, vómitos, diarrea, irritabilidad, fracaso para medrar, distensión abdominal y malnutrición grave. Las heces son ácidas acuosas o espumosas, explosivas y producen eritema glúteo. La absorción de glucosa y galactosa es normal. En algunos casos se ha descrito intolerancia congénita a la lactosa con ictericia, proteinuria, aminoaciduria, lactosemia y lactosuria atribuidas a la toxicidad renal de la lactosa, de la que cierta cantidad puede absorberse en el estómago como tal sin desdoblarse, aun cuando esta eventualidad es muy discutible. Se han descrito también hipercalcemia y nefrocalcinosis. Esta deficiencia congénita debe distinguirse de la adquirida o secundaria. La distinción no será difícil, ya que la forma congénita aparecerá característicamente en los primeros días de la vida. Asimismo, la actividad lactásica persistirá disminuida de forma permanente en las formas congénitas, y habitualmente reaparecerá al cabo de unas semanas o meses de la mejoría del proceso causal en las formas adquiridas. Tampoco debe confundirse con la deficiencia de lactasa de comienzo tardío y con la malabsorción congénita de glucosa-galactosa. La deficiencia primaria congénita de lactasa era habitualmente fatal antes del desarrollo de las fórmulas sin lactosa.

2. *Deficiencia primaria de lactasa "del desarrollo" o hipolactasia del pretérmino.* Este término hace referencia a la intolerancia transitoria a la lactosa observada ocasionalmente en niños pretérmino como consecuencia de que su nacimiento se produce antes de que la maduración de la lactasa tenga lugar de forma completa que, como se ha citado previamente, no ocurre hasta el final de la gestación normal. Puede durar dos o tres semanas. En muchas ocasiones no hay síntomas y sólo acidosis metabólica después de la sobrecarga con lactosa ya que, si los niños no tienen otra patología, su colon puede recuperar el HC no absorbido previniendo la diarrea y la malnutrición. La mejoría es independiente de la ingestión de lactosa, pudiendo ser consecuencia de la madurez alcanzada por las microvellosidades después del parto.

3. *Deficiencia primaria de lactasa de comienzo tardío (tipo adulto).* Fue descrita por Haemmerli y Dahlquist en los primeros años de la década de los 1960. Es el tipo más frecuente de deficiencia primaria de lactasa y se hereda de forma AR. Anteriormente se ha señalado que, en la mayor parte de los mamíferos, la actividad de la lactasa intestinal es máxima en el RN, disminuye después del destete y llega a niveles bajos en el adulto. En la especie humana, la actividad lactásica en adultos puede ser normal o baja, observándose diferencias étnicas. En este sentido, se ha comprobado que, entre el 2 y el 30% de los europeos y norteamericanos, y

entre el 90 y el 100% de los orientales no caucásicos, los semitas, los africanos del Este, los chipriotas, los japoneses, los esquimales y los indios, presentan una actividad lactásica considerablemente reducida después del primer año de la vida, pues los niños mayores y adultos de estos grupos étnicos no toleran la leche. En cambio, en la mayor parte de los europeos y americanos del norte la actividad lactásica queda bastante elevada después del destete y durante la edad adulta, garantizando de esta forma una utilización normal de la lactosa. En España se estima que este proceso afecta aproximadamente al 14% de la población.

Aunque se han propuesto *diversas explicaciones*, como el menor consumo de leche después de la lactancia y la capacidad de ciertos azúcares, fármacos o enfermedades entéricas, para inhibir la actividad lactásica, la tesis ontogenética es la más ampliamente aceptada. Según esta teoría, la persistencia de la actividad lactásica hasta la edad adulta se relaciona con un rasgo evolutivo adaptativo de ciertos grupos raciales o étnicos, de forma que la capacidad para tolerar lactosa después de los cinco años de edad puede constituir el resultado de una mutación, ya que la actividad de esta enzima disminuye normalmente en los mamíferos después del período de lactancia. En este sentido, la persistencia de la actividad lactásica en la vida adulta constituiría una excepción, representando un proceso de adaptación evolutiva que ha proporcionado una ventaja selectiva desde que los hombres fueron expuestos por primera vez a una mayor ingestión de leche. La capacidad para tolerar la lactosa fue después transmitida con carácter dominante, contribuyendo al proceso de selección natural de los individuos capaces de digerir la lactosa en algunos grupos específicos. Aunque los estudios genéticos han establecido que la persistencia de la actividad lactásica en adultos es heredada como un rasgo AD, las bases moleculares permanecen desconocidas. Se han identificado múltiples polimorfismos del gen de la lactasa y varios haplotipos definidos por tales polimorfismos han sido asociados con persistencia o elevada expresión enzimática. Sin embargo no es bien conocido si esos polimorfismos juegan algún papel en la expresión del gen de dicha enzima. En cualquier caso, si se confirmara la correlación de algún polimorfismo con la deficiencia de actividad lactásica en estudios a gran escala, la valoración de los mismos puede proporcionar una forma más rápida y segura de diagnosticar la intolerancia a la lactosa.

Entre los pacientes afectados la *sintomatología* es variable dependiendo del nivel de actividad lactásica residual y de la cantidad de lactosa ingerida. Muchos no presentan síntomas porque evitan el consumo de grandes cantidades de leche debido a la sensación de desagrado que les produce su ingestión. Otros pueden presentar dolores abdominales tras la ingestión de leche sin la presencia de heces anormales y otros en cambio tienen el cuadro clásico de malabsorción de azúcares con náuseas, meteorismo, dolores abdominales, flatulencia y diarrea tras la ingestión de sólo diez gramos de lactosa que es el contenido aproximado de un vaso de leche.

En el *diagnóstico diferencial* de las distintas formas de intolerancia a la lactosa debe incluirse la sensibilidad a las proteínas vacunas. Las reacciones de sensibilidad a las proteínas vacunas de los tipos reagínico y no reagínico son menos frecuentes que la intolerancia a la lactosa. Además de la mayor prevalencia, la intolerancia a la lactosa no se acompaña de manifestaciones extraintestinales, las cuales son frecuentes en la sensibilidad a la proteína vacuna (véase cap. 4.10) a nivel de la piel o de las vías respiratorias. La intolerancia a la lactosa es un fenómeno que depende de la dosis, es decir, los síntomas son proporcionales a la cantidad ingerida y, por ello, muchas veces no se necesita la eliminación completa del carbohidrato de la dieta. Por el contrario, la sensibilidad a proteínas lácteas es, de manera característica, un fenómeno independiente de la dosis y bastan cantidades pequeñas de la proteína nociva para que surja una reacción estereotípica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en cierto número de casos, pueden coexistir los dos procesos, es decir, sensibilidad a las proteínas de la leche e intolerancia a la lactosa.

Deficiencia primaria de sacarasa-isomaltasa

Fue descrita por Weijers y colaboradores en 1960 y es sin duda la más común de las deficiencias congénitas de disacaridasas, de la cual se han observado varios centenares de casos. Los pacientes afectados presentan disminución de la actividad sacarásica e isomaltásica a nivel de la mucosa intestinal. Dado que estas enzimas proceden de un mismo gen,

se ha sugerido una alteración de una cadena polipeptídica común a ambas, si bien es dudoso si esta dienzima compleja está realmente ausente o si existe una anomalía estructural. Se transmite como un rasgo AR y las concentraciones de las enzimas afectadas tienden a ser bajas en los heterocigotos.

Los *síntomas* comienzan cuando se introduce sacarosa en la dieta y, en menor medida, el almidón, variando la intensidad de los mismos según la actividad enzimática residual presente. En casos intensos aparece diarrea acuosa, explosiva, con olor a fruta agria o ácido, distensión abdominal y falta de medro, sobre todo en pacientes menores de un año. En casos leves puede existir diarrea, pero con crecimiento y desarrollo normales. En ocasiones incluso no aparecen síntomas o éstos son mínimos. Observaciones prolongadas durante años revelan que en la mayoría de los pacientes persisten síntomas, como dolor abdominal o diarrea si ingieren sacarosa. Como consecuencia de ello, la mayor parte de los niños afectados aprenden a evitar los dulces y otros alimentos que contienen el azúcar no tolerado. Otros HC, como glucosa, fructosa, maltosa y lactosa, no producen trastorno alguno. El almidón provoca síntomas más benignos quizá debido a que las dextrinas, formadas a partir de una hidrólisis incompleta del mismo, tienen un peso molecular más bajo y ejercerían un efecto osmótico inferior.

La *histología* de la mucosa intestinal es normal, lo cual contrasta con la deficiencia secundaria de sacarasa-isomaltasa en que la mucosa puede presentar anomalías diferentes, y al mismo tiempo, suele coexistir con actividad lactásica disminuida. En la deficiencia primaria de sacarasa-isomaltasa, la actividad de maltasa es inferior a la normal, ya que la sacarasa y la isomaltasa poseen también actividad maltásica. El descubrimiento del defecto enzimático en adultos y en biopsias secuenciales en niños indica que esta deficiencia es una anomalía que dura toda la vida, aunque en algunos casos con el desarrollo se adquiere cierta tolerancia a la sacarosa.

Deficiencia primaria de actividad maltásica, glucoamilasa y trehalasa

La deficiencia aislada de actividad maltásica probablemente no existe o no tiene traducción clínica debido a que varias enzimas del ribete en cepillo poseen actividad maltásica. Tampoco se ha descrito la deficiencia congénita de glucoamilasa. Sin embargo, a partir de 1971 se han descrito algunos casos de *deficit de trehalasa*, de herencia autosómica recesiva, que presentaban diarrea con la ingestión de setas.

Malabsorción primaria de glucosa-galactosa

Descrita simultáneamente por Laplane y Lindquist en 1962, consiste en un trastorno hereditario poco frecuente recesivo autosómico del transporte activo de los monosacáridos que afecta al intestino y a los túbulos renales, el cual puede resultar de una anomalía de los puntos de fijación de estos hidratos de carbono sobre la membrana. La actividad disacaridásica es normal. La causa del proceso radica en la *ausencia congénita del sistema de transporte intestinal*, que es compartido por la glucosa y la galactosa. Se conserva alguna capacidad de transporte de la glucosa aunque sólo es aproximadamente el 10% de la normal. Esto sugiere la existencia de más de un sistema de transporte de la glucosa a nivel del intestino. Existe también defecto de la reabsorción tubular de glucosa. La absorción de fructosa es normal y, tras su ingestión, la glucemia aumenta rápidamente.

Los *síntomas* comienzan en cuanto el RN recibe los primeros alimentos con lactosa pues, aunque este azúcar se desdobra normalmente los productos de su hidrólisis –glucosa y galactosa– producen diarrea acuosa abundante, que conduce rápidamente a la deshidratación y a la acidosis metabólica grave. Suele coexistir glucosuria renal leve. A pesar de que el defecto es permanente, con la edad puede desarrollarse cierta tolerancia a los monosacáridos implicados y, por tanto, el paciente puede ingerir pequeñas cantidades de leche y azúcar.

Malabsorción de fructosa

Se puede producir con la ingesta excesiva de zumo de frutas que contienen fructosa y sorbitol como el zumo de pera o el de manzana. En ciertos zumos de frutas como los citados, la combinación de carbohidratos puede originar competencia mutua para su absorción y dar lugar a absor-

ción deficiente de los mismos. En cambio, cuando dichos carbohidratos se administran por separado, pueden absorberse de forma completa. Así, cuando la fructosa y la glucosa se encuentran en proporciones similares la absorción de fructosa está facilitada y puede ser casi total. En cambio, cuando la fructosa se encuentra en combinación con el sorbitol, la absorción de ambos azúcares puede estar disminuida (véanse caps. 15.22 y 15.23). En tal caso puede aparecer dolor abdominal y diarrea, que se resolverán con la retirada de la fructosa de la dieta.

Deficiencia secundaria de disacaridasas. Las deficiencias secundarias de disacaridasas son en general más frecuentes que las primarias y se asocian a diversas enfermedades digestivas y extradigestivas (Cuadro 15.21.2). En ellas la malabsorción de HC se relaciona con la lesión de la mucosa intestinal producida por estos procesos y la alteración consiguiente de las enzimas que desdoblan los disacáridos o, más rara vez, de los sistemas de transporte de los monosacáridos. La enzima más afectada es la lactasa, por presentar su máxima actividad en el extremo de la vellosidad y, la menos, la glucoamilasa. La causa más frecuente de malabsorción secundaria de lactosa es la diarrea infecciosa en lactantes. Su incidencia aumenta si el proceso diarreico coincide con malnutrición o deshidratación grave.

El *mecanismo de la malabsorción* de HC en estos casos puede relacionarse con la patogénesis de la diarrea *per se* y con complicaciones de la enfermedad tales como la deshidratación y el choque. En cualquier caso, puede lesionarse el epitelio intestinal como consecuencia de la invasión del enterocito por bacterias o virus, asociada a la inflamación de la mucosa. También se sospecha que la lactasa intestinal actuaría como receptor y enzima encargada de eliminar la capa externa del rotavirus, lo cual conduciría a la disminución considerable de la actividad enzimática. Esta hipótesis podría explicar la gran frecuencia de intolerancia secundaria a la lactosa asociada a gastroenteritis producida por este agente viral. Cabe agregar otro mecanismo: la inhibición de la actividad lactásica como consecuencia de la producción por distintos microorganismos de sustancias nocivas para el intestino (ácidos biliares desconjugados, ácidos grasos hidroxilados, ácidos orgánicos de cadena corta o alcoholes). En la diarrea por gérmenes productores de enterotoxinas puede no alterarse la absorción hidrocarbonada si está preservada la integridad de la mucosa intestinal, aunque otros factores, como la hiperosmolaridad del contenido intestinal o el descenso del pH, pueden alterar la actividad enzimática. En otros procesos también frecuentes, como la malnutrición primaria, la parasitación por *lamblías*, la enteropatía sensible al gluten o a las proteínas de leche de vaca, la intolerancia a los HC va a producirse por mecanismos similares, sobre todo en lo que hace referencia a las alteraciones morfológicas del epitelio intestinal. En la hipoxia, de interés en el RN, se produciría una redistribución refleja de la sangre desde el intestino hacia los órganos más vitales, lo cual contribuiría a la perturbación morfológica y funcional de la mucosa con disminución de la absorción.

Las *manifestaciones clínicas* son las correspondientes al proceso patológico subyacente (enteropatía sensible al gluten, malnutrición, gastroenteritis) más las propias de la intolerancia a azúcares, como hiperperistaltismo intestinal con heces acuosas, dolor abdominal, emisión de gas abundante y eritema glúteo. Dichos síntomas pueden estar presentes desde el comienzo de la enfermedad causal, a veces solapándose con los propios de ésta o bien presentarse más tarde, durante su curso evolutivo. En el caso de la enteritis infecciosa debe sospecharse sobre todo en lactantes cuando la diarrea no mejora a pesar de un tratamiento correcto, o bien mejora transitoriamente en el período de dieta hídrica y primeras fases de realimentación, y reaparece conforme aumenta la concentración y cantidad de la leche administrada. A diferencia de las primarias, las deficiencias secundarias de disacaridasas son transitorias, aunque pueden persistir días o semanas después de la remisión clínica del trastorno causal.

De una forma esquemática se puede decir que la intolerancia a los HC tiene dos períodos principales de presentación a lo largo de la vida. En los RN o lactantes, las formas primarias o secundarias a enfermedades que cursan con lesión importante a nivel de la mucosa intestinal y cuya sintomatología va a ser diarrea, vómitos, eritema perianal, distensión abdominal y borborigmos y aquellas que aparecen en niños mayores de 4-5 años en forma de intolerancia primaria a la lactosa de comienzo tardío o de tipo adulto con síntomas como algias abdominales, flatulen-

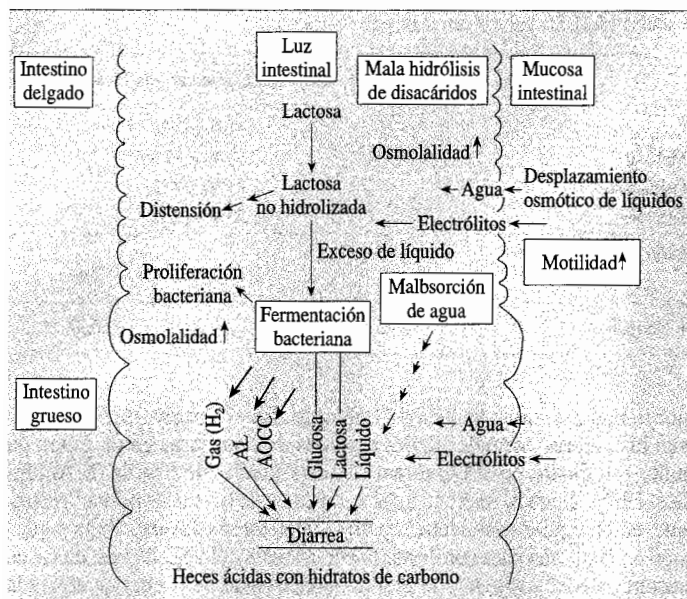


Figura 15.21.4. Patogenia de la diarrea en la intolerancia a los hidratos de carbono (según Lifshitz). AL: ácido láctico. AOCC: ácidos orgánicos de cadena corta.

cia, distensión abdominal ocasional y, esporádicamente, expulsión de heces anormales.

Debe citarse que es posible la existencia de malabsorción de HC sin disminución de la actividad de las disacaridasas. Así ocurre cuando una enfermedad acelera el tránsito intestinal y reduce el tiempo de exposición del disacárido a su enzima específico, por ejemplo, en el síndrome de evacuación rápida (*dumping*) tras gastrectomía, o en el aporte excesivo de lactosa en alimentación enteral si sobrepasa el umbral de actividad de la lactasa, o en aquellas situaciones, como las resecciones intestinales, en que se ve reducida la superficie de absorción de lactosa.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL

La causa principal de la diarrea, tanto en las deficiencias primarias como en las secundarias, reside en la *presencia de un HC osmóticamente activo y de sus productos de fermentación en el interior de la luz intestinal*. El disacárido no hidrolizado, por su elevada osmolaridad, ocasiona la secreción de líquidos y electrolitos al interior del intestino delgado hasta que se alcanza el equilibrio osmótico. Todo ello origina un efecto purgante con hiperperistaltismo intestinal, disminución del tiempo de tránsito y diarrea. El HC no digerido en el intestino delgado o es excretado como tal por las heces o es hidrolizado por las bacterias intestinales del colon. De esta hidrólisis resultan sustancias reductoras de menor tamaño, como glucosa y galactosa, otros productos fermentativos como ácido láctico, acético y otros de cadena corta que también aparecen en las heces, y grandes cantidades de gas hidrógeno. Todo ello deriva en una menor concentración del hidrato de carbono en la luz del intestino y en un aumento de la acidez de las materias fecales con descenso del pH. En condiciones normales, las heces de 24 horas contienen menos de 50 mg de ácido láctico, mientras que en las deficiencias de disacaridasas pueden contener un gramo o más. Estos ácidos orgánicos producidos son, a su vez, irritantes del intestino, interfiriendo los sistemas de transporte del colon y bloqueando la absorción de agua y electrolitos a este nivel con aumento de la presión osmótica intraluminal. El aumento de volumen y la hiperosmolaridad intraluminal, así como la gran producción de gas, van a mantener o aumentar la diarrea y otros trastornos mientras persista la ingestión del hidrato de carbono no tolerado (Fig. 15.21.4). Las consecuencias de todos estos hechos se resumen en el Cuadro 15.21.3. La *diarrea* se prolonga y va adquiriendo progresivamente mayor gravedad; aumentan las pérdidas hidroelectrolíticas y pueden aparecer, o agravarse si existía previamente, deshidratación y acidosis metabólica; a la acidosis pueden contribuir, además, otros mecanismos, y así la presen-

Cuadro 15.21.3. Consecuencias de la intolerancia a los hidratos de carbono

Prolongación de la diarrea	Proliferación bacteriana en el intestino delgado
Mayor gravedad de la diarrea	Empeoramiento de la malabsorción intestinal
Deshidratación y acidosis metabólica	Neumatosis intestinal
Malnutrición	

cia en la luz intestinal de gran cantidad de ácidos orgánicos estimula la secreción de bicarbonato para neutralizar el contenido intraluminal a la vez que algunos de dichos ácidos pasan a la circulación general absorbidos por el intestino delgado. Por otra parte, aumenta en los líquidos corporales el ion hidrógeno como consecuencia de su gran producción en el colon consecutivamente a la fermentación bacteriana de los disacáridos no hidrolizados.

La prolongación de la diarrea origina *malnutrición*: por la malabsorción de los HC, por aumentar paralelamente las pérdidas de nitrógeno fecal y por el aumento de líquido en la luz intestinal debido al efecto osmótico del azúcar no tolerado, lo cual disminuye la concentración micelar crítica de los ácidos biliares y altera, consecutivamente, la absorción de grasas, vitaminas liposolubles y algunos minerales. Todo ello aumenta la *susceptibilidad a infecciones* y dificulta la recuperación. Los HC no absorbidos y sus productos de fermentación facilitan, además, la proliferación de bacterias entéricas, que alteran aún más la absorción intestinal al aumentar la presencia de productos tales como ácidos grasos hidroxilados, alcohol, ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares desconjugados que, en casos graves determinarán, no sólo el empeoramiento de la tolerancia a los disacáridos, sino incluso a los monosacáridos. En los casos graves de diarrea con intolerancia a lactosa así como en la hipoxia neonatal, ha sido descrita incluso la posibilidad de producirse *neumatosis intestinal* a consecuencia de la gran producción de gas en la luz del intestino. Se admite que la lactosa contenida en 30 mL de leche puede producir 50 mL de gas en personas normales, mientras que en circunstancias patológicas la flora intestinal puede aumentar la producción de hidrógeno 100 veces más. Cuando el intestino no es capaz de expulsar todo el gas producido tiene lugar un aumento de la presión y distensión abdominal que, en casos muy extremos, podría ocasionar isquemia y necrosis de la mucosa intestinal con paso de gas al espacio tisular, que origina la neumatosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intolerancia a los HC se sospechará por la clínica y se confirmará mediante diversos exámenes complementarios. La *clínica general* viene determinada por la presencia de diarrea acuosa con eritema perianal, por la acidez de las heces, distensión y dolorimiento abdominal y vómitos, que en casos persistentes perturban el desarrollo del paciente. Estos síntomas se producen tras la ingestión del azúcar no tolerado y remiten al suprimirlo. En la deficiencia primaria de lactasa de comienzo tardío, la intensidad de los síntomas dependerá de factores tales como la cantidad de azúcares ingeridos y el grado de deficiencia de la actividad lactásica. En casos secundarios, sobre todo a diarreas infecciosas, se sospechará intolerancia a lactosa ante la evolución tórpida de la diarrea que, o bien no remite a pesar del tratamiento correcto, o bien remite lentamente y sobre todo, como se indicó anteriormente, cuando la diarrea desaparece tras el período de dieta y primeras fases de la realimentación y reaparece conforme aumenta la cantidad y concentración de la leche administrada. Si este hecho ocurre, sobre todo de forma repetida, la sospecha diagnóstica se acentúa y puede ensayarse, aunque sea empíricamente, la supresión de lactosa si no se dispone de medios complementarios para confirmar el diagnóstico.

Los *exámenes complementarios* son variados y están resumidos en el Cuadro 15.21.4, interesando especialmente:

Detección de cuerpos reductores en las heces (prueba de Kerry y Anderson). Tiene interés sobre todo en lactantes. Se utilizará la parte líquida de la deposición, debiendo pasar menos de cinco minutos desde la evacuación. La porción líquida fecal se mezcla con agua en proporción

Cuadro 15.21.4. Exámenes complementarios para el diagnóstico de malabsorción de hidratos de carbono

<i>Cuerpos reductores en heces</i>
<i>pH fecal</i>
<i>Sobrecarga oral con lactosa, sacarosa o glucosa</i>
<i>Análisis respiratorios (hidrógeno en el aire espirado)</i>
Biopsia intestinal para determinar disacaridasas
Prueba de la secretina-pancreozimina
Ácido láctico y cromatografía de azúcares en heces
Lactosa en orina
Perfusión intestinal con lactosa
Galactosa en orina

En cursiva las pruebas de mayor utilidad clínica.

de dos partes de agua y una de heces. Se toman 15 gotas de la mezcla en un tubo, al que se añade un comprimido de *Clinitest* o similar empleado para el análisis de glucosa en la orina. Finalizada la reacción, se compara el color con una escala contenida en dicho método diagnóstico y se valora la concentración de sustancias reductoras según la coloración obtenida. En general se considera anormal la presencia de 0,5% (dos cruces) o más de sustancias reductoras en la materia fecal indicando absorción deficiente de lactosa. La prueba debe practicarse a ser posible sin que el niño tome antibióticos al menos desde 48 horas antes, ya que éstos pueden inhibir la flora intestinal y, por tanto, los fenómenos de fermentación. Asimismo, es de difícil interpretación en el primer mes de la vida, sobre todo en niños alimentados al pecho, por el alto contenido en lactosa de la leche de mujer y tiene poco valor en niños mayores y adultos. Dado que la sacarosa no es un azúcar reductor, en caso de sospecharse intolerancia a la misma, es necesario hidrolizarla previamente, sustituyendo el agua diluyente por ácido clorhídrico y someter las heces a ebullición rápida antes de añadir el comprimido de *Clinitest*. Si el hidrato de carbono de los alimentos es glucosa, como ocurriría en la rehidratación bucal por soluciones comerciales, la técnica más sencilla para investigarla en las heces es mediante una tira de papel impregnada de glucosa-oxidasa.

pH de las heces. Se considera patológico un pH fecal medido con papel indicador menor de 5,5. Puede estar modificado por procesos infecciosos intestinales, número de deposiciones diarias, administración de antibióticos, y lactancia materna. Por ello, es un método menos sensible que el anterior.

Sobrecarga oral con lactosa, sacarosa o glucosa. En condiciones normales la sobrecarga oral de 2 gramos por kg de lactosa o sacarosa al 20% conducirá a una elevación de la glucemia si la actividad enzimática y la absorción de los monosacáridos resultantes es adecuada. Si la glucemia medida a intervalos de 30 minutos durante las 2 horas siguientes a la ingesta no supera en 20 mg/dL la basal, la prueba es sugestiva de defecto enzimático, sobre todo si una sobrecarga de glucosa muestra una elevación superior a 25 mg/dL. Está influida por factores digestivos, como vaciamiento gástrico o sobrecrecimiento bacteriano y metabólicos, como la actividad insulínica y por ello hay que valorarla con cautela. Sin embargo es de gran interés que aparezcan heces líquidas durante la sobrecarga, sobre todo si son de pH ácido y contienen sustancias reductoras.

Análisis respiratorios. El de mayor interés en la actualidad es la medición del *hidrógeno espirado*. Es una prueba fácil de realizar, no invasiva y con sensibilidad y especificidad mayores que la anterior. Se expone en el capítulo 15.2. Se consideran test positivo valores de hidrógeno espirado superiores a 20 ppm sobre el nivel basal después de las 3 horas aunque una elevación por encima de 10 ppm ya es sospechosa de absorción deficiente de lactosa.

Biopsia intestinal para determinación de disacaridasas. Aunque en la práctica a menudo se prescinde de ella, en teoría es la prueba más exacta, tomando la biopsia en la zona del ligamento de Treitz. La actividad enzimática se expresa en unidades que representan micromoles de sustancia hidrolizada por gramo de proteína en el tejido homogeneizado

Cuadro 15.21.5. Valores normales de disacaridasas

	<i>Micromol glucosa/gramo proteína</i>	
Lactasa	14,20 ± 3,25	
Maltasa	168,40 ± 39,30	
Isomaltasa	33,40 ± 9,27	
Sacarasa	50,50 ± 5,22	
<i>Índice sacarasa/lactasa</i>	$\bar{x}$	DE
• Normal	3,27	0,82

por minuto, según la técnica de Dahlquist. En el Cuadro 15.21.5 aparecen los valores normales de las distintas disacaridasas en un grupo de niños estudiados en el Departamento de Pediatría de Sevilla (F. Argüelles, 1985). Tiene su máxima indicación en las deficiencias primarias aunque, en cualquier caso, debe repetirse unos meses después de la supresión de la diarrea para confirmar la persistencia del déficit pues, en casos secundarios, al cabo de este tiempo, la actividad de la enzima afectada suele haber reaparecido (véase cap. 15.2).

En las intolerancias secundarias, además, la interpretación de los niveles enzimáticos tras la biopsia intestinal puede ser engañosa, de forma que una actividad enzimática baja, inducida por un proceso digestivo, puede no ser identificada si las lesiones de la mucosa, como ocurre en muchos de ellos, son focales o parcheadas. Por ello los datos clínicos y complementarios deben valorarse conjuntamente para establecer el diagnóstico.

Prueba de la secretina-pancreozimina. Se realizará sólo en aquellos casos en que se sospeche insuficiencia pancreática (deficiencia evolutiva de amilasa o fibrosis quística). En la secreción duodenal debe investigarse pH, bicarbonato, enzimas pancreáticas, *Giardia* y *Cryptosporidium*.

Otros exámenes complementarios. Se practican con *menor frecuencia*:

Ácido láctico en heces. Son patológicos niveles por encima de 50 mg por 100 gramos de heces salvo en niños con lactancia materna exclusiva que pueden excretar hasta 300 mg diarios.

Cromatografía de azúcares en heces. Permite precisar el tipo de azúcar excretado, pero por su laboriosidad no puede realizarse de forma rutinaria.

Lactosa en orina. Puede aparecer en algunos casos de intolerancia a lactosa por difusión pasiva de ésta a través probablemente de la mucosa gástrica y su transporte sanguíneo hasta los riñones.

Perfusión intestinal con lactosa. Es una prueba de uso muy limitado por su carácter invasivo. Permite calcular el tiempo que la lactosa tarda en desaparecer del duodeno o de todo el intestino delgado.

Determinación de galactosa en orina. Se basa en la determinación por tiras de papel reactivas de la galactosa sanguínea y urinaria tras la ingestión de una mezcla de etanol y lactosa en agua. Aunque es un método sensible, específico y rápido, tiene como inconvenientes el que el niño debe realizar una micción inmediatamente después de ingerir la mezcla, la ingestión de alcohol y el carácter cancerígeno de la ortotoluidina de las tiras reactivas.

Como puede observarse, todos los métodos diagnósticos tienen ventajas e inconvenientes y no existe ninguno definitivo en todos los casos. *Los más útiles en clínica son la detección fecal de sustancias reductoras y el pH y, sobre todo, la determinación del hidrógeno espirado.* La dosificación enzimática, por lo complejo y caro del procedimiento, se justificaría en la sospecha de deficiencias primarias, pero no así en las secundarias dada la variabilidad de los resultados.

TRATAMIENTO

Consiste esencialmente en la *supresión del azúcar* no tolerado, con lo cual se produce una rápida mejoría en la sintomatología. En las formas congénitas de deficiencia de disacaridasas y del sistema de transporte para

Cuadro 15.21.6. Alimentos que contienen o pueden contener lactosa

Leche de cualquier tipo
Queso, mantequilla, yogur
Helados, pasteles, pastas
Salsas que contengan leche (bechamel)
Embutidos que contengan leche
Frutas y vegetales en conservas y congelados
Excipiente de muchos productos farmacéuticos
Caramelos y chocolatinas

glucosa-galactosa, la supresión del azúcar será *permanente*, aunque a veces puede observarse un aumento gradual de la tolerancia al hidrato de carbono responsable por la recuperación a nivel del colon de los azúcares no absorbidos. En la intolerancia primaria congénita a la lactosa, los productos que contienen lactosa deben ser eliminados de la dieta habitualmente de forma definitiva (Cuadro 15.21.6). En la intolerancia del desarrollo que afecta a niños pretérmino, la supresión de la lactosa será *transitoria*, ya que dicha intolerancia suele desaparecer cuando la edad gestacional corregida alcanza las 36-40 semanas. En la actualidad se dispone de diversas *fórmulas lácteas* para estos casos, en las que el componente hidrocarbonado está constituido por dextrino-maltosa o polímeros de glucosa que tienen la ventaja de presentar una densidad calórica elevada sin el correspondiente aumento de la osmolaridad, habiéndose demostrado que su digestión y absorción en los prematuros, RN a término y lactantes pequeños son correctos, probablemente por la contribución prestada por la amilasa salival y glucoamilasa junto con la posible recuperación de carbohidratos a cargo del colon. Por lo demás, estas fórmulas sin lactosa conservan una composición similar a las leches para lactantes o de inicio en lo que hace referencia a las proteínas tanto del suero (lactoalbúmina y lactoglobulina) como de la caseína, las grasas, los minerales y las vitaminas.

En la *intolerancia a lactosa tipo adulto* o de comienzo tardío se disminuirá la ingesta de leche y de productos lácteos en la cantidad suficiente como para mantener al paciente asintomático y permitirle un desarrollo normal. Puede conseguirse este objetivo utilizando yogur o quesos o dando tomas de leche más pequeñas y frecuentes. Así se consigue estimular la producción de lactasa, mantener la absorción del calcio, evitar la pérdida de mineral óseo y hacer más tolerable por el colon la lactosa, que escapa a la digestión de la lactasa en el intestino delgado. En la *deficiencia de sacarasa-isomaltasa* hay que eliminar la sacarosa y reducir los almidones de la dieta. Las tentativas para estimular la actividad sacarásica mediante corticoides o dietas ricas en fructosa no han dado resultado. No obstante, con la edad puede mejorar la tolerancia secundariamente a la recuperación por el colon de los HC o a la adaptación del intestino distal. Por esta razón, es posible que el paciente tolere bien los almidones y las dextrinas a medida que crezca. En el *defecto de absorción de la glucosa-galactosa* se utilizan fórmulas con fructosa o con sacarosa, habiéndose descrito remisión espontánea de los síntomas con la edad en algunos casos. En la malabsorción de fructosa se retirará de la dieta.

En las *deficiencias secundarias de disacaridasas* el tratamiento, al igual que en las formas primarias, consiste en la eliminación de los disacáridos no tolerados. En general se elimina la lactosa que, como se ha señalado, es la que suele afectarse con más frecuencia pero, en casos graves como en la enfermedad celíaca, también se elimina la sacarosa de la dieta hasta que la mucosa se recupere de su lesión. En cualquier caso, las fórmulas a utilizar son las mismas que en las deficiencias primarias o bien puede recurrirse a otras en las que, además de aportarse azúcares tolerados, contienen hidrolizados de proteínas. Excepcionalmente, la intolerancia afectará a otros disacáridos e incluso a la glucosa. En estos casos pueden utilizarse fórmulas con fructosa, fórmulas sin HC a las cuales se agrega el glúcido idóneo en concentraciones apropiadas, dietas modulares o alimentación parenteral. Dado que en los casos secundarios la duración del proceso es variable, la restricción del HC afectado se realizará durante un tiempo que oscilará aproximadamente entre varias semanas y rara vez varios meses después de cesar la diarrea. Al cabo de este tiempo se tanteará la reintroducción progresiva del HC restringido obser-

vando la respuesta clínica del paciente, debiendo prolongarse de nuevo la dieta durante varias semanas o varios meses más si la respuesta es desfavorable. Cuando la dieta sin lactosa se prolongue debe garantizarse el aporte adecuado de *calcio* para evitar la osteopenia y, si la fórmula escogida no posee la cantidad suficiente, debe aumentarse el consumo de otros alimentos que lo contienen, si la edad del paciente lo permite, como guisantes, judías, pasta de nueces o gelatina, o bien complementar las necesidades de calcio en forma de medicamento en la dosis correspondiente a cada grupo de edad. En lactantes y niños pequeños es recomendable el gluconato cálcico y en los niños mayores y adultos, el carbonato.

En estos casos de intolerancia secundaria y, sobre todo, en los de intolerancia a lactosa de comienzo tardío, que serán permanentes y en los que suele existir siempre una cierta actividad enzimática residual a nivel de la mucosa, una alternativa a la supresión de la lactosa son los distintos *métodos de reposición enzimática* para hacer más tolerable la leche de vaca y evitar las dificultades que pueden conllevar las dietas de restricción. En este sentido, se dispone en la actualidad de preparaciones de lactasa producidas por levaduras o por hongos que, añadidas a la leche, hidrolizan el 80-90% de la lactosa a sus monosacáridos correspondientes, permitiendo a los pacientes el consumo de la misma y la desaparición de los síntomas de intolerancia. Se dispone de un preparado obtenido de la levadura *Kluyveromyces (Saccharomyces) lactis* (Kerulac®) que, en su forma de gotas y a una concentración de 12-18 gotas por litro, puede añadirse a cualquier tipo de leche, incluidas las fórmulas, e hidroliza el 90-95% de la lactosa tras un período de incubación de 24 horas a -4 °C. Asimismo, existen otras preparaciones del producto en forma de grageas, cápsulas o tabletas masticables, no comercializadas aún en nuestro país que, añadidas directamente a la leche poco antes de su consumo o bien tomándolas con las comidas, permiten la tolerancia de alimentos con lactosa (Lactaid tabletas o líquido, Lactrase, LactAce, DairyEase, Lactrol). Igualmente se han comercializado productos lácteos predigeridos (Lactaid milk).

También se han señalado buenos resultados con *levadura de cerveza* en el tratamiento de personas con deficiencia de sacarasa-isomaltasa. No obstante, en algunos niños con intolerancia a lactosa en el curso de gastroenteritis, la reintroducción de este azúcar pocos días después de cesar la diarrea no se ha seguido de la reaparición de la misma. Probablemente este hecho sea debido a que la intolerancia no se ha producido por déficit enzimático, que tardará más tiempo en recuperarse, sino por bloqueo del enzima por causas variadas. Tales pueden ser sustancias producidas en la luz intestinal, hiperperistaltismo, inflamación local o exceso de sustrato que, o bien dificultan la actividad lactásica, o bien rebasan la capacidad funcional de la enzima disponible. Por ello es necesario actuar con *criterio individualizado* en cada caso antes de suprimir de la dieta un nutriente tan importante como la lactosa o cualquier otro *hidrato de carbono* para no introducir limitaciones innecesarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chitkara DK, Montgomery RK, Grand RJ et al. Lactose intolerance. © 2005 Up to Date ®. <http://www.uptodate.com/Contact Us>.
- Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793-9.
- Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruerleis TA. Enzyme substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316: 1306-9.
- Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 232-6.
- Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 310-3.
- Martínez-Valverde A. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir. M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2000.
- Polanco I. Fisiología de la digestión y absorción de los hidratos de carbono. *Alim Nutr Salud* 1998; 5: 74-9.
- Shaw AD, Davies GL. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 208-16.
- Walker-Smith J. Diseases of the small intestine in Childhood. Oxford: Isis Medical Media, 1999. p. 369-72.

15.22 Diarrea crónica. Diagnóstico diferencial

M. Cruz-Hernández, N. Lambruschini-Ferri

La diarrea, caracterizada por los cambios morfológicos, cuantitativos y bioquímicos, de las heces, puede representar hasta el 10% de las consultas pediátricas y un 14% de los ingresos hospitalarios en el lactante. La diarrea aguda ha mejorado de forma evidente en su gravedad. Sin embargo, el incremento de las enfermedades crónicas también ocurre en la patología del aparato digestivo del niño, de manera que las diarreas agudas van cediendo interés en cuanto a morbilidad y gravedad en relación con las crónicas o recidivantes. Del mismo modo, en la evolución de una gastroenteritis aguda se teme ahora, no sólo su complicación con deshidratación, sino la evolución hacia la cronificación, si se cometen errores terapéuticos o existen factores etiopatogénicos preexistentes.

La *persistencia del síndrome diarrea durante más de dos semanas define la diarrea crónica o prolongada (DP)*. Está presidida por enfermedades bien individualizadas, como la intolerancia a los hidratos de carbono y el gluten, la alergia gastrointestinal, las parasitosis intestinales y la fibrosis quística de páncreas, revisadas en otros capítulos. Pero existen otras entidades que van a conducir a este síndrome, donde se encuentra alterada la digestión, la absorción, el transporte de nutrientes o la propia motilidad del tracto digestivo. Sea cualquiera el origen del proceso, y, tanto si es por una alteración primitiva, como secundaria del intestino, el trastorno fundamental para perpetuar el cuadro diarreico está constituido muchas veces por la malnutrición, a la que se suma a menudo el sobrecrecimiento bacteriano o viral, la disminución de hormonas entéricas y el aumento de proteínas extrañas en el intestino lo que producirá, a su vez, una reparación insuficiente de la mucosa intestinal. Se cierra de esta manera el círculo vicioso: lesión de la mucosa intestinal, que mantiene la DP seguida de malabsorción, malnutrición y síndrome de falta de medro.

Enfoque diagnóstico. Debe partir, dadas las múltiples causas, de una historia clínica completa, no rara vez orientadora. Debe incluir una anamnesis dirigida todo lo referente a la alimentación, sin olvidar los suplementos líquidos, en cantidad y calidad, lo cual en ocasiones obliga a realizar una encuesta dietética detallada de 3 días. La exploración, dada la multiplicidad de causas, no se centrará sólo en el abdomen, sino que será general con anotación detallada de la curva de peso y talla o longitud. A continuación se añaden de forma razonada diversas pruebas diagnósticas. En un primer escalón pueden ser el estudio coprológico (pH, sustancias reductoras, grasa, parásitos, toxina de *Clostridium*) y los análisis hemáticos básicos, como hemograma, ionograma, VSG, proteína C reac-

tiva, creatinina y nitrógeno ureico. Si hay sospecha fundada se pasará a una segunda fase exploratoria complementaria con pruebas de gastroenterología pediátrica: hidrógeno espirado (con lactosa o sacarosa), balance graso en heces durante 72 horas, *screening* para intolerancia al gluten o prueba del sudor. En una última fase se llega a la endoscopia, técnicas de imagen y, finalmente, la biopsia. También se solicitarán otros análisis de orientación etiológica sean metabólicos, endocrinos, inmunológicos (IgA, IgG, IgE) o alergológicos, sin olvidar VIP, gastrina, secretina, entre otros. Un ejemplo del cambio son los métodos de imagen: la radiografía simple y con papilla baritada son desplazadas por otros métodos como la RM, que hasta ahora era difícil de aplicar en el intestino. Para su práctica en esta región se debía practicar una enteroclisia mediante intubación nasoduodenal, si bien en fecha reciente ha sido posible producir una distensión intensa gracias a un hidrogel con gran afinidad por el agua (metamucil o ispaghula), dejando patente la mucosa de manera aprovechable (Patak, 2001). Asimismo, entre los métodos de laboratorio habituales, sería interesante dosificar la calproteína de los neutrófilos (Bunn, 2001). El estudio de los gases espirados está plenamente difundido y, además de ayudar al diagnóstico, orienta sobre las propiedades de los alimentos. Por ejemplo, la tantas veces preconizada soja produce mayores cantidades de metano y sulfídrico que la leche de mujer.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Se puede intentar con diversa orientación:

Según edad. Es útil recordar la edad de aparición. Por ejemplo, el déficit congénito de lactasa y la fibrosis quística suelen comenzar en la edad neonatal; pasado el primer mes y hasta el primer año, se hacen más evidentes la alergia a las proteínas de la leche, la deficiencia secundaria de disacaridasas y las inmunodeficiencias; a partir del primer año de edad predominan la enfermedad celíaca y la diarrea parasitaria (Cuadro 15.22.1).

Sistemática fisiopatológica. Se pueden considerar, de forma esquemática, dos grupos mejor diferenciados de DP en la infancia, según que afecten predominantemente a la digestión o a la absorción. Los primeros suelen ser trastornos intraluminales, mientras que los segundos afectan a la pared intestinal de manera predominante (Cuadro 15.22.2). Ejemplos de trastornos de la digestión, además de la fibrosis quística y otras afecciones pancreáticas, son las enfermedades del hígado y vías biliares, el síndrome de intestino corto y los cuadros de hipercrecimiento bacteriano, mientras que las alteraciones de la absorción están dominadas, a su vez, por la enfermedad celíaca, el déficit de disacaridasas y la alergia. Otros mecanismos fisiopatológicos son más o menos próximos, como la patología del transporte linfático, las repercusiones de las inmunopatías (autoinmunidad e inmunodeficiencias) y otras enfermedades generales.

Sistemática etiológica. Parece más útil aún agrupar las distintas afecciones en dos bloques etiológicos, según corresponda la diarrea crónica a posibles enfermedades generales, o bien a procesos estrictamente diges-

Cuadro 15.22.1. Edad predominante de los principales síndromes de malabsorción

Primer mes	Dos meses a dos años	Más de dos años
Fibrosis quística de páncreas	Intolerancia al gluten	Celiaquía, forma clásica
Déficit congénito de lactasa	Alergia a las proteínas alimentarias (leche y otras)	Parasitosis (giardiasis, otras)
Malabsorción de glucosa-galactosa	Enteritis crónicas	Enteropatía por fármacos (neomicina, tetraciclina, antimetabolitos)
Déficit de enterocinas	Inmunodeficiencia	Enteropatía por radiación
Cloridorea congénita	Déficit secundarios de disacaridasa	Pancreatitis
Síndrome de intestino corto	Déficit de sacarasa-isomaltasa	Afecciones orgánicas abdominales (tumores, colitis ulcerosa, tuberculosis)
Síndrome de intestino delgado contaminado	Obstrucciones biliares	Enfermedades autoinmunes
Hipomagnesemia congénita	Metabolopatías lipídicas	
Acrodermatitis enteropática	Linfangiectasia intestinal	
Atrofia congénita microvellositaria	Malabsorción de B ₁₂ , ácido fólico y aminoácidos	
Malabsorción congénita de ácidos biliares		

Cuadro 15.22.2. Clasificación fisiopatológica de los síndromes de malabsorción

Trastornos de la digestión	Alteración de la secreción gástrica	Hiposecreción (resección de estómago, microgastria congénita) Hipersecreción (síndrome de Zollinger-Ellison)
	Insuficiente lipólisis y proteólisis	Lipomatosis pancreática (síndrome de Shwachman y otros) Síndrome de Johanson-Blizzard (hipoplasia) Pancreatitis crónica. Pseudoquistes pancreáticos Quistes pancreáticos de retención. Obstrucción del conducto de Wirsung Insuficiencia pancreática exógena con neutropenia (Shwachman) Déficit de tripsinógeno, enterocinasa o lipasa Malnutrición energético-proteica
	Déficit de sales biliares	Hepatitis neonatal. Atresia de vías biliares. Hepatitis crónica Quistes de colédoco y otras anomalías de vías biliares Síndrome de intestino corto Sobrecrecimiento bacteriano (asa ciega, fístula, estenosis, enfermedad de Crohn, esclerodermia)
Trastornos de la absorción	Alteraciones de la mucosa	Malnutrición (hipocalórica, kwashiorkor, ferropenia, déficit de ácido fólico) Celiacía. Déficit de disacaridasas. Esprue tropical Antibioterapia (neomicina). Alergia gastrointestinal Infecciones (bacterianas, virales). Parásitos (oxiuros, tenias, giardias) Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa Enfermedad de Hirschsprung con enterocolitis Ileitis por radiación. Linfoma intestinal
	Alteraciones estructurales gastrointestinales	Gastrectomía (<i>dumping</i>). Malrotación Estenosis de yeyuno o íleon Síndrome de intestino corto (resección y otras causas). Poliposis
	Alteraciones circulatorias	Hipertensión portal (cirrosis y otras causas) Insuficiencia cardíaca congestiva
	Metabolopatías	Malabsorción de glucosa-galactosa. Déficit congénito de disacaridasas Abetalipoproteinemia. Hipoproteinemia enteropática Cloridrorrea congénita (alcalosis congénita con diarrea). Malabsorción de sodio Acrodermatitis enteropática. Malabsorción selectiva de vitamina B ₁₂ Enfermedad del pañal azul. Enfermedad Hartnup. Otras aminoacidopatías Cistinuria. Lipoidosis. Amiloidosis. Cistinosis. Cistinuria Malabsorción congénita de ácidos biliares
	Endocrinopatías	Síndrome adrenogenital. Enfermedad de Addison. Diabetes Hipotiroidismo. Hipoparatiroidismo
Trastornos del transporte linfático	Alteración linfática primaria	Linfangiectasia intestinal. Enfermedad de Whipple Linfomas malignos. Linfoma mediterráneo. Tuberculosis
	Alteración secundaria	Insuficiencia cardíaca. Enfermedad de Crohn
Otros trastornos	Inmunopatías	Agammaglobulinemia congénita ligada al X y otras Inmunodeficiencias adquiridas. Disgammaglobulinemias Déficit de IgA secretoria. Déficit de inmunidad celular (Di George y otros) Afecciones por autoinmunidad intestinal aislada y asociada a colagenosis
	Tumores	Neuroblastoma. Feocromocitoma. Tumor de Wilms
	Hemopatías	Talasemia. Leucemia. Eritroblastosis con esteatorrea
	Nefropatías	Nefropatías crónicas. Malformaciones de vías urinarias
	Alteraciones nerviosas	Disautonomía familiar (Riley). Carencia afectiva Síndrome de Down. Colon irritable

tivo-abdominales. En cuanto al mecanismo íntimo de la alteración, suele predominar el trastorno de la hipermotilidad, con intervención del péptido YY u otros factores revisados en el capítulo 15.26. Otras veces existirá un proceso de hipersecreción. Las encefalinas y encefalinasa interesan más en la diarrea acuosa, de evolución aguda casi siempre. Estas enzimas intestinales llamadas encefalinasa son neurotransmisores producidos en el propio intestino y no en el SNC. Los fármacos que las inhiben, prolongan la acción de las encefalinas endógenas, como ocurre con el acetorfan o racecodotril. Por eso acorta las crisis de diarrea aguda al disminuir la hipersecreción. En cambio, la loperamida, como otros derivados opiáceos, actúa sobre la motilidad.

DIARREA EN AFECCIONES GENERALES

Hay que considerar el papel de infecciones, metabolopatías, endocrinopatías, inmunopatías, neoplasias, o enfermedades del sistema nervioso.

Infección general y diarrea prolongada. Ha perdido importancia, pero todavía se observa en la práctica la diarrea recidivante coincidiendo con procesos catarrales repetidos de vías respiratorias altas.

Diarrea y antibioterapia. El abuso de antibióticos puede agravar, desencadenar o cronificar un cuadro diarreico. El síndrome puede ir desde la colitis pseudomembranosa (toxina citopática del *Clostridium difficile*) hasta la diarrea crónica debida al sobrecrecimiento bacteriano por la alteración de la flora. Los antibióticos más peligrosos son: ampicilina, amoxicilina, clindamicina, lincomicina, cefalosporinas y eritromicina. Esta última, como los más recientes (azitromicina) tiene un evidente acción sobre la motilidad intestinal. El efecto procinético puede ser útil en algunos cuadros patológicos y en el prematuro. Los cultivos de heces permiten su identificación, si bien para el *C. difficile* la prueba más sensible es la determinación de la toxina B en las heces recientes. La demostración de la toxina A se realiza por radioinmunoanálisis. Otros antibióticos actúan por la acción lesiva sobre la mucosa (neomicina administrada de forma prolongada) o mediante disbacteriosis y proliferación de agentes oportu-

tunistas (hongos). La suspensión del antibiótico y la administración de probióticos suelen solucionar los casos más comunes.

Diarrea asociada a metabolopatías. Son posibles cuadros diarreicos de larga duración en una serie de procesos metabólicos, revisados con más detalle en los capítulos correspondientes.

Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig). Afección caracterizada por carencia de beta-lipoproteínas en sangre, se acompaña de acantocitosis, esteatorrea, ataxia y retinitis pigmentaria. Se comporta como un síndrome malabsortivo que recuerda la forma clásica de enfermedad celíaca. En la biopsia intestinal se encuentra el enterocito repleto de gotas de grasa. El tratamiento a base de vitamina E y la dieta con triglicéridos de cadena media mejora la esteatorrea, pero no las demás manifestaciones. Es necesario diferenciar esta enfermedad de la hipobetalipoproteinemia (herencia AD) y de la enfermedad por retención de quilomicrones: los síntomas nerviosos y acantocitosis son menos intensos, destacando los síntomas intestinales y la falta de medro.

Acrodermatitis enteropática. Enfermedad de herencia AR, debida a un déficit de cinc (por malabsorción). Además de las lesiones cutáneas en boca, ano, manos y pies, presenta un cuadro de diarrea prolongada, todo lo cual remite tras la administración de cinc.

Enfermedad de Wolman. Ligada al déficit de lipasa ácida lisosomal, se producen acúmulos de colesterol en diversos órganos. Por la afectación intestinal se produce una pérdida de la estructura vellositaria y acúmulo de histiocitos repletos de lípidos, con manifestaciones clínicas desde las primeras semanas de la vida.

Aminoacidopatías. Se puede citar la inhabitual intolerancia familiar a las proteínas, donde los pequeños lactantes inicialmente asocian: hepatomegalia, retraso psicomotor, niveles bajos de arginina, leucina, lisina y tripsina e hiperaminoaciduria. La malabsorción de metionina se presenta también en forma de DP, posible cuadro convulsivo y excreción urinaria aumentada de ácido alfa-hidroxibutírico. Interesa conocer la participación digestiva en la cistinosis, cistinuria-lisinuria (diarrea, vómitos, malnutrición), malabsorción de triptófano (pañal azul) y enfermedad de Hartnup.

Amiloidosis. Afecta también al intestino de lo que se deriva, en ocasiones, un síndrome malabsortivo, pudiéndose demostrar el acúmulo de sustancia amiloide en la biopsia intestinal (véase cap. 4.18).

Cloridorrea o cloridiarrea congénita. Cuadro diarreico crónico de aparición precoz caracterizado por pérdidas intestinales de cloruros, se hereda de forma AR y se asocia a alcalosis intensa, hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia. La diarrea es de tipo acuoso y grave, comenzando ya desde el momento del nacimiento. Las heces son de pH ácido con un contenido de cloro de 150 mEq/L. Tratamiento: corrección de los desequilibrios electrolíticos, suplementos de cloruro sódico y cloruro potásico (mejora las complicaciones, pero no la diarrea). Ibuprofeno, ranitidina y omeprazol se proponen para tratar las crisis de agudización. El síndrome de pérdida congénita de sodio, de sintomatología bastante parecida a la cloridorrea congénita, forma parte de la “diarrea intratable” (véase más adelante).

Malnutrición proteicocalórica. Tanto si sucede en el lactante como en el niño mayorcito, motiva frecuentemente diarrea, a veces francamente celiaquiforme, a través de un mecanismo carencial que desemboca en deficiencia enzimática, atrofia vellositaria e intolerancia secundaria para algunos principios inmediatos, a lo que se une un trastorno inmunitario que facilita las infecciones repetitivas. Es conocido un síndrome de falta de medro en niños que reciben una excesiva cantidad de zumos de frutas.

Diarrea prolongada por endocrinopatías. Algunas pueden afectar de forma indirecta al aparato digestivo, produciendo diarrea de mayor o menor duración. Tal es el caso del hipertiroidismo, en el que una buena

Cuadro 15.22.3. Enfermedades intestinales en las inmunodeficiencias primarias

<i>Inmunodeficiencia</i>	<i>Enfermedad</i>
Inmunodeficiencia variable común	Hiperplasia nodular linfoide. Giardiasis
Déficit transitorio de IgA	Alergia alimentaria
Deficiencia de subclases de IgG	Malabsorción
Déficit selectivo de IgA sérica	Enfermedad celíaca. Giardiasis
Agammaglobulinemia (Bruton)	Síntomas digestivos. Ausencia de células plasmáticas en la lámina propia
Inmunodeficiencia con hiper IgM ligada al X	Linfoma intestinal
Déficit de activación de células T	Enteropatía autoinmune
Síndrome de Di George	Candidiasis intestinal. Diarrea
Inmunodeficiencias combinadas graves	Diarrea grave o intratable
Deficiencia de CMH clase II	Diarrea crónica
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Malabsorción

parte de los pacientes suelen presentar diarrea. En el hipoparatiroidismo la diarrea probablemente se deba a la alterada motilidad intestinal, cediendo cuando el calcio sérico vuelve a niveles normales. En la insuficiencia suprarrenal (hiperplasia congénita, Addison, corticoterapia), sobre todo coincidiendo con las crisis agudas, son frecuentes los síntomas gastrointestinales, presididos en un buen número de casos por diarrea. Se han descrito crisis diarreicas en la diabetes mellitus, el síndrome de Zollinger-Ellison y el síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreático). Éste asocia diarrea acuosa, hipokaliemia, hipercloridria, valores elevados de VIP y disfunción pancreática; sólo responde a la exéresis del tumor (vipoma) de variada localización. Otros tumores con acción endocrina son el carcinoide y el neuroblastoma, citados más adelante.

Diarrea y ferropenia. La carencia de hierro sería capaz de producir alteración de la mucosa duodenoyeyunal, malabsorción, malnutrición y diarrea, aunque lo más frecuente es encontrar anemia ferropénica cuando hay una malabsorción por afectación del intestino delgado proximal (enfermedad celíaca, alergia alimentaria).

Inmunodeficiencia y diarrea prolongada. Las deficiencias inmunes (véase Sección 4) provocan habitualmente síntomas gastrointestinales, en especial DP, sea la agammaglobulinemia ligada al X, la inmunodeficiencia grave combinada, el síndrome variable común u otros déficit inmunológicos. La carencia aislada de IgA sérica a veces se asocia a enfermedad celíaca, o bien puede remedar, por sí sola, dicho cuadro. Asimismo, se pueden producir infecciones por *Giardia lamblia* o *intestinalis*. En el SIDA ha de investigarse la parasitación o infección por *Cryptosporidium*, CMV, herpes-virus, *Mycobacterium avium*, *Isospora belli*, *Microsporidia*, etc., aparte de la posible acción directa sobre el intestino del mismo VIH. La lesión histológica intestinal en la inmunodeficiencia primaria puede afectar a la mucosa (atrofia parcial vellositaria de diversa intensidad, aplanamiento de la mucosa), a la lámina propia (ausencia o disminución de células plasmáticas) y en forma de hiperplasia nodular linfoide. En el SIDA predominan las lesiones celiaquiformes o inespecíficas (Cuadro 15.22.3).

Alergia alimentaria y digestiva. La existencia de diarrea con brotes disenteriformes (sangre y moco), la riqueza de eosinófilos en las heces, la coincidencia de vómitos intensos o de crisis de dolor abdominal o manifestaciones alérgicas cutáneas orientan el diagnóstico en los casos típicos de alergias alimentaria y digestiva. La anamnesis demuestra el alimento responsable y su eliminación consigue la curación espectacular. Destaca la alergia a las proteínas de la leche de vaca (véase cap. 3.10). Según las modalidades evolutivas, el cuadro puede ser definido como: diarrea crónica con malabsorción, enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, diarrea crónica inespecífica en el púrpulo, colitis recidivante y enteropatía pierde-proteínas.

Existen otras posibilidades de diarrea relacionada con la alimentación. En buena medida serán expuestas en el capítulo siguiente, pero se puede adelantar algo sobre las lectinas. Se habla ahora mucho de leptina en relación con la obesidad, pero parece haber desaparecido el interés por

las lectinas. Estas sustancias, abundantes en las dietas ricas en vegetales, que tanto se preconizan ahora, pueden ser responsables de diarrea crónica e incluso de retraso de crecimiento, si bien es un dato más conocido en la experimentación animal.

Autoinmunidad y diarrea. Entre los trastornos digestivos de las enfermedades autoinmunes puede aparecer la diarrea, en forma de crisis o bien prolongada y, en ocasiones, con sangre. Suele ir acompañada, además, de los demás síntomas de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo y de otros signos digestivoabdominales (dolor, hepatomegalia, pancreatitis). Tienen el mayor relieve en este sentido la esclerodermia y las vasculitis (Schönlein-Henoch, poliarteritis), pero son igualmente posibles en la dermatomiositis y en el LES. En estos dos últimos aparecen a veces como consecuencia de isquemia mesentérica. En otros influyen, junto a la inflamación, los trastornos de la motilidad con sobrecrecimiento bacteriano. La enteropatía autoinmune es una de las formas mejor definidas de diarrea intratable.

Diarrea prolongada por neoplasias. No se debe menospreciar el síntoma de diarrea como evocador de una neoplasia en el niño. El tumor más frecuente en este sentido es el neuroblastoma, a través de la producción de catecolaminas y otras hormonas, lo mismo que en el ganglioneuroma. También ocurre en los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal, en el feocromocitoma y otros señalados en el Cuadro 15.22.2, eliminando sustancias hormonales muy diversas, como catecolaminas, VIP, somatostatina, histamina, gastrina, serotonina o calcitonina.

Diarrea prolongada en trastornos psicológicos y neurológicos. En algunas afecciones con participación del sistema nervioso puede asociarse la DP, por ejemplo, en el síndrome de Down (atrofia vellositaria, intolerancia al gluten, inmunodeficiencia), en la disautonomía familiar, en la enfermedad de Hirschsprung (neurocristopatía), en el síndrome de carencia afectiva, en el *síndrome de Münchhausen* y en la diarrea inespecífica sin afectación pondoestatural. En el caso del síndrome de Münchhausen, la diarrea prolongada e inexplicable es un dato frecuente. Puede acompañarse de otros datos de sospecha como el dolor de vientre sin causa notoria, vómitos, falta de medro, incluso hematemesis. No se olvidará el examen coprológico correcto ya que, por el mismo paciente o por la familia, se procede a diluir las heces o a administrar laxantes, lo que provocará un bajo contenido de sodio y magnesio o bien indicios de parafina y otros laxantes. También el adolescente con anorexia nerviosa puede tomar laxantes para evitar el aumento de peso.

Diarrea crónica inespecífica

Se trata en la descripción clásica de párvulos nerviosos, con posibles trastornos de conducta y antecedentes familiares de colon irritable, que presentan acentuación de la diarrea con motivo de estrés psíquico, inicio de escolaridad, infecciones leves o transgresiones dietéticas (alimentos salados o bebidas frías) e incluso la dentición. El pediatra o el gastroenterólogo pueden encontrar otras justificaciones, generalmente en la dieta como la ingestión excesiva de líquidos o de zumos.

Existen *otros aspectos de actualidad* que se desarrollan en el capítulo 15.23.

DIARREA PROLONGADA EN AFECCIONES DIGESTIVOABDOMINALES

Malabsorción de carbohidratos. Revisada en el capítulo 15.21, conviene dejar constancia de la frecuencia de la diarrea, así como dolor abdominal, flatulencia y alteración del crecimiento y nutrición, tanto en la intolerancia a la lactosa y otros disacáridos, como en los síndromes que afectan a los monosacáridos (glucosa y otros). El papel de la fructosa, zumos de frutas, lectinas y grasas, se analiza en el capítulo 15.23. Es frecuente que la familia administre al niño en la fase de recuperación de una diarrea aguda un preparado a base de jugo o zumo de fruta con la idea de aportar abundante líquido y reponer las pérdidas de una manera agradable apetecible. Sin embargo, si estos suplementos tienen una alta relación del cociente fructosa/glucosa, será insuficiente la absorción de los hidra-

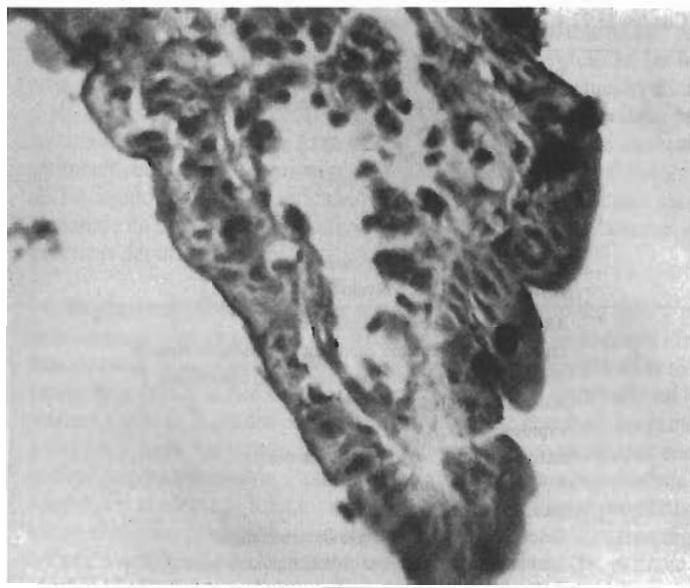


Figura 15.22.1. Linfangiectasia intestinal. Dilatación de linfáticos en mucosa intestinal.

tos de carbono con todas sus consecuencias, entre ellas la recaída en la diarrea o su prolongación. Igual sucede cuando los líquidos son ricos en sorbitol. En contra de lo que se piensa, la pera y manzana tienen bastante cantidad de fructosa y la manzana, además, de sorbitol, cosa que no sucede con el jugo o zumo de uva.

Malabsorción de ácidos biliares. Interviene en diversos síndromes. En las afecciones metabólicas generales han sido citados los cuadros de diarrea por malabsorción de las grasas. Queda por mencionar el síndrome de diarrea acuosa crónica debida a una deficiente absorción de los ácidos biliares en el íleon terminal, donde la biopsia puede apreciar una atrofia vellositaria con disminución de los receptores para los ácidos biliares. El tratamiento con colestiramina (50-100 mg/kg/día) consigue "quelar" los ácidos biliares no absorbidos e impedir su acción secretora de agua en el colon.

Diarrea prolongada por enteropatías

Causas infecciosas. Como desencadenante destaca el síndrome postgastroenteritis, que a veces se parece al síndrome de intestino irritable. La infestación parasitaria por *Giardia intestinalis* o *lamblia* puede ser causa de DP en la infancia, advirtiendo que el diagnóstico no siempre es fácil. Otros parásitos que pueden ser responsables de esta sintomatología son *Cryptosporidium*, amebas, *Ascaris*, *Trichiura* y *Ancylostoma*. También se han de citar los virus (rotavirus, VIH, CMV) y las bacterias (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*). Si bien suelen causar una gastroenteritis aguda, en ocasiones pueden cronificarse, aunque para ello casi siempre se imbrican otros factores, como sucede igualmente con los hongos, sobre todo la *Candida albicans* y el *Histoplasma*. Puede incluirse la enfermedad de Whipple, responsable de un cuadro malabsorativo asociado con artralgias, en la que se obtienen resultados beneficiosos con el uso de antibióticos. La tuberculosis abdominal, cuando afecta a ganglios y conductos linfáticos, puede también causar DP y esteatorrea.

Linfangiectasia intestinal. Alteración de los conductos linfáticos, que se presentan dilatados y dan lugar a una importante pérdida proteica, puede ser primitiva o secundaria a otros procesos, y la afectación linfática se puede presentar localizada en un tracto intestinal o generalizada. A la diarrea suelen asociarse edemas consecutivos a la hipoproteínemia, así como hipogammaglobulinemia e hipocalcemia. **Diagnóstico:** demostración histológica del trastorno linfático en la biopsia intestinal y linfografía (Fig. 15.22.1). **Tratamiento:** administración de triglicéridos de cadena media en la dieta y evitar otro tipo de grasas, si bien el pronóstico es delicado.

Fístulas intestinales. Aceleran el tránsito intestinal, causando diarrea y malabsorción.

Cuadro 15.22.4. Etiología de la enteropatía pierde albúmina*

Trastornos de la circulación linfática
Linfangiectasia intestinal (primaria, secundaria)
Linfadenitis tuberculosa
Enfermedad de Crohn
Linfoma
Nefrosis
Neuroblastoma
Insuficiencia cardíaca. Pericarditis constrictiva
Hernia estrangulada. Vólvulo
Alteración de la permeabilidad intestinal
Enteropatía autoinmune. Síndrome de Schönlein-Henoch
Gastroenteropatías alérgicas. Gastropatía hipertrófica
Enfermedad celíaca
Esprue tropical
Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa
Kwashiorkor. Nefrosis
Enfermedad de Hirschsprung
Colitis infecciosa. Colitis pseudomembranosa
Síndrome de glicoproteína carbohidrato deficiente (CDG)
Deficiencia congénita de heparansulfato

*En algunas enfermedades se asocian ambos mecanismos.

Síndrome de asa ciega. Da lugar a una proliferación bacteriana por la estasis intestinal y a un "intestino contaminado", siendo consecutivo a intervención quirúrgica intestinal, malrotación intestinal y otras causas. En casi todas estas situaciones, el uso de dieta elemental puede resolver el cuadro diarreico hasta adoptar una solución quirúrgica definitiva en los casos que lo permitan.

Enteropatía pierde albúmina. De origen heterogéneo (Cuadro 15.22.4), algunos pacientes presentan DP, junto con hipoproteinemia marcada, edemas y, entre otras consecuencias, anemia ferropénica. A veces las manifestaciones digestivas son mínimas. Como cuadro de interés reciente se puede mencionar la gastropatía hipertrófica por CMV, a veces asociada a la infección por *Helicobacter pylori*. **Diagnóstico:** la biopsia intestinal ofrece infiltración eosinofílica y a veces alteraciones vellositarias. La pérdida intestinal de albúmina es evidenciada por la eliminación de la albúmina marcada (51 Cr Cl3) y como método más fácil por el aumento de la excreción fecal de alfa-1-antitripsina. **Tratamiento:** exclusión de los alimentos responsables si se trata de una gastroenteropatía alérgica. Eliminación o atenuación de las diversas causas señaladas.

Síndrome de intestino corto. Revisado en el capítulo 15.24, es un proceso de malabsorción debido a la ausencia o extirpación de extensos segmentos de intestino.

Tumorações del intestino delgado. Deben citarse en especial los linfomas, que suelen afectar a la región ileo-cecal, revistiendo diversas formas clínicas, a veces diarreicas pero, más a menudo, en forma obstructiva, dolor o hallazgo de tumor. El diagnóstico es radiológico y se confirmará histológicamente. Debe citarse como entidad prelinfomatosas: la enfermedad linfoproliferativa de intestino delgado. El neuroblastoma puede afectar a la circulación linfática intestinal, además de otros mecanismos.

Diarrea prolongada por colopatía. El colon desempeña una importante función en cuanto a la absorción de agua y otros elementos, por lo que es fácil suponer que diversas afecciones a este nivel pueden provocar diarrea. El megacolon agangliónico congénito o enfermedad de Hirschsprung, aunque típicamente se presenta con estreñimiento, puede dar lugar también a diarrea, consecutiva a fenómenos infecciosos por la retención que conlleva o bien asociada a enteropatía pierde albúmina. Igualmente puede presentarse diarrea frecuente en el estreñimiento crónico (diarrea paradójica). La enterocolitis pseudomembranosa ya ha sido citada. La colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se revisan en capítulo aparte (véase cap. 15.25).

Diarrea por pancreopatías. Es suficiente recordar la fibrosis quística de páncreas y otras pancreopatías menos frecuentes, como el síndrome de Shwachman (Cuadro 15.22.5), así como el déficit enzimático selectivo, como tripsinógeno o lipasa, de origen pancreático o duodenal, pero relacionado con la función de las enzimas pancreáticas. Inician su sintomatología muy precozmente.

Diarrea en hepatopatías. Baste señalar que las anomalías en la secreción, circulación y absorción de la bilis, pueden provocar problemas metabólicos generales y circulatorios, y perturbar la digestión y absorción, sobre todo de las grasas, problemas todos ellos que se plantearán en enfermos con atresia de vías biliares, cirrosis hepática, hepatitis crónica y obstrucciones de las vías biliares.

Diarrea por vasculopatías. En algunas circunstancias, la vascularización del intestino puede verse comprometida y, como consecuencia, resultar afectada su función, dando lugar a diarrea. Tal sería el caso de la insuficiencia arterial mesentérica, de la isquemia intestinal, de la hipertensión portal y de algunos casos de enterocolitis necrotizante. La alteración vascular es importante en las génesis de las lesiones mucosas, en la enfermedad inflamatoria intestinal y en las inmunodeficiencias.

DIARREA GRAVE REBELDE (DIARREA INTRATABLE)

Es una DP grave que no responde fácilmente a la terapéutica convencional. Descrita (Avery) como un trastorno propio de lactantes de edad inferior a 3 meses, que dura más de 15 días, no responde al tratamiento

Cuadro 15.22.5. Déficit aislados de tripsinógeno, enterocinasa y lipasa

	<i>Tripsinógeno</i>	<i>Enterocinasa</i>	<i>Lipasa</i>
Producción	Páncreas (cimógeno o proenzima); con intervención de la enterocinasa es activado a tripsina que, a su vez, activa otros cimógenos pancreáticos	Mucosa duodenal	Páncreas exocrino
Patogenia	Ausencia de tripsinógeno. Produce pérdida completa de la actividad proteolítica del páncreas	Falta de actividad de tripsina, procarboxipeptidasa y quimotripsinógeno, con nula actividad proteolítica	Déficit aislado de lipasa pancreática, con trastorno de la digestión de las grasas, pero no de la absorción; posible forma incompleta de la enfermedad de Shwachman
Clínica	Hipoproteinemia, edemas, hipocrecimiento, anemia refractaria	Diarrea, edemas, hipoproteinemia, anemia, retraso del crecimiento	Esteatorrea intensa, con escasos síntomas abdominales y generales
Diagnóstico	Ausencia en jugo duodenal de tripsinógeno, después de activación con tripsina bovina. Amilasa y lipasa, normales. Esteatorrea leve. Prueba del sudor normal	Ausencia de actividad tripsínica. Quimotripsínica carboxipeptidásica. Normalización al incubar con mucosa duodenal normal. Esteatorrea evidente. Biopsia normal	Ausencia de lipasa en jugo duodenal, en presencia de tripsina y amilasa (disminuidas). Esteatorrea
Tratamiento	Fórmula con hidrolizados de proteínas; extractos pancreáticos	Igual que el anterior (extractos pancreáticos contienen enterocinasa)	Dieta hipograsa y extractos pancreáticos

Cuadro 15.22.6. Diarrea intratable (diarrea prolongada grave) de causa conocida*

Enteropatía con lesiones conocidas de la mucosa

- Síndrome postenteritis
- Intolerancia secundaria a la lactosa
- Parasitosis (giardiasis, criptosporidiasis)
- Enfermedad cefaca
- Alergia alimentaria (leche, soja, otros alimentos)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Linfangiectasia intestinal

Inmunopatías

- SIDA
- Inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencias grave, combinada y otras)
- Enteropatía autoinmune, propiamente dicha
- Enteropatía autoinmune con poliendocrinopatía
- Enteropatía en las collagenosis

Defectos epiteliales primarios

- Atrofia microvellositaria (enfermedad microvellositaria de inclusión)
- Deficiencia del enterocito en heparansulfato
- Síndrome de glicoproteína carbohidrato deficiente
- Deficiencia intestinal de integrina $\alpha 6 \beta 4$.
- (Tufting enteropathy, displasia primaria epitelial)

Otros síndromes

- Malrotación. Asa ciega. Vólvulo intermitente. Hirschsprung
- Clorodiarrea y otras diarreas metabólicas
- Fibrosis quística y otras pancreatopatías
- Linfoma ileocecal, neuroblastoma, ganglioneuroma, carcinoide

*En gran parte coincide con la etiología de la diarrea crónica o prolongada.

incluso en el hospital y presenta coprocultivos repetidos negativos (al menos tres). Posteriormente, este mismo cuadro ha sido definido mejor como *diarrea grave rebelde* y los criterios diagnósticos se han ampliado, con coprocultivo positivo o negativo, y que conduce a una grave malnutrición con elevada mortalidad. A esta condición se puede llegar por diferentes causas de DP, en presencia de una serie de factores que agravan su pronóstico.

Etiología. Comprende todavía a un grupo de causa desconocida (alrededor del 30%), pero más reducido que en años pasados. En un 70% o más puede encontrarse el factor etiológico, como muestra el Cuadro 15.22.6. La agresión inicial asienta en un intestino inmaduro y provoca una lesión y disfunción de la mucosa, que dará lugar a un déficit de disacaridasas, alteraciones de la motilidad y defectos inmunológicos locales, que provocan alteración de la flora intestinal, lo cual origina un sobrecrecimiento bacteriano y aparición del síndrome de intestino contaminado. En suma, son factores predisponentes al establecimiento de un síndrome de "diarrea intratable" la medicación que afecta a la motilidad y

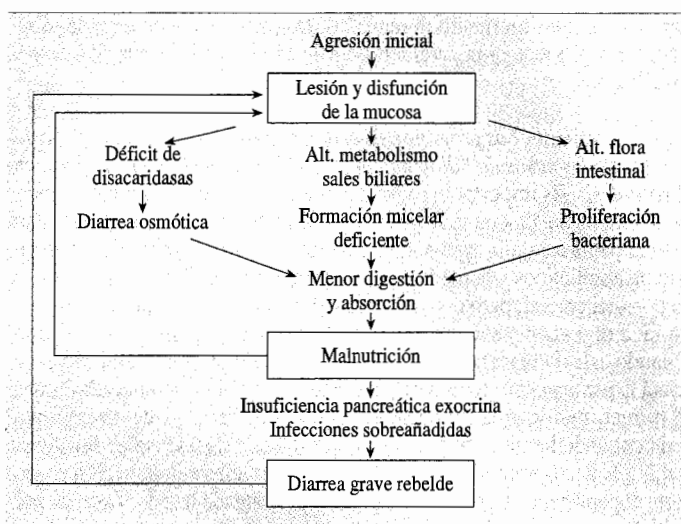


Figura 15.22.2. Esquema etiopatogénico de la diarrea grave rebelde.

la flora intestinal, la antibioticoterapia, los edulcorantes artificiales, la toxina del *Clostridium difficile*, la dieta rica en polímeros de glucosa, infecciones diversas como el mismo CMV o las bebidas ricas en cafeína. Según los factores se produce una mala degradación de las sales biliares (pasan al colon y ejercen un efecto catártico), se inhiben la acción del enterocito para la correcta digestión de las grasas, se altera la motilidad, etc. A esto se puede añadir la pérdida de la función barrera de la mucosa intestinal con paso de antígenos que causan intolerancias alimentarias. Todo ello conlleva una malnutrición grave, que acaba de cerrar el círculo vicioso (Fig. 15.22.2).

Diagnóstico. Se basa en los criterios citados en la definición y en un minucioso diagnóstico diferencial. La ESPGHAN insiste en el grupo de diarrea intratable en niños menores de 2 años de edad con atrofia vellositaria persistente. Descartadas la inmunodeficiencia y las intolerancias alimentarias, quedan en primer lugar la enteropatía autoinmune, la diarrea sindrómica o fenotípica, la displasia epitelial y la atrofia microvellositaria. Algunos datos están resumidos en el Cuadro 15.22.7. Hay que destacar dos procesos: a) *diarrea intratable por enteropatía autoinmune*, que aparece en los primeros meses de vida, desencadenada posiblemente por infecciones y mediada por autoanticuerpos circulantes. Es más frecuente en varones, a menudo tiene carácter familiar y se afecta tanto el intestino como otros órganos. Se trata de una diarrea por hipersecreción y la biopsia comprueba una atrofia vellositaria persistente. Se deben descartar los cuadros similares debidos a intolerancias a las proteínas de la leche, gluten o monosacáridos. b) *Diarrea intratable por atrofia vellositaria persistente o displasia epitelial*. Tiene herencia AR. Puede comen-

Cuadro 15.22.7. Características de los síndromes de diarrea intratable del lactante con atrofia vellositaria persistente

	Histología*	Serología	Clínica
Enteropatía autoinmune	Aumento celularidad en lámina propia Necrosis en criptas Linfocitos intraepiteliales aumentados o normales Superficie epitelial normal cuboidea	Autoanticuerpos antienterocito	Inicio 6-12 meses Síntomas extraintestinales Predominio en varones No hay historia familiar Consanguinidad rara
Diarrea fenotípica o sindrómica	Normal, aparte de atrofia vellositaria A veces, aumento de celularidad en la lámina propia	(-)	Inicio en el 1º año de vida Cabello anormal Facies dismórfica Historia familiar ausente o rara
Displasia epitelial (tufting enteropathy)	Formación de penachos en la superficie del epitelio Disminución de miocitos intraepiteliales Criptas ramificadas	(-)	Comienzo en el RN Historia familiar frecuente
Atrofia microvellositaria	Normal, aparte la atrofia Superficie epitelial normal o cuboidea	(-)	Inicio neonatal Frecuente consanguinidad o historia familiar

*Atrofia vellositaria común a todos, más intensa en la enteropatía autoinmune y en la diarrea fenotípica.

zar en cualquier momento durante los dos primeros años de vida, obligando a la alimentación parenteral. Se describen varios tipos de lesiones histológicas.

Tratamiento. Los progresos en el diagnóstico y terapéutica han hecho que bastantes casos de "diarrea intratable" sean en el momento presente "tratables". Es importante romper el mencionado círculo vicioso, independientemente de que se llegue a un diagnóstico etiológico preciso. Para esto la pauta a seguir es una alimentación y nutrición más adecuadas, el uso de antibióticos y la medicación sintomática. La alimentación será, en lo posible, enteral, pero con dieta elemental, dado su alto poder nutritivo, su fácil digestión y ser absorbible en la parte alta del intestino delgado. Cuando esta dieta no consigue romper el círculo diarrea-malnutrición se usará la *alimentación parenteral*, que estará especialmente indicada durante el primer mes de vida, en pacientes con peso inferior al del nacimiento, existencia de hemocultivo positivo, proteínas séricas totales inferiores a 4,5 g/L y natremia inferior a 130 mEq/L. Gracias a la nutrición parenteral el panorama de esta diarrea grave y prolongada ha cambiado, al permitir encontrar su etiología y, por tanto, un posible tratamiento eficaz, por ejemplo, la supresión del gluten. El uso racional de antibióticos es a veces conveniente para tratar la infección sobreañadida, pero por vía parenteral. La medicación sintomática comprende el uso de resinas de intercambio iónico, como la colestiramina, para facilitar la eliminación de ácidos biliares.

Terapéutica etiológica. Es posible cuando se descubre una causa tratable. Además del ejemplo de la enfermedad celíaca, puede ser una intolerancia secundaria a los disacáridos, alergia a la leche de vaca, deficiencia de sacarosa-isomaltosa, síndrome de Shwachman, inmunodeficiencia, acrodermatitis enteropática, enfermedad inflamatoria intestinal e incluso procesos quirúrgicos (malrotación, enfermedad de Hirschsprung).

Normas profilácticas. Pueden evitar que una DP pase a ser grave. Entre ellas están la lactancia materna, el tratamiento correcto de la gastroenteritis aguda, no utilizar antibióticos por vía oral, evitar los ensayos nutricionales repetidos, procurando siempre una alimentación y nutrición correctas del lactante.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Las enfermedades inflamatorias crónicas en sentido estricto del intestino delgado y del colon agrupan una serie de entidades caracterizadas por la presencia de diarrea a veces sanguinolenta, dolor abdominal y un síndrome inflamatorio dominado por la fiebre, todo lo cual conduce a una alteración del estado general. Interesan especialmente las enfermeda-

des inflamatorias intestinales crónicas de etiología desconocida o discutida, al frente de las cuales están la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Junto a ellas hay otro grupo de etiología conocida (tuberculosis, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Entamoeba*).

Se exponen en el capítulo 15.25.

Consideración final. Dada la posibilidad de tantas causas, en clínica pediátrica básica se debe recordar que la diarrea prolongada en el niño puede presentarse en dos escenarios muy diferentes: 1. Con la mayor frecuencia, un niño sin afectación del estado general y con una curva ponderoestatural normal. En este caso, lo más probable es una diarrea inespecífica o un error dietético como el abuso de frutas o la escasez de grasa. 2. Niño con alteración del estado general, curva ponderoestatural por debajo de lo normal y algún síntoma específico. En este grupo menos frecuente es preciso agotar las posibilidades de estudio gastroenterológico y general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bjarnason I, Sherwood P. Fecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 11-7.
- Cruz Hernández M, Lambruschini N. Diarrea crónica, diagnóstico diferencial. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Cruz Hernández M, Lambruschini N. Diarrea crónica. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- De Ridder L, Hoekstra JH. Manifestations of Münchhausen syndrome by proxy in pediatric gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 208-11.
- Gandolfi L, Catassi C, García S et al. Antiendomysial antibody test reliability in children with frequent diarrhea malnutrition. Is it celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 483-7.
- Jiang T, Suárez FL, Leviitt MD et al. Gas production by feces of infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 534-41.
- Lachaux A. Integrin deficiency. A new etiology from protracted diarrhea in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 470.
- Martínón-Torres F et al. Clorodiarrea congénita: Tratamiento coadyuvante con ibuprofeno y ranitidina. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 619-22.
- Patak MA, Froehlich JM, Weymarn C et al. Non-invasive distension of the small bowel for magnetic resonance imaging. *Lancet* 2001; 358: 987-8.
- Patey N et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (Tufting enteropathy). *Gastroenterology* 1997; 113: 833-43.
- Ribeiro H, Ribeiro TC, Valois S et al. Incomplete carbohydrate absorption from fruit juice consumption after acute diarrhea. *J Pediatr* 2001; 139: 325-7.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Wood E et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463-7.

15.23 Hipermotilidad intestinal y diarrea crónica

R. Tormo

En muchas ocasiones el pediatra general o el gastroenterólogo pediátrico han de enfrentarse a situaciones de diarrea crónica, que no afectan el estado general, ni la curva normal de peso y talla de una forma significativa, pero que producen preocupación. Vale la pena recordar que las heces se consideran normales atendiendo a la consistencia aparente (a mayor cantidad de agua, menor consistencia) y al color. Es marrón en heces recién emitidas, lo que indica que el tránsito intestinal es lo sufi-

cientemente lento como para que la bilirrubina de la bilis, pase a biliverdina, estercobilinógeno y, finalmente, a estercobilina, pigmento que confiere el color marrón a las heces. El color verde indica un tránsito acelerado, por simple hiperperistaltismo por no haber podido formarse estercobilinógeno. Un color amarillo de heces, por otra parte, puede indicar esteatorrea, exceso de almidones en las heces, o bien infestación por *Giardia lamblia*, que induce la formación de un moco espeso, que puede disminuir la excreción de bilis al bloquear en parte el flujo a través del Oddi. También suele aparecer este color tras infecciones virales, como el rotavirus. Heces grumosas y ácidas traducen una malabsorción de azúcares por deficiencia de disacaridasas o hiperperistaltismo.

El otro dato definitorio de la normalidad es la *bioquímica*. El método *Fecal Near Infra Red Absorption* (FENIR) está basado en la detección por infrarrojos. Se colocan las heces en una cápsula de cuarzo, siendo sometidas a un bombardeo multidireccional por haces de infrarrojos; los resultados deben oscilar: para las grasas: por debajo de 5 g por 100 g de heces%; para el agua: entre el 80 a 85%; para el nitrógeno fecal; por debajo de 1,8 g por 100 g de heces; para el almidón, por debajo de 0,4 g por 100 g de heces y para el azúcar, menos de 3 g por 100 g de heces.

Cuadro 15.23.1. Metodología diagnóstica en el síndrome de diarrea crónica sin afectación del desarrollo (DCSAD)

Anamnesis

- Descripción detallada del inicio del cuadro anormal deposicional
- Aspecto y características de las heces
- Presencia de restos vegetales o de otros alimentos
- Número de heces diarias y reparto a lo largo del día
- Dolor antes, durante o después de la defecación
- Presencia de tenesmo
- Moco o sangre en heces
- Apetito
- Detalle riguroso de la dieta realizada, horarios y cantidades de leche, lácteos, vegetales, grasas y aceites

Exploración clínica

- Comprobación de peso y talla en gráficas actualizadas
- Examen por aparatos
- Rosario raquíutico o surco de Harrison
- Vientre prominente, timpánico
- Panículo adiposo I- desarrollo muscular

Pruebas de laboratorio

- Hemograma completo
- Sideremia, transferrina, saturación de transferrina, ferritina
- Inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, IgE
- RAST a proteínas de leche de vaca, cereales, huevo, pescado, frutas y otros antígenos
- Anticuerpos antiendomiso, antitransglutaminasa y otros
- Tripsina inmunorreactiva
- VSG, proteína C reactiva
- Tripsina en heces al nacimiento o prueba del sudor
- Dosificación de gases en aire espirado: H₂, metano, CO₂
- Esteatorrea, creatorrea, agua, amorrea
- Azúcares en heces
- Examen con lugol de las heces.
- Coprocultivo y examen parasitológico de heces

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Los procesos causantes de diarrea crónica pueden empezar por un patrón de heces anormal, con mayor contenido líquido; posteriormente aparecerán las características del proceso en cuestión y será más fácil encasillar al enfermo. Esta posibilidad debe obligar al médico responsable a solicitar las pruebas que puedan orientar hacia uno de estos diagnósticos. Se insiste en la poca repercusión clínica que en ocasiones puede acompañar el inicio de una enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o deficiencia de inmunoglobulina IgA. Generalmente, cuando se han descartado las diversas etiologías, el pediatra se atreve a establecer el diagnóstico de *diarrea crónica inespecífica*. Se suele definir según los criterios citados en el apartado G3 de Roma II, como cuadro no doloroso intermitente y autolimitado, que cursa con 3 a 6 deposiciones diarias, no formadas, a veces con moco y restos alimenticios sin digerir. El autor no renuncia a la aceptación de este cuadro pero, recurriendo a los conocimientos y medios diagnósticos actuales, muchos de los casos englobados en este síndrome tienen una etiología bien determinada y un tratamiento, generalmente dietético, eficaz. Rechaza en parte la definición en lo que hace referencia a la expulsión de restos alimenticios sin digerir. Generalmente el hiperperistaltismo que se aprecia en este tipo de diarrea se acompaña de expulsión de restos vegetales; si los restos expulsados son carne, grasa o aceites, el pediatra deberá investigar seriamente la posibilidad de una patología pancreática. Por ello se debería añadir la palabra “vegetales”, a la definición.

En este capítulo se trata de los cuadros que cursan con *diarrea crónica, sin afectación del desarrollo (DCSD), producidos por un hiperperistaltismo*, que puede tener múltiples etiologías y consecuencias. Para otros véase el capítulo 15.22. Ante un niño afecto de DCSAD se deberá descartar la posibilidad de estar en presencia del inicio de un cuadro malabsortivo o de diarrea crónica específica con escasa manifestación clínica en su inicio. Por ello se deberá valorar la práctica de las pruebas de laboratorio citadas en el Cuadro 15.23.1. Ante la negatividad de las pruebas citadas, y de la ausencia de grasa en heces y nitrógeno fecal, además de un patrón de gases en aire espirado normal (hidrógeno por debajo

de 20 ppm, metano por debajo de 15 ppm, CO₂, entre 3,5 y 5%), se intentará interpretar al máximo los datos anamnésticos y morfológicos de las heces.

HIPERMOTILIDAD

En la diarrea crónica sin afectación del desarrollo (DCSAD) por hipermotilidad, las heces deberán tener un contenido líquido superior al 85% según el método FENIR, y la cantidad de grasas y nitrógeno fecal excretados estará dentro de los límites normales y por debajo de los límites citados. La diarrea en líneas generales se debe a: la llegada en exceso de principios inmediatos al colon sin digerir, sobrepasando su capacidad de reabsorción. Los nutrientes no digeridos que llegan al colon sufren un proceso de fermentación, lo que produce un aumento de la presión osmótica, con paso de agua a la luz del colon. Parte de estos productos de fermentación, tales como acetatos, propionatos, butiratos, ácido láctico, acético y acetocético, son absorbidos de nuevo por el colon; si la llegada de estos productos es escasa, el colon reabsorbe parte de estos productos, por lo que la presión osmótica queda aún dentro de los valores normales y las heces siguen siendo de aspecto normal. Si la llegada de productos no digeridos excede la capacidad de absorción, aparece diarrea. En adultos se ha demostrado que con 40 g de HC en el colon, no digeridos, sus productos de fermentación pueden ser reabsorbidos con heces normales. Por encima de esta cantidad de HC, se sobrepasa la capacidad de recuperación del colon y aparece la diarrea. Por otra parte, la llegada masiva al colon de productos sin digerir puede ser debida a: 1) deficiencia digestiva enzimática del intestino delgado. 2) Hipermotilidad del intestino delgado, con integridad anatómica y enzimática del mismo. 3) Disminución de la capacidad de reabsorción del colon, por infección o enfermedad inflamatoria. Interesa especialmente en este capítulo la diarrea inducida por *hipermotilidad*. También se mencionará la parte que pueden jugar las lectinas en la etiología de la diarrea crónica.

Motilina

Esta hormona está involucrada en la etiología de muchos cuadros que cursan con heces de consistencia anormal. Se trata de un péptido lineal de 22 aminoácidos con la particularidad de que su secuencia es totalmente diferente a la de cualquier otro péptido gastrointestinal. Es segregado por las células enterocromafines, siendo particularmente abundante en el intestino delgado proximal. Su liberación depende de un proceso de acidificación por parte del duodeno, mientras que su inhibición se debe a la alcalinización. Igualmente tras una infección intestinal, sobre todo de etiología viral, aumentan sus niveles con el hiperperistaltismo subsiguiente, y menor absorción de nutrientes, de agua y electrolitos. La administración EV de glucosa, aminoácidos y secretina, produce un efecto inhibidor sobre la motilina. Su función básica es la estimulación de la musculatura lisa gastrointestinal, induce la fase antral III de motilidad interdigestiva, en concreto ejerciendo un papel en la contracción del músculo liso de la parte superior del tracto gastrointestinal, participando también en la iniciación del complejo mioeléctrico en la región antroduodenal y en la contracción del esfínter esofágico inferior durante el ayuno. También induce el vaciamiento de la vesícula biliar y promueve un rápido vaciamiento gástrico de nutrientes sólidos, retrasando el de líquidos, al mismo tiempo que estimula la producción de pepsina. Se considera el *procinético* más importante del intestino. La administración de una fórmula láctea con proteína hidrolizada induce en condiciones normales la liberación de motilina, con aumento de sus niveles en sangre de una forma significativa, con incremento del peristaltismo intestinal, y del agua en heces, pero sin aumento de la esteatorrea ni de la creatorrea, con un desarrollo normal del lactante.

Se han encontrado niveles séricos de motilina más elevados en pacientes diagnosticados del síndrome del intestino irritable que en controles sanos, tanto en los períodos interdigestivos como en los postprandiales (Simren, Björnsson). Es conocido que el lactante alimentado al pecho expulsa heces pastoso-líquidas y generalmente de color amarillo-verdosas, exhibiendo un patrón de hiperperistaltismo, atribuido al gran contenido de lactosa y de galacto-oligosacáridos en la leche de mujer. Se ha descrito (Liu) que la motilina está elevada en la sangre de las madres

que dan el pecho y en la leche humana. También en prematuros se encuentran niveles más elevados de motilina tras el inicio de la alimentación enteral, así como en enfermos celíacos sometidos dietas con gluten. En suma, la motilina está elevada en muchas situaciones normales o patológicas, induciendo la llegada al colon de una cantidad de nutrientes sin digerir, que puede sobrepasar la capacidad de recuperación del colon, aun con normalidad de la digestión y absorción por el intestino delgado.

Neuropatía

En ciertas situaciones puede haber una neuropatía responsable de la hipermotilidad que puede conducir a la expulsión de heces anormales con un mayor contenido líquido. La innervación adrenérgica estimula la absorción de líquidos y electrolitos. Si está lesionada la absorción puede estar deteriorada. Igualmente, la *neuropatía autónoma* puede ocasionar un tránsito acelerado con llegada al colon de nutrientes no digeridos que sobrepasen la capacidad de recuperación del colon.

Motilides

Fueron definidos originalmente así los fármacos con efecto contráctil directo en segmentos de duodeno de conejo y capacidad de inducir la fase III de actividad. Realizan interacción con los receptores de motilina, por lo que actúan como agonistas de esta hormona. Se trata, como mejor conocidos, de los macrólidos: eritromicina, estreptomicina, aureomicina, oleandomicina y azitromicina. Entre sus efectos se conoce que: muchos macrólidos inducen la aparición del complejo mioeléctrico migratorio (MMC). Introduciendo un grupo enol en el anillo de la molécula, o cambiando grupos aminos, se aumenta la potencia procinética. Estimulan la contracción de la vesícula biliar. Los macrólidos con baja afinidad por los receptores de la motilina tienen menos efectos colaterales gastrointestinales que los macrólidos con alta afinidad, pero en cambio tienen menos actividad antibiótica. Por todo ello, en presencia de DSAD, se debe insistir en la anamnesis, en la *eventual administración de macrólidos*.

Péptido YY (PYY)

La ingesta de alimentos es regulada por el hipotálamo, incluyendo el sistema de la melanocortina y el neuropeptido Y (NPY) actuando sobre el núcleo arqueado. El receptor NPY Y2 (Y2R), un receptor presináptico inhibitorio, está altamente expresado en las neuronas NPY del núcleo arqueado, que es muy accesible a las hormonas periféricas. El péptido YY (PYY), un agonista Y2R, es puesto en circulación por el tracto gastrointestinal postprandialmente, en proporción a la ingesta de calorías de la comida en cuestión. La infusión postprandial de este péptido disminuye significativamente el apetito y reduce la ingesta de comida; así pues, la elevación postprandial del PYY actúa a través del receptor Y2R del núcleo arqueado, inhibiendo la ingesta a través de esta vía intestino-hipotálamo. Aparte de este efecto sobre el apetito que, por otra parte, inhibirá la motilidad del intestino al reducir la ingesta, el PYY media la inhibición por rebote (*feedback*) de la secreción ácida gástrica, motilidad gastrointestinal y secreción de enzimas pancreáticas. Además, la predigestión de la grasa aumenta la liberación de este péptido, incluso en enfermos celíacos, de una forma correlativa con la secreción de colecistocinina (CCK). La disminución de la motilidad del intestino delgado es tal, que se le conoce como freno del íleon (*ileal brake*). Las dietas bajas en grasas durante un tiempo prolongado inducen un hiperperistaltismo que conlleva la expulsión de heces con mayor contenido líquido debido a los bajos niveles del PYY. Este concepto, concerniente a la *inhibición de la motilidad por la grasa de la dieta*, es interesante a la hora de plantear el tratamiento dietético de diarreas crónicas consideradas inespecíficas.

HIPERMOTILIDAD Y MALABSORCIÓN DE AZÚCARES

El diagnóstico de malabsorción se basa en el pH de las heces, la presencia de cuerpos reductores y, sobre todo, la *determinación de gases en aire espirado tras la ingesta del producto* con determinación del hidrógeno, metano y CO₂ (véase cap. 15.21). Dicha prueba está basada en que la malabsorción de un HC da lugar a la fermentación bacteriana del mismo

en el colon con producción de gases como el hidrógeno, metano o ácidos orgánicos, siendo la causa del meteorismo y diarrea que pueden presentar los pacientes intolerantes. La determinación de gases debe incluir la del metano (entre un 10 a un 20% de niños malabsortivos no producen hidrógeno, sino metano) y la del CO₂ en aire espirado, para poder corregir los valores a un 5% de CO₂, que es el del aire alveolar. Un hidrógeno corregido por encima de 20 ppm, o un metano corregido por encima de 15 ppm, denotan una malabsorción del HC administrado. Se debe administrar al niño el HC que se desee estudiar, y recoger el aire espirado antes, y a las 3, 4 y 5 horas después. No se deberá administrar en los 15 días previos ningún antibiótico, ni desde 3 días antes ningún HC, como los contenidos en legumbres y verduras, que fisiológicamente pueda malabsorber el niño (véase cap. 15.2).

Hipermotilidad y malabsorción por zumos de frutas

En la década de los 1980 se empezó a intuir la implicación de los componentes de los zumos de frutas en las alteraciones digestivas. Los zumos de frutas son soluciones complejas que contienen diversos azúcares, y a diferentes concentraciones. Desde entonces numerosos trabajos han intentado matizar y dilucidar el papel de cada uno de los azúcares en la fisiopatología del trastorno.

Azúcares de los zumos. Dependerá en cantidad y calidad del tipo de fruta empleada y de si el fabricante ha añadido o no azúcares. La reglamentación técnica sanitaria sobre la elaboración de zumos viene dada por el Real Decreto 1650/1991 y autoriza la adición de glucosa, sacarosa y fructosa en cantidades totales de 1,5 g en el caso de los zumos de frutas (0% en el de pera, 4% en el de manzana y 20% en los cítricos) añadiéndose por lo general en cantidades equimolares la glucosa y la fructosa. En cuanto a los néctares que se elaboran a partir de zumos o cremogenados (purés de frutas) con la adición de jarabes de azúcares naturales o jarabes comerciales (dextrosa), la reglamentación permite añadir hasta un 20 g % de azúcares a la masa total del producto acabado. Lo más normal, por razones económicas y por facilitar la manipulación en el proceso, es que se utilicen preferentemente dextrosas comerciales. Dichos jarabes se obtienen a partir del almidón de maíz (proceso enzimático) y suelen consistir en una mezcla de fructosa y glucosa y contienen también *sorbitol*, en proporción muy superior a como se presenta en las frutas naturales o en los zumos, lo que puede condicionar la aparición de clínica. En nuestro medio los néctares son más consumidos que los zumos y de ellos el de melocotón, rico en HC y fructosa, pero equimolar con la glucosa.

Un grupo de alcoholes del azúcar, los hexasoles (sorbitol), son capaces de producir *diarrea osmótica*. Se ha descrito malabsorción aislada del sorbitol, pero es evidente que dicha malabsorción aumenta cuando se asocia a la fructosa. Si se ofrecen cantidades equimolares de glucosa y fructosa la absorción es mayor. Se ha descrito *malabsorción de fructosa* con dosis de 1 g/kg y aumenta en un 50% la proporción cuando se emplean con 2 g/kg. Cantidades de 0,5 g/kg de sorbitol pueden condicionar episodios de diarrea e incluso se han descrito episodios de dolor abdominal tras la ingestión de cantidades más pequeñas como 0,3 g/kg. La carga osmolar por kilo de agua puede variar según los componentes desde 140 hasta 1.030 mOsm/kg/H₂O. Sin embargo, no parece que el factor de la osmolaridad sea determinante. Algunos autores apuntan a que, en la malabsorción de algunos zumos de frutas, estarían implicados otros factores adicionales, particularmente *oligosacáridos no digestibles* y *algunos polisacáridos*. Estos polisacáridos corresponderían a las paredes celulares de componentes de las plantas presentes en los zumos, principalmente los néctares, que conllevan en la presentación toda la pulpa de la fruta, o de productos derivados de la acción de las enzimas empleadas durante el proceso de fabricación. Por ejemplo, la pectina forma parte de las paredes celulares y está compuesta por ácido galacturónico, con cadenas laterales de ramosa, xilosa, arabinosa y galactosa. Algunos zumos industriales pueden contener todos estos derivados.

La tecnología moderna ha conseguido jarabes que contienen el 42% de fructosa e incluso algunos con el 95%. En estos jarabes se ha obtenido una equimolaridad entre la fructosa y la glucosa, favoreciendo el sabor, la absorción y el aspecto. Como resultado de los cambios en los hábitos alimenticios, la *media de consumo diario de fructosa, después del destete o en épocas más tardías, se ha incrementado notablemente*. Algunos estu-

dios han calculado que la media de consumo diario de fructosa en preescolares sería de unos 2 g/kg, lo que representaría un porcentaje de los aportes recomendados de calorías en forma de carbohidratos de un 16-20% y, como porcentaje total de energía, un 7-9%. En épocas pasadas la única forma de consumir fructosa, en su forma natural D-fructosa isómero, consistía en frutas, algunas verduras, cereales y miel, que aportaban cantidades muy inferiores a las de los alimentos y bebidas prefabricados actuales.

Malabsorción de la fructosa. No tiene por qué ser necesariamente seguida de signos clínicos, dependiendo de la capacidad de adaptación de la flora intestinal de cada niño. Se sabe que la flora del colon puede procesar eficientemente la fructosa no absorbida, fermentándola y dando lugar a ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, metano y CO₂. Esto explicaría la discrepancia entre unos niños y otros y porque varía la cantidad de hidrógeno producido de la cantidad de hidrógeno. En un estudio propio se pudo observar cómo la sobrecarga fisiológica con 250 mL de zumo de melocotón, con un contenido en fructosa de 5 g %, que representa la ingesta de 15 g de fructosa, lo que conllevaría una dosis de 0,45 g a 1 g/kg, según los pesos, es suficiente para poder dar signos de malabsorción en el 50% de los niños. Sin embargo, a pesar de la constatación de fenómenos de malabsorción, sólo un 10% presentan cuadro clínico. La buena tolerancia es debida en parte a la asociación equimolar con la glucosa.

La razón por la cual la fructosa es mejor absorbida cuando se aporta con los zumos en concentración equimolar con la glucosa tiene una explicación ontológica. El transporte de la fructosa se efectúa a través del enterocito, una célula polarizada, que tiene una membrana en cepillo en contacto con la luz intestinal y una membrana baso-lateral en contacto con el torrente sanguíneo. Los estudios de las vesículas de la membrana en cepillo han demostrado que la absorción de la fructosa es lograda por la expresión de distintas proteínas transportadoras, miembros de la familia de los genes transportadores de las hexosas (GLUT5 y GLUT2). Las técnicas de hibridación han demostrado que el gen de la GLUT2 cDNA se localiza en el cromosoma 3 y el gen de GLUT5 cDNA, en el brazo corto del cromosoma 1. La expresión de la función de dichos transportadores ha sido estudiada en ratas, evidenciándose que el GLUT5 mRNA se expresa en la parte inferior y media de las vellosidades, con pequeña expresión en la cima del villi y no se detecta en las criptas. Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los GLUT2 mRNA se localizan en la membrana basolateral. La transcripción de ambos tiene lugar en los ribosomas de los enterocitos maduros de las vellosidades y la traducción en el citoplasma de las mismas. La fructosa de la dieta es transportada al interior del enterocito por la GLUT5 y es capaz de pasar al torrente circulatorio gracias a la mediación de la GLUT2. Cuando la dieta es enriquecida con fructosa, durante tiempo, aumentan los niveles de GLUT5 mRNA y los de GLUT2 mRNA así como la expresión de sus proteínas. Dicha expresión se alcanza al cabo de tres horas de la exposición del intestino a la fructosa; sin embargo, una velocidad máxima de absorción a través del borde en cepillo no se produce hasta el tercer día de la dieta. El hecho de que la glucosa aumente también la transcripción de la GLUT2 mRNA explicaría él porqué de una mejor absorción cuando se dan combinadas.

En suma, una cantidad de 250 mL de zumos de fruta es bien tolerada, aunque exista malabsorción. La malabsorción puede depender de la composición del zumo de fruta. Sería deseable no sobrepasar la cantidad de 1 g/kg y dosis de fructosa, y que los zumos tengan en forma equimolar fructosa y glucosa. No se aconseja la ingesta de zumos con exceso de sorbitol. La malabsorción de los azúcares de los zumos de frutas debe ser considerada en el diagnóstico diferencial del *dolor abdominal recidivante* y de la *diarrea por hipermotilidad*.

Hipermotilidad y malabsorción de sorbitol

El sorbitol existe en algunos alimentos naturales, como la pera y ciruela en poca cantidad, pero es usado por la industria como edulcorante, por la buena relación efectividad-precio, siendo adicionado a todo tipo de zumos de frutas. El intestino delgado humano no posee ninguna enzima que pueda digerir este azúcar, motivo por el que alcanza el intestino grueso sin escindir, siendo las bacterias del colon las que producen una serie de cuerpos derivados osmóticamente activos, responsables de heces áci-

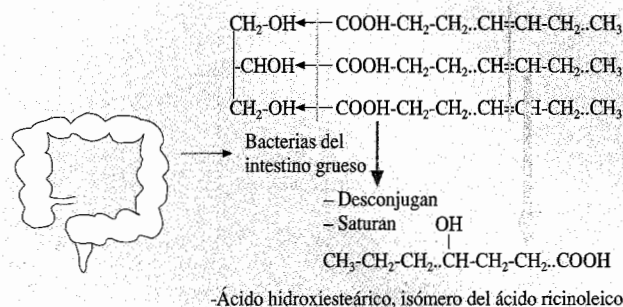


Figura 15.23.1. Acción de las bacterias del colon sobre los triglicéridos que, empujados por el hiperperistaltismo del intestino delgado, no han podido ser digeridos ni absorbidos, debido al corto tiempo de contacto con las lipasas: los ácidos grasos desconjugados, separados del glicerol, son saturados e hidroxilados, dando origen a los ácidos grasos saturados hidroxilados, potentes catárticos.

das, pastosas, grumosas y acompañadas de gases. El dintel de tolerancia en los niños es muy variable, y presentarán un patrón de heces con exceso de agua. El *tratamiento* será dietético con la supresión, además de los zumos con sorbitol, de las frutas más ricas en este azúcar. De hecho, la cualidad laxante de una fruta viene dada tanto por la fibra insoluble que contiene, como por la cantidad de sorbitol.

Hipermotilidad y malabsorción de polisacáridos

En ocasiones las heces de consistencia anormal se deben a una malabsorción de polisacáridos inducida por: a) dieta rica en almidones en una época temprana de la vida, por debajo de los 6 meses de edad cuando la amilasa no ha alcanzado valores equiparables a los del niño mayorcito. En ocasiones esta práctica dietética se debe a la idea de que el arroz es astringente (véase cap. 15.17), y se da en cantidades excesivas a niños recién salidos de una GEA. b) Una dieta muy rica en fibras solubles y, sobre todo, insolubles, a la que se llega por recomendar un exceso de verdura hervida. La fibra insoluble alcanza el colon donde las bacterias fermentan los polisacáridos como la celulosa, hemicelulosa, lignina (fenilpropano), produciendo productos osmóticamente activos, perpetuando unas deposiciones de consistencia anormal.

Diagnóstico. Se realizará tras una correcta anamnesis dietética, examen de heces por el método FENIR y análisis de gases en aire espirado. **Tratamiento.** Se basará en la supresión o disminución de la fibra dietética insoluble.

Hipermotilidad, grasas y lactosa

En presencia de un cuadro de hipermotilidad, por exceso de motilina, como puede verse tras una GEA viral, una gran cantidad de triglicéridos (vienen a ser el 95% de las grasas de la dieta) alcanzarán el intestino grueso. Las bacterias del colon, en millones por mL (Fig. 15.23.1), desconjugarán los triglicéridos de la dieta quedando, por un lado, el glicerol y, por otro, los ácidos grasos libres. En el caso de los monoinsaturados o poliinsaturados, las bacterias saturarán con hidrógeno los dobles enlaces y, posteriormente, los transformarán en ácidos grasos saturados hidroxilados, que son catárticos potentes del intestino grueso. Así, el ácido oleico, constituyente de los trioleatos del aceite de oliva, será transformado en ácido hidroxiesteárico, isómero del ácido ricinoleico, principio activo del aceite de ricino, catártico potente del intestino grueso. Por la secreción de colecistocinina la grasa de la dieta inducirá la contracción de la vesícula biliar, con liberación de sales biliares, taurocolatos y glicolatos (Fig. 15.23.2); la hipermotilidad empujará y hará que alcancen el colon, sin ser reabsorbidos en el íleon distal; las bacterias del colon actuarán sobre estas sales biliares y las desconjugarán separando la taurina o glicina de la molécula de ácido cólico. Posteriormente las irán deshidroxilando, hasta llegar a convertirlas en el ácido biliar monohidroxilado, el ácido litocólico (Fig. 15.23.3), catártico poderoso que contribuirá a la perpetuación de la diarrea.

Por ello, en presencia de una hipermotilidad, por patología actual (enfermedad celiaca con niveles de motilina elevados o tras una GEA, o en presencia de otra patología del intestino delgado o del grueso), se deberá plantear una *dieta baja en grasas*. Se deberá administrar la grasa que lleve

15.24 Síndrome de intestino corto

M. Castañón, L. Gómez, X. Tarradó

El *fracaso intestinal*, bien sea por causa anatómica o funcional, se define como la incapacidad prolongada y permanente para ingerir, digerir o absorber adecuadamente los nutrientes y fluidos en cantidad suficiente como para evitar la deshidratación, los trastornos hidroelectrolíticos y malnutrición progresiva. Desde una perspectiva más amplia, se puede definir el fracaso intestinal bajo un punto de vista funcional como la necesidad de recibir nutrición parenteral por un período superior a 3-5 meses después de una resección intestinal amplia. La consecuencia del fracaso intestinal será la malnutrición, diarrea, retraso en el crecimiento, alteración en la digestión y absorción de nutrientes, tránsito rápido y déficit de micronutrientes. Su incidencia de forma estimada es de 1 por millón de niños (véase cap. 27.11(8) sobre trasplante intestinal).

La causa más importante del fracaso intestinal es el intestino corto congénito o adquirido después de grandes resecciones quirúrgicas. Existen otras situaciones de fracaso intestinal que no son debidas a una resección y que causan malabsorción grave, como son los trastornos funcionales, que alteran la motilidad intestinal. Por este motivo se incluirán, no sólo los síndromes de intestino corto, sino también los cuadros de pseudoobstrucción intestinal crónica o de diarrea intratable del lactante que precisen una atención semejante.

La magnitud del fracaso intestinal, así como su duración, obligan a plantearse opciones terapéuticas destinadas a mantener la vida del paciente. La nutrición parenteral hospitalaria y domiciliaria (NPH, NPD), la cirugía y cuando fracasan las anteriores, el trasplante intestinal, son los recursos terapéuticos para conseguirlo.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El síndrome de intestino corto (SIC) es una patología compleja secundaria a un trastorno anatómico y funcional del intestino que determina una serie de trastornos nutricionales, infecciosos y metabólicos, que repercuten en el crecimiento y desarrollo normal del niño. La consecuencia del SIC es la reducción de la superficie de absorción, que condiciona la malabsorción de nutrientes, líquidos y electrolitos.

ETIOLOGÍA

Las principales causas en niños son: enterocolitis necrotizante, vólvulo, atresia intestinal, gastrosquisis, onfalocele, intususcepción complicada, íleo meconial, anomalías vasculares de la arteria mesentérica superior, enfermedad de Crohn, traumatismos gastrointestinales, enfermedad de Hirschsprung, SIC congénito, pseudoobstrucción intestinal crónica miopática o neuropática, trastornos de la mucosa intestinal como la enfermedad de inclusión de microvilli y la displasia epitelial, trastornos ambos de origen genético que producen diarrea desde el nacimiento. En los últimos tiempos, se ha registrado un aumento de los pacientes con síndrome de intestino corto, debido a un diagnóstico más precoz de las causas que lo producen (enterocolitis necrotizante, atresia intestinal, gastrosquisis) y a las mejoras en las técnicas quirúrgicas, anestésicas y de cuidados postoperatorios. Como consecuencia de ello, cada vez son más frecuentes las complicaciones a corto y largo plazos asociadas al síndrome de intestino corto (Cuadro 15.24.1).

FISIOPATOLOGÍA

A las 19-27 semanas de gestación (sg) la longitud del intestino delgado en el feto es aproximadamente de 118 ± 22 cm, el intestino duplica

Cuadro 15.24.1. Complicaciones del SIC

Trastorno de la motilidad	Sobrecrecimiento bacteriano
Diarrea secretora	Acidosis D láctica
Hiperoxaluria	Déficit nutricional

su tamaño en el 3^{er} trimestre de la gestación y a las 35 semanas de gestación su longitud es de 254 ± 42 cm, creciendo luego hasta alcanzar una longitud en el adulto de 600 a 800 cm. Por estos motivos las resecciones intestinales en los prematuros son en principio peor toleradas por su escaso intestino de reserva pero, debido a su capacidad de crecimiento progresivo, la adaptación intestinal a la larga es mayor, igual que en el lactante en donde el SIC tiene mejor pronóstico.

Existen diferencias anatomofisiológicas entre el yeyuno y el íleon. El yeyuno tiene vellosidades largas, posee una mayor superficie absorptiva y tiene una elevada concentración de enzimas y proteínas transportadoras. El íleon posee vellosidades cortas, menor capacidad absorptiva, mayor tejido linfático y un epitelio estrecho. La resección de grandes segmentos de intestino delgado puede causar grados variables de malabsorción. Los HC, las proteínas y los lípidos, se absorben en condiciones normales en los tramos superiores del tubo digestivo, mientras que los segmentos más distales constituyen una gran reserva de la capacidad funcional (véase cap. 15.1).

Más de la mitad del intestino delgado puede ser resecado sin problemas nutricionales siempre que se respete el duodeno, íleon terminal y válvula ileocecal. El íleon puede compensar al yeyuno pero no al revés. El íleon y la válvula regulan la motilidad intestinal, teniendo más importancia funcional el tramo distal del íleon que el proximal; además, la válvula ileocecal tiene un efecto de protección antibacteriana. Por lo tanto, las consecuencias de la resección dependerán: de la longitud y nivel del intestino resecado, de la calidad y reserva funcional del intestino remanente, de la edad del paciente y de la enfermedad que originó la resección. Con todo ello, es difícil precisar la longitud resecada que produce un síndrome de intestino corto, o bien cuál es la longitud de intestino residual mínima para que no aparezca. Según algunos trabajos el pronóstico, de cara a la adaptación funcional, es aceptable si restan más de 25 cm con válvula ileocecal y 40 cm sin válvula ileocecal. La longitud mínima para la supervivencia es de 15 cm, aunque parece más importante la capacidad funcional del intestino residual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Están en relación con la parte del intestino resecado. La resección del duodeno dará un cuadro de malabsorción de hierro, folatos y calcio, lo que causa anemia y osteopenia además de alteraciones en la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles. La resección aislada del yeyuno se tolera bien puesto que el íleon se adapta para absorber los nutrientes y el exceso de líquidos. La resección ileal produce grandes pérdidas de agua y electrolitos. El íleon tiene también dos funciones específicas: la absorción de sales biliares y de vitamina B₁₂, y la regulación del transporte de hormonas gastrointestinales como el enteroglucagón y el péptido YY, que alteran la motilidad del intestino delgado al igual que la gastrina cuyo incremento es la responsable también, por hipersecreción gástrica, de la enfermedad ácido-péptica y esofagitis. La resección de la válvula ileocecal produce un reflujo de bacterias desde el colon hacia el intestino delgado favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano y el rápido tránsito de nutrientes.

TRATAMIENTO MÉDICO

Precisa de un equipo multidisciplinario formado por gastroenterólogo, neonatólogo, dietista-nutricionista, farmacéutico, enfermera, cirujano, psicólogo, psiquiatra y asistente social. Dado que el número de casos no es elevado y que los mejores resultados se alcanzan con un equipo entrenado, es necesario centralizar a los pacientes en unidades con experiencia. El objetivo final es lograr la readaptación intestinal. Ésta permi-

tirá al paciente vivir sin nutrición parenteral (NP) o reducir su volumen al máximo. Las complicaciones de la NP son las que determinan la morbilidad en estos niños (véase cap. 11.8). En la edad pediátrica se ha de lograr, además, un desarrollo pondoestatural correcto y un estado nutricional óptimo que favorecerá el crecimiento intestinal. Se han de limitar al máximo las complicaciones, que empeoran el pronóstico y prolongan la evolución y realizar acciones que favorezca, el aumento de la capacidad absorbente del intestino. Se trata, por lo tanto, de un proceso habitualmente largo y personalizado para cada paciente, una mezcla de ciencia y arte.

Fases evolutivas

Tras una resección intestinal aparecen dos estadios evolutivos. La duración de estas etapas depende de cada paciente.

1ª fase. Ocurre en el período inmediato tras la resección intestinal. Se caracteriza por una gran pérdida de fluidos y de electrolitos. El riesgo, por lo tanto, es que el paciente se deshidrate. Las pérdidas son mayores si el paciente es portador de una ostomía. Los objetivos de esta fase son lograr la reposición hidroelectrolítica y aportar todos los nutrientes necesarios mediante la NP para mantener un estado nutricional y un crecimiento correctos. Las pérdidas de líquidos y electrolitos se producen por vía fecal, por la ostomía, por sonda nasogástrica (SNG) u orogástrica y por vómitos, aunque estos últimos son poco frecuentes. Serán mayores a menor edad del paciente, a menor intestino residual y en ileostomía o yeyunostomía.

El tratamiento consistirá en la reposición de líquidos y electrolitos. Las pérdidas que se han producido en tres horas se han de reponer en las tres horas siguientes por vía EV, mediante una solución con un contenido electrolítico similar al de los fluidos con abundante sodio (80-100 mEq/L). La reposición no se ha de hacer mediante la NP ya que puede ser variable a lo largo del día.

2ª fase. Se inicia cuando las pérdidas hidroelectrolíticas disminuyen. El objetivo en esta fase es favorecer la readaptación intestinal, introducir alimentación por vía enteral, reducir o retirar la NP y prevenir sus complicaciones. Cuando el paciente está estable y las pérdidas se han reducido o se mantienen constantes se comienza la nutrición enteral (NE). Inicialmente es una nutrición trófica cuya función es favorecer la adaptación intestinal. La NE se incrementa progresivamente según la tolerancia del paciente a la par que se disminuye la NP para lograr una alimentación isocalórica según sus necesidades. Si el niño acrecienta un 50% el volumen de sus deposiciones o éstas son superiores a 50 mL/kg/día no es conveniente proseguir el aumento de la NE. Si el pH de las heces es inferior a 5,5 es indicador de mala absorción de carbohidratos.

El sistema óptimo de administración de la alimentación es mediante sonda nasogástrica a débito continuo (DC) en 24 horas. Esta técnica favorece la máxima utilización de la superficie de absorción intestinal ya que mantiene los transportadores intestinales saturados permanentemente. En el caso de neonatos o lactantes pequeños se deben iniciar, además del DC, pequeñas fracciones de alimento (sólido o líquido) tres o cuatro veces al día. El objetivo es mantener la succión e iniciar aprendizaje de sabores y de texturas para evitar futuras aversiones alimentarias y facilitar el aumento adecuado de alimento por vía oral.

Tipo de fórmulas

Han de ser de fácil absorción y estimular el trofismo intestinal. Los lactantes con SIC tienen un riesgo mayor de desarrollar alergia a las proteínas de leche de vaca (PLV) ya que su barrera intestinal está alterada.

Los pacientes han de recibir NE específica para su edad con los minerales, vitaminas y ácidos grasos esenciales adecuados. En neonatos y lactantes son útiles las fórmulas extensamente hidrolizadas y las fórmulas elementales aunque estas últimas no aportan mejoría a nivel de la absorción. Estas fórmulas previenen la alergia a PLV ya que contienen proteínas hidrolizadas. Una fórmula elemental utilizada en niños de más de 1 año es Neocate Advance®, mientras que Peptide 1+® se utiliza como fórmula extensamente hidrolizada en este grupo de edad. Las pérdidas de sodio por vía enteral pueden ser importantes durante mucho tiempo,

especialmente en niños con resección del colon. Este mineral se puede adicionar a la NE añadiendo sal de mesa ($1 \text{ mg} = 6,8 \text{ mEq Na}^+$), ClNa^+ 20% ($1 \text{ mL} = 3,42 \text{ mEq Na}^+$) y ofreciendo al niño soluciones de rehidratación oral. Para valorar las necesidades es útil medir el sodio urinario; si los niveles son bajos hay que aumentar el aporte. Para más datos, consultar los capítulos 11.7 y 11.8.

Alimentos sólidos

El tipo de alimento sólido que se ha de utilizar es aún una controversia. Las grasas y las proteínas se rompen en moléculas grandes por lo que crean un flujo osmótico en el intestino delgado menor que las moléculas de HC, que se fraccionan en moléculas más pequeñas. Con ello, la pérdida de líquidos que inducen es menor. Las grasas, además, juegan un papel importante en el trofismo intestinal por lo que es conveniente introducirlas precozmente, en especial los ácidos grasos de cadena larga. Por lo tanto, se recomiendan alimentos con una elevada proporción de grasas y proteínas y bajo contenido en HC.

Sin embargo, los pacientes adultos que tienen preservado el colon pueden lograr una absorción por esta vía de hasta 500 kcal. La fermentación colónica de la fibra soluble, formada por oligosacáridos, monosacáridos, polisacáridos y almidón resistente, produce ácidos grasos de cadena corta que aportan energía y son el nutriente fundamental del colonocito. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, la dieta rica en HC reduce la pérdida fecal de calorías y aumenta la absorción de energía comparada con la dieta alta en grasas. En contraste, en los pacientes sin colon la dieta rica en HC aumenta las pérdidas por la ostomía. La fibra soluble puede ser útil, además, ya que es capaz de formar geles y absorber agua con facilidad, por lo que enlentece el tránsito intestinal y crea deposiciones más formes.

En general, los adultos clínicamente estables con resección intestinal absorben sólo la mitad o 2/3 de lo que consumen. Por lo que la ingesta debe aumentarse hasta en un 50% (dieta hiperfágica). Para que el incremento sea bien tolerado se ha de repartir en cinco o seis tomas. Cuando el paciente no es capaz de tomar todas estas calorías por vía oral puede ser útil la utilización de sondas de NE, gastrostomías endoscópicas percutáneas (PEG) o botones gástricos para alimentación nocturna.

La optimización de la dieta precisa de una monitorización prolongada y la alimentación adecuada de las familias. El tipo de dieta y las necesidades hídricas diarias dependen de la tolerancia a la misma, de las características de las heces, de los niveles de micronutrientes, el estado de hidratación y el crecimiento del paciente.

Nutrición parenteral cíclica

Cuando los requerimientos de NP se estabilizan se puede utilizar la NP cíclica. Esta técnica induce menos alteración hepática que la NP continua. El paciente recibe NP entre 8 y 16 horas al día. El límite de la velocidad de administración de la NP es su contenido en HC, ya que un aporte superior a 1 g/kg/hora provoca mayor afectación hepática. La inyección es habitualmente nocturna, lo que permite que el niño y su familia tengan mayor autonomía durante el día y puedan realizar el tratamiento en su domicilio (NP domiciliaria). Para ello la familia ha de estar formada técnicamente en estos procedimientos. El siguiente paso es eliminar la NP una o más noches por semana hasta su eliminación completa, si es posible. La NP se retira cuando la ingesta alimentaria sea suficiente para mantener un buen crecimiento, se logren niveles sanguíneos correctos de micronutrientes y vitaminas y las pérdidas fecales se consigan compensar por vía oral. Todo el proceso de readaptación intestinal puede durar meses o años.

Factores pronósticos para la retirada de la NP. Se tendrán en cuenta la longitud del intestino residual, la presencia de colon, el mantenimiento de la válvula ileocecal, la duración de la NP y el tiempo que ha tardado el intestino en adaptarse. Cuando el paciente está libre de NP se han de controlar periódicamente sus niveles de vitaminas y minerales. El magnesio, las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K), los ácidos grasos esenciales y la vitamina B₁₂ precisan suplementación frecuentemente. El cinc se pierde en gran cantidad por las deposiciones diarreicas y por las ostomías y ha de añadirse por vía oral o en la NP. Los suplementos de hierro no son necesarios, ya que se absorbe en el duodeno.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos se utilizan con el fin de mejorar la adaptación intestinal y eliminar los efectos negativos secundarios a la resección. Dado que la absorción de las medicaciones orales puede estar alterada, son necesarias en ocasiones dosis elevadas. Cuando el yeyuno residual es menor de 50 cm, la absorción puede no ser posible, por lo que es necesario administrar los tratamientos por vía parenteral.

Antiácidos

En el año siguiente a la resección se produce hipergastrinemia e hipersecreción gástrica, por lo que pueden aparecer úlceras gástricas y hemorragias digestivas altas. Los antihistamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina) y los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) reducen el volumen de la secreción gástrica, las pérdidas de líquidos por heces, la acidez, las complicaciones pépticas y el sobrecrecimiento bacteriano. Algunos de estos antiácidos se pueden agregar en las bolsas de NP.

Antisecretores

Inicialmente son necesarios el uso de antisecretores y fármacos que disminuyen la motilidad intestinal para controlar las pérdidas de líquidos. Estos agentes ayudan indirectamente al proceso de adaptación intestinal y mejoran la capacidad absorbente del intestino. En los pacientes con grandes pérdidas de líquido por las ostomías puede realizarse tratamiento con somatostatina o análogos (octeótrida), que reducen las secreciones gastrointestinales y disminuyen el tránsito yeyunal pero no en la necesidad de NP. Sin embargo, en estudios animales, parece que el octeótrida enlentece el proceso de adaptación intestinal y aumenta la incidencia de coledoclitiasis, por lo que su uso está reservado para períodos cortos de posresección, en niños con grandes pérdidas de líquidos y un difícil manejo de electrolitos.

Fármacos para disminuir la motilidad intestinal

Son medicamentos que inhiben la motilidad intestinal pero no la cantidad de la secreción. Su utilización adecuada, junto con la dieta y la debida reposición de líquidos, consigue reducir las necesidades de NP ya que aumentan la absorción de nutrientes. Para lograr una mayor efectividad se han de administrar antes de las comidas y en ocasiones en dosis elevadas. Están contraindicados en caso de dilatación intestinal ya que aumentan el sobrecrecimiento intestinal y pueden empeorar la diarrea. Los más utilizados son: loperamida, codeína, difenoxilato clorhidrato y tintura de opio. La codeína y la tintura de opio tienen un uso limitado por su efecto sedante y posible adicción. El difenoxilato tiene efectos sobre el SNC, lo que limita su utilización en niños.

Fármacos antilitogénicos

La pérdida de una parte importante del íleon aumenta las pérdidas de líquidos e interrumpe el círculo enterohepático. Como consecuencia, aunque al inicio aumenta la producción de ácidos biliares, finalmente disminuye y puede aparecer colestasis, litiasis biliar, y se limita la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles. La utilización de suplementos de ácidos biliares (ácido ursodeoxicólico) y de ácidos biliares sintéticos (cholylosarcosine) consiguen mejoría en la absorción de lípidos y aumento del drenaje biliar, de modo que la bilis tiene menor poder litogénico. Los quelantes de sales biliares (resincolestiramina) empeoran la esteatorrea y la pérdida de vitaminas liposolubles.

Sobrecrecimiento bacteriano

Los mecanismos protectores frente al sobrecrecimiento bacteriano son el peristaltismo intestinal, la acidez gástrica, la válvula ileocecal íntegra, los ácidos biliares y la inmunidad intestinal. Muchos de estos factores pueden estar alterados tras una resección intestinal, por lo que puede aparecer un sobrecrecimiento bacteriano. Además, los fenómenos adaptativos, como la dilatación intestinal y el tránsito lento secundario al uso de medicaciones, facilitan su aparición. Las bacterias lesionan la mucosa intestinal, desconjugan las sales biliares, utilizan los nutrientes intraluminales, favorecen las infecciones mediante la translocación bacteriana y aumentan las pérdidas fecales. La clínica que originan es de malabsorción, fallo del crecimiento, aumento de las pérdidas fecales, distensión abdominal y episodios de suboclusión.

Diagnóstico. Es difícil. La técnica más apropiada es el cultivo directo mediante endoscopio con una muestra estéril. La técnica no invasiva más utilizada es el test de hidrógeno espirado con glucosa o con lactulosa. La interpretación puede alterarse por el tránsito rápido y cuando predominan bacterias no productoras de hidrógeno. Otros indicadores de sobrecrecimiento pueden ser los niveles elevados de D-lactato y folato, así como la acidosis láctica.

Tratamiento. Es preciso administrar un antibiótico por vía oral, de forma rotatoria. Se han utilizado diferentes antibióticos, entre otros: metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, penicilinas, aminoglicósidos como la gentamicina y cefalosporinas y tetraciclinas.

ADAPTACIÓN INTESTINAL

Es un fenómeno compensatorio complejo con factores que aún no se conocen por completo. Se caracteriza por la hiperplasia de las células epiteliales, la dilatación del intestino residual y el aumento de la actividad enzimática digestiva y absorbente intestinal. La finalidad es aumentar la superficie de absorción intestinal morfológica y funcionalmente. Las modificaciones fisiopatológicas producidas por la resección y sus manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente, la longitud del intestino residual, el tramo resecado, del estado del intestino restante y del peritoneo, la presencia de la válvula ileocecal y de colon, la nutrición enteral trófica y del estado nutricional previo. La adaptación es mayor en el niño que en el adulto, especialmente en el neonato y más en el prematuro ya que, en el tercer trimestre de gestación, el intestino duplica su tamaño por lo que este potencial se mantiene tras la resección.

El íleon tiene una capacidad adaptativa mayor y funciones específicas como la absorción de sales biliares, vitaminas liposolubles, ácidos grasos esenciales y de vitamina B_{12} , funciones hormonales (producción de enteroglucagón). El tránsito en este tramo es más prolongado para facilitar la absorción de nutrientes. Todas estas acciones no pueden ser adoptadas por el yeyuno. La resección ileal empeora, por lo tanto, las posibilidades de adaptación. Además, se pierde el reflejo ileogástrico y el vaciamiento gástrico es más rápido, dando menos tiempo a los nutrientes para absorberse. Tras la retirada de la NP persiste a menudo una malabsorción de lípidos por lo que se necesitan suplementos de vitaminas y de grasas en forma de ácidos grasos de cadena media, que se absorben directamente por vía portal. La resección del yeyuno es bien tolerada ya que el íleon adopta rápidamente sus funciones. La readaptación se produce en pocas semanas.

Se han utilizado diversos fármacos para favorecer la adaptación intestinal, entre otros la hormona de crecimiento (GH), prostaglandinas, péptido YY, GLP-2, si bien ninguno ha demostrado una gran efectividad. Parece que la GH, asociada a dieta y glutamina oral, puede aumentar la adaptación.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del SIC vienen determinadas por la pérdida congénita o postnatal de parte del intestino delgado que determina una disminución de la superficie de la mucosa absorbente con el consiguiente defecto en la secreción y absorción de nutrientes. Destacan como se adelantó en el Cuadro 15.24.1:

Trastornos de la motilidad. Con tránsito rápido producido por déficit de péptido YY, y ausencia de la válvula ileocecal que actúa de freno.

Diarrea secretora. Tras la resección intestinal se produce durante las primeras semanas hipersecreción gástrica (hipergastrinemia transitoria) que produce diarrea secretora con grandes pérdidas hidroelectrolíticas. La pérdida excesiva de sales biliares por el colon aumenta aún más la secreción de agua y electrolitos.

Hiperoxaluria. Y consiguiente producción de cálculos renales y biliares en relación con la interrupción de la circulación enterohepática de las

sales biliares. Existe coledocitis en aproximadamente un 20% de los niños con SIC.

Sobrecrecimiento bacteriano. Es debido al fallo de los mecanismos protectores del sobrecrecimiento bacteriano. Los principales son el peristaltismo intestinal y la válvula ileocecal. También tienen un papel importante: acidez gástrica, ácidos biliares, inmunidad intestinal y moco.

Deficiencias nutricionales específicas de minerales y vitaminas. La desconjugación de las sales biliares por las bacterias intestinales, la lesión de la mucosa intestinal por toxinas y proteasas bacterianas junto con el consumo de nutrientes por las propias bacterias, conducen a la malabsorción de principios inmediatos y a la desnutrición, que cierra así un círculo vicioso difícil de vencer.

Acidosis D-láctica. Es debida a la malabsorción de los carbohidratos por el colon y a la anormal microflora colónica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El pronóstico de los niños con SIC ha mejorado considerablemente. La proporción de niños que consiguen plena autonomía digestiva es cada vez mayor. La NP y la cirugía permite llegar a alcanzarla a lo largo de los años o mantenerlos en mejores condiciones hasta llegar, si es necesario, al trasplante intestinal. El enfoque quirúrgico del SIC comprende dos fases:

Medidas preventivas. Comprenden: 1) Diagnóstico precoz de la enfermedad causante. 2) Elección del momento adecuado de la cirugía. 3) Selección del intestino a resecar, intentando conservar la válvula ileocecal. 4) Resección de la menor cantidad posible de íleon terminal, practicando un *second-look*, en casos de duda de la viabilidad del intestino. 5) Enteroplastias en las zonas de estenosis en lugar de resecciones. 6) Tratamiento precoz de las complicaciones (dehiscencia de las anastomosis, oclusiones o suboclusiones intestinales, absceso, fístula enterocólica). 7) Cierre precoz de ostomía para restablecer la continuidad del tubo digestivo y facilitar la adaptación intestinal lo antes posible.

Tratamiento quirúrgico una vez establecido el SIC

Cuando no se logra la adaptación intestinal a pesar de la NP y las medidas anteriores, existen técnicas quirúrgicas encaminadas a conseguirlo. Algunos autores recomiendan que se efectúen entre los 6-12 m para dar tiempo a la adaptación intestinal; otros, por el contrario, son partidarios de emplearlas de manera precoz para ayudar al disminuir el calibre de las asas y aumentar la superficie de absorción ayudando a la adaptación del intestino remanente. Las técnicas empleadas están en relación con los trastornos que sufren estos pacientes como consecuencia de su SIC (Cuadro 15.24.1); los pacientes con SIC a menudo presentan estenosis o adherencias que producen obstrucciones parciales o totales; en estos casos la reparación quirúrgica inmediata es necesaria:

Medidas encaminadas a enlentecer y prolongar el tránsito intestinal. Se encuentra acelerado en estos pacientes debido a la longitud intestinal disminuida (menor superficie de la mucosa absorbente), hiperclorhidria gástrica y déficit de absorción de sales biliares:

Interposición de segmentos antiperistálticos de yeyuno e íleon. Con la idea de frenar el tránsito intestinal; el inconveniente es que no mejoran la absorción y producen cuadros de suboclusión.

Interposición del segmento de colon isoperistáltico. La complicación que presenta esta técnica es la creación de un asa ciega con problemas de sobrecrecimiento bacteriano. Se ha descrito colitis eosinofílica con sangrado intestinal que obligan a la resección del segmento interpuesto.

Creación de válvulas y esfínteres. Se suele efectuar en el sitio de la enterocolostomía con el propio intestino del niño creando un manguito de intestino proximal que se introduce en el intestino distal. Para que sea

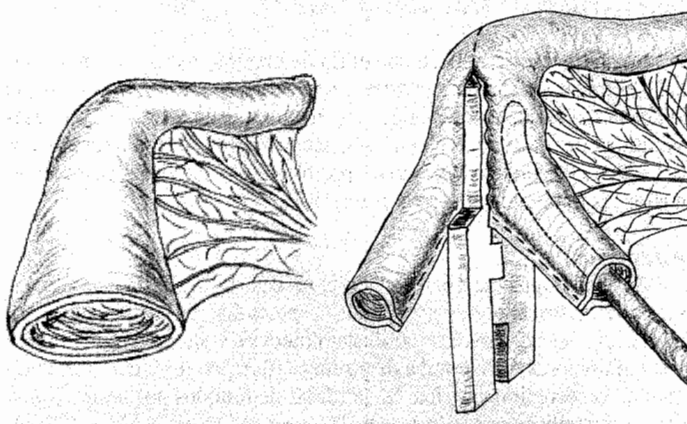


Figura 15.24.1. Reducción del calibre de las asas tipo tapering.

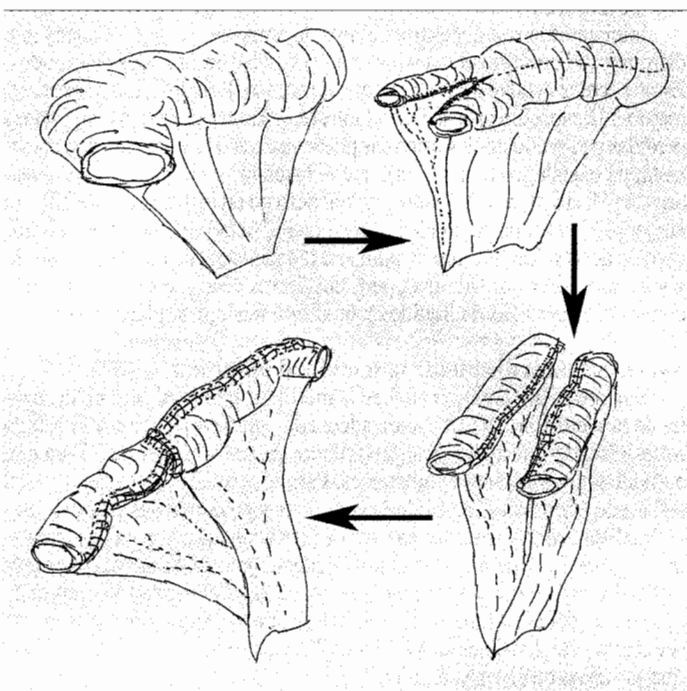


Figura 15.24.2. Duplicación y alargamiento intestinal tipo Bianchi.

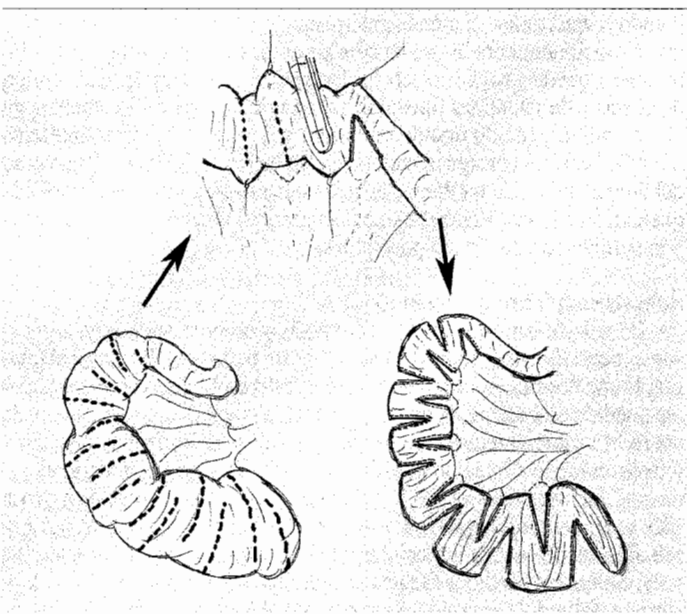


Figura 15.24.3. Alargamiento intestinal secuencial escalonado (STEP).

eficaz, el manguito no puede ser corto. Se precisan 8 cm de intestino para poder confeccionar un manguito de 4 cm. Con estas dimensiones se ha visto que mejora el tránsito y la absorción en niños con SIC. El inconveniente es que no se comportan como un esfínter, sino como una válvula y sólo producen dificultad y no movimientos activos.

Técnicas coadyuvantes. Puede ser la vagotomía más piloroplastia, para disminuir la acidez gástrica.

Medidas encaminadas a disminuir los segmentos intestinales dilatados. Se trata de enteroplastias. El intestino residual con el tiempo tiende a dilatarse haciéndose el peristaltismo ineficaz. El segmento dilatado produce dismotilidad, facilitando la estasis y sobrecrecimiento bacteriano, que incrementan la diarrea y la mala absorción. En el niño pequeño se establece así un círculo vicioso difícil de vencer y necesario para poder llegar a alcanzar la adaptación intestinal. Es aquí donde más interés tienen las técnicas quirúrgicas encaminadas a hacer más eficaz el peristaltismo intestinal:

Técnicas de reducción del calibre de las asas tipo tapering (Fig. 15.24.1). Consiste en efectuar resección por el borde antimesentérico en bisel del segmento dilatado. Disminuye el calibre del asa dilatada pero, como efecto no deseado, reduce también la superficie de mucosa absorbente. No debe efectuarse en pacientes con intestino muy corto.

Técnica de plicatura intestinal. Se efectúa invirtiendo y suturando la pared intestinal formando un pliegue. Disminuye el calibre del asa dilatada salvando la mucosa absorbente. La plicación produce en ocasiones obstrucción y dismotilidad del segmento plicado por debajo de la sutura.

Medidas para alargar el intestino dilatado. Aunque estas técnicas se idearon para mejorar la motilidad intestinal reduciendo el calibre del intestino dilatado, el alargamiento duplica la longitud del intestino, prolonga el tiempo de tránsito y a la larga, al crecer, aumentan la superficie de absorción. Pueden ser:

Duplicación o desdoblamiento intestinal tipo Bianchi. Es la técnica más usada en niños. Consiste en la elongación intestinal mediante el desdoblamiento longitudinal del intestino dilatado; se basa en la disposición anatómica de la vascularización terminal del intestino con una rama anterior y otra posterior, que permite desdoblar el mesenterio y dividir el asa en dos hemiasas perfectamente vascularizadas para su posterior empalme. La ventaja es que, al disminuir el calibre del asa, evita el sobrecrecimiento bacteriano y, por otra parte, al alargar el intestino, aumenta la superficie de absorción. El inconveniente es que precisa tres anastomosis con el riesgo de fugas y estenosis, y que para poder efectuarla se necesita que el asa intestinal este dilatada (Fig. 15.24.2).

Alargamiento transversal intestinal. Consiste en adherir el borde antimesentérico del asa a la pared abdominal o al hígado para establecer un flujo arterial entre ellos y, una vez efectuada la neoformación vascular, dividir el asa de forma transversal en dos hemiasas (Kimura).

Alargamiento intestinal secuencial escalonado (STEP). Descrito por King en 2003, es, sobre todo, una técnica de alargamiento y remodelaje intestinal, que puede superponerse a otros procedimientos, como Bianchi o Kimura. Consiste en efectuar sobre el asa dilatada incisiones serias

transversales en direcciones opuestas y de forma escalonada mediante sección-sutura mecánica, creando un asa en zig-zag de 2 a 2,5 cm de diámetro. El resultado final es un intestino más largo, remodelado, con menor dilatación y una motilidad incrementada, que permite un tránsito regular y evita la estasis y el sobrecrecimiento bacteriano (Fig. 15.24.3).

Alargamiento secuencial del intestino. Cuando el intestino no está dilatado para permitir un desdoblamiento cabe recurrir a las técnicas anteriores de forma secuencial. Primero se crea una válvula para enlentecer y dilatar el intestino residual, y posteriormente se practica el alargamiento del intestino desdoblándolo o escalonando el asa dilatada. Se ha visto que estos procedimientos disminuyen la necesidad de NP.

Trasplante intestinal. Los pacientes con SIC han mejorado en los últimos 25 años debido a un soporte nutricional mejor y un conocimiento mayor del papel de la terapia médico-quirúrgica. El trasplante intestinal queda como una opción para los pacientes con SIC en que fallan las terapias anteriores. Se expone en detalle en el capítulo 27.11(8). Actualmente, entre un 50-60% de los trasplantes intestinales se realizan en niños, afectos de un fallo intestinal, en primer lugar el SIC, pero también la enfermedad de Hirschsprung extensa, pseudoobstrucción crónica idiopática, enfermedad por inclusión de microvilli, enteropatía autoinmune o idiopática.

Conviene subrayar la importancia de la creación de centros de rehabilitación intestinal, que incluyan todos los aspectos de la asistencia de los pacientes con fracaso intestinal, desde la optimización de la NPT hasta el trasplante intestinal, pasando por el cuidado psicológico y soporte familiar, como respuesta a la necesidad de atender globalmente un problema complejo de abordaje necesariamente multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apolinar Valiente E, García Albiñana L, Balaguer Guill J et al. Protocolo de prevención y tratamiento de las complicaciones del síndrome de intestino corto. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 284-7.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1386-95.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1823-32.
- Hernández H, López Santamaría M et al. Resultados de un programa de trasplante intestinal. Cinco años después. *Cir Pediatr* 2004; 17: 145-8.
- Kim HB, Fauza D, Garza J et al. Serial transversal enteroplasty (STEP). A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 425-9.
- Kim HB, Lee PW, Garza J et al. Serial transversal enteroplasty for short bowel syndrome: A case report. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 881-5.
- Reyes J. Intestinal transplantation for children with short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 99-104.
- Ruza F. Cuidados intensivos pediátricos. 3ª ed. Las Rozas, Madrid: Ediciones Norma-Capitel, 2004.
- Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: An overview. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 49-55.
- Vanderhoof JA. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 3): S769-71.
- Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 997-1015.
- Vernon AH, Georgeson KE. Surgical options for short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 91-8.

15.25 Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn

M. Juste

El amplio término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utiliza para englobar dos entidades clínicas, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) que, aunque comparten muchos aspectos clínicos, presentan otros específicos de una o de otra que obligan a seguir considerándolas como entidades distintas. Hay un tercer grupo, denominado colitis indeterminada, que supone hasta un 15% de los pacientes diagnosticados de EII y que se utiliza para designar a aquellos cuyos hallazgos clínicos y/o histológicos no permiten su inclusión en ninguno de los dos referidos previamente. Desde el punto de vista epidemiológico se apreció un importante incremento hasta los años 1980 y posteriormente parece haberse estabilizado. Sí se ha referido una incidencia global superior en las zonas del norte de Europa y América, siendo excepcional en Asia, África y zonas del hemisferio sur. Actualmente, al menos el 20% de las EII debutan en la infancia o adolescencia, siendo la CU la que con más frecuencia se diagnostica antes de los 10 años.

En líneas generales, la EII es de etiología desconocida aunque se van conociendo factores genéticos y ambientales implicados en su génesis. Su evolución es crónica y, a pesar de los tratamientos empleados, presentan a lo largo de la evolución numerosas recaídas e importantes complicaciones que pueden amenazar la vida del paciente. No hay ninguna prueba analítica específica pero los marcadores más importantes son los derivados, bien de la actividad inflamatoria intestinal, bien de los trastornos de la absorción. En los últimos años se han descrito algunos marcadores que permiten incluso diferenciar la EC de la CU pero el diagnóstico se sigue basando en los resultados radiológicos, endoscópicos, gammagráficos e histológicos.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Etiología

La etiología de la EII es un reto en la investigación en patología digestiva y hasta ahora no se ha confirmado una causa única pero sí parece que resulta de la interrelación de factores genéticos, desencadenantes (exógenos o endógenos) y otros que pueden modificar la evolución de la enfermedad.

Factores genéticos. La implicación genética se apoya en la elevada concordancia de la enfermedad en gemelos monocigotos, algo menor en bicigotos y la elevada incidencia en determinadas familias en relación a la población general. En estas familias suele haber, además, similitud en el tipo de enfermedad aunque no es total. Se ha relacionado con algunos antígenos de histocompatibilidad; así, los HLA DR 103 y DQ2 guardan relación con la extensión de la enfermedad y el DR 103, con la gravedad. El número de genes implicados es desconocido, se cree que para la EC están localizados en la zona pericentromérica del cromosoma 16 (NOD2/CARD15) aunque también se pueden localizar en el 3,7 y 12 y, para la CU, en los cromosomas 2 y 6.

Factores desencadenantes. La posibilidad de que sea un agente infeccioso es algo probable pero no se ha determinado un agente único. En la EC se ha sugerido la posibilidad de que sea alguna micobacteria por la similitud de los granulomas intestinales con los que aparecen en la tuberculosis pero no hay datos concluyentes. Igualmente se han implicado numerosas bacterias como *Campilobacter*, *Yersinia* y algunos virus como el sarampión pero tampoco se ha podido comprobar.

Factores que pueden modificar la evolución. Se mencionan tabaco, contraceptivos orales, el papel beneficioso de la lactancia materna y otros. Recientemente se implican la ingesta de LC PUFAS y la flora intestinal como factores moduladores de la inmunidad y como consecuencia de modificadores de la evolución posterior.

Patogenia

Aunque podría tratarse de una respuesta normal a un agente desconocido, la mayoría de los estudios orientan hacia una respuesta alterada ante un estímulo habitual. Podría tratarse de un defecto en la barrera mucosa, en el procesamiento del antígeno o en la inmunomodulación, que condicionarían una inflamación crónica con proliferación linfocitaria, liberación de citocinas y colaboración de los neutrófilos con el daño tisular subsecuente.

Los macrófagos y otras células presentan el antígeno y activan los linfocitos T CD4+, que son el centro del proceso inmunológico, liberando citocinas como la IL-2, que participa en el mismo. Los propios macrófagos activados tienen varias acciones ya que producen IL-12 y colaboran en que los Th0 indiferenciados elaboren citocinas de tipo Th1 tal como IFN γ , que mantiene la propia activación de los macrófagos. Las citocinas inmunomoduladoras hacen que los Th0 pasen a Th2, cuyas citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, inhiben la producción de IFN γ y de IL-12 por los macrófagos. Los macrófagos activados, además, producen FNT α con actividad proinflamatoria, que inducen la expresión de moléculas de adhesión y reclutan monocitos, linfocitos y granulocitos. Todas ellas liberan sustancias, que si bien no son directamente proinflamatorias, sí tienen la propiedad de generar lesión directa. Éstas son metabolitos del ácido araquidónico, como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, radicales libres, factor de activación de plaquetas y varias proteasas. Se ha referido que en la EC la respuesta predominante sería de tipo Th1 con elevación de la IL-12 y del IFN γ y, en la CU, la Th2 con liberación de IL-4 y IL-10 pero esto no está aceptado totalmente.

COLITIS ULCEROSA

Es un trastorno inflamatorio, crónico y recurrente, que afecta exclusivamente al colon. La extensión de la lesión puede variar pero es siempre de predominio distal y de carácter continuo. Los datos endoscópicos más importantes son el edema y la hemorragia con regeneración epitelial y úlceras de mayor o menor profundidad diseminadas. Desde el punto de vista histológico hay únicamente afectación de la mucosa, estando preservadas el resto de capas del intestino.

Epidemiología

Aunque se podría especular acerca de una falta de diagnóstico antes de 1950, los epidemiólogos están de acuerdo en que tuvo una incidencia creciente hasta la década de los 1970 y desde entonces se mantienen unas cifras de incidencia de 4-7 por 100.000 y una prevalencia entre 30 y 200 por 100.000 habitantes.

Manifestaciones clínicas

La presentación más frecuente es la diarrea, que puede tener un comienzo agudo, con dolor a la defecación e importante tenesmo. Las deposiciones suelen ser mucosanguinolentas y se acompañan de un fuerte dolor abdominal, fiebre y una pérdida de peso moderada. En el momento del debut clínico se consideran signos de gravedad la afectación del estado general, la fiebre muy alta y la distensión abdominal, que es dolorosa a la palpación. Si la afectación es únicamente rectal, a veces el tipo de emisión de sangres orienta hacia la existencia de algún pólipo. En algunos casos el cuadro clínico es más grave y agudo con deposiciones muy frecuentes y con sangre abundante. Este cuadro, denominado colitis fulminante, tiene una mayor repercusión analítica y clínica con alteraciones hidroelectrolíticas, anemia, hipoalbuminemia y una mayor afectación del estado general.

El megacolon tóxico es infrecuente, con un cuadro similar pero mucho más grave. Hay una gran dilatación del colon que genera una distensión muy dolorosa tanto de forma espontánea como a la palpación. Esta situación puede darse sin que exista ningún agente desencadenante pero

Cuadro 15.25.1. Diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

	<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Localización	Pancolitis (60%) Colon izquierdo (25%) Recto-sigma (15%) Otras (10%)	Íleo-cólica (50%) Íleon terminal (20,5%) Cólica (10%)
Ecografía	Sin hallazgos	Engrosamiento de la pared del íleon distal. Líquido libre
Radiología	Íleon normal Intestino grueso, pérdida de pliegues, pared en sierra	Afectación segmentaria. Asas estrechadas y separadas. Íleon terminal rígido
Endoscopia	Inflamación continua con úlceras sangrantes Mucosa granulosa y fiable Pseudopólipos	Zonas de mucosa sana y no fiable Úlceras lineales y granulomas Imagen en empedrado
Gammagrafía	Imágenes de mayor captación en la zona afectada (colon)	Captación en el segmento afecto, sobre todo en íleon distal
Histología	Afectación mucosa con ausencia de células caliciformes Distorsión de criptas Microabscesos	Afectación transmural con células caliciformes conservadas Granulomas no caseosos

puede ser secundario a una intervención diagnóstica (enema baritado, colonoscopia) o producirse tras la retirada de la medicación. La evolución clínica en general es tórpida con brotes sucesivos de gravedad variable y con complicaciones agudas como la perforación, sepsis y hemorragias masivas a otras a más largo plazo como la malignización (Cuadro 15.25.1).

Diagnóstico

Los datos carenciales y los marcadores inflamatorios como leucocitosis, con neutrofilia y linfopenia, la trombocitosis o el aumento de los reactantes de fase aguda no son hallazgos constantes, pero sirven para iniciar el diagnóstico y si aparecen indican larga evolución o gravedad del cuadro clínico. La anemia, de estar presente, se puede deber tanto a la inflamación en sí como a las pérdidas hemáticas por las heces. Los títulos de anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos (P-ANCA) suelen ser positivos y son útiles para diferenciar la CU de la enfermedad de Crohn. En el cultivo de tejido de colon tiene valor la demostración de aumento de IL-2R alfa.

Técnicas de imagen. En la *radiografía simple* puede haber dilatación del colon que puede ser parcial o total y que puede orientar hacia la existencia de un megacolon tóxico definido por la existencia de una dilatación mayor de 6 cm en cualquier parte del colon.

La *ecografía* puede demostrar un discreto aumento de espesor de la mucosa pero, al igual que el TGI, suelen ser poco informativos. Sí lo es el enema opaco que no se debe realizar en fase aguda por los riesgos referidos. Los hallazgos van desde un colon con una mucosa de contorno irregular, especulaciones, aspecto algo rígido hasta en algunas ocasiones incluso de longitud disminuida.

Estudios isotópicos. La gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc es una técnica poco invasiva cuya mayor utilidad al diagnóstico es que permite valorar la extensión y la gravedad y, posteriormente, a lo largo del seguimiento, es un arma útil para el estudio de las recaídas. La ausencia de actividad, índice de remisión, será un dato de gran importancia para iniciar las modificaciones del tratamiento.

Colonoscopia. Es la técnica que, por la visualización directa y la toma de biopsias, permite llegar a un diagnóstico de certeza. Lo habitual es encontrar una mucosa uniformemente afectada, granular y sangrante y con úlceras diseminadas en toda la extensión de la mucosa afecta, que es fácilmente diferenciable de la mucosa sana (véase Fig. 10 en la Lámina de color IX). En la infancia con frecuencia la afectación colónica es total (pancolitis).

Anatomía patológica

El aspecto externo del colon es normal y el aspecto de la mucosa depende de la gravedad del brote y del tiempo de evolución. Se puede ver desde moderada inflamación con pequeñas úlceras a una mucosa com-

pletamente denudada con úlceras muy profundas y pseudopólipos e incluso una mucosa plana y sin pliegues. Microscópicamente la afectación es sólo de la capa mucosa aunque en brotes muy graves puede haber, junto a una alteración de la arquitectura glandular, una afectación mas profunda. En la mucosa con afectación aguda suele haber un importante infiltrado de neutrófilos con pocas células productoras de moco y acúmulos de leucocitos en la cripta. En situaciones más crónicas hay infiltración de la lámina propia con células plasmáticas, eosinófilos y un menor número de criptas que son más cortas y con ramificaciones.

ENFERMEDAD DE CROHN

Es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal y suele tener un carácter discontinuo. La afectación es casi siempre transmural, afectando a todas las capas del intestino y muestra una gran tendencia a la formación de granulomas, fisuras y fístulas.

Epidemiología. El incremento en la incidencia referido en la CU también existió para la EC pero algo más tarde, en la década de los 1980, siendo la incidencia de 1,7 a 3,5 por 100.000 y la prevalencia de alrededor de 130 por 100.000 habitantes.

Manifestaciones clínicas

Los datos clínicos son con frecuencia menos evidentes que en la CU y su evolución inicial es solapada por lo que el diagnóstico se realiza mucho más tarde. Suele iniciarse con datos inespecíficos como molestias abdominales, dolor localizado en fosa ilíaca derecha, anorexia, decaimiento general y fiebre, que se pueden acompañar de diarrea a veces con moco y sangre. El retraso del peso y del crecimiento generalmente están presentes al diagnóstico. La rectorragia se presenta con una menor frecuencia que en la CU y, de hacerlo, indica una afectación más distal. Las lesiones perianales son muy frecuentes, con una importante tendencia a fistulizar, siendo las fístulas tórpidas en su evolución y de difícil manejo. Hay formas de comienzo más agudo con fiebre y dolor que pueden simular una apendicitis aguda y es en el acto quirúrgico cuando se observa un íleon macroscópicamente anómalo.

Se han referido signos generales que pueden ser datos sugestivos de EC subyacente, como son el retraso del crecimiento (presente en el 30% de casos) y de la pubertad, la anemia, la osteopenia, las acropaquias y otros datos derivados de su afectación nutricional. Las complicaciones se derivan de su afectación transmural y cicatrización con estenosis y de la tendencia fistulizante y a la formación de abscesos. Basándose en los índices elaborados para los pacientes adultos y algunos pediátricos ya existentes, se elaboró un índice clínico (PDAI) en función de los datos clínicos, analíticos y evolutivos que permiten valorar con mayor precisión la situación en un momento dado y la respuesta al tratamiento. Se habla de remisión si el valor es inferior a 10 tras 8 semanas de tratamiento.

y de mejoría sin remisión si persisten datos clínicos de actividad pero la cifra ha disminuido 10 puntos.

Diagnóstico

Alteraciones analíticas. Suelen ser mucho más evidentes que en la CU por la evolución previa, generalmente más larga, y porque la afectación del intestino delgado condiciona una mayor malabsorción de nutrientes. La anemia puede ser microcítica por carencia de hierro, o macrocítica por falta de B₁₂ de origen carencial o por el tratamiento con sulfasalazina. Hay otras carencias, como el cinc y otras vitaminas que colaboran a la afectación nutricional del paciente. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son positivos.

Estudio de las heces. Puede informar de las pérdidas como la esteatorrea y el aumento de la alfa-1-antitripsina y del grado de inflamación, por lo que la cuantificación de la calprotectina fecal parece un buen marcador de la actividad inflamatoria y puede facilitar el seguimiento.

Técnicas de imagen. La *radiografía simple* puede ser normal pero en ocasiones puede haber datos sugestivos de oclusiones o suboclusiones e incluso alguna imagen de masa que puede sugerir la existencia de abscesos. La ecografía, cuya indicación máxima es la detección de complicaciones, permite ver el engrosamiento de la pared y un edema de la zona afecta. Estos hallazgos suelen ser máximos en el íleon distal. El *tránsito gastrointestinal* puede mostrar dilatación de asas que, junto con el engrosamiento de la pared, condicionan una separación de las mismas, a la que colabora también el líquido libre intraperitoneal. En fases más avanzadas se puede detectar un intestino rígido e incluso la existencia de fistulas, estenosis y otras complicaciones. El enema opaco, no siempre necesario, permite detectar si hay afectación del intestino grueso con fisuras, disminución o desaparición de los pliegues e incluso la llamada "imagen en empedrado". La *gammagrafía con leucocitos marcados* permite valorar la extensión de la afectación y la gravedad de la misma, siendo especialmente útil si la localización es ileal. Es una técnica poco agresiva por lo que se considera útil para el control del tratamiento.

Endoscopia digestiva baja. Es de gran importancia. Se debe rebasar la válvula ileocecal para poder visualizar el íleon distal y obtener biopsias. Las zonas afectas están intercaladas de zonas normales y las úlceras son aftosas y con microabscesos. A veces, en el momento del diagnóstico, ya se detectan complicaciones como fistulas y/o estenosis más o menos graves. Aunque las localizaciones más frecuentes son la ileal y la ileocólica, si se biopsian otras zonas del tubo digestivo se pueden encontrar afectadas (véase Fig. 10 en Lámina de color VIII).

Anatomía patológica

Macroscopia. Hay un importante engrosamiento de la pared con estrechez de la luz. El mesenterio está afecto y en ocasiones retrae el intestino. A veces las complicaciones son visibles con fistulas a otra asa intestinal, vejiga u otros órganos intraabdominales. Se evidencian muy bien las zonas de intestino sano.

Microscopia. A veces la mucosa de aspecto normal también está afectada y hay edema y cierta infiltración mononuclear de la lámina propia pero siempre con zonas sanas entre las afectas. Los cambios mucosos pueden ser los mismos que en la CU sin tanta afectación de la arquitectura glandular o pérdida de células mucosecretoras o infecciosa pero los cambios submucosos son propios de la EC. Los *granulomas* a veces no se encuentran (20-40%) sobre todo si no se toman un número elevado de biopsias pero están siempre presentes si la muestra es un segmento intestinal resecaado. Los granulomas pueden estar causados por ciertos agentes infecciosos como *Yersinia*, *lamblías* y algunos hongos, sin embargo carecen de la caseificación necrótica de los de origen tuberculoso y otros.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA EII

Pueden preceder o coincidir con el diagnóstico pero con frecuencia se desarrollan posteriormente a lo largo de la evolución de la enfermedad y no necesariamente guardan relación con el brote intestinal. Su pre-

Cuadro 15.25.2. Manifestaciones extraintestinales

	<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Articulares	9%	15%
Cutáneas		
• Eritema nudoso	4%	8-15%
• Pioderma gangrenoso	5%	1,6%
• Hepatobiliares (CEP)	Puede incluso preceder al debut clínico	Rara
Litiasis renal	Rara	Frecuente
Osteopenia	Rara	Frecuente

sencia en la infancia y adolescencia se estima en un 25-30% de los pacientes, algo más que en el adulto. Se pueden afectar prácticamente todos los territorios orgánicos pero las mas frecuentes son:

Articulaciones. Puede haber artralgiás seguidas por artritis que suelen afectar a una o pocas articulaciones, son migratorias y asimétricas. Se pueden acompañar de derrame articular. En la *piel* puede haber manifestaciones inespecíficas como son el eritema nudoso, el eritema multiforme y el pioderma gangrenoso y otras más específicas como son las afectaciones con un patrón granulomatosos que pueden producirse por continuidad o a distancia (EC metastásica). Las *aftas bucales* son casi habituales en algún momento de la evolución de los niños. En el *ojo*, las uveítis y epiescleritis. De las *hepatobiliares*, la colangitis esclerosante primaria se da con mayor frecuencia en la CU y en el *aparato urinario*, la litiasis renal que, si bien se consideró ocasionada por la calciuria derivada del reposo, esteroides y dietas aportadas parecen ser una afectación propia de la EC (Cuadro 15.25.2).

TRATAMIENTO GENERAL DE LA EII

Los objetivos del tratamiento son la obtención de una remisión clínica con el menor número y gravedad de las recaídas y mantener un estado de nutrición y crecimiento óptimos y la mejora de la calidad de vida del paciente. Para obtener estos resultados es necesario conseguir la curación completa de la mucosa afecta. Hay varios fármacos que se pueden utilizar y su indicación está en función de la gravedad, segmento afectado, existencia de complicaciones y edad del paciente. Los fármacos disponibles son:

Aminosalicilatos. La sulfasalazina es un compuesto activo de 5-aminosalicílico y sulfapiridina, que es la que origina la mayor parte de los efectos secundarios, como anemia aplásica, hemólisis, afectación hepática, rectorragias y otros más inespecíficos como mareos y cefaleas. Los nuevos compuestos de 5-ASA, como la oxalazina y la mesalazina o mesalamina, son preparados que, o bien por sus enlaces azo o por una cubierta entérica de metilcelulosa, no se absorben en intestino delgado y ejercen en zonas más distales su acción terapéutica y se evitan los efectos secundarios de la sulfapiridina.

Esteroides. Con todos los efectos secundarios que le son propios son eficaces en casos graves, sobre todo al inicio del tratamiento, para conseguir una remisión clínica inicial.

Inmunosupresores. El inicio de su acción terapéutica es lento y tarda hasta unos 2-4 meses. Sus indicaciones más importantes son la corticorresistencia y la corticodependencia, así como en la enfermedad fistulosa, ya sea perianal o de intestino delgado. Los más usados son la 6-mercaptopurina y la azatioprina, con sus efectos secundarios ya conocidos de pancreatitis, depresión medular, afectación hepática y fiebre por lo que, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un determinación de la actividad de la tiopurina metil transferasa. Esta actividad, determinada por un polimorfismo genético, es útil para determinar la dosis adecuada aunque, una vez iniciado, se deben controlar los niveles hematimétricos de amilasa y el perfil hepático. Hay otros inmunosupresores menos utilizados como el metotrexato y el micofenolato mofetil. La talidomida se ha referido como un arma eficaz en el tratamiento de la enfermedad

Cuadro 15.25.3. Fármacos utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal

	<i>Dosis</i>	<i>Vía</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Indicaciones</i>
Derivados de 5-ASA (mesalamina)	25-50 mg/kg/día	Oral Rectal	8 horas	Afectación del intestino grueso
Esteroides	1-2 mg/kg/día	Oral Rectal Intravenosa	8-12 horas	Inicio y brotes sucesivos
Budesonida	9 mg/día	Oral Rectal	24 horas	Brote grave o moderado
Azatioprina	2-2,5 mg/kg/día	Oral	24 horas	Situaciones de corticodependencia y corticorresistencia
6 mercaptopurina	1-1,5 mg/kg/día	Oral	1 ó 2 dosis	Situaciones de corticodependencia y corticorresistencia
Ciclosporina	4 mg/kg/día	Oral EV		CU grave corticorresistente
Infliximab	5 mg/kg	EV	0-2-6 semanas	EC refractaria CU refractaria

fistulosa refractaria. La ciclosporina, dada la rapidez de su actuación, tiene su indicación en situaciones urgentes, sobre todo de CU, que no se resuelven con el tratamiento esteroideo referido. Sus efectos secundarios más frecuentes son la hipertricosis, la nefrotoxicidad con hipertensión y la hiperplasia gingival. El tracolimus es de acción y efectos no deseables, muy similares pero con una mejor biodisponibilidad y tolerancia por VO.

Infliximab (anticuerpos monoclonales anti factor de necrosis tumoral alfa). Se administran por vía EV en tres dosis iniciales y posteriormente en función de la evolución. Parecen eficaces en determinadas situaciones clínicas pero sus efectos secundarios, como fiebre, alteración de tensión, prurito y cefalea febril, son frecuentes.

Antibióticos. Se utilizan antibióticos de amplio espectro en casos de megacolon tóxico, de estado febril grave o abscesos intraabdominales y se reserva el metronidazol para la enfermedad perianal (Cuadro 15.25.3).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Tratamiento médico. No hay un consenso acerca de la mejor opción de tratamiento en cada momento y va a depender de la zona afectada y de la gravedad. En líneas generales, los brotes graves se deben tratar con esteroides intravenosos y los moderados, con esteroides orales e incluso con 5-ASA si la afectación es distal.

Tratamiento nutricional. La nutrición enteral (NE), como tratamiento primario, se ha demostrado que es eficaz más que en el adulto, ya que interviene en el descenso de actividad inflamatoria de la mucosa y mejora la situación nutricional. Probablemente colabora en la disminución y gravedad de los brotes posteriores.

Desde los años 1980 se supuso que la NE podría conseguir los mismos efectos pero con una menor agresividad. Desde entonces han aparecido diversos estudios de los que puede deducirse que pueda tener la misma efectividad que los esteroides en el control del brote agudo pero no está claro con los datos disponibles hasta ahora si tienen alguna acción sobre el número y la gravedad de recaídas. Se han utilizado todo tipo de dietas, elementales, oligoméricas. En fechas recientes se han diseñado algunas encaminadas más específicamente para la EII que son completas, poliméricas, ricas en caseína, y suplementadas con TGF β 2. Su contenido graso es MCT y están exentas de lactosa aunque no hay evidencia de que estas dos modificaciones sean necesarias.

El plan terapéutico, si se utiliza como tratamiento primario, suele ser la administración de fórmula especial con un aporte calórico del 140-150% de las RDA para su edad y sexo durante 4-6 semanas. Una vez conseguida la remisión hay varias pautas, la NE cíclica con períodos de

NE de 4 semanas cada 4 meses o bien la NE suplementaria en la que se mantiene un aporte de unos 500 mL al día.

Tratamiento quirúrgico. Es un procedimiento paliativo y no mejora la evolución. Las indicaciones son la existencia de complicaciones, la falta de respuesta al tratamiento médico o si hay perforación o megacolon tóxico.

TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

Tratamiento farmacológico. En los casos leves se puede utilizar terapias oral y rectal con 5-ASA, sobre todo si la afectación es distal. Igualmente se puede valorar la utilización de esteroides tópicos. En los casos de actividad moderada se pueden asociar esteroides por VO y, si la afectación es grave, se pueden utilizar por vía EV. Si hay situación de dependencia o resistencia a los esteroides, se asocia azatioprina que, si bien tarda un tiempo en desarrollar su acción, permite a las pocas semanas disminuir los esteroides. Se han ensayado enemas con factor de crecimiento epidérmico (Cuadro 15.25.3).

Tratamiento quirúrgico. Es un procedimiento curativo y se suele hacer una colectomía con colostomía o descenso ileoanal. Sus indicaciones son el megacolon tóxico, la hemorragia masiva, la perforación intestinal o la colitis refractaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89: 69-71.
- Cruz Hernández M, Lambruschini Ferri N. Diarrea crónica. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1068.
- Hanauer SB. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megeria JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
- Levine A, Milo T, Buller H et al. Consensus and controversy in the management of pediatric Crohn disease: An international survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 464-9.
- Roggero P, Santus F, Barabino A et al. A prospective pediatric multicenter trial of enteral nutrition and azathioprine in preventing relapses of Crohn's disease: preliminary results. 2003; 36: 533.
- Sánchez-Valverde F. Tratamiento nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 22-6.
- Silva MA, Menezes J, Wizman S et al. Cytokine tissue levels as markers of disease activity in pediatric Crohn disease. *Pediatr Res* 2003; 54: 456-61.

15.26 Hepatopatías agudas

J. Brines-Solanes, P. Codoñer

El capítulo de las hepatopatías agudas comprende un grupo de afecciones, frecuentes en Pediatría, presidido por la hepatitis vírica. A pesar del calificativo de vírica, en esta denominación se incluyen solamente las enfermedades hepáticas agudas ocasionadas por unos virus, que actúan de manera casi selectiva sobre el tejido hepático. Quedan fuera del concepto habitual de hepatitis vírica las infecciones por otros virus que atacan frecuentemente el tejido hepático, pero no actúan de manera tan específica sobre el mismo; ejemplo de ello son la infección por el virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), citomegalovirus, virus del sarampión, virus de la varicela-zoster y otras enfermedades virales, como el exantema súbito, ocasionado por el virus herpes 6, que se describen en otros capítulos. Se estudian también aquí otras hepatopatías agudas, como las inducidas por medicamentos y tóxicos ambientales por su creciente importancia y las confusiones posibles con otras enfermedades hepáticas. Las hepatitis crónicas se estudian en el capítulo siguiente. El síndrome de Reye será revisado con las encefalitis.

HEPATITIS VÍRICA

La hepatitis vírica es una enfermedad infecciosa producida por un grupo de virus que tienen notable afinidad por el tejido hepático, al cual lesionan de manera casi selectiva. Se distinguen clásicamente dos formas: la "hepatitis infecciosa", de contagio fecal-oral debida al virus A (HAV), y la "hepatitis sérica", debida al virus B (HBV), cuyo contagio se realiza por vía parenteral. Hoy día se sabe que esta distinción no es absoluta: el HAV puede transmitirse por transfusión en situaciones de viremia, así como también por vía sexual, principalmente en el grupo de homosexuales masculinos, y el HBV se transmite a veces por vía oral, aunque es posible que realmente se produzca por un mecanismo parenteral encubierto a expensas de pequeñas soluciones de continuidad de la mucosa. Los otros virus productores de hepatitis son mucho menos frecuentes como causa de hepatitis aguda en nuestro medio. El virus C (HVC), que se transmite por vía parenteral, presenta escasa importancia en la aparición de hepatitis aguda puesto que ésta pasa frecuentemente desapercibida siendo, por el contrario, su papel primordial como productor de hepatitis crónica. El virus D (HVD), o delta (δ), es un virus defectivo que requiere la coinfección con el HVB para poder producir patología en humanos. El virus E (HVE) sí origina hepatitis aguda en un porcentaje importante de casos a nivel mundial pero, por el momento, es muy escasa su incidencia en nuestro medio. Otros virus, como el virus de la hepatitis F (HVF), el virus de la hepatitis G (HVG/GBV-C) y los virus transmitidos por transfusión (TTV), no son importantes en la etiología de hepatitis aguda, por lo que no es necesaria su investigación en estos casos estando, además, por determinar su papel patógeno en cuanto a la producción de alteración hepática. En un porcentaje pequeño (5-7%) de hepatitis, tanto agudas como crónicas, presumiblemente virales, no se puede identificar ninguno de los virus previamente citados. Podrían corresponder a otros virus todavía no identificados, proponiéndose para estos casos el término de hepatitis no A-G. En el Cuadro 15.26.1 se presentan los principales virus que causan hepatitis en el niño.

ETIOLOGÍA

Virus de la hepatitis A (HAV)

Es un miembro de la familia *Picornaviridae*, perteneciente al género de los *Hepatovirus*, habiéndose diferenciado 7 genotipos. Es un virus-ARN recubierto por una cápside compuesta por múltiples copias de cuatro polipéptidos (VP1, VP2, VP3 y VP4). Al microscopio electrónico

Cuadro 15.26.1. Virus causantes de hepatitis aguda en el niño

Virus ARN

- Picornavirus (enterovirus)
 - Virus hepatitis A
 - Virus Coxsackie. Virus Echo
- Togavirus
 - Virus de la fiebre amarilla. Rubéola
- Paramixovirus
 - Virus del sarampión
- Arenavirus
 - Virus Junin (fiebre hemorrágica argentina)
 - Virus Machupo (fiebre hemorrágica boliviana)
 - Virus Lassa (fiebre de Lassa)
 - Virus de la fiebre del valle del Rift
- Rhabdovirus
 - Virus Marburg (enfermedad de Marburg)
 - Virus Ébola
- Retrovirus
 - VIH (SIDA)
- Virus de hepatitis no A no B
 - Virus hepatitis C (flavivirus)
 - Virus hepatitis D (virus satélite)
 - Virus hepatitis E (calcivirus)

Virus ADN

- Hepadnavirus
 - Virus hepatitis B
- Herpes virus
 - Citomegalovirus. Virus Epstein-Barr
 - Virus del herpes simple. Varicela-zoster
- Adenovirus
 - Adenovirus humanos

La hepatitis G es una nueva forma postransfusional. Se conoce como hepatitis F la neonatal (teramixovirus).

se ha identificado como una partícula de 27 nm de diámetro y simetría cúbica, resiste temperaturas de -60°C y es destruido en un minuto a 100°C . Es posible aislarlo en heces durante el período de incubación de la enfermedad; en cambio es muy difícil hallarlo en la sangre porque, tras su ingreso por vía oral, produce una viremia de corta duración. El estudio del antígeno específico, HAAg, tiene problemas derivados de la baja antigenemia de los sueros humanos, lo que proporciona unos títulos muy débiles y difíciles de determinar. La respuesta inmune humoral del organismo tiene mayor interés diagnóstico; consiste en la aparición de IgM específicas (anti-HAVIgM) contra las proteínas de la cápside viral durante el período de incubación, unos 10 días antes del comienzo de las manifestaciones clínicas, persistiendo durante un período de 3 a 6 meses. Las IgG específicas (anti-HAVIgG), apenas detectables durante el período de estado, se elevan en la convalecencia, manteniendo títulos altos indefinidamente, confiriendo inmunidad permanente del sujeto frente a este virus.

Virus de la hepatitis B (HBV)

El HBV pertenece a la familia de los *Hepadnaviridae* (virus ADN con tropismo hepático), que contiene dos géneros: los *Orthohepadnaviridae*, que infectan a los humanos, simios y roedores, y los *Avihepadnaviridae*, que infectan a las aves. El virión completo del HBV se denomina partícula de Dane; es de forma esférica y tiene 42 nm de diámetro. Permanece inalterado durante muchos meses a temperatura ambiente, se conserva indefinidamente a -20°C y se destruye mediante ebullición a 100°C durante 10 minutos. Tiene una cubierta externa de 7 nm, compuesta por proteínas, lípidos y carbohidratos, que corresponde al antígeno de superficie (HBsAg). La estructura interna o nucleocápside, electrodensa, denominada *core*, de 28 nm de diámetro, se aísla mediante tratamiento de la partícula Dane con detergente no iónico. Contiene un ADN parcialmente bicatenario, con una cadena larga (L-) de longitud fija formada por 3.200 nucleótidos, y otra corta (L+) de longitud variable; además, contiene dos enzimas: una ADN-polimerasa, responsable de la síntesis del ADN viral en las células infectadas, y una proteínasina encargada de la síntesis de la cadena L- (Fig. 15.26.1).

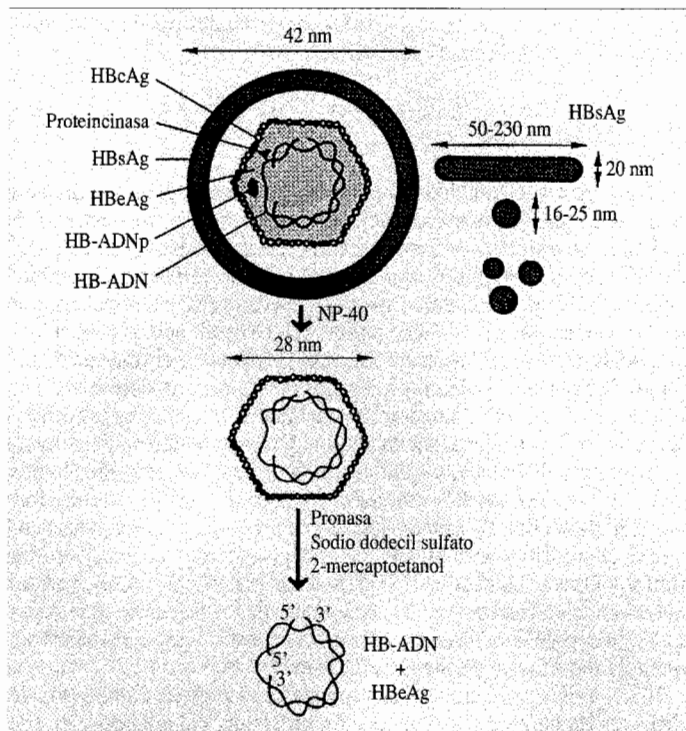


Figura 15.26.1. Esquema de la partícula de Dane y formas antigénicas.

El *antígeno de superficie* (HBsAg) fue el primer marcador viral identificado de la hepatitis B. Descubierto por Blumberg en 1963, se denominó *antígeno Australia* por aislarse del suero de un aborigen de aquel país; en el suero de los enfermos esta actividad antigénica se ha podido demostrar en las partículas esféricas de 22 nm de diámetro, las cuales constituyen la mayor cantidad de antígeno circulante, y en unas estructuras tubulares de la misma anchura pero de longitud variable (50-230 nm), que se supone constituyen aglomerados longitudinales de las primeras; igualmente se ha demostrado la actividad antigénica de superficie en la envoltura de la partícula de Dane. La heterogenicidad antigénica del HBsAg permite distinguir cuatro subtipos (adw, ayw, adr, ayr), Se han descrito también subdeterminantes de w y subtipos mixtos: adyw, adyr, pero no se relacionan directamente con la contagiosidad o gravedad. En los enfermos de hepatitis aguda no complicada se detecta la antigenemia del HBsAg al comienzo del período de incubación, desapareciendo ésta al final del período de estado, aunque en algunos casos su positividad es más fugaz. Cuando la hepatitis evoluciona hacia la cronicidad y en los estados de portador sano, el HBsAg persiste indefinidamente. Este antígeno produce una respuesta inmune humoral: el *anticuerpo anti-HBs*, que es una IgG que aparece tardíamente, en general a los 3 meses de evolución; su concentración, elevada y estable, se mantiene indefinidamente y es signo de curación de la infección.

El *antígeno de núcleo o antígeno core* (HBcAg) se encuentra en la parte central del virus, recubriendo la superficie de la partícula *core*; se ha aislado en hepatocitos infectados, pero no en el suero de los enfermos de hepatitis, ni en el de los portadores, por lo que su utilidad clínica es escasa. Raramente se ve en la HB aguda; sin embargo, es constante su presencia en el hígado de los pacientes infectados crónicamente.

El anticuerpo frente a este antígeno, el *anti-HBc*, aparece más tempranamente que el antiHBs, pudiendo ser de clase IgM o de clase IgG. Su presencia es un indicador cierto de contacto con el virus B, siendo su significación ambivalente, por cuanto se detecta tanto en la hepatopatía aguda como en la evolución crónica.

El *antígeno "e" del HBV* (HBeAg) presenta tres reactividades: HBeAg/1, HBeAg/2 y HBeAg/3. En el suero se presenta de dos formas diferentes, una íntimamente asociada a las IgG y otra, más pequeña, que se encuentra libre. A pesar de las marcadas diferencias físico-químicas de ambas formas moleculares, las dos manifiestan la misma antigenicidad.

El HBeAg procede de la misma proteína que el HBcAg. Cuando la proteína viral original pasa por el aparato de Golgi, sufre una autólisis

por las proteasas celulares, que eliminan los 34 aminoácidos del extremo carboxílico. Este fragmento de 16 kD se secreta al plasma, generando la capacidad antigénica del HBeAg. La función de esta proteína no está clara; no representa ningún papel en el ensamblaje del virus, ni tampoco se requiere para la replicación viral. Sin embargo, su positividad se correlaciona con una replicación activa del virus, siendo su presencia en el suero un indicador de contagiosidad, lo que se pone de manifiesto principalmente en la transmisión vertical, por cuanto la madre HBeAg positiva tiene mayor riesgo de transmitir el virus a su hijo que la madre HBeAg negativa. En el curso de la infección el HBeAg se presenta transitoriamente en el suero en el período de estado y desaparece al iniciarse la convalecencia; su persistencia en el suero se asocia frecuentemente a hepatitis crónica. El *anticuerpo anti-HBe* aparece muy tardíamente (5-6 meses) en los enfermos curados de hepatitis B; por su tardanza en aparecer tiene menor utilidad diagnóstica.

El *ADN del virus B* (HBV-ADN) determina su especificidad genética. La identificación del ADN-VHB morfológicamente mediante microscopía electrónica o bioquímicamente mediante la técnica de hibridación molecular y, mas recientemente, por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), constituye el procedimiento más directo y específico para demostrar la existencia del virus y su replicación, aportando el hallazgo etiológico más objetivo de la infección por HBV.

En el *genoma del virus B*, concretamente en la cadena L(-), se han identificado 4 regiones que codifican las diferentes proteínas virales: *región env*. Codifica una proteína de 226 aa (proteína S), que corresponde al HBsAg. En esta región también se codifican 2 polipéptidos que elongan la proteína S, y que parecen aumentar la respuesta inmunológica del huésped (preS1 y preS2). *Región preC-C*. Codifica la síntesis de las proteínas de la nucleocápside. La proteína principal del *core* contiene el HBcAg que no se encuentra en la sangre de forma libre. La región preC codifica una secuencia señal, que dirige a la cadena polipeptídica a la vía secretora, produciendo una proteína precursora del HBeAg, la proteína *precore*, que se procesa posteriormente en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, generando el HBeAg que sí se secreta a la sangre. *Región P*. Es la mas extensa, codifica la síntesis de una ADN polimerasa con características retrovirales. *Región X*. Codifica la síntesis de una proteína, HBxAg, que puede ayudar a la transcripción del ADN y que, por lo tanto, se requiere para la replicación *in vivo* y la diseminación del virus.

Se conocen hasta 8 *genotipos* diferentes del virus B (denominados A, B, C, D, E, F, G y H) basados en una divergencia > al 8% de la secuencia nucleotídica. Algunos de ellos están distribuidos universalmente, mientras que otros se localizan sólo en determinadas áreas geográficas, por ejemplo, en el área mediterránea predominan los genotipos A y D. Pueden tener implicación diversa en cuanto a evolución clínica o respuesta al tratamiento.

Variantes del HVB. La replicación del virus B da lugar a diversas mutaciones, que pueden originar diferente evolución clínica, respuesta inmunológica o respuesta al tratamiento. *Mutaciones del gen C*. Son las variantes prevalentes. Alteran la transcripción o la traslación de la proteína *precore*. Concretamente, la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 de la región *precore* impide la secreción del HBeAg (por eso se denomina variante "e menos"). Puesto que esta mutación no afecta la replicación viral, el virus se sigue produciendo en grandes cantidades. De este modo, existen niveles elevados de viremia en ausencia del HBeAg, o incluso en presencia del anti-HBe. Esta mutación es responsable de la actividad continuada de la enfermedad después de la seroconversión del HBeAg al anti-HBe. También se ha detectado en madres portadoras con anti-HBe cuyos hijos han padecido una forma fulminante de hepatitis B. *Mutaciones del gen S*. Otra mutación, la del gen que codifica el principal determinante antigénico del HBsAg (el epitopo "a") en la que la glicina se ha cambiado por arginina en la posición 145 de la secuencia, produce un defecto en el principal componente de la antigenicidad del HBsAg, originando un escape inmunitario. Se ha detectado en personas que han desarrollado la hepatitis a pesar de la vacunación y de niveles adecuados de anti-HBs. Esto posee especial relevancia en niños nacidos de madres portadoras que se pueden infectar a pesar de recibir una inmunoprofilaxis adecuada. Esta mutación, y los casos de infección vertical ocasionada en consecuencia, se han descrito principalmente

en regiones asiáticas, pudiendo afectar de un 5 a un 15% de los niños según diferentes estudios. *Mutaciones del gen P*. Una mutación específica en el sitio catalítico de la transcriptasa reversa (YMDD o tirosina-metionina-aspartato-aspartato), en la que se produce un cambio de la metionina por valina, confiere resistencia a ciertos tratamientos antivirales (lamivudina), produciendo la emergencia de virus resistentes a dicho tratamiento y representando el principal problema del tratamiento con este fármaco.

Virus de la hepatitis D (δ , HDV)

En 1977 se descubrió el denominado antígeno delta en el hígado de ciertos enfermos, principalmente de origen italiano, infectados por el HBV y que padecían hepatitis crónica. El antígeno, purificado a partir del tejido hepático, es una proteína de PM aproximado de 68.000 daltons. Estudios recientes han revelado que el delta es un antígeno de un agente infeccioso (agente delta), que es defectivo y para su replicación requiere la coinfección con el HBV.

Virus de la hepatitis C (HCV)

El origen de este virus es misterioso. Parece que sólo afecta al hombre. La primera indicación consistente de que existía otra forma de hepatitis ocurrió cuando el análisis de las hepatitis postransfusionales demostró que un gran porcentaje de ellas no estaba causado por el virus A ni por el virus B. Al comprobarse que había más de un agente responsable de este tipo de hepatitis se escogió el término "hepatitis no-A, no-B". En la actualidad se sabe que la mayoría de casos de hepatitis postransfusional a partir de sangre o derivados, como los factores de coagulación VIII y IX, corresponden al llamado *virus C* (HCV). El virus es de tipo ARN, estando constituido por una sola hebra de polaridad positiva y 9,6 kb. Mide de 30 a 60 nm y posee una cubierta lipídica. Tiene propiedades similares, aunque no idénticas, a los *flavivirus*, grupo al que pertenecen el virus del dengue y el de la fiebre amarilla, de conocido tropismo hepático. Existen más de 100 cepas que se han agrupado en 6 genotipos (numerados del 1 al 6) y numerosos subtipos (denominados 1a, 1b, etc.), produciéndose además *quasiespecies* (variantes con pequeñas diferencias en la secuencia genómica). Los diferentes subtipos varían en distribución geográfica. Se ha observado gran divergencia entre cepas en áreas geográficas restringidas en África Occidental y Sudeste Asiático lo que sugiere un largo período de endemia en estas regiones. Sin embargo, varios de los subtipos prevalentes en todo el mundo son mucho menos divergentes, lo que indica una difusión mundial más reciente de estas cepas. Esta capacidad para mutar constantemente bajo la presión inmunológica favorece la persistencia de la infección al evitar la respuesta inmune del huésped. Dentro de los genotipos, el más común en Europa y América es el 1. En fases iniciales de la infección se producen anticuerpos de tipo IgM frente a la región *core*, superficie y NS3, y más tarde se detectan frente a NS4 y NS5. Pero la infección por el HCV persiste a pesar de los altos títulos de anticuerpos frente a los diferentes epitopos del genoma, lo que indica que no tienen capacidad neutralizante y que su poder de aclaramiento del virus es mínimo. Actualmente se emplean péptidos virales sintéticos para detectar los anticuerpos anti-HCV en el suero. Las técnicas de tercera generación incluyen proteínas derivadas del *core*: NS3, NS4 y NS5, con lo que se consigue aumentar la sensibilidad. Los anticuerpos aparecen en un plazo de 20 a 150 días (media de 50 días), después de adquirir la infección, por lo que inicialmente pueden ser negativos. La identificación del ARN viral por PCR puede ser factible a partir de los 7 días del contagio. Sólo un 15-20% de los pacientes son capaces de eliminar este virus y conseguir así la curación de la infección; por lo tanto, su papel primordial lo tiene como causante de hepatitis crónica. La infección aguda generalmente es asintomática.

Virus de la hepatitis E (HEV)

Raro en nuestro medio, es endémico en ciertas zonas de África del Norte, América Central, Caribe, India y Pacífico Sur, donde se pueden producir brotes epidémicos. Se han registrado epidemias en el subcontinente indio, Asia Central y Sudoriental, Oriente Medio y México, y en viajeros que regresan de estas regiones. El virus se parece morfológicamente al de la hepatitis A, midiendo unos 27 nm de diámetro. Es un virus ARN (calicivirus), con un genoma de alrededor de 7.000 nucleó-

tidos. Se dispone de una técnica ELISA para la identificación de los anticuerpos de tipo IgM frente a este virus.

EPIDEMIOLOGÍA

Hepatitis A. Extendida mundialmente, infecta a personas de todo sexo y edad, aunque la mayor incidencia pediátrica se sitúa entre los 5 y 15 años; se difunde con facilidad en las comunidades socioeconómicamente deprimidas. La *transmisión* del HAV se verifica casi siempre por *vía fecal-oral*, por el enfermo o sus deyecciones contaminantes, por la ropa y utensilios de comida o por las bebidas y alimentos contaminados por las heces (verduras, mariscos, etc.). Es frecuente el contagio domiciliario. En las *colectividades* infantiles (colegios, guarderías, campamentos de verano, etc.), donde el contacto entre los niños es estrecho y existe la posibilidad de difusión amplia por contaminación de alimentos o del agua de bebida, se producen frecuentemente pequeños brotes epidémicos, cuya extensión real puede pasar desapercibida, pues las formas clínicas abortivas y asintomáticas son muy comunes. Se conoce también la posibilidad de contagio por vías parenteral y sexual, descrita primordialmente en el colectivo de homosexuales masculinos, pero es una eventualidad remota ya que, al contrario de lo que ocurre en la hepatitis B, la fase de viremia es muy breve y no existen portadores sanos del virus. La transmisión perinatal es muy improbable.

La *contagiosidad*, que se corresponde con la fase de eliminación de virus por las heces, no se conoce con precisión, calculándose que se inicia alrededor de una semana después del contagio y dura hasta el comienzo del período icterico; las titulaciones máximas de HAV en heces se encuentran justo antes de la elevación de las enzimas hepáticas. Los enfermos transmiten la infección con mayor probabilidad en las dos semanas que preceden al inicio de la ictericia por lo que, habitualmente, no es posible el cultivo del virus a partir de las heces del enfermo. El enfermo deja con seguridad de ser contagioso antes de que haya transcurrido una semana desde el comienzo de la ictericia. La *receptividad* es prácticamente universal, aunque en la mayoría de los niños la enfermedad no se diagnostica por cursar de manera subclínica o anictérica. El *período de incubación* es de 15 a 40 días, con un promedio de 25-30 días, hasta la aparición de la ictericia. La respuesta inmune humoral del organismo consiste en la aparición de IgM específicas (anti-HAV IgM), que desaparecen a partir de 3 a 6 meses de la infección. Su positividad indica, por tanto, un contacto reciente y es diagnóstico de infección por HAV. Las IgG específicas (anti-HAV IgG), que son las que confieren inmunidad permanente, se elevan más tardíamente, manteniéndose en títulos altos durante toda la vida del individuo. Su positividad tiene interés epidemiológico (de contacto previo con el virus), pero no es diagnóstico de infección. La *inmunidad* que confiere la infección por el HAV es firme y de duración indefinida.

La *incidencia y prevalencia del virus A* están ligadas directamente al grado de desarrollo socioeconómico e higiénico-sanitario del país o región, distinguiéndose tres patrones epidemiológicos:

- Endemia elevada, se observa en los países menos desarrollados (Asia, África, América del Sur y Central). La exposición se produce en la infancia (menos de 15 años) debido a la contaminación y presencia ubicua del virus. La población adulta es inmune, puesto que ya ha desarrollado la infección (generalmente asintomática), y posee anticuerpos de tipo IgG.
- Endemia intermedia ocurre en países que han mejorado sus condiciones higiénico-sanitarias en los últimos años (Europa Mediterránea y del Este). La exposición se produce en la adolescencia y adultos jóvenes.
- Baja endemia es propia de los países más desarrollados, con un elevado nivel higiénico-sanitario (Europa del Norte y Occidental, América del Norte, Japón). Aquí, los adultos son susceptibles y pueden adquirir la enfermedad por viajes a zonas endémicas, o por brotes epidémicos, relacionados, bien con la ingesta de alimentos contaminados, o por contacto directo con enfermos provenientes de dichos países.

En España, su incidencia ha disminuido claramente en los últimos 20 años, pero sigue siendo el responsable de más del 50% de hepatitis aguda, dada la existencia de reservorios. Datos del Centro Nacional de

Epidemiología del año 2000 indican una incidencia de casos declarados de 1,6 casos/100.000 habitantes, excepto en Ceuta y Melilla, que tienen una tasa de 12/100.000 y 29/100.000, respectivamente.

Hepatitis B. Está difundida universalmente; la OMS estima que más de dos millones de personas fallecen al año por esta infección; se supone que unos mil millones de personas han sido infectadas por el HBV y que más de doscientos millones son portadores; constituye, además, la principal causa de hepatitis crónica, de cirrosis y de hepatocarcinoma. Afecta a niños de todas las edades, aunque la incidencia en la edad infantil es inferior que en la hepatitis A. Los niños se infectan más en la segunda que en la primera década de la vida, siendo más proclives a la infección las clases sociales menos favorecidas, los niños con síndrome de Down y los internados en instituciones cerradas. Las principales fuentes de contagio son los enfermos de hepatitis aguda y los portadores sanos. La vía de *transmisión* es a través de la exposición a sangre o fluidos corporales (saliva, semen, secreciones vaginales, sangre menstrual, leche, sudor, lágrimas u orina). La *vía parenteral* mediante transfusiones representa en el momento actual un riesgo mínimo, por las medidas tomadas en los bancos de sangre, al igual que la transmisión en intervenciones quirúrgicas u odontológicas y a través de jeringas o agujas, salvo que se efectúan en un medio deficientemente esterilizado (tatuaje, *piercing*, drogadicción). Es poco probable un contagio por VO (deglución de productos infectados o a través de la saliva); sin embargo, en estos casos lo que ocurriría sería una transmisión parenteral encubierta a través de pequeñas heridas en la mucosa orofaríngea o digestiva. La mayor importancia epidemiológica la representa la *transmisión vertical o madre-hijo* que se efectúa por exposición percutánea o de las membranas mucosas al material infectado: hepatitis B en RN de madres enfermas de hepatitis sérica o portadoras del virus, siendo el riesgo de transmisión mayor cuando la madre padezca la hepatitis o presente el HBeAg o el HBV-ADN en el tercer trimestre del embarazo. También puede ocurrir por deglución de sangre materna en el canal del parto o por lactancia materna (leche y sangre procedentes de las grietas del pezón). La transmisión perinatal constituye el factor principal de la persistencia del virus en áreas hiperendémicas como las del Extremo Oriente.

La vía predominante de la transmisión del virus de la hepatitis B varía según la prevalencia de la infección por este virus. Así, en regiones de endemidad elevada (> 8% de portadores), la transmisión vertical es la principal forma de transmisión, con la consecuente adquisición de infección crónica en alrededor del 95% de los infectados. Además de ella, la infección también se puede adquirir en edades precoces de la vida (en el primero o segundo año), a partir de transmisión horizontal de otros miembros de la familia que también pueden ser portadores.

En regiones de endemia intermedia (2-7% de portadores), la infección se puede producir en cualquier grupo de edad, generalmente a partir de exposición percutánea. Los casos adquiridos en la infancia tienen mayor probabilidad de evolución a cronicidad. En regiones de baja prevalencia (< 2% de portadores), la transmisión es principalmente horizontal (a partir de un individuo infectado), siendo la forma principal la transmisión sexual (bien homosexual o heterosexual). También es importante el uso compartido de agujas en consumidores de drogas intravenosas o el riesgo laboral por exposición a material contaminado. En esta situación, la tasa más elevada de infección se produce en los adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años). En España la hepatitis por HBV parecía controlada a raíz de la vacunación, encontrándose menos del 2% de portadores en la población general, pero los movimientos migratorios han recrudecido el problema, de forma que hay que investigarla en los niños (adoptados o inmigrantes) procedentes de países con endemidad elevada o intermedia.

La *contagiosidad* es alta, unas cien veces mayor que la del virus causante del SIDA, y depende de la presencia del HBV en la sangre; en la práctica la contagiosidad se determina por el análisis del HBsAg en el suero; la presencia adicional de HBeAg o del HBV-ADN se considera índice de contagiosidad elevada. La hepatitis por HBV empieza a ser contagiosa al principio del período de incubación y deja de serlo en un momento variable, después del inicio de las manifestaciones clínicas; pero si la hepatitis se cronifica persiste indefinidamente la contagiosidad. La incidencia de la infección no sufre variaciones estacionales. La *recep-*

tividad es universal. El *período de incubación* desde el contagio hasta la aparición de la ictericia, es de 50-180 días, con un promedio de 90 días. La inmunidad que origina la hepatitis B está ligada a la presencia del anticuerpo anti-HBs, que confiere una inmunidad específica que es firme y dura indefinidamente. Los anticuerpos anti-HBs aparecen en las hepatitis agudas de evolución favorable, pero no en las que progresan hacia una hepatitis crónica ni en los portadores crónicos de HBsAg.

Hepatitis D. La infección por virus delta requiere la infección concomitante o previa por el HBV, ya que se trata de un agente viral defectivo. El virus delta puede iniciar la infección al mismo tiempo que el HBV (coinfección) o atacar a un individuo infectado crónicamente por el HBV (superinfección). La transmisión es similar a la del HBV, ocurriendo a través de la sangre o derivados, drogas inyectadas o contagio sexual; pueden existir casos familiares pero la transmisión perinatal es rara. La posibilidad de contagio se prolonga todo el tiempo que el HBsAg esté presente en la sangre. El *período de incubación* se calcula que es de 4 a 8 semanas.

Hepatitis C. El virus de la hepatitis C está colonizando silenciosamente la especie humana. La infección por este virus es un problema de salud que se calcula afecta a unos 180 millones de personas; en España, la *prevalencia* de esta infección se sitúa en alrededor del 1 al 2%. Únicamente el 20% de los infectados eliminarán al virus sin problema. A pesar del número elevado de personas infectadas, sólo una parte de ellos presentarán problemas graves derivados de la infección crónica. El HCV se transmite de forma inequívoca por vía parenteral, principalmente por transfusiones de sangre o hemoderivados y por inyección con agujas contaminadas. El contagio por medio de transfusiones ha disminuido notablemente en países industrializados gracias a la aparición de una prueba de cribado en 1990 que permite excluir a los donantes contagiados; actualmente, el contagio se efectúa principalmente por compartir agujas contaminadas (drogadictos). Una fuente importante de contagio es la transmisión vertical madre-hijo durante el embarazo y parto en mujeres infectadas. Otros posibles mecanismos de contagio no han sido claramente definidos, pero, a pesar de la ignorancia actual en biología del HCV, la existencia de un número de casos esporádicos, en los que no hay fuente identificada, sugiere la existencia de una transmisión por vía no parenteral. La infección por vía sexual y por contacto personal con enfermos puede ocurrir (el virus se ha aislado en saliva), pero es más raro que en el caso del virus B.

La *transmisión parenteral* justifica que niños tratados con transfusiones sanguíneas o hemoderivados antes del desarrollo de técnicas para su detección (antes de 1989) puedan haber sido infectados, principalmente si recibieron transfusiones múltiples (talasemia, hemofilia, trasplantes, oncológicos o neonatos ingresados en cuidados intensivos). Se ha sugerido recientemente que la secuencia de la infección y sus consecuencias pueden ser distintas si el contagio parenteral comportaba pequeñas dosis de virus (pinchazo accidental con agujas contaminadas) o grandes dosis de virus (transfusiones). En el primer caso, la infección se iniciaría como un problema local en el que habría una respuesta inflamatoria *in situ* que implicaría a los linfocitos NK; a continuación el virus sería drenado por el sistema linfático donde estimularía los linfocitos B y T. Posteriormente, el HCV alcanzaría el hígado donde tendría lugar una respuesta inmune local responsable del daño citopático. En el caso de que el contagio fuera por transfusiones sanguíneas, los virus serían inyectados directamente y en cantidades masivas a la circulación sistémica, alcanzando fácilmente el hígado y el bazo. En tales circunstancias, la masividad de la infección podría ser suficiente para suprimir las funciones de las células NK mediante su unión directa a las mismas. En este sentido se ha descrito, hace poco, que la resolución espontánea de la infección por el HCV estaba asociada a una combinación específica del receptor *símil-inmunoglobulina* de las NK (KIRs, *killer cell immunoglobulin-like receptor*) con los ligandos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); se ha supuesto que el efecto sería el resultado de la inhibición ineficiente de las células NK por esta combinación de ligando y receptor, lo que promovería la activación de las células NK.

La *transmisión vertical*, por el contacto con la sangre materna contaminada en el momento del parto, destaca también en pediatría. Si bien

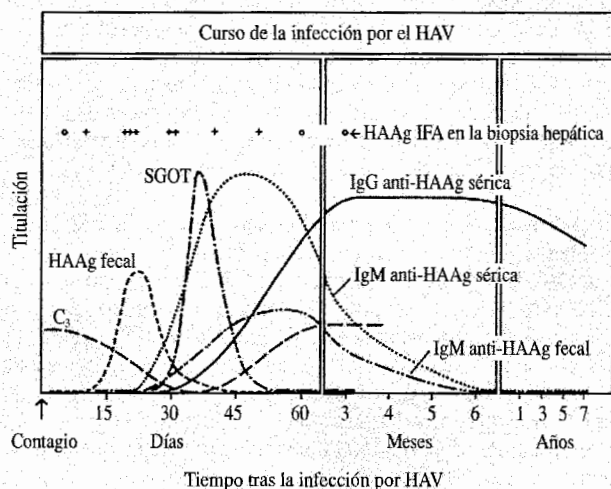


Figura 15.26.2. Esquema de la evolución de los marcadores virales en la sangre, hígado y heces en la infección aguda por el virus de la hepatitis A.

esta vía es mucho menos frecuente que el mecanismo anterior, cobra importancia puesto que la detección sistemática del virus C en sangre hace que el primero sea casi inexistente en el momento actual. Por lo tanto, en la actualidad el riesgo queda conferido a la transmisión vertical a partir de madre HCV+, a posibles infecciones nosocomiales en medio hospitalario y a casos esporádicos cuya fuente suele ser difícil de localizar. Para que la transmisión vertical tenga lugar es necesario que la madre sea virémica en el momento del parto (> 2 millones copias/mL), ocurriendo esto con más frecuencia en mujeres con infección por HIV. A partir de los datos más recientes, se estima que un 3,5% de niños nacidos de madres con viremia HCV+ (HIV negativas) resultan infectados, mientras que en las madres infectadas el riesgo llega a ser de un 20%. En los niños no infectados, se detectan anti-HCV transferidos de la madre en los 16 primeros meses de vida. La positividad de estos anticuerpos a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado. El virus C se ha identificado en la leche materna, pero no se ha asociado a transmisión de la enfermedad. La posibilidad teórica de contagio a través de insectos vectores existe, puesto que el virus posee características comunes con otros virus transmitidos por artrópodos; sin embargo, no se dispone de una evidencia demostrada.

Hepatitis E. Esta hepatitis epidémica ocasiona una infección aguda y autolimitada predominante en adultos jóvenes. En la infancia, afecta sobre todo a niños mayores y adolescentes. Es más grave en mujeres embarazadas, en las que produce una mayor mortalidad a consecuencia de hepatitis fulminante, con pérdida fetal consiguiente. El período de incubación es de 30 a 40 días. La infección se propaga por la ingesta de agua contaminada y probablemente de alimentos, y la fuente de infección son las heces, tanto humanas como de animales. Los casos secundarios en familiares pueden llegar al 20%. En nuestro país se ha descrito una prevalencia de anticuerpos en niños de 5,3%.

PATOGENIA

Infección por HAV. La penetración en el organismo del HAV se produce en la inmensa mayoría de casos por *vía oral*. El virus alcanza el hígado, multiplicándose en el citoplasma de los hepatocitos, para ser eliminado al intestino con la bilis y excretado con las heces. La *viremia* es de corta duración y antecede a la sintomatología. La *excreción fecal* del virus se inicia en la fase prodrómica, persiste durante algunos días y se reduce hasta desaparecer tras una semana de iniciarse la ictericia. Se supone que la brevedad de la excreción fecal del virus se debe a la producción de anticuerpos específicos del tipo IgA en la mucosa intestinal; sin embargo, es muy probable que existan otros factores. La infección provoca en el organismo una *respuesta inmune específica* con síntesis de inmunoglobulinas anti-HAV. La IgM anti-HAV aparece precozmente,

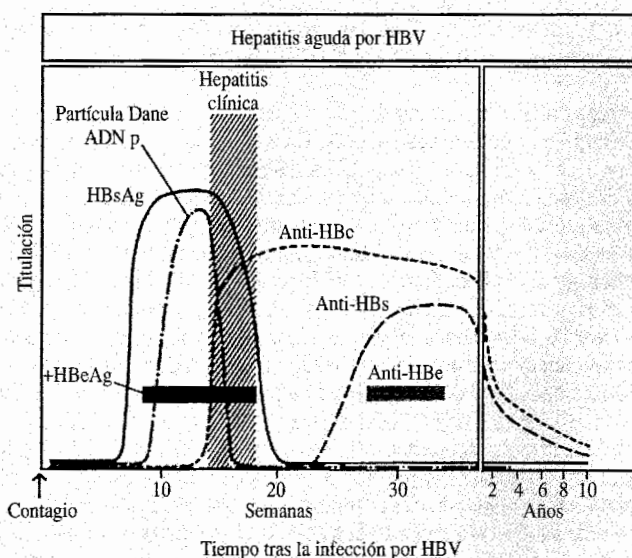


Figura 15.26.3. Esquema de la evolución de los marcadores virales en la sangre, hígado y heces en la infección aguda por el virus de la hepatitis B.

al comienzo de las manifestaciones clínicas o incluso precediéndolas, atenuándose su concentración sérica al cabo de 3-4 meses de evolución; es, por tanto, un factor de gran interés en el diagnóstico etiológico precoz. La IgG anti-HAV también se detecta ya durante la enfermedad, pero su titulación asciende más lentamente, persiste durante años y determina inmunidad permanente anti-HAV de por vida. En la Figura 15.26.2 se refleja la presentación y evolución de diversos elementos de la infección por el virus A.

Infección por HBV. Puede evolucionar de distintas formas, caracterizada cada una de ellas por diferentes patrones séricos: infección aguda, estado de portador, evolución crónica y malignización. Se tratará aquí sobre los mecanismos patogénicos de la infección aguda y del estado de portador. Con la introducción del virus en el organismo y su multiplicación a nivel del hepatocito se produce una liberación del HBV y sus productos, que pueden detectarse en el suero; la respuesta inmune humoral frente a los distintos antígenos liberados genera una serie de anticuerpos en su mayoría de tipo IgM e IgG. El conjunto de antígenos y anticuerpos séricos del HBV se denomina *marcadores virales*, cuya aparición secuencial y sus distintas posibilidades de combinación permiten precisar el momento evolutivo de la infección y la situación inmunológica del infectado.

La primera prueba sérica de la infección por el virus B es la aparición del HBsAg, seguido de cerca del HBeAg, de la ADN polimerasa y del HBV-ADN (Fig. 15.26.3). El HBeAg no aparece en el suero por los métodos comúnmente empleados, ya que éste reside en el interior de la partícula de Dane y sería necesario retirar la cubierta del virus para poder detectarlo. Al contrario, el anti-HBc aparece generalmente como el primer marcador de respuesta inmunológica, pero decrece de forma importante durante el primer año que sigue a la infección y posteriormente lo hace lentamente hasta 5 ó 6 años después. Cuando desaparece del suero el HBeAg, lo que acontece en las primeras diez semanas después del inicio de los síntomas y, usualmente, antes de la desaparición del HBsAg, comienza a detectarse el anti-HBe, el cual puede persistir durante uno o dos años después de la resolución de la infección. El anti-HBs, de forma diferente al anterior, aparece luego de un intervalo variable después del comienzo de la infección. Algunas veces está presente en la fase aguda, detectándose en el suero junto con el HBsAg, aunque puede aparecer varios meses, o incluso años, después de la desaparición del HBsAg y aproximadamente en el 10% de los pacientes no llega a detectarse. Durante el período en el que no se detecta el HBsAg y no aparece todavía el anti-HBs, el anti-HBc puede ser el único marcador de infección reciente por HBV. Se pueden encontrar complejos inmunes HBsAg-anti-HBs desde el comienzo de la infección, siendo los principales responsables de las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.

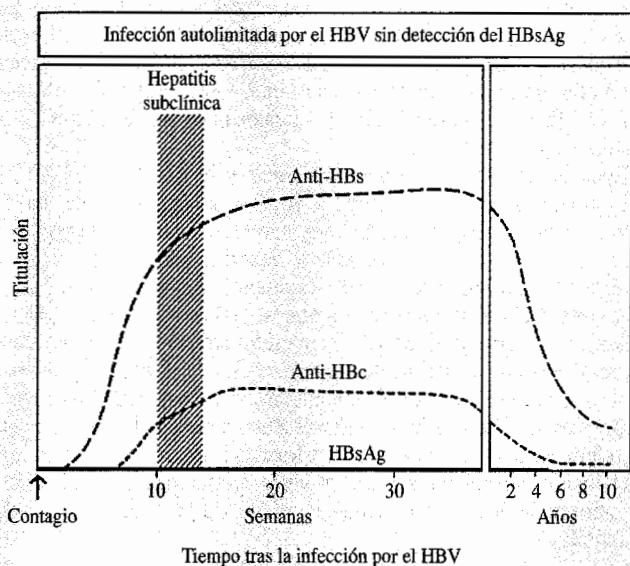


Figura 15.26.4. Esquema de la evolución de los marcadores virales séricos en el curso de una infección aguda por el virus de la hepatitis B con HBsAg negativo.

Otro tipo de respuesta es la *aparición primaria de anticuerpos*, que se ha comprobado en el 23% de los casos de hepatitis después de inoculación a voluntarios (Fig. 15.26.4). Generalmente este tipo de respuesta no se manifiesta clínicamente y lo más probable es que se haya producido una infección por HBV espontáneamente resolutive sin tiempo de demostrar la presencia del HBsAg y, después de este episodio, han aparecido anticuerpos anti-HBc y anti-HBs, que son los que se detectan. No se ha investigado el comportamiento del HBeAg ni de la ADN polimerasa en estos casos. El *estado de portador crónico* se define como la situación de persistencia del HBsAg durante un tiempo mínimo de seis meses. La mayoría de los portadores crónicos no tienen síntomas de hepatitis y tampoco el antecedente de una hepatitis anterior.

Una respuesta algo diferente es la que desarrolla el RN infectado perinatalmente por el HBV a partir de madres portadoras del HBsAg. El riesgo de contagio aumenta si la madre es positiva además para el HBeAg o ADN-HBV, en cuyo caso alrededor del 95% de los hijos se infectarán por el HBV. En los neonatos infectados, habitualmente no se detecta HBsAg hasta pasadas varias semanas del nacimiento. Pocas veces estos niños desarrollan una hepatitis aguda; la mayoría se convertirán en portadores crónicos, constituyendo un riesgo continuo de infección para el personal asistencial, los familiares y todos los que tengan estrecho contacto con ellos. Estos portadores crónicos pueden desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular. La lesión hepatocitaria ocasionada por este virus obedece a mecanismos inmunológicos, en los que se reconocen los antígenos virales expresados en la membrana de los hepatocitos. En el caso de la hepatitis aguda se produce una "aclaramiento inmune" de los hepatocitos infectados que origina la lisis celular y la desaparición de la infección viral.

Infección por HCV. La infección aguda cursa hasta en un 80% de casos de forma asintomática, siendo el desarrollo de hepatitis fulminante extraordinariamente infrecuente. Se desconoce el porqué de las diferencias en la evolución de unos individuos a otros, aunque hay reconocidos factores que pueden empeorar el pronóstico. En el caso concreto de la infancia, las consecuencias de la infección parecen menos graves que en la edad adulta, aunque podría ser debido al menor tiempo de evolución de la enfermedad. El virus C no es directamente citopático, sino que la lesión parece ser la consecuencia de una respuesta inmune mediada por linfocitos, suficiente para producir destrucción celular y fibrosis, pero insuficiente en muchos casos para lograr erradicar al virus, lo que origina la persistencia viral y la elevada tendencia a la cronicidad. Esto se ve favorecido por la capacidad de este virus de mutar constantemente bajo la presión inmunológica, lo cual evita el reconocimiento por parte de las células inmunitarias. Después de la infección aguda, la mayoría de los

pacientes evolucionan a la cronicidad, mientras que una proporción mucho menor puede eliminar completamente el virus o convertirse en portador. La evolución de esta infección es muy lenta y su historia natural se extiende durante décadas, pudiendo prolongarse hasta 50 años. La edad y la forma de adquisición de la infección pueden tener efectos independientes en esta historia natural, siendo por tanto estos factores difíciles de separar en la edad pediátrica. Parece ser que la infección adquirida postransfusión origina un 60% de evolución a cronicidad en los niños, y entre el 10-20% de ellos pueden desarrollar formas graves (cirrosis o incluso hepatocarcinoma). De forma diferente, los niños que adquieren la infección perinatalmente (vía transmisión vertical) pueden aclarar espontáneamente la viremia en un lapso de hasta 3 años del inóculo. De ahí que el diagnóstico de cronicidad en estos casos esté basado en la demostración de ARN-HCV positivo a partir de los 3 años. Los niños infectados típicamente presentan transaminasas elevadas durante unos pocos años, con normalidad posterior, demostrándose en el estudio histopatológico hepático una hepatitis crónica generalmente en todos ellos, pero de intensidad leve a moderada. Parece, por tanto, que la infección adquirida verticalmente se asocia con alteración bioquímica de las pruebas que indican lesión hepatocelular al principio de la vida, y causa solamente una lesión hepática leve en la primera y segunda décadas de la vida que puede persistir durante muchos años. En algunos niños, de forma muy poco usual, la infección adquirida a través de transmisión vertical lleva un curso agresivo, desconociéndose las razones de ello. Los factores de riesgo de progresión identificados hasta el momento incluyen la coinfección con el HIV, la sobrecarga férrica y la ingestión crónica de alcohol. El papel de la obesidad, claramente identificado en la población adulta como favorecedor de mal pronóstico, no ha sido estudiado hasta el momento en niños. La facilidad del HCV para causar la infección crónica del hígado ilustra sobre un mecanismo común de los virus para eludir la acción del sistema inmune del huésped. El HCV consigue burlar las defensas inmunitarias, en parte, mediante la expresión de la proteasa NS3/4A, que interrumpe la inducción de la expresión del gen del interferón α/β por la acción del factor regulador del interferón 3 (IRF3). El desarrollo de inhibidores de NS3/4A abre un camino prometedor en el tratamiento de la infección por HVC.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones anatomopatológicas del tejido hepático son semejantes en todas las hepatitis virales. La primera lesión observable es una infiltración de células mononucleares, afectando a los sinusoides y a las células lobulillares. Secundariamente se producen irregularidades en las columnas de células hepáticas con edema y vacuolización de las mismas. Cuando la enfermedad es grave, estas lesiones, que se inician alrededor de la vena central del lobulillo, se extienden hacia la periferia del mismo. En las formas más graves la infiltración da paso a la producción de una necrosis, que progresa en este mismo sentido. En períodos ulteriores se visualizan células gigantes multinucleadas y se asiste a la aparición de lesiones proliferativas en las células de los canaliculos biliares. Algo más tarde, debido a la obstrucción producida por los procesos de proliferación y regeneración hepática, se observa la aparición de trombos biliares. En la hepatitis neonatal por paramixovirus y posiblemente otros, es característica la reacción de células gigantes. En los casos agudísimos, la necrosis es generalizada, afectando a todas las zonas del lobulillo y se acompaña de una proliferación colangiolar importante. Las células inflamatorias predominantes son mononucleares, aunque pueden verse neutrófilos infiltrando los colangiolo. En las formas subagudas o crónicas predominan las lesiones difusas del hígado, caracterizadas por aumento del tejido conectivo de los espacios porta. Pueden producirse como consecuencia una esclerosis cicatricial y una evolución hacia la cirrosis hepática.

Las lesiones descritas provocan el fracaso del normal funcionamiento de la célula hepática, detectado por la clínica y el laboratorio. La ictericia es provocada en parte por la incapacidad de la célula hepática para realizar suficientemente el proceso de glucuronoconjugación de la bilirrubina (ligero aumento de la bilirrubina libre), pero la mayor parte de la bilirrubina es de tipo conjugado ("tipo obstructivo"). Pese a las lesiones hepáticas difusas, las células son capaces de realizar la glucurono-

conjugación de la bilirrubina libre existente en sangre; sin embargo, los conductillos biliares intrahepáticos se encuentran obstruidos por la desorganización de las trabéculas, la presencia de células muy engrosadas y por las infiltraciones de los espacios porta; todo ello provoca una interrupción de las conexiones normales entre el conductillo lobulillar y los conductos extralobulillares. Además, la rotura del lobulillo permite el paso directo de la bilis desde el conductillo al interior de los sinusoides. Las lesiones hepáticas obstructivas y, especialmente, los "trombos biliares microscópicos, son los responsables principales del aumento de bilirrubina en sangre y de la aparición clínica de la ictericia.

SINTOMATOLOGÍA

El *período de incubación* de las hepatitis víricas, de varias semanas o meses, carece de sintomatología clínica. La aparición de los primeros síntomas marca el inicio del cuadro clínico, en el que se distinguen tres períodos: preictérico, icterico y postictérico.

Período inicial o preictérico. Tiene una duración variable, de cuatro a cinco días en la hepatitis A y dos semanas o más en la B. Dentro de las manifestaciones clínicas de esta fase se pueden distinguir: a) *síndrome infeccioso general*: casi siempre con fiebre más o menos elevada, astenia, postración, cambio de carácter, cuadro frecuente "pseudogripal" con faringitis y mialgias o artralgias, raros y fugaces exantemas morbiliformes o escarlatiniformes y adenopatías transitorias. b) *Síndrome digestivo*: muy constante, con anorexia precoz e intensa (en niños mayores auténtica repulsión por los alimentos), náuseas y vómitos, estreñimiento o diarrea y dolores epigástricos, empezando a apreciarse una hepatomegalia dolorosa (distensión de la cápsula de Glisson). En esta fase suele presentarse ya la coluria que precede en dos o tres días a la aparición de la ictericia. El pigmento bilirrubínico confiere a la orina un color oscuro de coñac o vino de Oporto.

Período de estado o icterico. Generalmente la aparición de la ictericia coincide con la disminución progresiva de los síntomas prodrómicos. Disminuyen la fiebre y el síndrome infeccioso general, pero al principio persiste la sensación de cansancio y postración. Las náuseas, vómitos y dolor epigástrico, se suelen prolongar durante los primeros días de la fase icterica; su desaparición es un importante indicio de evolución favorable y coincide con la aparición de una sensación de bienestar. El síntoma prodrómico que más tarda en desaparecer es la anorexia. La persistencia o agravación de las manifestaciones prodrómicas en el curso de la fase icterica debe alertarnos sobre la posibilidad de una insuficiencia hepática. Es frecuente el estreñimiento. La *ictericia* es el signo más llamativo de este período, con intensidad muy variable, entre una coloración amarillenta apenas perceptible y un color amarillo verdoso en los casos de mayor intensidad. Se aprecia especialmente en los lugares de piel menos pigmentada (parte anterior del tronco y superficie de flexión de las extremidades) y en la esclerótica, punto de elección para detectar los grados más leves o subictericia, difícilmente perceptible mientras la bilirrubina no supere los 3 mg/dL. El paralelismo entre el nivel de bilirrubina y la intensidad de la ictericia no es absoluto, siendo más evidente en niños de tez pálida. Además, en los casos en que la ictericia es muy acusada, al descender rápidamente la bilirrubina, la piel conserva todavía una pigmentación amarillenta. También la duración total de la ictericia es variable: en la mayoría de pacientes no complicados, dura unas dos semanas, pero puede ser más breve o, por el contrario, prolongarse incluso durante varios meses. Su remisión es el signo más llamativo, pocas veces engañoso, que indica la evolución hacia la curación de la hepatitis. En este período se acentúa la *coluria*. La *acolia* es otro de los síntomas cardinales y aparece al comienzo de la fase icterica. La mayoría de las veces se manifiesta como una simple hipocolia, con heces de color más claro de lo habitual, pero en casos extremos las heces llegan a ser completamente blancas. Suele ser de breve duración, desapareciendo antes de que ceda la ictericia.

La *hepatomegalia* es constante y casi siempre guarda paralelismo con la evolución de la enfermedad. Solamente las formas más graves de hepatitis, las que conducen a la necrosis hepática aguda, cursan con

hígado pequeño, atrófico. El hígado es duro, doloroso al principio y está más aumentado de tamaño el lóbulo izquierdo que el derecho. Una esplenomegalia moderada y adenopatías se detectan en el 10-20% de los pacientes. La oliguria es un síntoma casi constante, aunque generalmente poco llamativo. En esta fase suele haber pérdida de peso que se recupera rápidamente en la convalecencia.

En la fase icterica se presentan *artralgias* en el 10-20% de los pacientes; las mialgias y artritis son raras. A veces aparecen exantemas morbiliformes o papulosos; una forma muy característica, aunque poco frecuente, es la acrodermatitis papulosa, descrita por Gianotti y Crosti, asociada a la infección por el HBV. Raramente se presentan otras manifestaciones cutáneas, como eritema nodoso o dermatomiositis; éstas, al igual que la periarteritis nodosa, la glomerulonefritis o el síndrome nefrótico, se asocian ocasionalmente a la infección por el virus B y se creen debidos a depósitos capilares de complejos inmunes de HBsAg y su anticuerpo. En esta fase puede presentarse leucopenia con linfocitosis relativa o leucocitosis; a veces aparecen formas linfocitarias atípicas y de gran tamaño; excepcionalmente se produce aplasia medular. La fase icterica perdura de dos a cuatro semanas, pudiendo prolongarse más en la hepatitis B.

Período postictérico o de convalecencia. Después de dos a cuatro semanas desde el inicio de la enfermedad en la hepatitis A, y algo más en la B, se entra sin transición en la fase postictérica, que se caracteriza por la desaparición de la acolia y coluria en tres a diez días y de la ictericia en dos a cuatro semanas. En los tejidos poco vascularizados la bilirrubina se elimina muy lentamente; por esta razón, la esclerótica es el último lugar donde permanece visible la ictericia. Una discreta hepatomegalia puede persistir durante varias semanas sin significación patológica. La duración del período de convalecencia depende de la gravedad de la hepatitis y de la edad del niño, siendo más prolongada en los niños mayores; generalmente se extiende a lo largo de dos a cuatro semanas, durante las cuales el enfermo se recupera de los últimos síntomas: astenia, fatigabilidad fácil, mialgias, meteorismo y estreñimiento.

DATOS ANALÍTICOS

Bilirrubina sérica. En el niño normal se encuentra en la sangre una pequeña cantidad (de 0,5 a 1 mg/dL) de bilirrubina libre e indicios de bilirrubina conjugada. En las hepatitis agudas existe una hiperbilirrubinemia, sobre todo a expensas de la fracción conjugada. El aumento de bilirrubinemia alcanza su máximo generalmente entre los 5 a 10 días del inicio de la ictericia clínica, con unos niveles de 5 a 15 mg/dL, lo que coincide, en la mayoría de los casos, con el comienzo de la mejoría sintomática. Los niveles muy elevados de bilirrubina, en un paciente con persistencia de sintomatología, pueden indicar un daño hepático grave, como ocurre en la necrosis submasiva y en la hepatitis fulminante. En las hepatitis anictéricas los valores de bilirrubinemia están aumentados muy ligeramente o son incluso normales. Se produce *bilirrubinuria* porque la bilirrubina conjugada se elimina fácilmente por la orina, como acontece en otras enfermedades parenquimatosas hepáticas; el urobilinógeno no se transforma y se elimina en gran cantidad por vía urinaria.

Modificaciones enzimáticas. Transaminasas séricas. Su determinación es imprescindible para el diagnóstico, puesto que su elevación constituye el indicador más sensible de daño hepatocelular. En las hepatitis agudas las cifras son superiores a 10 veces su valor normal (*alanina aminotransferasa* o GPT: $< 0,4 \mu\text{kat/L}$; *aspartato aminotransferasa* o GOT: $0,1-1,0 \mu\text{kat/L}$). Este incremento se produce de forma generalmente brusca, antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad; permanecen estables durante varios días y posteriormente disminuyen de forma bastante rápida. El aumento de GPT es mayor, con lo cual el cociente GOT/GPT es menor que la unidad. Aunque resulta recomendable determinar ambas actividades enzimáticas, dada la especificidad hepática de la GPT, en la práctica resulta suficiente valorar su incremento, no sólo para la confirmación diagnóstica de una hepatitis aguda sino también para seguir la evolución del proceso. Los valores de aminotransferasas no se correlacionan con la gravedad de la lesión

hepática; pacientes con niveles muy altos pueden evolucionar bien en un corto espacio de tiempo, mientras que otros con niveles menores pueden tener una evolución tórpida. Sin embargo, los valores extraordinariamente elevados pueden detectarse en la necrosis hepática submasiva y en la hepatitis fulminante. La *fosfatasa alcalina* pocas veces es de interés, porque frecuentemente es normal; niveles elevados se pueden encontrar en los casos poco frecuentes de hepatitis colestásica. La γ -*glutamyltransferrasa* puede servir para el diagnóstico de hepatitis anictérica, especialmente si se determina junto con las transaminasas, puesto que los valores normales de la primera van en contra de la enfermedad hepatobiliar. *Otras enzimas*: se pueden encontrar aumentadas la aminopeptidasa, 5' nucleotidasa y lactato deshidrogenasa; esta última es de localización ubicua y sólo es valorable su fracción hepática (LDH-5); raramente es necesario determinarlas ante una hepatitis aguda.

Alteraciones de las proteínas séricas. No se producen en el caso de las hepatitis agudas. Su determinación es conveniente en el caso de sospecha de agudización de un proceso crónico.

Tiempo de protrombina. Es muy útil para valorar la gravedad del daño hepático. En la hepatitis aguda suele ser normal. La prolongación del tiempo de protrombina (menor del 50% del normal) significa un daño hepático intenso, sobre todo si es resistente a la vitamina K.

Glucemia. Una hipoglucemia pronunciada sólo se observa en casos de necrosis hepática grave. En la hepatitis aguda común es normal o ligeramente disminuida por el ayuno.

α -fetoproteína. Su elevación indica una regeneración celular del tejido hepático. Es extraordinariamente útil para valorar el pronóstico ante una hepatitis fulminante.

Otras pruebas de laboratorio. De escaso interés en el caso de hepatitis aguda. *Hemograma*: poco característico, suele ser normal o existen unas ligeras anemia y leucopenia con linfocitosis. *Velocidad de sedimentación*: normal o poco aumentada. *Sideremia*: puede estar elevada.

FORMAS CLÍNICAS

Es considerable el número de variaciones clínicas que adopta la enfermedad, según el tipo de virus, la edad del niño y ciertas peculiaridades de la evolución y curso clínico.

Según el tipo de virus. La hepatitis infecciosa por virus HA y la hepatitis sérica por virus HB son tan semejantes en su aspecto clínico que con frecuencia se hacen indistinguibles sin la determinación de los antígenos o anticuerpos correspondientes. La hepatitis C se parece muchas veces a la hepatitis B. Existen datos clínicos que pueden sugerir el diagnóstico del tipo de hepatitis. En la hepatitis A se halla en bastantes ocasiones un ambiente epidémico familiar o escolar; en la hepatitis B es menos frecuente y, en cambio, se puede tener conocimiento de una transfusión sanguínea o de una inyección, que ha motivado el contagio de la enfermedad. En la hepatitis A el período de incubación es de 2 a 6 semanas; en la hepatitis B es más prolongado, oscilando entre 6 semanas y 6 meses. En cuanto a la forma de comienzo, la hepatitis A tiene un inicio más agudo, con fiebre elevada y síntomas que sugieren una gastroenteritis, mientras en las hepatitis B es subagudo, sin fiebre o con febrícula y con menos sintomatología digestiva inicial. Finalmente, la gravedad es mayor en la hepatitis B, por ser algo más largo su curso y la cronificación, más frecuente.

Según la edad del niño. En el RN y lactante hay características especiales: en el RN se puede presentar una hepatitis B transmitida por la madre, que a veces no se manifiesta hasta transcurrido cierto tiempo (incluso 5 meses), siendo una forma especialmente grave, cuya diferenciación con otras ictericias del RN presenta grandes dificultades. En el lactante son especialmente relevantes los síntomas digestivos del período preictérico (anorexia, diarrea, vómitos, pérdida de peso, hepatomegalia),

mientras los signos más típicos (ictericia, acolia y coluria) son menos llamativos que en edades ulteriores. La evolución es tanto más grave cuanto más pequeño sea el niño; si se prescinde de la hepatitis neonatal, ocasiona los porcentajes de mortalidad más altos por hepatitis en toda la edad infantil.

Según el curso clínico. En primer lugar, las *formas abortivas o inaparentes*. Son aquellas en que falta toda clase de sintomatología clínica: la afectación hepática se detecta exclusivamente por la práctica de exámenes de laboratorio. No deben confundirse con las anictéricas, en las que existe sintomatología clínica general, aunque falte el síntoma capital de la ictericia. La existencia de formas abortivas de hepatitis ha podido comprobarse mediante el hallazgo de pruebas biológicas alteradas en grupos de personas sanas conviviendo con enfermos de hepatitis. En las *formas anictéricas* por virus A o B, faltan la ictericia, acolia y coluria, durante toda la evolución. El resto de sintomatología es igual a la descrita para las formas ictericas habituales: fiebre, síntomas de gastroenteritis inicial, hepatoesplenomegalia, etc. No son más leves e incluso son más peligrosas, por pasar fácilmente sin diagnóstico ni tratamiento. Es difícil juzgar sobre su frecuencia, pero se sabe que son más frecuentes en el niño que en el adulto; la máxima incidencia se sitúa entre uno y tres años de edad. Las *formas colestásicas* presentan exagerados los síntomas producidos por la obstrucción de los conductillos biliares, simulando una ictericia por obstrucción extrahepática: ictericia intensa y verdínica, prurito acentuado, bilirrubinemia muy alta casi exclusivamente conjugada, fosfatasa alcalina muy elevada y curso frecuentemente prolongado (un mes o más). No tienen pronóstico más desfavorable. La gran elevación de las aminotransferasas es de valor para el diagnóstico diferencial con las ictericias por obstrucción extrahepática.

Las *formas recurrentes* se caracterizan por la evolución en forma de brotes, a intervalos variables, después de haberse producido una mejoría de toda la sintomatología. Habitualmente se presenta una recurrencia de la ictericia, pero en otras ocasiones las recidivas son de tipo anictérico y sólo se detectan por los datos de laboratorio: cada recidiva de la enfermedad representa una agravación, y nunca puede descartarse que en uno de los brotes la hepatitis se transforme en maligna, originando la necrosis hepática o la cronificación.

La *hepatitis fulminante aguda* constituye una evolución poco frecuente de la hepatitis aguda, pues se presenta en menos de 1/1.000 niños enfermos de hepatitis vírica; sin embargo, su gravedad es extrema dado que se produce una necrosis masiva del parénquima hepático. Las manifestaciones clínicas y su evolución dependen de la intensidad y extensión de la destrucción hepatocitaria. Los hallazgos clínicos consisten en anorexia persistente, ictericia marcada o progresiva, empeoramiento del estado general con malestar y fatiga, fiebre elevada mantenida o recurrente, náuseas y vómitos intensos e incoercibles y dolor abdominal, especialmente en el hipocondrio derecho. Simultáneamente aumenta la frecuencia respiratoria, aparece confusión mental, se presenta ascitis y típicamente el hígado se reduce de tamaño, mostrando el laboratorio: alargamiento del tiempo de protrombina, que no se modifica por la administración de vitamina K. Hiperbilirrubinemia acentuada, generalmente superior a 15 ó 20 mg/100 mL. Gran elevación de las aminotransferasas séricas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética, usualmente por encima de las 3.000 UI. Elevación de la amoniemia sanguínea. Hipoglucemia. Acidosis metabólica láctica. Disminución de la albúmina sérica. Enlentecimiento difuso del trazado electroencefalográfico (para más datos véase cap. 15.28).

DIAGNÓSTICO

El *diagnóstico de existencia* de hepatitis aguda no suele ofrecer graves dificultades. Una buena anamnesis, una exploración cuidadosa y los análisis confirmatorios, como son las transaminasas, comentados más arriba, son suficientes para llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos. Las hepatitis anictéricas son de diagnóstico más difícil al faltar el síntoma cardinal, la ictericia. Si la ictericia está ausente pero el paciente tiene síntomas clínicos sospechosos de hepatitis (dolor abdominal, astenia, anorexia, náuseas), el primer paso para llegar al diagnóstico puede

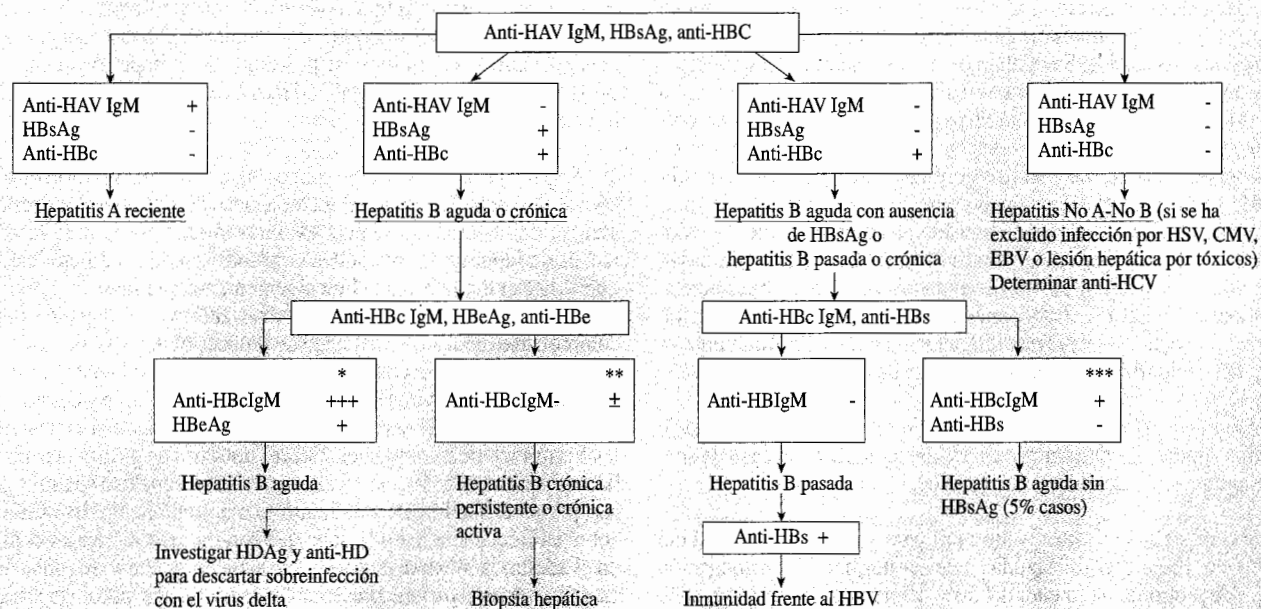


Figura 15.26.5. Esquema del diagnóstico etiológico de la hepatitis viral aguda.

venir de la anamnesis; el conocimiento de un brote reciente de hepatitis en el ambiente cercano al niño orienta en gran medida.

Más importante es establecer el diagnóstico etiológico de la hepatitis por cuanto éste presenta implicaciones pronósticas. Además del contacto reciente con personas que han padecido hepatitis, se debe indagar: el beber agua de potabilidad dudosa (contaminada por aguas residuales), la ingestión de mariscos o moluscos, que orientan a una infección por virus A; la administración de inyecciones con material no desechable, transfusiones o conductas de riesgo (drogadicción, prostitución, tatuaje, *piercing*), por cuanto pueden proveer una información epidemiológica acerca del virus B o C. El antecedente a una zona endémica, o contacto con personas que provienen de ella, podría indicar la etiología del virus E. En el niño pequeño, sin embargo, la anamnesis de exposición se obtiene con poca frecuencia, ya que muchos casos son subclínicos o pasan desapercibidos. Es importante también el conocimiento del lapso de tiempo entre la posible exposición y la aparición de los síntomas. Si éstos comienzan de 15 a 40 días después de una exposición de un caso de hepatitis, posiblemente se trate de una hepatitis por virus A. Por otra parte, el inicio tras 50 a 160 días hará sospechar de una hepatitis por virus B.

Para una correcta identificación etiológica de la hepatitis es imprescindible el análisis de los marcadores inmunológicos virales: la determinación de la IgM anti-HAV es la forma de elección para el diagnóstico de hepatitis A. Esta inmunoglobulina aparece en el suero durante la fase aguda de la enfermedad, alcanza el máximo en unas semanas y posteriormente disminuye, haciéndose indetectable en la mayoría de los pacientes a los 3 ó 4 meses. La demostración de un incremento en el título de IgG anti-HAV también podría servir, pero presenta el inconveniente de requerir dos muestras separadas en un intervalo de tiempo. Puesto que la hepatitis A es la forma más común de hepatitis aguda en la infancia, la determinación de la IgM anti-HAV debería ser la prueba inicial para el diagnóstico etiológico de una hepatitis aguda en la edad pediátrica.

Para el diagnóstico de la hepatitis B, el análisis más sensible es la determinación de la IgM anti-HBc. De hecho, el anti-HBc se detecta en el suero inmediatamente después del HBsAg, siendo inicial y predominantemente de tipo IgM. Hay que tener en cuenta que en un porcentaje de hasta un 15% de pacientes el HBsAg habrá desaparecido del suero al inicio de la sintomatología. Es en este período "ventana", entre la desaparición del HBsAg y la no aparición todavía del anti-HBs, cuando la IgM anti-HBc constituye el único marcador de la infección por HBV. Después de alcanzar su máximo a las pocas semanas de la infección, la

IgM anti-HBc disminuye, haciéndose indetectable de los 4 a los 8 meses del inicio de los síntomas. Los niveles totales de anti-HBc disminuyen a un ritmo mucho más lento, durante años o décadas después de la infección aguda, siendo la clase de inmunoglobulina predominante durante la convalecencia de tipo IgG. Cuando se produce una coinfección HBV-HDV, el antígeno delta y el HDV-ARN aparecen en el suero al final del período de incubación o en la primera fase de la enfermedad, desapareciendo antes de la eliminación del HBsAg; su detección no se efectúa de forma rutinaria, realizándose el diagnóstico de una hepatitis delta habitualmente por la determinación de sus anticuerpos. Los IgM anti-HDV se detectan durante la fase aguda, persistiendo hasta 1 ó 2 meses. Se sigue una respuesta de tipo IgG que desaparece a los 6 meses del inicio de la enfermedad. En la sobreinfección delta se detectan asimismo la IgM e IgG anti-HDV.

El diagnóstico de la hepatitis C requiere la identificación del anti-HCV y la exclusión serológica de los virus A, B y otros virus hepatotropos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la seroconversión a la positividad del anti-HCV puede retrasarse a menudo durante muchas semanas (hasta 20) después del inicio de los síntomas. La identificación del ARN del virus C mediante PCR incrementa las posibilidades diagnósticas en la fase aguda. La detección de la IgM anti-HEV estará indicada en aquellos casos en los que no se demuestre positividad de los otros marcadores. En los nacidos de madres infectadas que no desarrollan la infección se detectan anti-HCV transferidos de la madre en los 16 primeros meses de vida. La positividad de estos anticuerpos a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado. Antes de esa edad, la infección debe diagnosticarse mediante la determinación de la viremia (ARN-HCV).

De momento no se dispone de pruebas para la detección de otros agentes virales noA noB. Un esquema orientativo del diagnóstico etiológico de las hepatitis se resume en la Figura 15.26.5.

PRONÓSTICO

La hepatitis viral suele tener en la infancia un pronóstico benigno, especialmente la causada por el virus A, si bien en algunos casos puede presentarse una hepatitis fulminante (necrosis masiva hepática aguda), o una evolución a la cronicidad, en el caso de los virus B y C (hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica agresiva, cirrosis hepática); excepcionalmente, el hígado puede malignizarse (hepatocarcinoma). Conviene

precisar algunos puntos. La *hepatitis A* no evoluciona nunca hacia la cronicidad ni malignización. En un porcentaje del 90-95%, este tipo de hepatitis tiene una evolución benigna; sólo en un 0,1-0,2% de los pacientes se presenta una hepatitis fulminante. El resto de los pacientes presentan una recurrencia en su curso con elevación de las transaminasas o ictericia, coluria y acolia, que rápidamente se solucionan sin mayor trascendencia; a veces se desarrolla una ictericia colestásica que se resolverá espontáneamente sin mayores complicaciones y en poco tiempo. El *riesgo de cronicidad por hepatitis B* es inverso a la edad; así, un 95% de los neonatos infectados se hacen portadores crónicos persistiendo en este estado y con HBeAg positivo, es decir, infectantes, durante más tiempo. Esta facilidad para la persistencia viral en la época de RN puede explicarse a consecuencia de la transmisión pasiva de los anticuerpos IgG anti-HBc maternos, que bloquean los lugares de reconocimiento de los hepatocitos por los linfocitos T citotóxicos, e impiden su lisis. El anti-HBc materno, que puede persistir hasta 12 meses, induce de esta forma una tolerancia inmune reduciendo tanto el riesgo de hepatitis aguda como la posibilidad de eliminar el virus. La evolución hacia un estado portador crónico disminuye a un 25% en la edad preescolar. Excepcionalmente, algunos de estos pacientes desarrollarán con el tiempo un hepatocarcinoma. Hasta el 0,5% de las hepatitis B se pueden complicar con una hepatitis fulminante. La *hepatitis D* confiere peor pronóstico a la hepatitis B. En la *hepatitis C* el riesgo de evolución a la cronicidad es más elevado que en la B, con un 50% de hepatitis crónica tras una infección por este virus, y una progresión a cirrosis hepática en 20% de ellas. También se ha descrito su asociación con hepatocarcinoma, ocurriendo esto principalmente en los niños que adquieren la infección por vía parenteral. En los niños tras transmisión vertical el pronóstico parece ser mejor, aunque también hay casos descritos de evolución agresiva. La *hepatitis E* no parece evolucionar hacia la cronicidad. Presenta mayor incidencia de forma fulminante que el resto, sobre todo en mujeres embarazadas.

Estos datos tienen un *valor orientativo*, pues el curso de las hepatitis agudas varía según diversas circunstancias. Entre ellas tiene gran importancia la edad del niño, con peores resultados cuanto menor es ésta; así, el pronóstico de las hepatitis del lactante es peor, especialmente las del primer trimestre de vida. Igualmente la malnutrición, los trastornos metabólicos, como la diabetes y las infecciones crónicas, incrementan las complicaciones y la evolución tórpida. Por otro lado, son *factores de mal pronóstico* la aparición de vómitos incoercibles, la instauración en el curso de la enfermedad de sintomatología neuropsíquica o alteración renal, la presentación de diátesis hemorrágica, las elevaciones extremas de transaminasas, la hipoprotrombinemia refractaria, el desarrollo de una hipoproteinemia y la hipergammaglobulinemia persistente.

TRATAMIENTO

Las hepatitis agudas carecen de tratamiento etiológico eficaz. Únicamente, en caso de hepatitis aguda por virus C postransfusional se ha demostrado que la administración de interferón puede disminuir el porcentaje de evolución a cronicidad. Los detalles del tratamiento de la hepatitis C se abordarán en el siguiente capítulo. Por lo común, las medidas terapéuticas más acreditadas para todas las hepatitis son las más tradicionales: el reposo en cama y el régimen dietético, aunque se ha demostrado que no van a influir en la evolución natural de la enfermedad. Deben prescribirse según el estado del enfermo y su tolerancia digestiva, manteniendo su validez la norma general de que toda exageración es nociva. El niño puede recuperar su actividad habitual en el transcurso de unas 2 semanas en los casos de hepatitis no complicadas. En el adolescente el período de convalecencia es más prolongado. El tratamiento es similar para cualquier tipo de hepatitis vírica aguda.

Reposo en cama. Su indicación terapéutica se apoya en las demandas del propio paciente y en la observación, durante la Segunda Guerra Mundial, de que enfermos de hepatitis vírica que no se sometían a reposo o volvían rápidamente a la actividad física, sufrían más recaídas y mayor incidencia de hepatitis crónica; investigaciones posteriores no han confirmado esta afirmación generalizada, aunque se aconseja mantener reposo

en cama en la fase icterica, en base a la experiencia favorable de este proceder en las enfermedades víricas. El reposo será absoluto en las formas graves. La actividad física se reanudará según la evolución clínica y los deseos del niño; la existencia de manifestaciones infecciosas pronunciadas (fiebre elevada, gran malestar, etc.) aconseja, en cualquier momento, el reposo; sin embargo, el mantenimiento de cierta elevación de las aminotransferasas séricas (que pueden estar altas durante varias semanas) no contraindica la actividad física excluidas, obviamente, las prácticas deportivas de competición o cualquier exceso.

Régimen dietético. Debe ser regulado por el apetito del niño y por su tolerancia digestiva; en la mayoría de pacientes no se requiere efectuar ninguna dieta severa. Dado el escaso apetito, la reducción de la tolerancia digestiva y la posibilidad de vómitos que suele observarse en los primeros días de la enfermedad, resulta aconsejable restringir las proteínas y las grasas, cubriendo la mayor parte de los requerimientos energéticos con carbohidratos. Pasados estos primeros días, cuando cede la anorexia y aumenta la tolerancia digestiva, se normalizará progresivamente el régimen indicándose un aporte hiperproteico por la intensa regeneración celular. En todo momento de la enfermedad debe evitarse el alcohol. Se ha aconsejado también la adición de vitaminas A, B, C y D, así como la vitamina K, en aquellas circunstancias en que el tiempo de protrombina se alargue o el índice de Quick sea bajo. En las *hepatitis fulminantes con o sin coma hepático*, se debe evitar la alimentación oral, efectuándose los aportes nutritivos por vía parenteral.

Glucocorticoides. La administración de glucocorticoides consigue una rápida mejoría del estado general y desaparición más precoz de la ictericia. Sin embargo, en las hepatitis leves y moderadas incrementa la posibilidad de recaídas y en las graves no se ha demostrado que aumente la supervivencia o que reduzca las complicaciones, por lo tanto no tienen ningún papel en el tratamiento de las hepatitis agudas.

Antibióticos. En las formas graves con o sin coma hepático deben administrarse antibióticos intestinales no absorbibles. Los preparados de elección son la *neomicina* (100 mg/kg el primer día y 50 mg/kg/día en los siguientes, VO) y la *colimicina* (15 mg/kg/día, VO); de este modo se reduce la flora intestinal y sus metabolitos. Estos productos, que el hígado enfermo es incapaz de degradar, aumentan el nivel normal de amoniemia y otras sustancias tóxicas, contribuyendo al desencadenamiento del coma hepático en las formas graves de hepatitis.

Inmunoterapia. La inmunoglobulina sérica inespecífica y la específica contra el HBV carecen de valor terapéutico una vez iniciada la enfermedad. Se ha postulado que el empleo de un fármaco antivírico o inmunomodulador, como el *interferón*, durante la fase aguda de una infección por virus B, o sobreinfección delta, evitaría el desarrollo de hepatitis crónica. No obstante, el número de pacientes que progresa a la cronicidad es relativamente pequeño, estando esta terapéutica no exenta de riesgos. Por consiguiente, debería someterse a un tratamiento innecesario a un gran contingente de enfermos con hepatitis aguda antes de que se obtuviera la prueba estadística de su eficacia. También se ha empleado el interferón como terapéutica en casos de hepatitis fulminante, no apreciándose una mejoría en la supervivencia. En el caso de la hepatitis C postransfusional sí se ha demostrado que reduce la posibilidad a cronicidad. De todas formas, este tipo de transmisión es casi inexistente en la actualidad.

"Protectores hepáticos" o "estimuladores de la regeneración hepática". Con estos o parecidos títulos, uno tras otro van apareciendo fármacos que, después de una breve popularidad, caen en el olvido por ineficaces o perjudiciales. Se mencionan los extractos hepáticos, el ácido tióctico, la adenina, la vitamina B₁₂, la coenzima A, etc.

Tratamiento sintomático. Si existe dolor intenso en el hipocondrio derecho se aliviará mediante la aplicación de calor local. En caso de vómitos incoercibles se utilizará domperidona u otros antieméticos que no atraviesan la barrera hematoencefálica (para otras manifestaciones, véase el Cuadro 15.26.2).

Cuadro 15.26.2. Tratamiento de las principales manifestaciones de insuficiencia hepática en las hepatitis (S. Ferrer Pi)

<i>Síndrome</i>	<i>Tratamiento</i>
Hemorragias (trombocitopenia, CID, hipoprotrombinemia, déficit de V, VII, X)	Sangre fresca. Plasma Concentración de plaquetas Factores específicos Vitamina K intramuscular
Coma (trastornos del metabolismo nitrogenado, hiperamonemia)	Supresión proteínica en alimentación Eliminación de sangre del tubo digestivo (aspiración, purgantes) Neomicina. Colimicina Lactulosa oral. Ampicilina
Edemas (hipoproteinemia, hiperaldosteronismo, trastornos hemodinámicos y renales)	Albumina sérica <i>desalificada</i> Evitar diuréticos (agravación o desencadenamiento del coma por alcalosis con hipokaliemia e hipocloremia)
Insuficiencia renal (hipovolemia, daño tubular por infección, hiperkalemia o trastorno renal hemodinámico)	Expansores del plasma Diálisis peritoneal o hemodiálisis (?)
Sufrimiento celular (hiponatremia)	Restricción de fluidoterapia parenteral Manitol (evitar suero salino hipertónico)
Hipoglucemia (perturbación del metabolismo hidrocarbonado)	Glucosa endovenosa

Véase también el capítulo 15.28.

Tratamiento de la hepatitis fulminante. Ante el grave pronóstico de esta forma evolutiva se han efectuado numerosos planteamientos terapéuticos, algunos de ellos realmente agresivos; a pesar de ello, persiste la convicción de que los mejores resultados se obtienen con una cuidadosa terapia de mantenimiento, que tienda a corregir cualquier trastorno y a paliar cualquier deficiencia (véase cap. 15.28).

PROFILAXIS

Profilaxis de la hepatitis A

Normas comunes de prevención de infecciones de transmisión fecal-oral. Potabilización del agua de bebida, correcto tratamiento de las aguas residuales, higiene de la leche, huevos, verduras y demás alimentos. Las medidas generales de higiene personal, el empleo de utensilios individuales en los comedores y residencias infantiles y, sobre todo, el lavado escrupuloso de las manos, disminuyen notablemente la posibilidad de contagio. El lavado cuidadoso de las manos con agua caliente y jabón está particularmente indicado en manipuladores de alimentos, después de usar el baño, al cambiar los pañales y en la preparación y consumo de las comidas. Debe mantenerse especial cuidado con todo aquello que pueda ser contaminado por las heces durante la semana siguiente al inicio de la enfermedad, desinfectando las excretas, usando guantes y lavado de manos tras el aseo del niño. Pasados los primeros 7 días de la ictericia, el aislamiento del enfermo y la desinfección de las heces son medidas poco eficaces, pues la eliminación fecal del virus es nula o muy escasa. La asistencia a clase en una escuela donde se haya declarado una infección no constituye un riesgo en sí; sólo existe riesgo en caso de contacto estrecho con el enfermo o si la fuente de infección se localiza en el propio centro (cocineros, alimentos, etc.).

Inmunoterapia pasiva

Inmunoglobulina intramuscular polivalente. En España se limita su empleo a las personas menores de 40 años, puesto que, a partir de esta edad, la mayoría de la población posee anticuerpos. Debe administrarse lo antes posible (< 2 semanas de la exposición), y la inmunidad que confiere dura de 2 a 4 meses. Puede interferir con la respuesta inmunológica a las vacunas por virus vivos, por lo que éstas deben administrarse al menos 3 semanas antes o 3 meses después de la aplicación de la inmunoglobulina. No interfiere, sin embargo, con las vacunas con virus inac-

tivados. Se administra una única dosis de 0,02 mL/kg de peso (máximo 3 mL en niños pequeños y lactantes, y 5 mL en niños mayores).

Vacuna

Sus características básicas se exponen en el capítulo 5.4. Las indicaciones incluyen:

- Viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis A o personas que vayan a residir en las mismas.
- Familiares o cuidadores que tengan contacto directo con pacientes con hepatitis A.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas.
- Personal médico y paramédico de hospitales e instituciones asistenciales.
- Personal de guarderías infantiles.
- Varones homosexuales que tengan contactos sexuales múltiples.
- Personas drogodependientes por vía parenteral.
- Pacientes hemofílicos.
- En las situaciones que determinen las autoridades sanitarias.

En la edad pediátrica existen colectivos de niños que son grupos de riesgo para esta infección, y en los que la vacuna estaría indicada, como son los niños afectos de hepatopatía crónica, principalmente hepatitis C, o candidatos a trasplante hepático, al igual que los niños que acuden a guardería a partir de los 12 meses de edad. No es una vacuna incluida de momento en el calendario vacunal, salvo en 3 comunidades autónomas: Cataluña: incluida a los 12 años de edad, combinada con la de la hepatitis B. Ceuta y Melilla: en el 2º año de vida, debido a la elevada incidencia de esta enfermedad en dichas zonas.

Profilaxis de la hepatitis B

Evitar el contacto íntimo con enfermos y personas de alto riesgo. Aunque su antigenicidad no haya sido investigada, esta recomendación es más acuciente si el contacto incluye sangre, suero o líquidos corporales contagiantes (utilizar agujas desechables para inyección, no compartir cepillos de dientes ni cortauñas, etc.). En todo donante de sangre debe investigarse la presencia de HBsAg y excluirlo, caso de positividad; en situaciones de urgencia en que no es posible evaluar esta circunstancia, se preferirán los donantes voluntarios a los motivados económicamente. Debe revisarse la antigenicidad de los derivados sanguíneos (factor antihemofílico, factor IX) de origen múltiple. Cualquier instrumental contaminado debe esterilizarse cuidadosamente antes de ser empleado de nuevo; puede conseguirse por ebullición durante 10 minutos o más, calor seco a 170 °C durante 30 minutos, etc. Los enfermos de hepatitis B deben asistirse con todo tipo de medidas para evitar el contagio por su sangre o líquidos corporales; esta conducta debe prolongarse hasta la negativización del HBsAg. Los RN nacidos de madre HBsAg positiva no requieren aislamiento, aunque hay que atender precavidamente cualquier posibilidad de contacto con su sangre o líquidos corporales; si requieren tratamiento quirúrgico se investigará previamente su antigenicidad HBsAg.

Inmunoglobulina humana anti-HB (HBIG). El preparado comercial de la HBIG posee un título de anti-HBs equivalente o mayor de 1/100.000 valorado por radioinmunoanálisis o hemaglutinación pasiva; este producto debe almacenarse entre 2 y 8 °C, evitando su congelación. En la práctica no se usa más que combinada con la vacunación.

Vacuna contra la hepatitis B. Las actuales vacunas obtenidas por ingeniería genética utilizando la técnica de recombinación del ADN (Engerix B y Recombivax) pueden sintetizarse a escala industrial y contienen únicamente el HBsAg purificado. La edad parece ser un factor importante en la respuesta a la vacunación. Los RN responden muy bien, con la aparición de anti-HBs en prácticamente el 100% de los vacunados. Pauta de vacunación. Se aplican 3 dosis pediátricas con el esquema de 0, 1 y 6 meses de intervalo entre ellas. El intervalo máximo desde la 1ª dosis hasta la 2ª puede ser de 2 meses y, hasta la 3ª, de 12 meses (véase cap. 5.4).

Profilaxis neonatal. La profilaxis de la infección perinatal por el HBV se inicia mediante la identificación de las mujeres embarazadas HBsAg positivas; la identificación del antígeno de superficie es sufi-

Cuadro 15.26.3. Profilaxis de la hepatitis B en el hijo de una madre HBsAg positiva*

Edad	Profilaxis	Marcadores investigados	Resultados
Al nacimiento	HBIG (0,5 mL, IM, en las 6-12 primeras horas) + vacuna HB (0,5 mL, IM, en la 1ª semana de vida)	—	
Al 1º mes	Vacuna HB	—	
A los 2 meses	Vacuna HB	Investigar HBsAg (optativo)	Si HBsAg es positivo indica fracaso de la inmunoprofilaxis y no se debe continuar la vacunación
A los 12 meses	Vacuna HB	Investigar HBsAg y anti-HBs al mes	Si HBsAg es positivo indica fracaso de la inmunoprofilaxis y no debe continuar con la vacunación Si anti-HBs es positivo indica éxito de la inmunoprofilaxis

*Modificaciones del "Report of the Committee on Infectious Diseases", AAP, 1986. En nuestro medio habitual la inyección de vacuna es en los meses 0, 1 y 6.

ciente para sentar la indicación de inmunoprofilaxis neonatal por lo que, con un planteamiento práctico, no se necesita investigar otros marcadores. Esta investigación del HBsAg también es necesaria para evitar la transmisión al personal que vaya a asistir a la madre y al RN. La tasa de portador crónico en España oscila entre el 2 y 7%, por lo que es de esperar un número considerable de embarazadas con peligro de contagio; *la investigación del HBsAg debe hacerse sistemáticamente en todas las gestantes*. Al neonato de madre HBsAg debe administrarse, inmediatamente después del nacimiento, 0,5 mL de HBIG intramuscular. Es imprescindible la administración precoz de la inmunoglobulina anti-hepatitis B, a ser posible antes de que transcurran las seis primeras horas que siguen al nacimiento y no después de las doce, para que sea efectiva. Si el conocimiento de la positividad del HBsAg se tiene en las primeras 48 horas tras el parto, aún se aconseja la administración de HBIG por si pudiera ser de algún valor. El RN recibirá, además, una dosis de vacuna HB. Esta primera dosis puede administrarse simultáneamente con la HBIG, pero inyectando en otro lugar (cara lateral del muslo), o retrasarse hasta un máximo de una semana. Otra dosis de vacuna se inyectará al mes y a los dos meses, con un recuerdo al año de edad (pauta acelerada de vacunación). Otra pauta consiste en inyectar en los meses 0,1-2 y 6 (coincidente con el calendario vacunal). En el Cuadro 15.26.3 se esquematiza la profilaxis del neonato de madre portadora de HBsAg. A los niños vacunados hijos de madre portadora se les debe investigar el HBsAg y el anti-HBs al mes de la dosis de los 12 meses de edad o más tarde. La positividad del HBsAg indica fracaso de la vacunación y se debe investigar periódicamente por si se convierten en portadores crónicos. La positividad de anti-HBs indica éxito de la vacunación y no requiere nuevas dosis. La lactancia materna no está contraindicada en los hijos de madres HBsAg positivas.

Profilaxis de la hepatitis D

La profilaxis de exposición es similar a la del HBV dada la necesidad de la presencia de éste, así como la identidad de las fuentes y mecanismos de contagio. Están indicadas las mismas medidas de control que en la infección por virus de la hepatitis B.

Profilaxis de la hepatitis C

La mejor forma de prevenir la hepatitis ocasionada por virus C es entender la epidemiología de este virus, puesto que, en el momento actual, no se dispone de una vacuna que pueda evitar esta infección, principalmente debido a su variabilidad genómica, lo que dificulta enormemente el poder obtenerla. Tampoco el empleo de inmunoglobulina polivalente sirve para su prevención. Podría ser útil la inmunoglobulina hiperinmune, no disponible actualmente. Las precauciones con respecto al empleo y manejo de la sangre y derivados son las mismas que para el HBV. En cuanto a la transmisión a través de la leche materna parece que es despreciable, y también depende de la viremia sanguínea; el virus puede estar presente con mayor probabilidad si la leche se contamina con sangre (grietas del pezón). No se contraindica la lactancia materna, aunque se debe informar a la madre de que el riesgo no es totalmente nulo.

Es posible también la transmisión intrafamiliar (5%), a través de contactos percutáneos desapercibidos, y la sexual en el caso de adolescentes, si bien esta última es muy poco probable.

Los niños adoptados de países del tercer mundo pueden constituir una población de riesgo de padecer esta infección, ya que pueden concurrir en ellos diversas circunstancias epidemiológicas.

El niño que presenta positividad de los anticuerpos frente al virus C, incluso con positividad del ARN circulante (PCR-virus C), no debe ser sometido a ningún tipo de aislamiento especial, salvo las medidas higiénicas necesarias a tomar en cuenta para evitar el contacto sanguíneo (material desechable, que debe ser incinerado tras el uso).

Profilaxis de la hepatitis E

Puesto que este virus se transmite, al igual que el virus A, por vía fecal-oral, a través de agua y alimentos contaminados, la profilaxis está basada en medidas higiénicas y de control sanitario. Cuando se viaja a zonas endémicas hay que procurar beber agua embotellada y no tomar bebidas con hielo, ni frutas sin pelar, al igual que abstenerse de tomar verduras crudas. No existe por el momento posibilidad de inmunización pasiva ni activa.

HEPATOPATÍA POR FÁRMACOS

En los últimos años las lesiones o disfunciones hepáticas por fármacos han aumentado notablemente hasta el punto de constituir una forma común de hepatopatía. Esto es lógico si se tiene en consideración que el hígado es el principal responsable del metabolismo de la mayoría de medicamentos y tóxicos y que, además, se han incrementado las aplicaciones terapéuticas de las numerosas drogas sintetizadas en nuestra época. La probabilidad de que estos productos lesionen el hígado se incrementa con la combinación de fármacos y se potencia cuando se administran a pacientes con alteración hepática previa, de ahí que los niños se afecten menos que los adultos.

Mecanismos de producción. Las alteraciones hepáticas por fármacos pueden ser por: mecanismo directo o tóxico o bien indirecto, idiosincrásico o reactivo. En el primero la acción patógena se ejerce directamente sobre el hepatocito y guarda relación con la toxicidad del fármaco, la dosis administrada y la duración del tratamiento; en este caso el medicamento puede actuar nocivamente por diversas vías como: 1. Alteración de las propiedades físicas de la membrana del hepatocito (estrógenos). 2. Inhibición de las enzimas de la membrana como la Na⁺-K⁺ ATP-asa (metabolitos de la clorpromacina). 3. Interferencia en el proceso de captación hepática (rifampicina). 4. Afectación de las funciones del citoesqueleto (metabolitos de la clorpromacina). 5. Formación de complejos insolubles en la bilis (clorpromacina). 6. Transformación del fármaco en productos intermedios reactivos (paracetamol). Son *productos hepatotóxicos directos* el paracetamol, aspirina, tetraciclinas, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, andrógenos, estrógenos y progestágenos, tolbutamida, clorpromacina, sulfato de cobre, sulfato ferroso, etc.; ocasionalmente, algunos de estos fármacos pueden actuar por mecanismo indirecto (telbutamida, clorpromacina, etc.). La hepatotoxicidad indirecta no depende de la dosis administrada, sino que es expresión de la idiosincrasia personal sustentada en la hipersensibilidad inmunológica o en la producción de metabolitos anómalos, siendo menos frecuente que la

directa. En la hipersensibilidad de mecanismo inmune, la unión del fármaco a moléculas orgánicas origina complejos no reconocidos como autólogos por el sistema inmunitario, lo que genera sus respuestas celular y humoral, con o sin participación del complemento, dirigidas contra el tejido hepático alterado o contra los complejos extraños allí ubicados. Característicamente existe un intervalo de "sensibilización" de una a cuatro semanas entre la administración del medicamento y la aparición de la sintomatología. La *toxicidad hepática indirecta por hipersensibilidad* se puede observar por estolato de eritromicina, rifampicina, griseofulvina, isoniazida, nitrofurantoina, quinacrina, sulfamidas, hidantoínas, trimetadiona, clorotiazida, metildopa, clorambucil, antitiroideos de síntesis, clorpropamida, mepacina, perfenacina, promacina, thioridacina, procloperacina, iproniazida, clordiacepóxido, diacepam, imipramina, meprobamato, halotano, propoxifeno, etc. Ocasionalmente, algunos de estos medicamentos pueden actuar a altas dosis como hepatotóxicos directos: estolato de eritromicina, griseofulvina, isoniazida, rifampicina, sulfamidas, metildopa, clorpropamida, perfenacina, etc. La *hepatotoxicidad indirecta por metabolitos intermedios* nocivos es aún menos frecuente; su presentación es muy variable, semanas o meses tras la administración del producto. Un ejemplo típico lo ofrece la isoniazida.

Anatomía patológica. Las lesiones hepáticas por fármacos pueden ser agudas, subagudas y crónicas, dependiendo de la toxicidad del producto, de la dosis administrada, de la duración de la terapéutica y de la reacción del organismo. Si el producto es muy nocivo y la dosis elevada, puede producirse una *necrosis hepatocelular difusa* con insuficiencia hepática, que conduce incluso a la muerte, lo que puede acontecer con los compuestos de arsénico o fósforo y algunos antimetabolitos. La *esteatosis* se observa a veces con la tetraciclina, 6-mercaptopurina e imipramina. La *colestasis inflamatoria* se ha descrito para la clorpromacina, derivados androgénicos, eritromicina, rifampicina, isoniazida, sulfamidas, etc. En la hepatotoxicidad por hipersensibilidad es frecuente la *colestasis simple* o la infiltración parenquimatosa linfomonocitaria y eosinófila, con o sin degeneración turbia y necrosis celular. Si el fármaco se administra de forma prolongada las lesiones pueden evolucionar hacia la *inflamación crónica*, *cirrosis* e incluso *malignización*. Salvo estos casos excepcionales, lo habitual es que las alteraciones morfológicas regresen al suprimir el agente etiológico. Algunos fármacos ofrecen lesiones características, lo que ha permitido establecer la clasificación anatomopatológica que se describe en el Cuadro 15.26.4.

Manifestaciones clínicas. En la hepatotoxicidad directa son muy variables; de hecho se tiene conciencia de que la mayoría de casos no se diagnostican. Muy frecuentemente la única alteración objetivable consiste en la elevación patológica y transitoria de las transaminasas. La sintomatología más común la constituyen la anorexia, náuseas, dolor abdominal y diversos grados de ictericia; esta última puede ser el único signo revelador de la hepatopatía; ocasionalmente se percibe una hepatomegalia aislada; menos frecuente es la insuficiencia hepática grave por necrosis fulminante del parénquima. En casos de hipersensibilidad primaria la sintomatología se inicia de forma típica después de un período de una a cuatro semanas tras la administración del medicamento; si el niño estaba sensibilizado previamente no existe este intervalo libre. Entre las manifestaciones destacan, además de las propias de la alteración hepática, la presencia de fenómenos alérgicos generalizados (exantemas de diverso tipo, fiebre, prurito, mialgias y artralgias, eosinofilia, etc.). Los *datos complementarios* son inespecíficos: las transaminasas se encuentran aumentadas en la destrucción hepatocítica; la fosfatasa alcalina se incrementa en las colestasis; la bilirrubina, tanto directa como indirecta, suele estar aumentada, predominando generalmente la directa; puede alterarse el tiempo de protrombina en las lesiones difusas del parénquima, mientras la velocidad de sedimentación globular aparece acelerada en los pacientes con hipersensibilidad.

Evolución. Es buena en casi todos los casos, siempre que se suprima el fármaco antes de la instauración de lesiones irreversibles; la clínica y analítica remiten en pocos días o semanas. Excepción a este curso benigno lo constituyen la evolución aguda de las necrosis hepáticas fulminantes por tóxicos potentes y la crónica hacia la hepatitis crónica, cirrosis o

Cuadro 15.26.4. Lesiones en la hepatopatía por fármacos

<i>Lesión</i>	<i>Productos inductores</i>
Necrosis de la zona III (centrizonal)	Paracetamol, tetracloruro de carbono
Hepatitis inespecífica	Ácido acetil salicílico, oxacilina
Lesiones simil-hepatitis viral	Isoniazida, metildopa
Hepatitis crónica	Metildopa, nitrofurantoina, ketoconazol, halotano
Colestasis simple (canalicular)	Estrógenos, esteroides anabolizantes
Colestasis inflamatoria (hepatocanalicular)	Clorpromazina, estolato de eritromicina, nitrofurantoina, azatioprina
Colangitis esclerosante	5-fluorouridina en arteria hepática
Degeneración grasa en glóbulos grandes	Etanol, corticosteroides
Degeneración grasa microvesicular	Valproato
Granulomas hepáticos	Sulfamidas, quinidina, alopurinol
Trombosis de la vena hepática	Anticonceptivos orales
Enfermedad venooclusiva	Algunos agentes antitumorales, azatioprina
Hipertensión portal no cirrótica (fibrosis portal)	Monómero del cloruro de vinilo, metotrexato
Dilatación sinusoidal y peliosis hepática	Esteroides anabolizantes, azatioprina
Adenoma	Anticonceptivos orales, andrógenos
Hiperplasia nodular focal	Anticonceptivos orales
Carcinoma	Anticonceptivos orales, andrógenos
Angiosarcoma	Monómero del cloruro de vinilo

malignización por mantenimiento de algunas medicaciones tóxicas. El *diagnóstico* de hepatopatía por fármacos descansa en la anamnesis de administración de la droga con una sintomatología compatible que desaparece con la exclusión del producto. Si la sustancia es altamente hepatotóxica (metotrexato, 6-mercaptopurina, etc.) no se requiere mayor confirmación. Si la hepatotoxicidad del producto es menos acusada, la reaparición de las manifestaciones clínicas tras la introducción de nuevo del agente causal confirma la sospecha.

Tratamiento. Es fundamental la supresión del agente causal y cualquier otro producto lesivo para el hígado. La dieta debe ser hipercalórica, hiperproteica (siempre que la tolere el metabolismo hepático) y rica en carbohidratos a fin de aportar las necesidades de la intensa regeneración hepatocelular. En la colestasis simple puede aliviarse el prurito y la ictericia con colestiramina (8-16 g/día) o fenobarbital (3-5 mg/kg/día).

HEPATOPATÍA POR TÓXICOS AMBIENTALES

El desarrollo de la industria química actual ha originado un aumento extraordinario de nuevas sustancias, algunas de las cuales pueden producir daño hepático; aunque la síntesis de nuevos productos es incesante, se desconoce de la mayoría de ellos sus posibilidades nocivas, constituyendo un área en expansión, de la que alertan, lamentablemente, catástrofes como la del síndrome tóxico por aceite de colza desnaturalizado (España), la de Seveso (Italia) o Bophal (India). En general, la hepatopatía por tóxicos suele ser menos frecuente y grave en niños que en adultos. Los agentes hepatotóxicos ambientales pueden ser: 1) *minerales*; 2) *productos químicos industriales*; y 3) *toxinas* producidas por bacterias, hongos o plantas. La mayor parte de las veces el tóxico se ingiere o inhala accidentalmente. Las lesiones observadas no difieren, en la mayoría de casos, de las inducidas por fármacos y, de hecho, su descripción en epígrafe aparte se justifica por su creciente actualidad, así como para enfatizar su origen ambiental. Estos agentes pueden provocar necrosis, esteatosis, colestasis, cirrosis y neoplasia hepática. Las *manifestaciones clínicas* de la agresión suelen presentarse como un aspecto más de una sintomatología generalizada en la que frecuentemente participa el riñón, pulmones, sistema nervioso y aparatos cardiocirculatorio y digestivo. Pueden

distinguirse diversas formas clínicas; las más frecuentes son: a) *enfermedad aguda del hígado*: tetracloruro de carbono, tricloroetileno, toxinas de hongos –falotoxinas y amatoxinas de *Amanita phalloides*– fósforo amarillo, sales de cobre, paraquat, etc. b) *Enfermedad hepática subaguda*: aflatoxinas, haloalcanos, derivados clorados de compuestos aromáticos de carbono. c) *Enfermedad hepática crónica*: arsénico, monómero del cloruro de vinilo. d) *Colestasis aguda*: resinas epoxi. Como puede apreciarse, el espectro clínico es amplio y perfectamente superponible al ocasionado por fármacos y agentes víricos. Por consiguiente, es indispensable para el diagnóstico una anamnesis detallada que especifique el agente tóxico y las circunstancias de su ingestión. El pronóstico suele ser bueno a menos que la intoxicación sea masiva y la capacidad tóxica del producto, elevada. La regeneración hepática suele ser completa al suprimir el agente agresor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brines Solanes J, Codoñer P. Hepatopatías agudas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1080 (con citas bibliográficas de años anteriores).

- Brines Solanes J, Codoñer P. Hepatopatías agudas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 532.
- Craig AS, Shaeffer W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004; 350: 476-81.
- Domínguez A, Salleras L, Carmona G et al. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine* 2003; 21: 698-701.
- Echevarría-Mayo JM. Etiología y patogenia de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 45-56.
- Foy E, Li K, Sumpter Jr R, Loo Y-M et al. Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2986-91.
- Khakoo SI, Thio CL, Martin MP et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 2004; 305: 872-4.
- Manns MP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
- Pybus OG, Charleston MA, Gupta S et al. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001; 292: 2323-5.
- Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2992-7.

15.27 Absceso hepático

M. Juste, R. Jiménez

Es conocido que el hígado tiene una doble circulación, la sistémica y la portal, lo cual podría hacer pensar la posibilidad de una mayor frecuencia de procesos infecciosos o de otra índole. Pero ello no es así por las especiales características inmunológicas y la abundancia del SRE, con gran cantidad de células Kupffer fagocíticas localizadas a lo largo de los sinusoides. Es, por tanto, un problema clínico poco frecuente (0,38% de autopsias en edad inferior a 15 años). Su diagnóstico va en aumento, probablemente por la mejora de las técnicas de imagen y por la mayor supervivencia de pacientes con factores de riesgo. Es un proceso de causa muy variada que depende en parte de la edad. En la edad neonatal y lactantes pequeños aparece en la mayoría de ocasiones asociados a una sepsis, infección de la vena umbilical (onfalitis) o secundarios a la implantación de catéteres. Pasada la edad de lactante, ante su presencia hay que pensar en inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, como la enfermedad granulomatosa crónica y otras como la anemia de células falciformes o diabetes, como causas más frecuentes. A estas circunstancias habrá que añadir otras etiologías, como se analiza posteriormente.

La clínica es poco característica, destacando junto a los signos de infección sistémica la presencia de hepatomegalia con dolor tanto espontáneo difuso como a la palpación abdominal. La analítica con frecuencia es normal o con alteraciones poco marcadas, pues incluso la específica hepática se afecta tardíamente. En el estudio por imagen, en la radiología convencional puede verse una elevación del diafragma derecho con escasa movilidad, pero son la ecografía o la TC las pruebas con mayor rentabilidad diagnóstica. La consideración de antecedentes o situaciones de riesgo es lo que mayor valor posee para tener una sospecha diagnóstica. El tratamiento empírico debe establecerse lo antes posible, ya que mejora el pronóstico.

ABSCESOS PIÓGENOS

Son los más frecuentes en pediatría y, excepto en el período neonatal, la sospecha diagnóstica se suele basar en la valoración de los antecedentes de riesgo, mediante una detallada anamnesis.

Su origen es variado y así se puede clasificar en:

- *Origen portal*: en general, debido a una embolia séptica motivada por apendicitis, onfalitis u otras enfermedades inflamatorias intestinales, de ahí la frecuencia de gérmenes gramnegativos.
- *Secundarios a colangitis*: se suelen producir como consecuencia de cálculos o malformaciones biliares (véase cap. 15.31), secundarias a intervenciones como la colédoco duodenostomía de Kasai o quistes del colédoco. También se han descrito asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal.
- *Sépticos*: en el curso de diseminaciones hematógenas o secundarios a la introducción de catéteres como, por ejemplo, los umbilicales. Es la forma de presentación habitual en el período neonatal. En el niño mayor suele proceder de un foco primario séptico (celulitis, osteomielitis, artritis) y difunde por la arteria hepática.
- *De mecanismo directo*: motivados por traumatismos de tipo punzante o procesos de zonas cercanas, siendo el ejemplo más habitual la apendicitis.
- *Idiopáticos*: de causa desconocida en el 20% de los casos.

Estos abscesos pueden ser solitarios o múltiples: los primeros se presentan en procesos sépticos y los segundos, por colangitis o por infecciones contiguas. El lóbulo más afectado suele ser el derecho y los gérmenes aislados en la mayoría son del tipo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y gérmenes anaerobios (Cuadro 15.27.1). Se han descrito en el curso de tuberculosis miliar y en inmunodeprimi-

Cuadro 15.27.1. Agentes etiológicos del absceso hepático

Bacterias	Espiroquetas
• <i>Staphylococcus aureus</i>	• <i>Leptospira</i>
• <i>Streptococo</i>	• <i>Borrelia</i>
• <i>E. coli</i>	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Parásitos
• <i>Klebsiella</i>	• Amebas
• <i>Proteus</i>	• Ascaris
• Enterococo	• Equinococos
• <i>Serratia</i>	• Fasciolas
• <i>Salmonella</i>	• <i>Brucella</i>
• <i>Plasmodium</i>	• <i>Squisostomas</i>
• Gonococo	
Anaerobios	Hongos
• <i>Clostridium</i>	• <i>Candida</i>
• <i>Bacteroides</i>	• <i>Histoplasma</i>
	• <i>Aspergillus</i>
	• Criptococos
Rickettsias	

dos de origen congénito o adquirido, ya sea por medicación, o inmunodeficiencia (VIH).

La *clínica* es la de una infección sistémica, quizás con dolor localizado en zona hepática y con hepatomegalia dolorosa, sobre todo a la percusión. A veces se acompaña de ictericia y distensión abdominal. Entre los síntomas generales destacan fiebre elevada, afectación general con gran debilidad, destacando la tendencia a presentar vómitos y náuseas. Para el *diagnóstico* es útil el hemograma y reactantes de fase aguda sugestivos de infección y la elevación de las enzimas hepáticas. El hemocultivo es positivo en la mitad de los casos. El diagnóstico es ecográfico. En caso de dudas se recurrirá a la gammagrafía con Tc99 y TC.

El *tratamiento* se basa en la antibioterapia de amplio espectro que debe indicarse inmediatamente. La asociación que se recomienda en la actualidad es cefalotina más un aminoglucósido. En la mayoría de ocasiones se efectuará el vaciado mediante aguja dirigida por ecografía.

ABSCESOS PARASITARIOS

Absceso amebiano

Descrito en el capítulo 10.9, suele presentarse en forma de micro-abscesos y se acompaña con frecuencia de abscesos pulmonares que siempre deben investigarse. Tendencia a progresar hacia el exterior del tejido hepático con peligro de rotura, que dará un cuadro muy grave.

Absceso producido por toxocarar

Motivado en la mayoría (80%) por *Toxocara canis*. La larva localizada en el intestino delgado emigra a través del mesenterio al hígado. En él produce una lesión granulomatosa que tras necrosarse se sobreinfecta (visceral larva *migrans*). Destacan a afectación general importante, hepatomegalia y gran eosinofilia. El tratamiento es el específico de la afección en fase granulomatosa, al que se añadirá la antibioterapia si hay signos de sobreinfección (véase cap. 15.32).

Absceso hidatídico

Se ha desarrollado en el capítulo 15.32.

Absceso producido por esquistosoma

Fundamentalmente motivado por el *Schistosoma mansoni* o *japonicum*, infestación adquirida en medios de aguas contaminadas, en lugares endémicos, es frecuente incluso en piscinas. Se acompaña de hepatomegalia sobre todo en los casos de infestación grave, considerados para muchos cuando la concentración en heces es superior a 500 huevos por gramo. Se acompaña de urticaria.

Abcesos por parásitos intestinales

Los parásitos que con mayor frecuencia afectan al hígado son *Clostrorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus* y *Viverrini* y la *Fasciola* hepática, aunque los *Ascaris* también los pueden producir. Han sido descritos en Europa en población inmigrante sobre todo de zona asiática o del Caribe. Emigran por el árbol biliar originando una colangitis, que en ocasiones se sobreinfecta, pero que también pueden evolucionar hacia necrosis hepática, obstrucción biliar y, ocasionalmente (sobre todo cuando el agente etiológico es del grupo *Opisthorchis*) en un 15% de casos progresa hacia un carcinoma hepático o colangiocarcinoma. Las manifestaciones clínicas son las referidas, destacando el prurito continuo.

En la ascariasis, el parásito emigra por los conductos biliares formando un granuloma hepático que a veces se calcifica y otras puede sobreinfectarse (véase 15.32).

Los abscesos producidos por hongos tienen escasa incidencia y se presentan siempre en pacientes inmunodeprimidos. Aunque pueden deberse a diversos tipos de hongos, los más frecuentes son los candidiásicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan KS, Chen CM, Cheng KC et al. Pyogenic liver abscess: a retrospective analysis of 107 patients during a 3-year period. *JPN J Infect Dis* 2005; 58: 366-8.
- Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ et al. Textbook of pediatric infectious diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Guittet V, Menager C, Missote I et al. Hepatic abscess in childhood: retrospective study in 33 cases observed in New Caledonia between 1985 and 2003. *Arch Pediatr* 2004; 11: 1049-53.
- Ma LC, Fang T, Lee CZ et al. Genomic heterogeneity in *Klebsiella pneumoniae* strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 117-28.
- Overturf GA. Focal bacterial infectious. En: Remington. Infections diseases of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2006. p. 347-84.
- Patel TR, Patel KN, Boyarsky AH. Staphylococcal liver abscess and acute cholecystitis in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 105-10.
- Rennie J. Robertson's. Textbook of Neonatology. 4ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2005.
- Sakran W, Kavar B, Chervinsky L et al. Solitary liver abscess in a healthy child presenting with fever of unknown origin. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 193-5.
- Sota Bouselo I, Bordoy Riera A, López Palma F et al. Liver abscess. An uncommon complication of acute appendicitis. *An Pediatr* 2005; 63: 263-4.
- Wells CD, Balan V, Smilack JD. Pyogenic liver abscess after colonoscopy in a patient with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; (12): A24.

15.28 Fallo hepático agudo

P. Codoñer, J. Brines-Solanes

La *insuficiencia hepática aguda grave o fallo hepático agudo* es un proceso fisiopatológico que se produce a consecuencia de una lesión grave, repentina y masiva, de las células hepáticas y que da lugar a una disminución del parénquima hepático funcionante, el cual se hace insuficiente para mantener las funciones vitales. Se acompaña de una disminución importante de los factores de coagulación y de una alteración multisistémica. La ausencia de una lesión hepática preexistente es un dato importante para su definición, ya que implica que la recuperación del paciente es posible si se aplican medidas de soporte, desaparece la causa que lo origina y el hígado mantiene su capacidad de regeneración. En los adultos, la insuficiencia hepática aguda grave es mucho más frecuente

que en el niño y por ello se toma a menudo como referencia. Incluye el desarrollo de *necrosis hepatocitaria* y *aparición de encefalopatía en un período inferior a 8 semanas* desde el inicio de la enfermedad hepática, lo que se define como *hepatitis fulminante*; mientras que la aparición de la alteración neurológica en un intervalo de tiempo superior a las 8 semanas se considera como *hepatitis subfulminante*. Esta diferenciación es importante, por cuanto comporta implicaciones pronósticas: es más grave, y con menos posibilidades de recuperación, la encefalopatía que aparece más tardíamente, siendo también su etiología, en general, diferente.

Actualmente, se ha propuesto una distinción entre: fallo hepático hiperagudo en el que la encefalopatía se produce en un intervalo menor de 7 días desde el inicio de la enfermedad hepática. Fallo hepático agudo: entre los 8 y 28 días. Fallo hepático subagudo: entre la 5 y la 12 semanas. Fallo hepático de comienzo tardío: superior a las 12 semanas.

En la infancia, se presentan diversas situaciones que obligan a plantear una definición diferente del adulto. Por una parte, existen trastornos pediátricos que producen un síndrome similar al fallo hepático agudo, pero que no cumplen los criterios completos del adulto. Por ejemplo, el

síndrome de Reye y otras metabopatías producen encefalopatía que no es secundaria a enfermedad hepática. La enfermedad de Wilson, que es considerada como una causa de fallo hepático agudo, presenta una enfermedad hepática preexistente. En los neonatos, la mayoría de las insuficiencias hepáticas agudas graves se producen a consecuencia de trastornos metabólicos o de infecciones intrauterinas, por lo que no existe apenas intervalo de tiempo, presentando muchos de ellos datos de alteración hepática crónica al nacimiento. En cuanto a la aparición de las manifestaciones neurológicas en el lactante y el púrpulo, éstas pueden ser sutiles e inespecíficas, originando el que la detección de encefalopatía sea muy dificultosa. A ello se suma que en estas edades es menos frecuente y patente la alteración neurológica, predominando sin embargo las manifestaciones hemorrágicas por la coagulopatía. Por ello, la definición más apropiada en el momento actual es la del *King's College*, de Londres, que propone el fallo hepático fulminante como "un trastorno multisistémico en el que existe una alteración grave de la función hepática, con o sin encefalopatía, asociada a necrosis hepatocelular, en un paciente sin hepatopatía crónica previa conocida".

ETIOLOGÍA

La insuficiencia hepática grave no es una situación frecuente en pediatría. Se calcula que origina del 10 al 15% de los trasplantes hepáticos pediátricos anuales. Su etiología varía con la edad: se considera separadamente la época neonatal y del lactante de la edad preescolar y escolar.

Fallo hepático agudo neonatal

Merece una mención especial ya que, tanto la etiología como la presentación clínica, son diferentes en este grupo de edad. En general, los procesos infecciosos constituyen la etiología más común de fallo hepático secundario en el RN. Por ello, hay que considerar siempre la posibilidad de fallo hepático agudo dentro del contexto de un fallo multisistémico secundario a sepsis. En cuanto a la *cronología de aparición* se distingue:

Primera semana de vida. Se pueden poner de manifiesto las causas de insuficiencia hepática originada intraútero:

a) *Infecciones.* Congénitas o adquiridas en la vida intrauterina, como son las producidas por el grupo de virus herpes (herpes simple), enterovirus y parvovirus B19, son una causa importante en esta edad. Hay que tener en cuenta que el fallo hepático en el neonato puede ocurrir a consecuencia de infecciones víricas que no producen alteración hepática grave en niños mayores (véase cap. 2.24).

b) *Trastornos metabólicos.* La hemocromatosis neonatal es la causa más frecuente de fallo hepático neonatal de origen metabólico. Se asocia a acúmulo de hierro a nivel de hígado, páncreas, corazón y cerebro. Es un trastorno del metabolismo del hierro bien congénito o adquirido, e, incluso, recientemente se ha postulado como secundario a una posible aloinmunización tisular por parte de la madre. Los neonatos presentan, en el transcurso de horas o días desde el nacimiento, hipoglucemia y una coagulopatía grave. La encefalopatía puede no ser evidente. El diagnóstico se establece por una sideremia aumentada, una hipersaturación de la capacidad de unión de hierro por la transferrina (95-105%) y niveles de ferritina extremadamente elevados (2.000-3.000 ng/mL). En el tratamiento, aparte de las medidas de soporte, puede iniciarse un aporte de antioxidantes precozmente (primeras 24-48 h de la vida) y, si no responde, realizar trasplante hepático. Los *trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial o citopatías mitocondriales* (véase cap. 23.26) son poco frecuentes y pueden comenzar con fallo hepático agudo y alteración multiorgánica. Clínicamente, los neonatos presentan ictericia, coagulopatía y alteraciones neurológicas, que pueden ser difíciles de diferenciar de una verdadera encefalopatía hepática. La presunción diagnóstica se basa en un incremento de lactato a nivel del plasma y del LCR, pudiéndose detectar, a nivel urinario, ácidos orgánicos específicos. La anatomía patológica hepática muestra una infiltración grasa microvesicular con degeneración hepatocitaria y cirrosis micronodular. La biopsia muscular puede

presentar depósito graso y mitocondrias anómalas. No hay tratamiento, y el trasplante hepático está contraindicado por el fallo multiorgánico.

Segunda y tercera semanas de vida. a) Las infecciones siguen siendo una causa a considerar en primer lugar. b) Dentro de los trastornos metabólicos hay dos que pueden aparecer en este momento: la tirosinemia tipo I y la galactosemia (véanse caps. 12.6 y 12.18).

Pasadas tres semanas de vida. La hepatitis B de transmisión vertical cobra predominancia dentro de las causas infecciosas. Aunque la mayoría de los RN infectados de esta forma se convierten en portadores crónicos, los niños nacidos de madres antiHBs+ pueden desarrollar hepatitis fulminante en los primeros tres meses de vida. Esta forma de evolución está en relación con la transmisión del virus portador de la mutación *precore*, aunque también podría deberse a una respuesta inmune anómala. La prevención de esta situación se efectúa con la vacunación de los RN frente a la hepatitis B.

Fallo hepático en el lactante

Aparte de los trastornos citados en el RN, en la época de lactante pueden ponerse de manifiesto otros defectos metabólicos como la fructosemia e infecciones virales por enterovirus (Echovirus 11, *Coxsackie*).

Fallo hepático agudo en preescolares y escolares

La etiología infecciosa sigue siendo la causa más frecuente de fallo hepático en este rango de edad. Principalmente, las hepatitis víricas que producen el 80% de los casos de fallo hepático fulminante:

Hepatitis por virus de hepatitis.

Hepatitis por virus A. Es más frecuente en la infancia que la hepatitis por virus B y, por tanto, ocasiona un mayor número de fallo hepático fulminante (véase cap. 15.26). De todas formas, el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aguda grave en los pacientes con infección sintomática por virus A es muy bajo (de 0,1 a 0,4%), siendo más importante en los países en vías de desarrollo, por la gran prevalencia de esta infección en ellos. Además, hay que recalcar que esta infección puede complicar el curso de otras enfermedades hepáticas, como es la hepatitis C crónica, en la que hasta el 40% de los casos sobreinfectados por el virus A pueden desarrollar hepatitis fulminante. Por otra parte, la supervivencia del fallo hepático originado por el virus A es superior a la de otras causas, llegando a presentar una tasa de recuperación espontánea del 60% de los casos.

Hepatitis por virus B. En cuanto a la hepatitis por virus B, el riesgo de desarrollar hepatitis fulminante en general es del 1%, incrementándose cuando se produce la coinfección por el virus delta. En la edad pediátrica esta posibilidad es muchísimo menor (0,01%), excepto en la época de lactante, como se ha visto en el apartado anterior.

Hepatitis por virus C. Se duda que la infección por el virus C de la hepatitis pueda producir hepatitis fulminante en la edad pediátrica. Su principal papel patogénico se encuentra en la propensión a la cronicidad.

Hepatitis por virus E. Hasta el momento no se ha descrito fallo hepático fulminante en la edad pediátrica a consecuencia de una infección por este virus en los países desarrollados. Sí ha sido reseñado en los países en vías de desarrollo.

Hepatitis ocasionada por otros virus de hepatitis. No se ha descrito esta posibilidad en los virus G ni en los TTV (virus transmitidos por transfusión).

Hepatitis esporádica noA-G. Presumiblemente vírica, se diagnostica cuando hay evidencia de hepatitis aguda en ausencia de marcadores de infección por virus de hepatitis conocidos y en ausencia clínica o serológica de infección sistémica por otros agentes virales. Tiene que haber también falta de exposición a fármacos o tóxicos y marcadores negativos de hepatitis autoinmune o trastorno metabólico, así como no evidencia de infección por agentes no virales capaces de producir hepatitis.

Una peculiaridad de esta forma de hepatitis es su propensión a causar fallo hepático agudo. Es, de hecho, la principal causa de hepatitis fulminante en los países desarrollados, llegando a producir del 50 al 60% de los casos de insuficiencia hepática aguda grave. Además, el pronóstico de esta forma es muy grave, ya que menos del 30% de los casos presentan recuperación sin trasplante hepático.

Otros virus. Principalmente los del grupo herpes (herpes simple, varicela zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus), principalmente en pacientes inmunodeprimidos.

Hepatitis infecciosa no vírica. Raramente, diferentes agentes infecciosos (*Neisseria meningitidis*, *Shigella dysenteriae*, *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum*) se han implicado como causa de fallo hepático agudo. A pesar de lo excepcional de esta situación, debe considerarse, ya que responden al tratamiento específico de cada caso.

Hepatitis autoinmune. Tanto la tipo I como la tipo II, es una enfermedad extremadamente grave, que puede, en ocasiones, debutar como hepatitis fulminante o subfulminante.

Enfermedades metabólicas. En este grupo de edad cobra importancia la enfermedad de Wilson. La presentación como fallo hepático agudo se acompaña de hemólisis aguda e hiperuricemia. A menudo las fosfatasa alcalinas presentan valores bajos, en comparación con la elevación importante de las enzimas de citólisis (véase cap. 12.22).

Hepatitis tóxico-medicamentosa. La insuficiencia hepática aguda grave asociada a fármacos es, en general, una causa rara en niños. Excepción es la ingestión de dosis tóxicas de paracetamol (> 150 mg/kg) y, si se producen niveles tóxicos en sangre (> 200 μ g/mL), a las 4 horas de la ingesta (véase cap. 25.8). El fallo hepático tóxico por paracetamol tiene una tasa de recuperación superior al originado por las hepatitis víricas (véase cap. 15.26).

Otros tóxicos. Hay que destacar, aunque su incidencia es pequeña, salvo circunstancias especiales la *phalloidina* (*Amanita phalloides*), arsénico, tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos clorados (presentes en disolventes industriales) que muestran una elevada toxicidad hepática.

Otras causas. La necrosis isquémica hepática, producida de forma secundaria a insuficiencia cardíaca o *shock*, el síndrome de Budd-Chiari y la infiltración hepática tumoral masiva, pueden ocasionar también una insuficiencia hepática grave.

PATOGENIA

La susceptibilidad individual depende de diversos factores. Uno de ellos es la edad; de aquí la razón de que determinadas causas (p. ej., virus) originen fallo hepático en ciertas edades (neonato) y no en otras. El estado inmunitario también es muy importante, así como el pleomorfismo metabólico en cuanto a la capacidad de eliminación de ciertas sustancias en el caso del fallo hepático tóxico. Se distinguen tres aspectos:

Lesión hepatocitaria. El agente debe ser capaz de producir una lesión hepática grave o de inducir una respuesta por parte del huésped que origine la lesión hepática. El paso siguiente implica al mecanismo por el cual se produce esta lesión. Éste varía según la causa y, en muchas ocasiones, no está completamente dilucidado. La necrosis hepatocitaria puede provenir de una lesión celular directa o a través de una respuesta inmune inducida en el huésped. En algunos casos (p. ej., fructosemia) existe una alteración importante en la función celular que origina el fallo hepático, sin una necrosis importante.

Potenciación. Después de que ha tenido lugar la alteración inicial, ésta debe potenciarse para producir el paso de hepatitis aguda a fracaso hepático. Las células de Kupffer parecen tener un papel clave en este proceso. La activación intrínseca se origina a partir de factores elaborados

por los hepatocitos lesionados, mientras que la activación extrínseca parece provenir de la acción de endotoxina circulante. La fuente de esta endotoxina es, con toda probabilidad, intestinal. La endotoxemia causa necrosis hepatocelular a través de la activación de las células de Kupffer que, a su vez, liberan citocinas, particularmente el TNF y la IL-6. Ello origina CID, que favorece la isquemia tisular.

Regeneración. La necrosis hepatocelular se sigue habitualmente de regeneración, a partir de diversos factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento hepatocitario humano, etc.), que se producen en respuesta a la lesión hepática. También se produce una liberación de factores que inhiben la replicación celular mediante la inhibición de la replicación del ADN por una serie de mecanismos no completamente conocidos. La presencia continuada del agente que ha desencadenado el proceso, o del efecto iniciado por él, puede seguir lesionando los hepatocitos regenerados. De esta forma se produce un balance entre lisis y regeneración celular que conllevará un desenlace hacia tres diferentes posibilidades: la primera es la consecuencia de una regeneración insuficiente para contrarrestar el daño producido dando lugar al fallo hepático. En la segunda, la regeneración es suficiente para producir la reparación de la alteración hepática, siempre que se haya eliminado el agente ofensivo o su acción. Se produce una recuperación espontánea. En un porcentaje muy pequeño de casos la alteración hepática inicial se ve contrarrestada en parte, pero la agresión se sigue produciendo con evolución hacia la cronicidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de niños se encuentra una necrosis confluyente masiva o necrosis multilobular. En muchos es difícil de identificar hepatocitos viables. La trama reticulínica del lobulillo está colapsada, por lo que se produce una disminución del volumen hepático. Puede haber un infiltrado inflamatorio moderado, a base de neutrófilos principalmente. Estos datos se obtienen en necropsias o en hígados explantados, ya que no es necesaria biopsia hepática para el diagnóstico de fallo hepático fulminante, siendo contraproducente por el gran riesgo que supone.

CLÍNICA

La insuficiencia hepática aguda es una alteración brusca de las funciones hepáticas. El paciente tipo es un niño escolar o preescolar previamente sano, y sin antecedentes patológicos de interés ni ambiente epidemiológico específico. Inicialmente, el cuadro clínico es de una *hepatitis aparentemente aguda, con aparición de ictericia*. En el transcurso de unos pocos días el paciente empeora: la ictericia se hace más llamativa, se intensifican los vómitos, pudiendo quejarse de dolor abdominal. Aparece somnolencia, que puede progresar hacia el estupor y coma. Ocasionalmente puede haber alucinaciones. En el lactante es muy característica la irritabilidad alternando con letargo, y el rechazo a las tomas de alimento. En la exploración la hepatomegalia inicial se reduce, al tiempo que se incrementa la ictericia ("atrofia amarilla aguda del hígado").

LABORATORIO

Aminotransferasas. Muestran valores extremadamente altos, que pueden llegar a más de 100 veces el valor normal, indicando la gravedad de la necrosis hepatocelular. La caída de las cifras, si se acompaña de disminución del tamaño hepático y de alteración de las pruebas de síntesis hepatocelular, implica mal pronóstico, ya que puede reflejar una disminución de la masa funcionante hepatocitaria.

Bilirrubina. Existe una marcada hiperbilirrubinemia, que se manifiesta por la aparición típica, en la insuficiencia hepática, de una ictericia intensa. Se encuentran valores entre 10-60 mg/dL. El predominio es a expensas de la fracción directa o conjugada, pero, en los estadios más avanzados, puede haber también aumento de indirecta.

Alteraciones electrolíticas. Es característica la hiponatremia dilucional. Pueden aparecer otras alteraciones (hipopotasemia, hipocalcemia).

Pruebas de síntesis hepática. La síntesis hepática se ve muy afectada. Esto se pone de manifiesto por una alteración importante de las pruebas de coagulación sanguínea, con disminución del índice de Quick y del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPPA), indicativos de la disminución de síntesis de los factores de coagulación. Cobra especial importancia la determinación del factor V, ya que su síntesis no se ve afectada por una deficiencia de vitamina K. Su disminución refleja muy bien el estado de la síntesis hepatocitaria y, por lo tanto, se usa como valor pronóstico. Más precoz es la disminución del factor VII, por su vida media más corta. Son de interés también la determinación de factores de fibrinólisis, como la antitrombina III, que también se encuentra disminuida, así como otras proteínas sintetizadas por el hígado. De entre ellas, la prealbúmina, de mayor valor que la determinación de la albúmina, debido a su vida media más corta (2 días frente a 16). Generalmente existe una hipoglucemia que puede ser difícil de corregir, y una elevación de amonio en sangre que puede ir paralelo a las manifestaciones neurológicas.

COMPLICACIONES

Encefalopatía hepática

La disfunción cerebral es un componente esencial del fallo hepático. Es el resultado indirecto de la alteración funcional hepatocitaria que repercute en las funciones cerebrales. Concretamente, se produce una alteración a nivel del SNC a consecuencia del amonio producido a nivel intestinal, y no metabolizado en el ciclo de la urea, y al aumento, por falta de metabolización, de diversas sustancias depresoras del SNC que interactúan con el receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) produciendo una depresión neurológica. Esta encefalopatía presenta 4 estadios: estadio I: en él se producen alteraciones muy sutiles, que a menudo sólo son percibidas por la familia: cambios en la personalidad, con llanto fácil, apatía o euforia. Estadio II: los cambios de personalidad son más evidentes, con alteraciones de la conducta; aparece la somnolencia y la desorientación. Lentificación del EEG. Estadio III: estupor, respondiendo tan sólo a estímulos vigorosos. En esta fase puede existir hiperreflexia, convulsiones y signo de Babinski. Gran lentificación del EEG. Estadio IV: coma. Inicialmente flácido aunque luego puede aparecer postura de descerebración. Puede tener repuesta a estímulos dolorosos (IV-A) o estar ausente dicha respuesta (IV-B). EEG con ondas delta.

Edema cerebral

Constituye la principal causa de muerte, junto con las infecciones, en los pacientes con fallo hepático agudo, y es el responsable de las secuelas neurológicas en los pacientes que sobreviven. Generalmente aparece en pacientes en estadio IV de encefalopatía, al cabo de 2-3 días. Está precedido por cambios en la exploración neurológica: pupilas arreactivas o anisocoria, rigidez muscular y postura de descerebración, clonus o convulsiones focales y pérdida de los reflejos del tronco cerebral.

Coagulopatía

Es consecuencia de la alteración de la síntesis hepática de los factores de coagulación y de fibrinólisis, así como trastornos en la función plaquetar y disminución del número de plaquetas. Clínicamente se producen hemorragias, principalmente a nivel digestivo alto, aunque también puede haber sangrado por nasofaringe y por los puntos de punción venosa.

Insuficiencia renal

Puede complicar el curso del fallo hepático agudo, calculándose que hasta un 50% de los pacientes pueden requerir diálisis o hemofiltración. La IRA constituye un factor pronóstico puesto que rara vez estos pacientes recuperan espontáneamente la función hepática (véase cap. 20.8).

Infecciones

Principalmente bacterianas, se producen en el 80% de los pacientes con fallo hepático agudo. Las bacterias más frecuentemente implicadas

Cuadro 15.28.1. Exploraciones complementarias básicas en caso de fallo hepático

Hematología

- Hemograma, plaquetas
- Pruebas de hemostasia
- Factor V y factor VII
- Tipificación grupo sanguíneo y Rh

Bioquímica sanguínea

- Transaminasas, GGT, fosfatasas alcalinas
- Bilirrubina y fracciones
- Glucosa*
- Monograma
- Calcio, fósforo
- Albúmina, prealbúmina
- Amonio
- Equilibrio ácido-básico

Orina

- Electrolitos
- Osmolaridad

*En la cabecera del enfermo cada 1-2 horas.

son grampositivos procedentes de la piel (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Con menos frecuencia, son gramnegativos y hongos de origen intestinal. Además, se pueden desarrollar infecciones oportunistas debido a las múltiples manipulaciones agresivas a que se ven sometidos los pacientes.

Alteración hemodinámica

Siempre existe, siendo de gravedad variable, desde una ligera hipotensión hasta un choque, generalmente distributivo a consecuencia de una endotoxemia, que causa una vasodilatación generalizada, aunque también puede ser hipovolémico.

Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas

Un trastorno de la homeostasis del sodio se observa prácticamente en todos los niños con hepatitis fulminante. La hiponatremia es la más frecuente y puede estar en relación con una disminución en la eliminación de agua por el riñón debido a un exceso de hormona antidiurética (hiponatremia dilucional). También puede aparecer hipopotasemia a consecuencia de un hiperaldosteronismo secundario. En cuanto al metabolismo ácido-básico, lo más frecuente es la presencia de una alcalosis respiratoria debida a la hiperventilación producida por la encefalopatía.

Hipoglucemia

Se observa igualmente en la mayoría de los pacientes. Se origina tanto por falta de síntesis hepática, como por aumento de su consumo, favorecido sobre todo en caso de infección, y por el hiperinsulinismo ocasionado por la falta de degradación hepática de la insulina. Puede empeorar el pronóstico por la falta de aporte cerebral.

Otras complicaciones

Dentro del fallo multiorgánico se pueden producir alteraciones cardíacas, pulmonares y pancreáticas.

DIAGNÓSTICO

Hay que considerar:

Diagnóstico de la insuficiencia hepática grave

Se basa principalmente en la clínica y en las alteraciones de las pruebas de laboratorio (Cuadro 15.28.1).

Clínica. En un paciente con sintomatología de hepatitis aguda, enfermedad hepática previa conocida, los síntomas y signos que tienen que poner en alerta son: la persistencia de los vómitos y la aparición de dolor abdominal, la intensificación de la ictericia, la disminución del tamaño hepático y la alteración del nivel de conciencia.

Pruebas de laboratorio. Destacan: gran aumento en las cifras de aminotransferasas, o una caída de los valores muy rápida, acompañado de incremento en las cifras de bilirrubinemia, con aumento de la fracción conjugada, pero también de la fracción no conjugada; alargamiento del tiempo de protrombina que no responde a la vitamina K y aumento en las cifras de amonio sanguíneo.

Diagnóstico etiológico

Es importante determinar la causa que ha originado la insuficiencia hepática, ya que el pronóstico es variable según la etiología. En primer lugar, siempre hay que descartar la etiología infecciosa, principalmente de los virus hepatotropos. Así, en el niño preescolar y escolar, hay que determinar la IgM antiHAV, y, si hay antecedentes sugestivos, el HbsAg o la IgM antiHBe. En caso de que los virus de hepatitis sean negativos, habrá que descartar otras enfermedades víricas (EBV, CMV, HSV, enterovirus, adenovirus) y también trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson, con la cuantificación de la cupruria, ya que la ceruloplasmina puede estar disminuida de forma inespecífica, por el trastorno de la síntesis hepatocelular); en estos casos de presentación fulminante es característica la existencia de una anemia hemolítica. Es necesario considerar la hepatitis autoinmune con la detección de los autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso, antiLKM1, anticitosol hepático) y la determinación de gammaglobulinas, para detectar la presencia de hipergammaglobulinemia, principalmente en chicas en edad puberal.

En RN y lactantes, aparte de los problemas infecciosos, es importante identificar los ECM según se vio, siendo indispensable el urinalisis para iniciar el diagnóstico de tirosinemia, galactosemia y citopatía mitocondriales. Se acompañará de determinaciones sanguíneas del aminograma, del equilibrio ácido-básico y de la glucemia. En todo fallo hepático neonatal de supuesto origen metabólico es imprescindible valorar la ferritina y, sobre todo, el índice de saturación de la transferrina, para el diagnóstico de la hemocromatosis neonatal.

En el diagnóstico etiológico no se puede obviar la investigación sobre ingestión de tóxicos o fármacos. Hay que considerar, sin embargo, que, en un número elevado de niños con fallo hepático agudo, no se llega a identificar causa conocida, suponiéndose de origen vírico, y catalogándose de hepatitis noA-G. Estos casos, característicamente, tienen un pronóstico más grave que el resto de las hepatitis de origen vírico.

Diagnóstico de las complicaciones

Encefalopatía. Hay que realizar una exploración neurológica cuidadosa y seriada para valorar los signos iniciales y su progresión. Las alteraciones del EEG no son específicas, pero pueden ser útiles para valorar la evolución. La determinación de amonio en sangre sirve para confirmar el origen hepático de la encefalopatía, pero su nivel no se correlaciona con el grado de ella; además, no todos los niños con amonio elevado presentan encefalopatía.

Edema cerebral. Las manifestaciones clínicas (hipertonía, hiperreflexia, hiperventilación, hipertensión arterial) sólo aparecen con PIC superior a 30 mmHg. El fondo de ojo se altera únicamente en casos avanzados, al igual que las imágenes en TC o RM.

Coagulopatía. Los niveles circulantes muy disminuidos de los factores de coagulación reflejan el fallo hepático ya que los factores sintetizados por los hepatocitos son: el fibrinógeno (factor I), la protrombina (factor II), V, VII, IX y X. El tiempo de protrombina (índice de Quick) es una forma sencilla y rápida de determinar la síntesis hepática de este grupo de factores de coagulación. Si está alterado (< 50%) y no se corrige con la administración de vitamina K, hay que determinar el nivel de los factores individuales. Dentro de ellos hay que destacar: factor V: su síntesis es independiente de la vitamina K, por lo tanto su nivel refleja muy adecuadamente la situación metabólica hepatocelular. Tiene valor pronóstico. Factor VII: ya que tiene una vida media muy corta, su disminución es más precoz y se altera en mayor medida que otros factores. Factor I: su disminución nos indica la presencia de una coagulación intravascular diseminada debida a la falta de síntesis de los factores de fibrinólisis (antitrombina III), que también se puede producir.

Cuadro 15.28.2. Índice de Nazer

	0	1	2	3	4
Bilirrubina	< 6	6-9	9-12	12-17,5	> 17,5
I Quick	> 75	60-75	50-59	22-49	< 21
GPT	< 100	100-150	151-200	201-300	301
Nazer < 7: observación. Nazer > 7: traslado.					

Trastornos del medio interno. Se deben realizar controles del ionograma y del estado ácido-básico, urea, creatinina y electrolitos urinarios. Las determinaciones de glucemia deben ser muy frecuentes (cada 1-2 horas).

Infecciones bacterianas y fúngicas. Hay que realizar cultivos sistemáticos para descartar infección.

PRONÓSTICO

Se han desarrollado diversos índices, que se han aplicado sobre todo en adultos, para ayudar a la decisión del trasplante (Cuadro 15.28.2). En los niños es preferible considerar:

Etiología. Es un dato a considerar. Así, el fallo hepático debido a una infección por el virus de la hepatitis A presenta mayor tasa de recuperación espontánea (> 50%) que las hepatitis de otras causas. Al contrario, los casos atribuidos a hepatitis no A-G son los que tienen un pronóstico peor. En general, el fallo hepático tóxico por paracetamol es más benigno (35-65% de recuperación espontánea) que el fallo hepático de origen vírico.

Edad. En niños menores de 2 años la tasa de mortalidad es más elevada.

Complicaciones. El grado de encefalopatía es uno de los factores más importantes en cuanto al pronóstico. De hecho, sólo un 18% de los pacientes con el grado IV de encefalopatía sobreviven, mientras que ello ocurre en el 48% de los pacientes con grado III, y en el 66% de los que tienen un grado II. La existencia de edema cerebral empeora en gran manera el pronóstico, e incrementa la aparición de secuelas posteriores. La insuficiencia renal se considera un factor pronóstico importante, ya que sólo de forma excepcional los pacientes que la desarrollan recuperan espontáneamente la función hepática. Los parámetros analíticos se correlacionan en parte con el grado de necrosis y con la evolución final. Así, un nivel creciente de bilirrubina > 12 mg/dL, una disminución del índice de Quick < 20% (INR > 4), y una disminución del factor V < 25%, son signos de muy mal pronóstico.

TRATAMIENTO

Se dirige a mantener las funciones vitales y a prevenir o tratar las posibles complicaciones hasta que tenga lugar la recuperación espontánea, o, en caso de que ésta no se produzca, se oriente al paciente hacia la realización de trasplante hepático.

Medidas generales

Los pacientes deben ser atendidos en una UCI debido a su elevada morbimortalidad y a la necesidad de monitorización continua y controles analíticos frecuentes. Todos ellos deben considerarse infecciosos y tomar las medidas de aislamiento pertinentes, hasta que las pruebas de laboratorio demuestren lo contrario. El acceso venoso central es preferible, para permitir el aporte de líquidos, productos sanguíneos y la medición de presión venosa central. Un catéter arterial es recomendable para medir la presión intraarterial y lograr un control adecuado del equilibrio ácido-básico. También debe realizarse un sondaje vesical, dejando

sonda permanente, para valorar adecuadamente el volumen urinario y su composición. Es importante detectar la aparición de hemorragia gastrointestinal, que se realiza mediante la colocación de una sonda nasogástrica, ello también permite la determinación del pH gástrico que debe mantenerse > 5 para evitar las úlceras de estrés.

Tratamiento de las complicaciones

Encefalopatía hepática. Para evitar su aparición es preciso: disminuir la formación de sustancias nitrogenadas en el intestino. Para ello, en primer lugar, hay que evacuar el contenido del colon con un enema de limpieza (lactulosa). Aporte de lactulosa (disacárido no absorbible que actúa como catártico, acidificando el contenido colónico y facilitando así la excreción de amonio) por VO (1-2 mL/kg cada 4-6 horas) o por sonda nasogástrica. Se debe suspender si el pH de las deposiciones es > 6. Neomicina, para esterilizar la flora bacteriana e impedir así la producción de amonio. Se administran de 50 a 100 mg/kg/día en 3-4 tomas por VO. Nutrición parenteral: eliminar el aporte oral, evitando así la degradación de las sustancias nitrogenadas a nivel intestinal. Glucosa al 10%: 6-8 mg/kg/minuto inicialmente, variando los aportes en función de las determinaciones de glucemia. Proteínas: 0,5-1 g/kg/día. Restricción proteica, aportando un mínimo para evitar el catabolismo.

Antagonistas de los receptores GABA. Flumazenil: revierte 2/3 partes de las encefalopatías hepáticas. Bolo de 0,01 mg/kg en 15 minutos y después perfusión continua a 0,1 mg/kg/hora si hay respuesta inicial.

No administrar sedación. Sólo en casos imprescindibles: midazolam, 0,05-0,15 mg/kg EV.

Edema cerebral. Elevación de la cabecera de la cama 20-30°. Restricción hídrica: aportando el 75% de las necesidades basales. Evitar las maniobras que aumenten la presión intracraneal (tos, vómitos, agitación). En caso de aparecer convulsiones, tratarlas con fenitoína en bolo a 10 mg/kg EV. Si se monitoriza la PIC, debe tratarse todo aumento por encima de 30 mmHg, o si parecen los signos clínicos del edema cerebral: manitol, 0,5-1 g/kg durante 1 hora cada 2 a 6 horas. Intubación electiva, para conseguir una hiperventilación (pCO_2 < 30 mmHg). Para poder realizarla y evitar el incremento de la PIC que se produce, hay que sedar al paciente con midazolam, 0,05 mg/kg, y mantener luego una perfusión continua con alfentanilo, 0,5-1 µg/kg/h. Coma barbitúrico (pentobarbital o tiopental, 3-5 mg/kg en bolo seguido de perfusión continua 1-3 mg/kg/h), si fracasan las medidas anteriores. Precisa apoyo inotrópico de dopamina o dobutamina (véase cap. 23.16).

Coagulopatía. La vitamina K se recomienda en niños: < 1 año: 2,5 mg/día EV; entre 1-5 años, 5 mg/día EV. En mayores de 5 años: 10 mg/día EV. Aporte de plaquetas si están por debajo de 30.000 o plasma fresco congelado, sólo en caso de hemorragia activa o si se va a practicar una maniobra cruenta. No se recomienda de rutina la administración de plasma para corregir el déficit de factores de coagulación porque enmascara el pronóstico y la decisión de trasplante hepático, que se basa en la determinación del factor V; produce sobrecarga de fluidos e hipernatremia.

Profilaxis de la hemorragia digestiva. Fármacos anti H2 como ranitidina, 2-4 mg/kg/cada 8 horas EV o bien inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, 10-20 mg/12 h EV.

Alteración de la función renal. Evitar la hipovolemia e hipotensión arterial que pueden provocar una disminución de la perfusión renal. Si aparece oliguria se puede administrar un aporte de coloides (albúmina 20%, 1 g/kg EV) y furosemida, 1-2 mg/kg/cada 6 horas. Pero hay que tener en cuenta que esta pauta, si se mantiene, puede causar depleción electrolítica y disbalance de líquidos que pueden precipitar la necrosis tubular aguda. Los inotrópicos, como dopamina (2,5 µg/kg/minuto), mejoran el flujo renal. Si el flujo urinario disminuye a menos de 1 mL/kg/h se debe recurrir a hemofiltración o hemodiálisis.

Alteraciones metabólicas y del ácido-básico. Los fluidos de mantenimiento (75% de las necesidades basales, según la ley de Holliday y

Segar) deben consistir en glucosa al 10% en salino 0,25 N, variando el aporte de glucosa según los controles, que puede llegar a ser del 50%. El aporte total de sodio se restringe a 1 mEq/kg/día, pero el potasio debe incrementarse a 3-6 mEq/kg/día, según los niveles sanguíneos, administrado en forma de fosfato potásico por la tendencia a la hipofosfatemia. En caso de acidosis se administra bicarbonato sódico 1/6 M (véase cap. 12.3). Mantener la PVC entre 5-8 cm H₂O, pudiendo ser necesario aportar coloides como albúmina al 20%, 1 g/kg, o plasma fresco congelado a 10 mL/kg. Se debe mantener una adecuada oxigenación tisular, con un nivel de hematocrito entre el 30-33%, aportando concentrado de hematies si es preciso.

Infecciones. El uso de antibioterapia preventiva por vía parenteral o la descontaminación intestinal está controvertido, aunque los últimos estudios apoyan su utilización. Es primordial realizar cultivos seriados (hemocultivo, urinocultivo, cultivos de catéteres), para la detección de la sobreinfección, tanto bacteriana como fúngica. En caso de antibioterapia empírica se recomienda inicialmente la cefuroxima a 150 mg/kg/día cada 8 horas, pasando a penicilinas de amplio espectro (meropenem) según la evolución, asociados a vancomicina si se sospecha infección estafilocócica. No dar aminoglucósidos por el riesgo de daño renal. La descontaminación intestinal se consigue con neomicina, 50-100 mg/kg/día VO. Cada 6 horas. Amfotericina B, 50 mg/kg/día VO cada 6 horas (dosis máxima, 2 g). Cuando el paciente se incluye en lista de trasplante se administra amfotericina B liposomal profiláctica 1-2 mg/kg/día.

Otros fármacos. Medicación etiológica según la causa. No está claro que la utilización de prostaglandina mejore el pronóstico.

Sistemas de depuración extrahepáticos

En ellos, la sangre total o el plasma pasan a través de diversos soportes con el objetivo de suplir transitoriamente la función detoxificadora del hígado, mientras se espera la regeneración de este órgano o la realización del trasplante. Puede utilizarse la hemodiálisis, hemoperfusión y, recientemente, la hemofiltración con sistema MARS, en el que la sangre se filtra a través de sistemas de polisulfonas y albúmina. También se han utilizado sistemas biológicos (hepatocitos aislados, hígado porcino), pero sólo constituyen una medida temporal.

Trasplante hepático. La introducción del trasplante hepático en la terapéutica de la hepatitis fulminante ha modificado drásticamente el pronóstico de muchos de estos enfermos, que era irreversible hacia el fallecimiento anteriormente. En la actualidad, se ha conseguido disminuir la mortalidad por este proceso de forma significativa, desde una mortalidad global del 80% en el conjunto de las causas en la era pretrasplante a menos del 30% en la actualidad. El principal problema reside en la necesidad de decidir la indicación en el momento adecuado. La decisión de trasplantar a un niño afecto de fallo hepático agudo no es fácil, ya que éste debería realizarse ante el carácter irrecuperable cierto del fallo hepático, y antes de la aparición de lesiones neurológicas irreversibles. Por ello, se han establecido diversos índices (Cuadro 15.28.2). Para más datos, véase el capítulo 27.12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clayton PT. Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol* 2002; 7: 49-63.
- Debray D, Cullufl P, Devictor D et al. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1018-22.
- Debray D, Devictor D. Traitement de l'insuffisance hépatique aigüe de l'enfant. *Arch Pediatr* 1997; 4: 577-80.
- Durand P, Debray D, Mandel R et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001; 139: 871-6.
- Jara Vega P. Insuficiencia hepática aguda. Fisiopatología. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 1264-70.
- Manzanares López-Manzanares J. Fallo hepático agudo. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica Ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon, 2004. p. 449-65.

- Ortega López J, Iglesias Berengue J. Insuficiencia hepática aguda. Clínica y Tratamiento. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 1270-8.
- Sevilla J, Fernández-Plaza S, González-Vicent M et al. Fatal hepatic failure secondary to acute herpes simplex virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 686-8.

- Treem WR. Fulminant hepatic failure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S33-S38.
- Whittington PF, Soriano ME, Alonso EM. Fulminant Hepatic Failure in Children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children. 2ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 63-88.

15.29 Hepatitis crónica

J. Brines-Solanes, P. Codoñer

La hepatitis crónica se define como un proceso necroinflamatorio del hígado que persiste durante un tiempo mínimo de 6 meses. Incluye un conjunto de afecciones de distinta etiología, patogenia, evolución y terapéutica. Este criterio "cronológico" para definir la cronicidad es convencional y en cierto modo arbitrario, pues, a menudo, es difícil precisar el inicio de la enfermedad, ya que muchas veces las manifestaciones clínicas cursan de forma insidiosa. En la infancia, dado que la mejoría clínica y analítica tras una hepatitis aguda se produce, habitualmente, en un lapso corto de tiempo, debería descartarse una posible hepatitis crónica en toda hepatitis aparentemente aguda para la que no se encuentra una etiología definida, viral o tóxica, y que no se resuelva clínicamente en un intervalo de 4 semanas. Es obvio que siempre se debe investigar la existencia de una hepatitis crónica cuando persistan las manifestaciones clínicas o analíticas 6 meses después del inicio de una hepatitis aguda viral.

Un hecho característico de la hepatitis crónica es su falta de especificidad: habitualmente las anomalías clínicas y analíticas son similares aunque la causa sea diferente, y también se pueden observar diversos patrones clínicos en pacientes que presentan la misma lesión histológica. Posiblemente influyan múltiples circunstancias interrelacionadas: el agente etiológico, su persistencia, la respuesta inmunitaria del individuo u otros factores desconocidos que podrían condicionar y determinar tanto la duración del daño hepático como el tipo de lesión ocasionado.

CLASIFICACIÓN

La primera clasificación científica de las hepatitis crónicas se basó en la anatomía patológica del hígado, en cuanto a localización y gravedad de la inflamación hepática. Con este fundamento se han distinguido dos formas principales: la *hepatitis crónica persistente* y la *hepatitis crónica agresiva o activa*, en las que la inflamación se encontraba limitada al espacio porta (en el primer caso), o rebasando éste (en el segundo) con necrosis de la placa limitante y prolongación hacia el lobulillo hepático. A ellas se añadía la *hepatitis crónica lobulillar* en la que la inflamación y necrosis se localizaban exclusivamente en el lobulillo.

En el momento actual se ha visto que estas lesiones no se corresponden a entidades individualizadas, sino que constituyen fases de un mismo proceso, pudiendo cambiar de una a otra en función de la historia natural de la enfermedad o de la terapéutica. De esta forma, en la actualidad la clasificación anatomopatológica de las hepatitis crónicas se basa en tres lesiones elementales: la *necrosis* de los hepatocitos, que puede ser parcelar, periportal o lobulillar. La *inflamación* linfoplasmocitaria, principalmente portal y periportal, pero también lobulillar. La *fibrosis*, que puede ir desde un discreto aumento del espacio porta hasta la existencia de cirrosis, pasando por la presencia de puentes de fibrosis entre espacios porta, o entre éstos y la vena centrolobulillar.

La valoración de la lesión inflamatoria y de la necrosis sirve para establecer el *grado de actividad* del proceso, mientras que la fibrosis indica el *estadio* en el que se encuentra la enfermedad. A partir de la eva-

luación de las lesiones se han elaborado diferentes índices, que se utilizan, tanto para establecer las indicaciones terapéuticas, como para apreciar la evolución de las lesiones, sea de forma espontánea o tras el tratamiento. De entre ellos, uno de los más utilizados, por su simplicidad, es el *metavir*, que se expone en el Cuadro 15.29.1.

Interesa también su clasificación etiológica, por cuanto la causa de la hepatitis crónica es el principal determinante del pronóstico.

ETIOLOGÍA

Los virus constituyen la causa más frecuente de hepatitis crónica en la infancia. Los virus de la hepatitis B, virus C y virus D, son los únicos claramente identificados como capaces de ocasionar una hepatitis crónica. Las hepatitis causadas por virus A nunca evolucionan a la cronicidad.

La afectación hepática no se puede explicar por la mera persistencia del virus, sino que parece depender también de otros factores, entre los que se encontrarían las interacciones entre el agente causal y el huésped. Se supone que la enfermedad se establece como consecuencia de la incapacidad del paciente para eliminar el virus de su organismo, si bien se desconocen los mecanismos de producción.

Virus de la hepatitis B (HBV). Más de 400 millones de personas a nivel mundial se encuentran crónicamente infectados por el virus de la hepatitis B, siendo estos portadores crónicos el principal reservorio y fuente de contagio.

Son bien conocidas las diferencias étnicas y geográficas de esta infección, distinguiéndose áreas geográficas de muy alta prevalencia (frecuencia de portadores crónicos > 7% de la población), prevalencia media (2-7%) y baja prevalencia (< 2%). En nuestro medio, el 1-2% de la población general es portadora del HBV, considerándose, junto con otros países mediterráneos, un área de prevalencia intermedia.

Uno de los rasgos distintivos de la infección por HBV es que la tasa de cronicidad varía ampliamente de acuerdo con la edad a la cual se adquiere la infección. Para los neonatos, que la adquieren por transmisión vertical, el riesgo es máximo, llegando a convertirse en portadores crónicos más del 95% de ellos. Este riesgo se extiende también al primer año de vida, siendo del 90% la tasa de cronicidad tras la infección. Para los niños infectados desde el primer año de vida hasta los 5 años, el riesgo de cronicidad es del 30%, disminuyendo hasta un 10-5% en los escolares. La evolución a la cronicidad se ve también favorecida por la alteración del estado inmunitario (inmunodeficiencias celulares primarias, síndrome de Down, fallo renal, tratamiento corticoideo).

Cuadro 15.29.1. Puntuación METAVIR*

Actividad (grado)	Fibrosis (estadio)
A0. Sin actividad	F0. Sin fibrosis
A1. Actividad mínima	F1. Fibrosis portal sin septos
A2. Actividad moderada	F2. Fibrosis portal con algunos septos
A3. Actividad grave	F3. Fibrosis portal con numerosos septos
	F4. Cirrosis

*Se basa en la apreciación por separado del grado de actividad necroinflamatoria y, por otra, de las lesiones de fibrosis existentes. Así, un paciente puede mostrar A3 y F2 o, incluso, A0 y F4, estando el pronóstico basado principalmente en el estadio de la fibrosis.

Este virus no causa lesión directa al hepatocito; las lesiones se producen por un mecanismo inmunitario a través de una respuesta, principalmente celular, frente a ciertas proteínas virales, que son presentadas a los linfocitos T en conjunción con el complejo HLA. Si la respuesta inmune del individuo se produce de una manera adecuada, la lisis de los hepatocitos infectados termina con la infección. Si es inadecuada, no se consigue eliminar la infección, persistiendo la agresión hepática, originándose así la hepatitis crónica.

La hepatitis crónica generalmente se atribuye al HBV si el niño presenta positividad del HBsAg en suero por ELISA durante al menos 6 meses, el cual siempre se encuentra acompañado del anti-HBc. Sin embargo, se ha demostrado que dicho antígeno puede persistir en el hígado a pesar de su negatividad en suero. Más aún, la presencia de anti-HBs, junto con anti-HBc, no implica necesariamente que los antígenos virales hayan sido completamente eliminados, puesto que ambos anticuerpos se han detectado en el suero de algunos pacientes que mostraban los antígenos virales intrahepáticos. Por todo ello, puede que sólo sea concluyente la ausencia del anti-HBc para determinar que el HBV no es el responsable de la hepatitis crónica. Incluso, se han descrito casos de hepatitis crónica con ausencia de todos los marcadores séricos, en los cuales el único dato que indicaba la etiología de la enfermedad era el aislamiento del ácido nucleico viral (HBV-ADN) a nivel hepático.

La presencia de otros marcadores en el suero de niños afectados de infección crónica por este virus, como son el HBeAg, o su anticuerpo, el anti-HBe, indicará fundamentalmente el grado de replicación viral y, consecuentemente, su infecciosidad, pero no su cronicidad. La viremia, establecida mediante la determinación del HBV-ADN, constituye la mejor medida de replicación viral activa.

La infección crónica por HBV es un proceso dinámico, distinguiéndose tres fases sucesivas, de duración variable según el estado inmunitario de los individuos. En las fases iniciales de la infección crónica por HBV existe una replicación viral activa (*fase replicativa*) que se acompaña de partículas de Dane circulantes conteniendo ADN-HBV y ADN polimerasa, por lo que el nivel del ADN-HBV es muy alto (> 750.000 copias/mL o > 2 pg/mL) y, junto a ello, se suele identificar el HBeAg en suero. Este período suele oscilar entre 3 y 10 años, durante los cuales existe una inflamación hepática y valores aumentados de transaminasas, excepto en los neonatos infectados por vía vertical que, debido a la tolerancia inmune, suelen presentar lesiones histológicas mínimas y transaminasas normales. Esta replicación viral puede disminuir posteriormente, produciéndose un descenso en la carga viral, a consecuencia de una mayor activación inmunológica (*fase de eliminación o seroconversión*) lo que origina un incremento de la citólisis (pico de transaminasas) y empeoramiento histológico. Tras esta situación se produce la aparición del anti-Hbe, con una tasa entre el 13 y el 16% de seroconversión anual del HbeAg al anti-Hbe en la población de niños portadores, y se normalizan las transaminasas, manteniéndose un nivel de viremia muy bajo (*fase no replicativa o de muy baja replicación*). En esta fase no se detecta el ADN-HBV por hibridación molecular, aunque sí por técnicas de PCR (niveles inferiores a 10^5 copias/mL). La biopsia hepática en este período muestra la regresión de las lesiones inflamatorias, con estadios de fibrosis variable consecuencia de la inflamación previa. Tras alcanzar la fase no replicativa puede haber diferentes evoluciones:

- *Portador asintomático* (HBsAg positivo, HbeAg negativo, anti-HBe positivo, ADN-HBV negativo por hibridación), en el que las transaminasas son permanentemente normales, y existe una lesión mínima histológica hepática. Hay un pequeño porcentaje de pacientes que perderán también el HBsAg, apareciendo el anti-HBs, lo que señala una extinción completa de la infección.
- *Brotos de reactivación*, más frecuentes cuando se produce la sobreinfección por otros virus, como el delta. En ellos aumentan las transaminasas y puede haber también un incremento del ADN-HBV. Aunque suelen ser asintomáticos conducen a un empeoramiento y progresión de la lesión hepática.
- *Hepatitis crónica HbeAg negativo*: en ella, a pesar de no estar presente el HbeAg, o incluso de la positividad anti-HBe, el ADN-HBV persiste estando detectable de forma continua o fluctuante. Esta última situación indicaría una replicación viral continuada a partir de virus que llevan una mutación de la región *precore*, que hace que no se sin-

tetice el HbeAg, y que emerge cuando cesa la replicación del virus B "salvaje". La alteración hepática persiste y progresa en estos casos. Esta situación está en incremento en los últimos años, aunque es poco frecuente en la infancia, y ocurre en caso de que el genotipo viral sea B, C, D, F o G, pero no A.

Virus de la hepatitis C (HCV). El virus de la hepatitis C afecta aproximadamente a 180 millones de personas a nivel mundial. Su prevalencia varía entre 0,5-2% de la población, estando en nuestro país alrededor del 1% de la población adulta. Su *transmisión* se realiza por vía parenteral, mediada por transfusiones y material médico principalmente, difundiéndose escasamente de forma natural, tanto por contacto directo con individuos infectados, como por vía sexual. En los niños su frecuencia es menor (entre 0,1-0,9%, estando en España próxima al 0,3%). Las vías de transmisión en la infancia son la parenteral (actualmente casi inexistente) principalmente a través del contacto con sangre y/o hemoderivados. Así, la población de riesgo la constituyen los niños con enfermedades sanguíneas (leucemias o linfomas, talasémicos, hemofílicos), hemodializados, sometidos a circulación extracorpórea, trasplantados y personal sanitario contagiado por punciones accidentales con agujas contaminadas. Puede haber, asimismo, formas esporádicas, pero son raras. La transmisión vertical, que es poco frecuente en este virus (algo menos del 6% de los hijos de madres infectadas), ocasiona la mayoría de los niños afectados en la actualidad, estando ésta muy ligada al nivel de viremia materna. Las características de su genoma y su tamaño (de 30 a 60 nm) indican que es un flavivirus, a cuya familia pertenecen el virus de la fiebre amarilla y del dengue. La hepatitis C se asemeja clínicamente a otras formas de hepatitis viral, aunque es, de forma característica, una enfermedad con escasa expresividad clínica. Aproximadamente del 75-80% de los casos son anictéricos. Es típico el nivel fluctuante de las transaminasas. La progresión a la cronicidad es del 75 al 85%; de ellas, el 60% tienen hepatitis crónica activa o cirrosis; esta última condición se presenta en alrededor del 10 al 20% de los infectados crónicos. El carcinoma hepatocelular se presenta en un 1 a 5% de los infectados crónicos.

La *patogenia* de la enfermedad crónica no se conoce con precisión. Si bien hay datos que indican una capacidad citopática directa, parece ser que los mecanismos inmunitarios desempeñan un papel decisivo. Este virus tiene una elevada tasa de mutaciones espontáneas, lo que le sirve para eludir la respuesta inmune y mantener activa la infección.

El *diagnóstico* de la infección por el virus de la hepatitis C se basa en la presencia de anticuerpos (anti-VHC), determinados por ELISA y confirmados mediante RIBA (*recombinant immunoblot assay*) y, sobre todo, del genoma viral detectado por PCR (reacción de polimerasa en cadena).

Los métodos utilizados actualmente para la identificación de anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad del 95 y 97%, respectivamente. Son positivos ya al mes de haber adquirido la infección, pero pueden ser negativos en pacientes inmunodeprimidos, como los coinfectados con el VIH.

La detección del ARN viral sérico por PCR es un método muy sensible, que permite el diagnóstico antes de la aparición de los anticuerpos y en los pacientes con alteración inmunitaria. Su positividad indica siempre infección activa (aguda o crónica), sirviéndonos para diferenciar entre enfermedad pasada o persistente, así como, en el caso de la transmisión vertical, entre anticuerpos transferidos de forma pasiva y los producidos por el niño en respuesta a la infección. La persistencia de los anticuerpos anti-VHC más allá de los 18 meses de edad indica infección del niño y no una mera transferencia materna.

La cuantificación de la viremia no sirve para evaluar el curso de la enfermedad crónica, ya que sufre oscilaciones en el tiempo, que no guardan relación con la alteración hepática. Su utilidad, así como la identificación del genotipo viral, reside en su influencia en la respuesta al tratamiento, y para valorar la efectividad de éste.

No hay una definición exacta en este momento para la infección crónica por el virus C en los niños infectados por vía vertical, puesto que se ha comprobado aclaramiento de la viremia hasta 3 años después del nacimiento, por lo que parece recomendable realizar este tiempo de seguimiento para identificar la cronicidad o resolución de la infección. Así pues, una de las características principales de la hepatitis C en los niños

es su lenta progresión hacia formas más graves, que serán vistas habitualmente en la época adulta.

Virus de la hepatitis D (HDV). El virus de la hepatitis δ es un virus ARN defectivo que depende obligatoriamente del virus de la hepatitis B para su replicación. Comparte con ese último los mecanismos de transmisión. Este virus es altamente patógeno, ya que su expresión siempre se acompaña de lesión hepática, lo que sugiere que causa un efecto citopático directo. Constituye un factor de agravación de la enfermedad hepática causada por el HBV. La infección por este agente, superpuesta a una hepatitis aguda B puede inducir una forma fulminante. La sobreinfección por el agente δ de los portadores de HBsAg puede convertir un portador previamente asintomático en un portador con hepatitis crónica o empeorar el curso clínico de una hepatitis B crónica previa. Con mucha menor frecuencia puede ser autolimitada y terminar ocasionalmente con el estado de portador de HBsAg. En el caso de sobreinfección δ , la infección subyacente por el HBV es generalmente inactiva, caracterizada por anti-HBe en suero y por ausencia de los marcadores de síntesis del virión (HBeAg, HBV-ADN, ADN polimerasa); también es posible que una infección activa por HBV pueda permitir una producción continuada del virus δ ; sin embargo, esta asociación ocurre muy infrecuentemente.

La incidencia de infección crónica por el virus δ en niños con hepatitis crónica por HBV es de un 12-13%, y es el origen de la mayoría de los casos de hepatitis crónica activa y de cirrosis en los niños HBsAg positivo. A pesar de la persistencia del antígeno δ en el hígado, fácilmente identificable por inmunohistoquímica, éste no es detectable en el suero durante la infección crónica, efectuándose el diagnóstico serológico mediante la determinación de su anticuerpo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el anticuerpo total puede encontrarse una vez pasada la infección y no es en sí un dato diagnóstico. Se consigue una mayor discriminación con la determinación del anticuerpo IgM, que persiste con título elevado durante la infección actual, pero está ausente o en título bajo en pacientes con infección ya pasada.

Fármacos. Muchos pueden producir daño hepático, bien como resultado de un efecto tóxico directo, que es independiente de la dosis, o como un efecto impredecible que puede deberse a hipersensibilidad.

En caso de hepatotoxicidad directa, se produce una necrosis hepatocelular de diversa intensidad, siendo todos los individuos susceptibles. El mecanismo por el cual se produce la lisis celular varía en función del fármaco, si bien la necrosis zonal hepatocelular sugiere la producción de metabolitos tóxicos. Además de afectar al hepatocito también se pueden alterar otras células, como las de los ductos biliares. Los agentes que producen esta reacción hepatotóxica conducen, en ocasiones, a una lesión crónica, incluso después de una necrosis hepática grave.

La alteración hepática debida a hipersensibilidad ocurre solamente en una pequeña proporción de los pacientes que toman el fármaco. No es dependiente de la dosis y la reacción puede quedar confinada al hígado u ocurrir como parte de un síndrome generalizado. En muchas ocasiones la droga actúa probablemente como hapteno, pero, en general, se conoce poco acerca de los mecanismos inmunitarios subyacentes. No se sabe por qué determinados niños muestran esta predisposición, ni se han identificado tipos HLA específicos. Puede ser que el efecto adverso del fármaco se asocie con una alteración de su metabolismo; por ejemplo, es más fácil que se afecten los acetiladores lentos de isoniazida que los que metabolizan el medicamento rápidamente. Después de la administración del fármaco pueden tener lugar las siguientes formas de hepatopatía crónica: hepatitis crónica, colestasis crónica, que se puede o no resolver tras el cese de la administración del fármaco, hepatitis granulomatosa y cirrosis inactiva postnecrótica, la cual puede ocurrir después de una necrosis hepática submasiva.

Aunque las hepatitis crónicas por fármacos son raras, el papel de éstos en la inducción de hepatitis crónica se está reconociendo cada vez con mayor frecuencia; esta situación, sin embargo, en la infancia, es muy poco común. Fármacos que pueden causar hepatitis crónica son isoniazida, sulfamidas, ácido acetilsalicílico y paracetamol. Estos dos últimos pueden ocasionar una lesión hepática aguda grave y, si el paciente se recupera, una cirrosis postnecrótica. Se han implicado otras muchas drogas (azatioprina, carbamazepina, eritromicina, ketoconazol, ácido valproico)

como causa de hepatitis crónica, pero son casos aislados y la relación causa-efecto no está muy clara. Son, todas ellas, más importantes como causa de hepatotoxicidad aguda (elevaciones transitorias de transaminasas) coincidiendo con la toma del medicamento, y que ceden al discontinuar éste.

La identificación de un fármaco como agente causal de hepatitis crónica se basa en datos clínicos, bioquímicos e histológicos, con regresión tras la retirada y recaída con la reintroducción. Puesto que la mejoría es usual con el cese de la administración y, sin embargo, si continúa actuando el tóxico, puede ocurrir progresión de la enfermedad hasta la cirrosis, es de la máxima importancia la identificación del fármaco responsable.

Trastornos metabólicos. Hay diversos errores innatos del metabolismo que pueden presentarse en la infancia como enfermedad hepática. De entre ellos hay que destacar dos: la enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular y el déficit de α_1 -antitripsina, los cuales hay que considerar siempre en el diagnóstico diferencial de una hepatitis crónica en la edad pediátrica, junto con la fibrosis quística (véase cap. 15.19) y la enfermedad celíaca (véase cap. 15.18).

La enfermedad de Wilson es un trastorno del metabolismo del cobre, que presenta un carácter autosómico recesivo y que se manifiesta por una acumulación excesiva de cobre en el hígado, sistema nervioso central, riñones, ojos y otros órganos. El defecto básico parece residir en una movilización defectuosa del cobre de los lisosomas hepatocelulares para su excreción. Como consecuencia de ello, el cobre se acumula progresivamente y actúa como tóxico hepático. Las formas de presentación hepática en la infancia abarcan desde una hepatomegalia asintomática a una hepatitis aguda que incluso puede ser fulminante; otras veces se presenta como una hepatitis crónica activa de inicio insidioso o repentino, clínicamente indistinguible de una hepatitis viral o autoinmune, o incluso puede iniciarse como una cirrosis, puesta de manifiesto por una hipertensión portal o hiperesplenismo.

El déficit de α_1 -antitripsina obedece a un defecto metabólico de síntesis de esta proteína, la cual es una glicoproteína biológicamente importante (globulina α_1), producida por hepatocitos y determinada genéticamente por alelos heredados autosómicamente (PiMM). Su principal función consiste en la inhibición de enzimas proteolíticas (tripsina, elastasa), proteasas neutras de los leucocitos polimorfonucleares y proteasas ácidas de los macrófagos alveolares. Tanto el fenotipo PiZZ, que ocasiona una deficiencia total, como los PiMZ y PiSZ, que dan lugar a un déficit parcial, se asocian con alteración hepática.

La patogenia exacta de la enfermedad hepática por el déficit de α_1 -antitripsina es desconocida. Parece ser que los hepatocitos son incapaces de secretar la glicoproteína a consecuencia de que ésta posee una estructura anormal, y por ello se produce su depósito intracelular. Aproximadamente en un 10 a un 20% de pacientes con déficit de α_1 -antitripsina aparecerá enfermedad hepática. La lesión se inicia ya en el período neonatal en forma de colestasis o bien, más tardíamente, en forma de hepatitis crónica, cirrosis o hepatomegalia aislada. La variabilidad de la clínica sugiere que deben existir otros factores patogénicos asociados (genéticos, ambientales, infecciosos, químicos, tóxicos).

Autoinmunidad. Existe un grupo de hepatitis crónicas, en las cuales se han observado características de las enfermedades autoinmunes, como son la presencia de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia. No se conoce su etiología exacta ni su incidencia real, aunque son menos frecuentes en la infancia que las causadas por virus. Inicialmente descritas por Waldenström en 1950 como una hepatitis crónica activa predominante en mujeres jóvenes, se han comprobado también en otras edades, siendo el número de casos infantiles bastante grande. El paciente más joven, recogido en la literatura, es un lactante de 8 meses; abundan los niños menores de 12 años. Las niñas se afectan 3 veces más que los varones. El papel de la autoinmunidad, si no es en sí misma la causa de la enfermedad, constituye indudablemente un factor importante en su perpetuación y progresión. No se sabe si la reacción autoinmune pudiera estar desencadenada por algún agente externo (viral o tóxico). Posiblemente, la hepatitis autoinmune es la consecuencia de una interacción compleja entre la predisposición genética, la producción de autoantígenos, la inmunorregulación y los factores desencadenantes ambientales. La posi-

bilidad de una base genética para su aparición proviene de la coexistencia con otros procesos autoinmunes, tanto en el paciente como en sus familiares de primer grado, y de la asociación con determinados antígenos de histocompatibilidad. Por ejemplo, con el HLA DQ8 y HLA DR103, también frecuentes en otras enfermedades autoinmunes (celiaquía, colitis ulcerosa). Se cita la relación con intolerancia al gluten.

Actualmente se ha modificado la anterior terminología de "hepatitis crónica activa autoinmune", por cuanto los criterios de cronicidad y de actividad están implicados en la autoinmunidad. Para su diagnóstico no es necesario esperar los habituales 6 meses de alteración de las pruebas hepáticas, basta para identificarla la presencia de una alteración de la bioquímica hepática junto a datos de autoinmunidad (hipergammaglobulinemia, positividad de autoanticuerpos).

En los niños, la hepatitis crónica activa autoinmune se ha clasificado en dos grupos basados en el hallazgo de los diferentes autoanticuerpos no específicos de órgano identificados en el suero de los pacientes:

- La *hepatitis autoinmune tipo 1*, caracterizada por la presencia de los autoanticuerpos antimusculo liso (*SMA o smooth-muscle-antibody*), que pueden detectarse de forma aislada o en compañía de los antinucleares (ANA). La especificidad de este anticuerpo aumenta en gran manera si se comprueba que es anti-actina; por ello, a la hepatitis autoinmune tipo 1 se la conoce también como *hepatitis anti-actina*.
- La *hepatitis autoinmune tipo 2*, con presencia de anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón de rata, también llamados antirretículo-endoplásmico (*LKMA1 o liver-kidney-microsome antibody*). Estos anticuerpos pueden detectarse solos o junto a otros, los anti-citosol hepático (*LC1 o liver-cytosol*), los cuales pueden, en ocasiones, constituir el único marcador de la enfermedad.
- Junto a ellos se propone también la *hepatitis autoinmune tipo 3*, caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*SLA o soluble-liver-antigen*), también denominado antígeno hepato-pancreático (*L/P o liver-pancreatic antigen*). Únicamente se ha descrito en asociación con otros autoanticuerpos (SMA), por lo que se prefiere considerar como una variante del tipo 1.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La característica morfológica más importante de la hepatitis crónica es la inflamación mononuclear portal y periportal, esta última asociada en ocasiones con necrosis de los hepatocitos de la placa limitante entre el espacio porta y el lobulillo (necrosis en "sacabocados") y la fibrosis portal que se puede extender a otros espacios porta y conectarlos entre sí (*puentes de fibrosis*). Puede haber también cambios necroinflamatorios dentro del parénquima, con una distribución irregular en los lobulillos. En el caso de la hepatitis C crónica puede haber lesiones características como agregado o folículos linfoides a nivel portal y esteatosis. En la hepatitis autoinmune es característica la presencia de células plasmáticas en los infiltrados portal y parenquimatoso. En los casos más agresivos existe una necrosis hepatocitaria y fibrosis muy intensas, con colapso del parénquima y atrapamiento de hepatocitos (*rosetas*) dentro del magma fibroso (véase Fig. 1 en Lámina de color VIII).

La clasificación clásica en hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica agresiva y hepatitis crónica lobulillar, basada en la ausencia o presencia de necrosis en sacabocados, actualmente no se considera apropiada. En primer lugar, no son lesiones estáticas, de hecho se puede pasar de unas a otras en la evolución de la enfermedad. Además, la interpretación del grado de gravedad histológica depende en gran parte de la etiología, puesto que, principalmente en el caso de las hepatitis virales, el proceso es evolutivo en el tiempo, y se correlaciona con el grado de replicación viral, o con la interrelación de los virus y el sistema inmune.

Sin embargo, el análisis anatomopatológico hepático sigue siendo una pieza clave en el estudio de una hepatitis crónica. Confirma el diagnóstico, establece el estadio de la enfermedad, es decir, la extensión de las alteraciones estructurales, que se determina por el grado de fibrosis, así como la actividad histológica de la misma. Actualmente se usan diversos índices anatomopatológicos, para inferir el pronóstico y para seguir la evolución de la lesión tras el tratamiento. Estos índices, de indudable utilidad práctica, usan diferentes puntuaciones y toman en consideración,

por una parte, la necrosis hepatocelular y la inflamación y, por otra, la fibrosis. A partir de ellos se infiere el grado de agresividad, que se correlaciona con la *actividad*, y que varía en función de la intensidad y extensión de las necrosis parciales, de las necrosis confluentes en puentes y de la densidad de la respuesta celular tanto inflamatoria como fibroblástica. La presencia de fibrosis indica un *estadio* más avanzado que, en último extremo, desembocará en cirrosis. En la cirrosis activa, los patrones histológicos de *bridging* y necrosis multilobulillar se pueden encontrar junto a nódulos regenerativos y fibrosis.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los niños afectados de hepatitis crónica varían en gran medida de unos a otros. Se pueden encontrar, desde formas asintomáticas con ligeras anomalías de la función hepática, hasta el paciente con insuficiencia hepatocelular e incluso con encefalopatía hepática. En el primer caso, el estudio histológico del hígado revela generalmente escasa actividad inflamatoria, mientras que casi siempre puede predecirse una cirrosis avanzada o necrosis multilobulillar cuando hay signos de fallo hepatocelular. De todas formas, hay que tener presente que el grado de alteración histológica no siempre se correlaciona con las manifestaciones clínicas de la alteración hepática, estando éstas más bien influenciadas por la causa que origina la hepatitis crónica.

Hepatitis crónica por virus B. Ofrece tres formas posibles de presentación: 1) evolución de una hepatitis aguda por HBV sin vuelta a la normalidad, o recidiva de las anomalías clínicas o analíticas, después de transcurridos 6 meses del inicio de la enfermedad. 2) Exacerbación de una hepatitis crónica establecida previamente a consecuencia de una infección subclínica o inaparente. 3) Descubrimiento accidental de signos de enfermedad hepática o de alteraciones analíticas en una encuesta epidemiológica familiar, exploración rutinaria o en el curso de síndromes extrahepáticos relacionados con el HBV. En este grupo se pueden incluir los niños que adquieren la infección perinatalmente.

La *sintomatología clínica* suele faltar por completo o ser vaga e inespecífica (malestar, anorexia, astenia). No hay ictericia generalmente. La exploración puede revelar hepatomegalia de consistencia aumentada y, en ocasiones, esplenomegalia, pero puede ser completamente normal. Si la cirrosis está presente pueden ser evidentes otros signos de enfermedad hepática crónica, como angiomas estelares y eritrosis palmar. A veces aparecen *manifestaciones extrahepáticas* en la infección crónica por HBV (síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis extramembranosa, artritis, púrpura, poliarteritis nodosa y otras formas de vasculitis), atribuidas al depósito de complejos inmunes, las cuales incluso pueden dominar la clínica hasta quedar las manifestaciones hepáticas enmascaradas. Los *datos de laboratorio* muestran cifras de transaminasas oscilantes, de modo que, en los períodos inactivos, pueden ser prácticamente normales; sin embargo, durante los períodos de actividad, el daño de los hepatocitos se refleja por un incremento que llega en ocasiones a superar 10 veces el valor normal. Puede haber aumento de las gammaglobulinas séricas en forma moderada, mientras la albuminemia y factores de coagulación son normales, salvo en los casos con insuficiencia hepatocelular.

Hepatitis por virus C. La historia natural de la hepatitis C no se conoce exactamente, puesto que habitualmente cursa de forma subclínica. En el niño no se presentan manifestaciones clínicas y se descubre a partir de la búsqueda sistemática en poblaciones de riesgo (hijos de madre con virus C, politransfundidos, inmigrantes). No se producen manifestaciones clínicas de alteración hepática, y son excepcionales (o prácticamente ausentes) los casos de hepatitis fulminante o las manifestaciones extrahepáticas (crioglobulinemia mixta, liquen plano o hipotiroidismo), estas últimas frecuentes en el adulto. El hecho más importante de esta infección es su tendencia a la cronicidad (aproximadamente el 80%), que se desarrolla de forma insidiosa durante varias décadas de la vida. En los niños se puede detectar un ligero o moderado aumento de transaminasas, especialmente de la ALT, de forma persistente o repetida, sin otras alteraciones en el funcionalismo hepático. En estos casos la biop-

sia hepática suele mostrar una hepatitis crónica de actividad y fibrosis leve. En los adultos se demuestran en ocasiones marcadores de autoinmunidad (autoanticuerpos: ANA, SMA, LKMA1, antitiroideos, anticardiolipina), más frecuentes en la enfermedad de larga evolución y ya avanzada. En la edad pediátrica no suelen aparecer, quizá por el menor tiempo de evolución.

Hepatitis autoinmune. A diferencia de las anteriores, se trata de una enfermedad muy activa e histológicamente agresiva. La rapidez y la importancia de la destrucción del hígado quedan demostradas por el hecho de que la mayor parte de los enfermos tienen ya una cirrosis en el momento del diagnóstico. En los antecedentes familiares se debe investigar la presencia de enfermedades autoinmunes, puesto que este dato es bastante frecuente. El *cuadro clínico* de una hepatitis aguda inicia la mayoría de los casos. En el resto de pacientes tiene un comienzo insidioso con astenia y anorexia, pudiendo existir también fiebre y dolor abdominal. En ocasiones se revela únicamente por manifestaciones extrahepáticas, tales como artralgias o artritis, exantema cutáneo o eritema nodoso. Puede haber una anamnesis previa de sangrado fácil y de aparición de pétéquias, así como manifestaciones endocrinas de hipercorticismismo (acné), y otras como amenorrea, primaria o secundaria, en época puberal. La ictericia persistente es la alteración más constante en los pacientes pediátricos, tanto en los de inicio agudo como insidioso. En la primera visita, alrededor del 90% de los pacientes presentan ictericia y hepatoesplenomegalia; en otros, se aprecian manifestaciones de insuficiencia hepatocelular, ascitis o incluso encefalopatía hepática; otros, finalmente, se encuentran bien y son descubiertos de manera fortuita. Es frecuente la asociación con otras enfermedades autoinmunes.

El curso clínico de la hepatitis autoinmune se caracteriza por sus *recurrencias*, las cuales pueden ser únicamente puestas de manifiesto por una elevación de las transaminasas o ser evidentes clínicamente, incluso con signos y síntomas de fallo hepático. Los *hallazgos de laboratorio* invariables consisten en: citólisis generalmente importante (las transaminasas pueden oscilar entre 2 y 30 veces el valor normal) e hipergammaglobulinemia (mayor de 2 g/dL), y valores moderadamente elevados de bilirrubina. La insuficiencia hepatocelular se refleja por una albuminemia baja o en el rango inferior de la normalidad y una disminución de los factores de coagulación. Cuando se encuentran anomalías hematológicas del tipo de la trombocitopenia, anemia o leucopenia, suele existir ya una hipertensión portal con hiperesplenismo. La detección de los autoanticuerpos (ANA, SMA, LKMA1) permite su clasificación en tipos. En el caso del tipo 2 pueden asociarse valores bajos de IgA y de C4.

EVOLUCIÓN

La evolución de la hepatitis crónica depende de su etiología y del tipo de alteración histológica. El pronóstico parece ser mejor cuando las lesiones anatomopatológicas son poco intensas, aunque la biopsia hepática sólo expresa el estado del hígado en el momento en que se realiza. Las lesiones pueden aumentar o disminuir a lo largo de la evolución.

La evolución natural de la infección por HBV implica una fase replicativa inicial, de inmunotolerancia, que suele permanecer durante varios años, y en la cual se secretan a la sangre partículas virales intactas, presentando el suero el HBeAg positivo. Después de un período de tiempo variable, que suele ser de al menos 10 años, excepto en los casos de transmisión vertical, en los que puede ser considerablemente más prolongado, las partículas virales desaparecen de la sangre, así como el HBeAg, haciéndose detectable el anti-HBe; en esta fase el HBV puede mantenerse integrado en el genoma hepatocitario. En niños con hepatitis crónica originada por el HBV se observa una tasa anual de seroconversión del ADN viral sérico del 8%. Esta seroconversión se produce tanto más fácilmente cuanto mayor nivel de transaminasas presente el individuo, lo que se acompaña de una mayor actividad inflamatoria y de menor nivel del ADN-HBV, indicativos de mayor respuesta inmunitaria. Esta *extinción de la replicación viral* se acompaña de pérdida de la actividad de la enfermedad hepática. Previamente a la negativización de la replicación viral tiene lugar, en un elevado porcentaje de enfermos, una exacerbación del proceso inflamatorio que se demuestra por una citólisis aumentada, ello puede

corresponder a un posible "aclaramiento inmune" de los hepatocitos. A pesar de esta tendencia hacia la inactividad de la enfermedad, no hay que olvidar que los enfermos permanecen expuestos a la posibilidad de una reactivación, con vuelta a un estado replicativo positivo a partir de las secuencias virales que hayan podido quedar integradas, aunque en la infancia esta posibilidad es escasa (< 5%). El *pronóstico en el estadio no replicativo* depende del grado de alteración hepática que ya se ha producido, de las consecuencias de una eventual cirrosis y la posibilidad de un hepatocarcinoma. Su aparición suele ser tardía, aunque se ha demostrado tan sólo 7 años después de una infección perinatal.

En este estadio pueden emerger las *variantes del virus B*, siendo la más frecuente la resultante de mutaciones en la región *precore* del genoma del virus B. Esta mutación no impide la formación del HbcAg para la replicación viral, pero sí la producción del HbeAg. Por lo tanto, estos pacientes presentan positividad del ADN del virus B en suero junto a negatividad de HbeAg y persistencia del aumento de las cifras de transaminasas.

La *sobreinfección con el virus δ* también es más probable una vez que se ha producido la negativización de la replicación viral, y generalmente empeora el pronóstico, produciendo una mayor progresión de la enfermedad hepática crónica.

La evolución de la *hepatitis por virus C* se produce de forma indolente, asintomática durante largos períodos, a veces de 10 a 30 años, durante los cuales el paciente desconoce la existencia de la infección. Por ello se la conoce también como la *epidemia silenciosa*. Tiene el riesgo de progresión de la fibrosis portal hasta llegar al establecimiento de una cirrosis e, incluso, de un hepatocarcinoma. Esta posibilidad sucede en una parte de los enfermos infectados y tras un tiempo prolongado de infección. Por lo común, cuanto más tiempo permanece el virus en el organismo, mayor es la lesión hepática. El pronóstico se empeora a partir de que se detecta una fibrosis avanzada en la biopsia hepática, puesto que la progresión de ésta es más lenta al inicio pero, una vez aparecida, su evolución es mucho más rápida. De todas formas, la progresión de la fibrosis no es lineal en el tiempo, y puede depender de factores cambiantes en la respuesta inmune. Por todo ello, la trascendencia de la hepatitis C crónica en los niños puede pasar inadvertida y no apreciarse más que por inferencia a partir de los datos de la edad adulta. Los niños coinfectados con el VIH presentan mayor progresión de la enfermedad. Un dato distintivo de esta enfermedad en los niños respecto a los adultos es la mayor tasa de resolución espontánea cuando el contagio se efectúa bien por vía vertical o cuando se adquiere en las primeras edades de la vida. De hecho, puede alcanzarse la resolución espontánea hasta en un 20 a 30% de los casos adquiridos perinatalmente. Además, la tasa de progresión de la enfermedad parece relacionada, del mismo modo, con la edad de su adquisición, siendo más rápida en edades avanzadas. Los factores conocidos que influyen en esta progresión son la coinfección con el VIH y otras formas de inmunosupresión, sobrecarga de hierro e ingestión de alcohol. El papel de la obesidad concomitante en la progresión de la enfermedad hepática asociada al HCV, no ha sido estudiado en niños, siendo éste un factor claramente determinante en los adultos.

La evolución de la *hepatitis autoinmune* cursa con sucesivas exacerbaciones de ciertos síntomas clínicos y alteraciones analíticas. En un pequeño porcentaje de los enfermos la lesión se estabiliza, pero siempre existe la amenaza de un nuevo brote. Generalmente es una enfermedad grave que puede llevar a la muerte en un plazo relativamente corto por insuficiencia hepatocelular (formas con grandes zonas de necrosis histológica). Lo más frecuente es la instauración progresiva de cirrosis, que puede estar presente incluso cuando el niño es visitado por primera vez. Después de la hepatitis fulminante, la hepatitis crónica activa autoinmune representa la causa más importante de mortalidad en los niños afectados de hepatopatía. Sin tratamiento, origina una destrucción progresiva del parénquima hepático, lo que conduce inexorablemente a la cirrosis o/y al fallo hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis crónica tiene como objetivos confirmar su existencia, identificar la causa, determinar el grado de disfunción hepá-

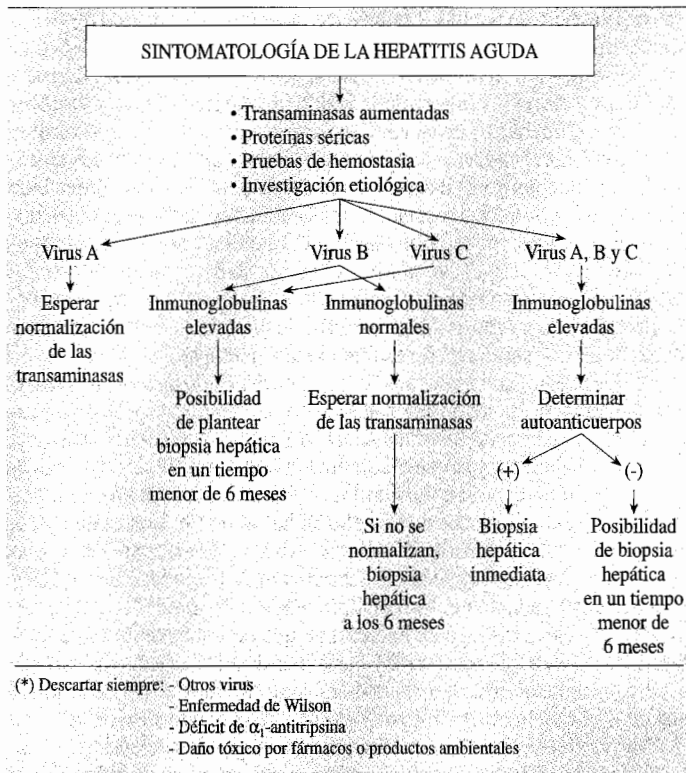


Figura 15.29.1. Pauta diagnóstica de una posible evolución a la cronicidad de un paciente con sintomatología de hepatitis aguda.

tica y precisar la alteración anatomopatológica. Estos fundamentos servirán para establecer un tratamiento y orientar el pronóstico.

El punto de partida lo constituye la sospecha de su existencia, sospecha basada en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Persistencia de más de 6 meses de manifestaciones clínicas o analíticas tras una hepatitis aguda.
- Constatación de manifestaciones clínicas y analíticas de afección hepática de más de 6 meses de evolución.
- Situaciones de riesgo.

El diagnóstico de hepatitis crónica no puede pasar desapercibido si se siguen unas normas básicas en la evaluación de un niño con *sintomatología de hepatitis aguda*, o ante la presencia de *ictericia* (Fig. 15.29.1), ya sea de inicio brusco o insidioso. No se debe asumir de entrada, salvo en situaciones de epidemia de hepatitis, que la ictericia observada corresponde a un episodio agudo, ya que puede existir una enfermedad hepática previa, manifestada tan sólo por una historia de síntomas vagos e inespecíficos (malestar, astenia, anorexia), o puede ser el primer síntoma de un proceso crónico. Por ello, es conveniente incluir en el estudio de cualquier niño con clínica de hepatitis aguda la electroforesis de proteínas séricas, para detectar una disminución de la albúmina y un incremento de la gammaglobulina, así como el tiempo de protrombina, que indicará el estado de la síntesis hepática de los factores de coagulación.

No hay que olvidar que la hepatitis crónica tiene con frecuencia otros modos de presentación, diferentes de una sintomatología aguda o insidiosa; en efecto, existe la posibilidad de presentación con manifestaciones extrahepáticas, de las cuales las más frecuentes son las articulares y renales. En estos pacientes es importante una cuidadosa exploración clínica, con búsqueda de signos de hepatopatía, tales como hepatoesplenomegalia e ictericia. También pueden estar presentes otros signos de cronicidad (dedos en palillo de tambor, angiomas estelares, eritrosis palmar), o incluso síntomas de hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular (ascitis, *foetor hepaticus*). Por el contrario, el enfermo puede estar completamente asintomático y descubrirse de forma accidental únicamente la *elevación de las transaminasas* (Fig. 15.29.2). En todas estas situaciones, se debe realizar el estudio del funcionalismo hepático a fin de determinar el grado de insuficiencia.

Diversas medicaciones, así como enfermedades virales, pueden asociarse a aumentos ligeros de las transaminasas. Cuando se sospeche

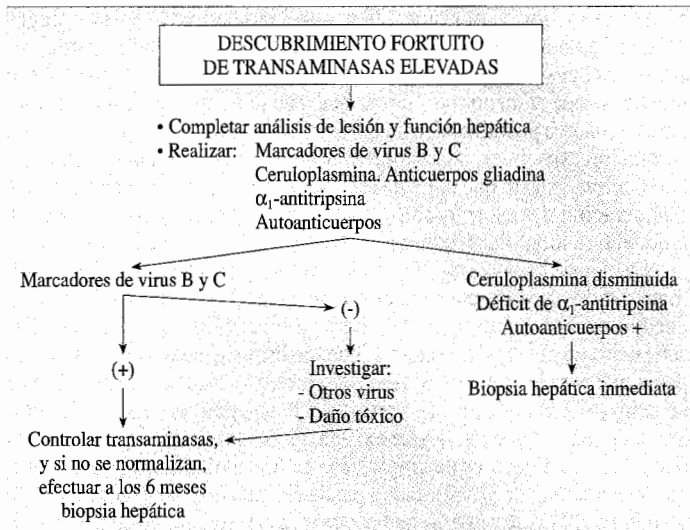


Figura 15.29.2. Pauta diagnóstica de una posible evolución a la cronicidad ante un paciente con descubrimiento accidental de transaminasas elevadas.

que la afección está ocasionada por fármacos, conviene retirar la medicación, lo que origina una vuelta a la normalidad en la mayoría de los casos. La serología vírica ayudará al diagnóstico, no necesitando, generalmente, más que un compás de espera hasta alcanzar la normalización de las pruebas hepáticas. La esteatosis hepática, o infiltración grasa del hígado, con o sin inflamación asociada (esteatohepatitis) es una causa frecuente de elevación de transaminasas, sobre todo en niños obesos, que suele revertir al disminuir el índice de masa corporal. No hay que olvidar, asimismo, que una elevación ligera de transaminasas puede obedecer a otras enfermedades, bien digestivas, como la celiaquía, fibrosis quística del páncreas o enfermedad inflamatoria intestinal, o sistémicas (colagenosis). Por último, ante un aumento de transaminasas asintomático desde el punto de vista hepático hay que incluir, en el diagnóstico diferencial, las afecciones musculares graves, que pueden aún no haber dado la sintomatología característica, pero sí que presentan las alteraciones bioquímicas.

El segundo objetivo diagnóstico pretende identificar la etiología. Esta investigación etiológica debe incluir marcadores séricos del virus B y C, ceruloplasmina, α_1 -antitripsina y autoanticuerpos antimúsculo liso y anti-LKM1.

Ante una hepatitis aguda por el virus A, sólo resta esperar la normalización de las transaminasas, puesto que este virus no conduce a la cronicidad. En caso de que esta normalización no ocurriera, se deberían investigar otras causas de hepatitis, con la eventualidad infrecuente, pero no improbable, de que hubieran podido coincidir. Si se trata de una hepatitis aguda por el virus B, los marcadores del virus identifican el origen; en tal caso, si el funcionalismo hepatocelular no está alterado, se debe realizar una determinación mensual de las cifras de transaminasas, hasta 6 meses del inicio del proceso. En el caso de que los marcadores serológicos de los virus A y B y C sean negativos y se haya descartado la enfermedad de Wilson, el déficit de α_1 -antitripsina, el daño tóxico hepático y la infección por otros virus hepatotropos, se puede presumir una hepatitis no A no B no C.

Cuando hay un aumento importante en los valores de gammaglobulinas (superiores a 2 g/dL), y no se tiene una etiología definida, se deben investigar marcadores de autoinmunidad, tales como los autoanticuerpos antimúsculo liso y anti-LKM1. En estas situaciones, se debe realizar el estudio del resto del funcionalismo hepático.

El tercer objetivo diagnóstico trata de definir la anatomía patológica, obligatoria en toda hepatitis crónica, a fin de confirmar la alteración anatomopatológica hepática. Hay que subrayar en este sentido que, cuando se sospeche una hepatitis crónica, es preferible obtener el tejido hepático mediante biopsia hepática percutánea guiada por ecografía; en efecto, en la biopsia a ciegas se incrementa la posibilidad de error, ocasionado por la variabilidad topográfica de las lesiones, y sobre todo si existe ya una fibrosis importante, o una cirrosis establecida, en la que el tamaño del

hígado es menor, y, por tanto, la posibilidad de una biopsia a ciegas "blanca" aumenta. Para que el estudio histológico sea válido y minimizar los riesgos de error diagnóstico se precisa que: a) el tamaño de la muestra sea de al menos de 2 cm ya que, cuantos más espacios porta contenga, menores posibilidades de error existen. b) Se empleen técnicas de coloración especiales, sobre todo el tricrómico de Masson o Goldner y la reticulina, puesto que con ellas se puede afirmar el grado de fibrosis y regeneración del espacio porta y se pueden valorar alteraciones en la arquitectura lobulillar (véanse Figs. 1, 2 y 3 de Lámina de color IX).

La biopsia hepática es obligatoria en el caso de infección por el VHB, transcurridos 6 meses sin normalización de la cifra de transaminasas. Se puede esperar 6 meses antes de llevarla a cabo si los marcadores virales son positivos y normal el resto del funcionalismo hepatocelular. La misma pauta que para la hepatitis B debe seguirse en el caso de hepatitis C y de hepatitis no A, no B, no C, siempre que el funcionalismo hepático sea normal. Pero en la situación de que existan, ya desde el inicio, datos clínicos o analíticos indicadores de cronicidad (gammaglobulinas elevadas, descenso del tiempo de protrombina), puede efectuarse la biopsia hepática en un tiempo más corto, puesto que puede tratarse en realidad de la reagudización de un problema crónico anterior. En el caso de la hepatitis C transmitida perinatalmente, la biopsia se demora hasta los 3 años de vida, porque hasta esa edad se han descrito casos de resolución espontánea.

La biopsia hepática es también obligada en la enfermedad de Wilson, déficit de α_1 -antitripsina o hepatitis autoinmune.

Cuando se sospeche un mecanismo de autoinmunidad, si cualquiera de los marcadores de autoinmunidad presenta un título superior a 1/80, se tiene que realizar biopsia hepática inmediata, ya que se trata, con toda probabilidad, de una hepatitis crónica autoinmune, que necesitará la instauración de un tratamiento inmunosupresor precoz.

TRATAMIENTO

Hepatitis crónica por virus B

La finalidad de la terapéutica sería la erradicación total del virus, tanto en fase replicativa como no replicativa, para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y el posible desarrollo del hepatocarcinoma. Con los tratamientos disponibles en la actualidad, esta finalidad casi nunca se alcanza. En la fase de replicación viral activa, el tratamiento se dirigirá fundamentalmente a lograr su inhibición, es decir, a acelerar el paso a fase no replicativa respecto a lo que ocurriría en la evolución natural, lo que implica que el proceso de inflamación y sus consecuencias se acortan; una vez la replicación ha cesado, la inflamación y necrosis disminuirán de forma natural y no será precisa ninguna terapéutica.

Inhibición de la replicación del HBV. El *interferón*, un agente inmunomodulador y antiviral, se ha demostrado efectivo para lograr acelerar la seroconversión con respecto a la evolución natural. El sistema interferón comprende un grupo de proteínas secretadas por las células en respuesta a estímulos fundamentalmente virales. Se conocen tres tipos principales de interferones: alfa (interferón leucocitario), beta (interferón fibroblástico) y gamma (interferón inmune). La base para el tratamiento con estas sustancias viene dada por el hallazgo de que su actividad está disminuida e incluso ausente en los pacientes con hepatitis crónica originada por el HBV. El *interferón alfa* constituye, en el momento actual, la terapia más prometedora para la hepatitis crónica por virus B. Su administración produce un aumento de la 2' 5' oligoadenilato sintetasa, con activación de endonucleasas que degradan el ARN mensajero viral, impidiendo la producción de proteínas virales específicas en las células infectadas. De esta forma, se reduce la replicación viral. Por otra parte, al favorecer la expresión de los antígenos de histocompatibilidad en la superficie celular, promueve la lisis de las células infectadas. En la mayoría de las series pediátricas, se observa una seroconversión del ADN viral y del HBeAg, con normalización de las transaminasas en un 50% de los pacientes (manteniéndose esta respuesta en un 80-90% de ellos). La dosis recomendada es de 5 millones de unidades/m² de superficie corporal, 3 veces a la semana, y durante un período de 4 a 6 meses. Esta seroconversión, que suele ocurrir en el tercer mes de tratamiento, está precedida de un aumento transitorio de las transaminasas de forma similar a lo que acon-

tece en la evolución natural. También los factores predictivos de respuesta son los mismos que favorecen la seroconversión en el caso de la evolución natural: bajo nivel de ADN-HBV sérico, elevado nivel de transaminasas y actividad mayor de la lesión histológica. Hay que conocer los efectos secundarios de su administración, que incluyen un síndrome gripal con fiebre, cefalea, mialgias, etc.; suelen ser más intensos al inicio del tratamiento, y van disminuyendo a lo largo del mismo. Ceden bien a la administración de paracetamol; más raramente, otros efectos secundarios más graves pueden obligar a la retirada del tratamiento (citopenias, síndromes psiquiátricos). Actualmente se dispone del interferón pegilado (interferón unido al polietilenglicol), que permite mantener niveles elevados con una dosis única semanal. Su eficacia es mayor y los efectos secundarios, similares. Se está iniciando su empleo en niños.

De los agentes antivirales sintéticos, el *arabinósido de adenina* (ARA-A) es un nucleósido de purina sintético con un amplio espectro de actividad antiviral frente a los virus ADN. Aunque el ARA-AMP tiene una baja toxicidad en comparación con otros agentes antivirales, su utilización se ve limitada por su insolubilidad y la necesidad de una administración continua intravenosa. Por ello se ha usado un éster sintético, el *monofosfato del arabinósido de adenina* (ARA-AMP), que es mucho más hidrosoluble. Ambos producen una inhibición de la replicación del HBV que, desafortunadamente, es transitoria en la mayoría de los pacientes. El *aciclovir* es un análogo de nucleósido, que probablemente actúe inhibiendo la ADN polimerasa viral y la síntesis de ADN. Tiene una elevada actividad frente al virus herpes; sin embargo, frente al HBV se requiere una concentración mucho mayor y puede aparecer nefrotoxicidad.

Mayor efectividad parecen tener otros análogos de nucleósidos, como la *lamivudina*. Éste es un análogo de nucleósido que impide la formación de nuevos virus interrumpiendo la síntesis del ADN-HBV a partir de su proceso de transcripción del ARN pregenómico. Es un fármaco muy bien tolerado, que no presenta prácticamente efectos secundarios y que se administra por vía oral, a la dosis de 2-3 mg/kg/día (máximo, 100 mg/día). Los estudios en pacientes adultos demuestran que no sólo reduce la actividad necroinflamatoria, sino que también revierte la fibrosis, pudiendo cesar el tratamiento tras 6 a 9 meses de haber conseguido la seroconversión del HBeAg. Si no se consigue ésta tras un año de tratamiento, no está definida la duración de la terapia.

El principal problema que plantea este fármaco, cuando se utiliza en monoterapia, es la aparición de virus mutantes resistentes YMDD (secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del gen que codifica la polimerasa del virus. A consecuencia de la presencia de estas mutaciones, la lamivudina no puede interaccionar con la polimerasa, que actúa en la transcripción y, por tanto, pierde su actividad antivírica. Desde el punto de vista clínico, la aparición de estos virus mutantes se pone de manifiesto por la reaparición del ADN-HBV en suero y la elevación de las cifras de transaminasas. La posibilidad de la aparición de mutaciones se reduce cuando se usa un *tratamiento combinado interferón-lamivudina*.

Adefovir dipivoxil: éste es un análogo del nucleótido adenosín monofosfato, que es activo frente a los virus mutantes YMDD resistentes a lamivudina. Se ha utilizado en adultos a dosis de 10 mg/día. Su principal toxicidad es a nivel del túbulo proximal renal. En niños está en fase de ensayo clínico.

Otros análogos de nucleósidos están todavía en fase de experimentación (tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina, entacavir, telbuvudina).

Manipulación de la respuesta inmune. Se ha intentado manipular la respuesta inmune frente al HBV por medios activos y pasivos lo que incluye, tanto inmunoestimulación, como inmunosupresión. No obstante, el conocimiento acerca de la inmunopatogenia de la enfermedad es todavía incompleto y, por tanto, los ensayos han sido, sobre todo, empíricos. El levamisol es un estimulante inespecífico que actúa sobre la inmunidad celular, incrementando la lisis de las células infectadas por el HBV. Sin embargo, no tiene ninguna acción en la erradicación del virus y puede ser peligroso si existe un gran número de hepatocitos infectados, al poder inducir una lisis masiva.

Inmunosupresores: corticoides. La tendencia actual es que no hay lugar para ellos en la terapéutica de la hepatitis crónica por virus. En efecto, se ha demostrado que pueden influenciar negativamente el aclaramiento

espontáneo viral, evitando la posible remisión de la actividad de la enfermedad. Por otra parte, se ha evidenciado una reducción en la replicación viral inmediatamente después de un tratamiento corto con prednisona a dosis elevadas. También se ha sugerido que podría beneficiar a los pacientes que continúan con actividad inflamatoria a pesar del cese de la replicación viral, la cual podría ser originada por una reacción autoinmune iniciada por el propio virus; sin embargo, no hay que olvidar que una sobreinfección δ es la causante de esta situación en un porcentaje elevado de enfermos. De todas formas, los efectos colaterales de esta terapéutica y el peligro de recaídas con retorno a una replicación viral activa la hacen desaconsejable; además, existe el peligro de precipitar una necrosis hepatocelular grave al retirar los corticoides, debido a una lisis repentina de un número elevado de hepatocitos infectados.

En definitiva, no se dispone en la actualidad de un tratamiento completamente eficaz para la hepatitis crónica por HBV. De todas las terapéuticas comentadas, la administración de interferón y lamivudina son las que parecen ofrecer mejores resultados. A esto hay que añadir la evidencia de remisiones espontáneas sin ningún tratamiento en la edad pediátrica. El tratamiento estaría indicado en los niños con elevación de transaminasas notable ($> 5 \times N$) o persistente (mantenidas entre $2-5 \times N$) y con actividad de la lesión histológica. Los niños con mínima elevación de las transaminasas tienen muy escasa respuesta al tratamiento. No está indicado éste en niños con transaminasas normales. El trasplante hepático (véase cap. 24.11) debe ser considerado en las formas evolutivas graves o con evidencia de cirrosis.

Tratamiento de la sobreinfección δ

El efecto de la terapéutica antiviral en los pacientes infectados por el virus δ es todavía desconocido. El interferón podría ser el más efectivo, ya que inhibe la replicación, tanto de los virus ADN como de los ARN, mientras que los arabinósidos influyen predominantemente en la síntesis de ADN.

Hepatitis crónica por virus C

Actualmente no existe vacuna para prevenir la infección por este virus. El objetivo del tratamiento es modificar su evolución natural, que lleva hacia formas graves de hepatopatía crónica y cirrosis, con posible aparición de hepatocarcinoma. El tratamiento en la edad pediátrica se dirige a eliminar la viremia y a enlentecer la progresión de la infección, tratando de evitar de ese modo las complicaciones que podrán aparecer en la vida adulta. Aunque el virus no se erradique de la sangre, el tratamiento puede prevenir el daño hepático inflamatorio o cicatricial ulterior. Con el tratamiento se pretende obtener al menos un tipo de respuesta de las siguientes: la respuesta óptima sería aquella en la que se eliminara el virus de forma permanente al menos durante 6 meses de finalizado el tratamiento, con normalización de las cifras de transaminasas y regresión de la actividad histológica (respuesta sostenida). Otro tipo de respuesta sería la normalización de las pruebas bioquímicas, pero sin negativización de la viremia (respuesta incompleta). Ambas respuestas son similares desde el punto de vista pronóstico. Un tercer tipo de respuesta sería una mejoría en cuanto a los parámetros de inflamación histológica, en la biopsia realizada post-tratamiento persistiendo, sin embargo, tanto la elevación en las transaminasas como la viremia.

El interferón α , administrado a dosis de 3 mU 3 veces a la semana durante 1 año, constituiría una alternativa válida, puesto que los ensayos clínicos realizados demuestran una normalización de las transaminasas hacia el tercer mes de tratamiento; sin embargo, sólo un 20% de los afectados se beneficiarían de esta terapéutica y la tasa de recidivas es muy elevada. En consecuencia, se han propuesto otras posibilidades entre las que merece ser destacada la combinación de interferón con ribavirina, un análogo de nucleósido, por vía oral, que ha permitido incrementar tanto la tasa de respondedores, como el mantenimiento de esta respuesta. Este tratamiento combinado es el recomendado en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis C crónica, por cuanto aumenta la tasa de respuesta a más del doble. La dosis de ribavirina a emplear es de 15 mg/kg/día VO. Últimamente además, se utiliza el interferón pegilado molécula de interferón a la que se le ha unido el polietilén-glicol (PEG), con lo que se consiguen niveles más mantenidos y prolongados, pudiendo administrarse una dosis semanal, simplificando enormemente la aplicación de la tera-

péutica, observando además mejor respuesta que con el interferón sin pegilar. La duración del tratamiento sería de 24 semanas, excepto en el caso del genotipo 1 ya que la respuesta es menor, y en el que se recomiendan 48 semanas de tratamiento. Hasta el momento se desconoce la razón de las notables diferencias terapéuticas observadas. En los adultos, varones y obesos, la respuesta es peor, así como en los sujetos con alta carga viral o con lesiones hepáticas de consideración. Este tratamiento combinado se ha aprobado en niños a partir de los 3 años de edad. Están en fase de investigación, además, diversos inhibidores de enzimas que el VHC utiliza para su copia como proteasas –especialmente la serina-proteasa–, helicasas, polimerasas y replicasas.

Hepatitis crónica inducida por fármacos

Este tipo de hepatitis mejora ostensiblemente una vez que se retira el fármaco responsable. Por ello es obligado investigar, en todos los pacientes con HCA, la posibilidad de ingestión de fármacos, recordando que incluso medicamentos comunes pueden ser de importancia patológica. Si la anamnesis es positiva resulta prudente retirar todos los fármacos no imprescindibles, sobre todo aquellos que han sido incriminados previamente. En caso de que el fármaco sea responsable, la mejoría de las cifras de transaminasas ocurre en 1 a 2 semanas; si ello no sucede, puede deberse a que el diagnóstico inicial no era correcto, o que el fármaco ha iniciado ya una alteración hepática progresiva mientras se estaba administrando. En este punto, si el daño producido es ligero, posiblemente no dé lugar a una lesión permanente del hígado y no se necesita ningún tratamiento. Si es intenso, algunos autores recomiendan un intento de terapéutica con corticoides.

Hepatitis autoinmune

En esta entidad el tratamiento debe instaurarse tan pronto como se diagnostica, ya que la HCA autoinmune en niños es una enfermedad grave, que puede llevar a la muerte en un plazo relativamente corto por insuficiencia hepatocelular. El tratamiento tiene como finalidad prevenir la cirrosis, si ésta aún no ha aparecido o, si ya está presente en la evaluación inicial, impedir un deterioro ulterior de la función hepática. Todos los estudios realizados han demostrado un efecto beneficioso con corticoides, bien solos o en combinación con azatioprina, ya que se puede esperar una mejoría clínica, bioquímica e inmunológica, en un 75 a 80% de los pacientes tratados; por el contrario, hay un 40% de mortalidad a los 6 meses en pacientes adultos no tratados. La pauta más estudiada es la administración de prednisona, 2 mg/kg/día (máximo, 60 mg) en una sola dosis, por la mañana, y azatioprina, 1,5 mg/kg/día (máximo, 50 mg, aunque la dosis de ésta se puede ajustar en función de la dosificación de la tiopurin-metil transferasa (TPMT)). Si el paciente responde al tratamiento, regresa la sintomatología y los valores de transaminasas se normalizan en algunas semanas, las gammaglobulinas tardan más en volver a las cifras normales, y lo mismo ocurre con la desaparición de los autoanticuerpos. Conseguido el control de la enfermedad, se puede disminuir la dosis de prednisona rápida y progresivamente, pasando más tarde a la corticoterapia discontinua con una dosis de mantenimiento de 0,5 a 1 mg/kg a días alternos. Una vez en días alternos, se puede seguir disminuyendo hasta la dosis mínima eficaz, que se suele situar entre 0,3-0,4 mg/kg. La azatioprina se mantiene a la misma dosis, debiendo disminuirse sólo en caso de efectos hematológicos adversos o en función de la actividad de la TPMT.

Debe restringirse el aporte de sodio durante el período inicial y administrar suplementos de potasio, calcio y vitamina D. En caso de aparecer leucopenia importante, puede ser necesario suprimir la azatioprina. Se recomienda una duración del tratamiento de dos años, pero se observan recaídas, en la mayoría de los niños, tras su supresión, por lo que actualmente no está determinada la duración óptima. De todas formas, es aconsejable no retirar el tratamiento hasta haber transcurrido 1 año desde la normalización bioquímica completa, y después de que la biopsia hepática bajo laparoscopia haya mostrado la desaparición completa de todos los signos inflamatorios y la ausencia de necrosis. Incluso con estas precauciones, se puede observar una recaída en los meses siguientes, en cuyo caso habrá que iniciar de nuevo el tratamiento. La remisión clínica y la analítica son más difíciles de lograr cuando se acompaña la enfermedad de colestasis importante, colitis ulcerosa, o cuando tiene como marcadores de autoinmunidad los anticuerpos LKM1.

Medidas generales

En cuanto a las medidas generales en los niños afectados de hepatitis crónica, es recomendable que lleven una vida lo más normal posible en lo que respecta a actividad, juego y alimentación. Deben evitarse los tóxicos hepáticos, como el alcohol y cualquier fármaco innecesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brines J, Codoñer P. Hepatitis crónica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).

- Brines J, Codoñer P. Hepatitis crónica. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Codoñer P. Hepatitis autoinmune. *An Pediatr Cont* 2003; 1: 80-5.
- Hierro Lanillo L. Hepatitis C. Hepatitis crónica. Evolución y tratamiento. *An Pediatr* 2003; 58: 489-91.
- Jonas MM. Hepatitis C in children. *Hepatology Rev* 2004; 1: 32-8.
- Lai Ch-L, Ratzliff V, Yuen M-F et al. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
- Muñoz Bartolo G. Hepatitis B. Hepatitis crónica. Evolución y tratamiento. *An Pediatr* 2003; 58: 482-5.
- Poynard T, Yuen M-F, Ratzliff V et al. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.

15.30 Cirrosis hepática

A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas

La lesión de los hepatocitos y la necrosis pueden resultar en cirrosis hepática en el niño. La cirrosis representa en definitiva el estadio final de la hepatopatía crónica. La expresividad clínica es más o menos uniforme a pesar de la múltiple etiología. Su nombre proviene de los hallazgos anatomopatológicos que la caracterizan y que consisten en destrucción difusa del parénquima hepático con necrosis y regeneración desordenada de los hepatocitos, proliferación del tejido conjuntivo y depósito de colágeno y reticulina. Esta alteración celular provoca una pérdida de la arquitectura normal del hígado, apareciendo nódulos estructuralmente anormales y carentes de una anatomía vascular y biliar adecuada, lo cual los hace funcionalmente inútiles.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La mayoría de las cirrosis corresponden a dos grandes grupos etiopatogénicos: la "biliar" y la "postnecrótica", que englobarían un 70-75% de las mismas, quedando un 25-30% de cirrosis cuya etiología no puede ser dilucidada por la metodología diagnóstica actual. La necrosis hepatocelular parece ser el desencadenante de la cascada patogénica que aboca a la cirrosis hepática. La fibrosis y formación de nódulos son componentes esenciales de la cirrosis, pero ambos pueden aparecer en ausencia de cirrosis, como en la fibrosis hepática congénita y en la hiperplasia nodular focal. La compresión del drenaje venoso produce una reducción de casi el 10% del flujo portal a través del hígado, ocasionando el desarrollo progresivo de cortocircuitos extrahepáticos porto-sistémicos.

CLASIFICACIÓN. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se pueden plantear diversas clasificaciones según criterios morfológicos, clínicos y etiológicos. La biopsia hepática constituye el dato principal para la definición de cirrosis que, histológicamente, se considera como fibrosis difusa del hígado asociada con nódulos regenerativos parenquimatosos y distorsión generalizada de la arquitectura acinar. Se distinguen tres tipos morfológicos, según el tamaño de los nódulos regenerativos, aunque rara vez permiten la determinación de la etiología: a) macronodular: nódulos de más de 3 mm de diámetro; b) micronodular: nódulos uniformes de menos de 3 mm; c) mixta: macromicronodular. Desde el punto de vista clínico, no es una clasificación útil, a pesar de que se ha descrito relación entre cirrosis biliar y micronódulos y cirrosis postnecrótica con macronódulos. El diagnóstico de cirrosis macronodular puede ser difícil por medio de la biopsia hepática por aguja, ya que los septos fibrosos pueden faltar en la biopsia obtenida. No obstante, no

es fácil la correlación de los hallazgos histológicos con la etiología, por lo que la clasificación etiológica es la más usual y la de mayor utilidad en la investigación del niño afecto de cirrosis (véase Fig. 5 en Lámina de color VIII).

Cirrosis biliar

Cualquier afección, obstructiva, inflamatoria o funcional, que altere las vías biliares impidiendo el libre flujo desde el hepatocito al duodeno, puede abocar, si la duración es suficientemente prolongada, al estadio de cirrosis biliar secundaria. Entre las diferentes causas merecen destacarse por su frecuencia: atresia de vías biliares extrahepáticas; hipoplasia de vías biliares intrahepáticas (sindrómica y no sindrómica); dilatación congénita de vías biliares (enfermedad de Caroli); fibrosis quística de páncreas; genéticas (colestasis intrahepática familiar progresiva o enfermedad de Byler).

Cirrosis postnecrótica

En esta modalidad existe distorsión de la arquitectura lobular por bandas fibrosas irregulares y consiguiente desplazamiento de la estructura portal y de la zona central del estroma hepático. Aproximadamente el 25% de los casos de cirrosis no puede clasificarse con estos criterios histológicos. Las causas más importantes son:

Infecciosas. Las más frecuentes se deben a infecciones por los virus de la hepatitis especialmente el virus B, el virus C y el agente delta. Destacan también las hepatitis neonatales (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, lúes, herpesvirus, enterovirus). Conviene recordar que, aproximadamente un 92% de las hepatitis infantiles evolucionan favorablemente y sólo un 8% de una forma tórpida, pasando por una fase de hepatitis crónica. De ellas, un 5% se manifestará como hepatitis crónica persistente y el resto (3%) lo hará como hepatitis crónica agresiva, cuyo estadio final suele ser la cirrosis.

Metabólicas. Se trata de un grupo muy amplio de entidades que, por varios mecanismos, lesionan el parénquima hepático hasta la producción de cirrosis. Incluyen alteraciones diversas del metabolismo de los distintos principios inmediatos como carbohidratos (glucogenosis IV, galactosemia, intolerancia a la fructosa), lípidos (enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Wolman), proteínas (aminoacidopatías como tirosinemia), de los metales (enfermedad de Wilson, hemocromatosis), y otras metabolopatías (como déficit de alfa-1-antitripsina) y hemocromatosis (véase Fig. 4 en Lámina de color VIII).

SINTOMATOLOGÍA

En general, una vez establecida es muy típica (Cuadro 15.30.1). Aunque suele haber una mayor o menor repercusión sobre los distintos órganos y sistemas de la economía, conviene diferenciar unas manifestaciones inespecíficas (anorexia, cansancio, debilidad muscular, pérdida de peso), y otras más específicas que dependen del equilibrio entre la lesión y la reparación: si la lesión progresa más rápidamente que la reparación, los pacientes presentan signos de insuficiencia hepatocelular con hipo-

Cuadro 15.30.1. Cirrosis hepática en el niño: manifestaciones clínicas

Cirrosis latente (nactiva, asintomática)	Hepatomegalia eventual Signos relacionados con el factor etiológico
Cirrosis compensada (activa o sintomática compensada)	Datos anteriores Trastornos digestivos (anorexia, meteorismo, esteatorrea, vientre grande, hepatomegalia) Trastornos nutritivos (pérdida de peso, signos de hipovitaminosis y carencia proteica) Síntomas cutáneos (ictericia, palidez, telangiectasias, eritema palmar) Hipertensión portal inicial (esplenomegalia, red venosa)
Cirrosis descompensada (activa o sintomática descompensada)	A los datos previos se suman: Edemas. Ascitis Hemorragias (digestivas y otras) Alteraciones cardiorrespiratorias (hipocratismo digital, soplo cardíaco, infecciones respiratorias) Perturbaciones metabólicas (signos de hipokaliemia, alcalosis, hipoproteinemia, hiperazotemia) Alteraciones nerviosas (trastornos diversos hasta el coma)

albuminemia (ascitis) y trastornos de la coagulación (hemorragia), incapacidad para la formación y secreción de bilirrubina (ictericia) y la deficiente neutralización de determinados metabolitos neurotóxicos, como el amonio (encefalopatía). Si el proceso de reparación y regeneración predomina y el daño hepatocelular se ha detenido, la traducción clínica es la hipertensión portal y la hemorragia gastrointestinal. La cirrosis en general lleva consigo una mayor predisposición a las infecciones, deficiencias nutricionales múltiples, trastorno malabsortivo y anomalías en la distribución de líquidos. La cirrosis descompensada afecta a un gran número de órganos y sistemas. Los pacientes no descompensados permanecen prácticamente sin síntomas durante largo tiempo o bien son de orden inespecífico, atribuidos con frecuencia a otros procesos. Sucesivamente serán citadas las manifestaciones cutáneas, abdominales, cardiorrespiratorias, metabólicas, neurológicas y otras.

Manifestaciones cutáneas. Incluyen la ictericia, que será mucho más evidente cuando la cirrosis sea de origen biliar. Los edemas son debidos a la hipoalbuminemia y, por tanto, indican una fase avanzada de la enfermedad. Las telangiectasias o "arañas vasculares" están localizadas preferentemente en la región malar. El eritema palmar y la subcianosis ungueal son debidos a la disminución de la oxigenación arterial por posible *shunt* derecha-izquierda o por fistulas funcionales arteriovenosas a nivel pulmonar.

Hemorragia digestiva. Aparece en forma de hematemesis. Se ve favorecida por las varices desarrolladas a causa de la hipertensión portal. Su pared es delgada y asientan en la porción inferior del esófago y superior del estómago. Por tanto, son de fácil sangrado, ayudado por los trastornos de coagulación propios de la afectación hepatocelular y en ocasiones agravado por la trombopenia secundaria al hiperesplenismo.

Manifestaciones hematológicas. La anemia está presente en la mayoría de pacientes con cirrosis. Las causas son múltiples: hemorragia digestiva, hemólisis asociada con hiperesplenismo; hemorragia por la deficiente producción de factores de coagulación sintetizados por el hígado, especialmente protrombina, factor VII y factor IX.

Manifestaciones abdominales. Deben señalarse: la mayor o menor distensión abdominal (meteorismo, visceromegalias, ascitis); la hepatomegalia de consistencia firme y superficie nodular, menos evidente en la cirrosis postnecrótica que en las de otro origen; la ascitis siempre grave y demostrable por la matidez móvil o por estudios radiológicos; la esplenomegalia y circulación colateral con aumento de la red venosa superficial cuando la hipertensión portal está plenamente constituida.

Síntomas cardiorrespiratorios. En este sentido, un aumento del débito cardíaco con pulso lleno o saltón, así como un soplo de eyección, no son hallazgos infrecuentes en las cirrosis hepáticas. La mayor pre-

disposición a las infecciones respiratorias se justifica tanto por la elevación del diafragma como por los trastornos inmunitarios. En lo que respecta a la *función pulmonar* está seriamente comprometida en los niños con cirrosis, no sólo por la ascitis y hepatoesplenomegalia, sino también por la hipoxemia secundaria a los cortocircuitos arteriovenosos intrapulmonares.

Signos metabólicos. Suelen presentarse en el curso de toda cirrosis, especialmente cuando entra en una fase de descompensación. Entre las más sobresalientes hay que destacar: hipopotasemia (por diarrea, vaciamiento de líquido ascítico, administración de diuréticos, hiperaldosteronismo secundario), hiponatremia, alcalosis metabólica, hipoalbuminemia (expresión de la disfunción hepatocelular en su capacidad de síntesis de albúmina), hiperazotemia con hiperamonemia (consecuencia de los *shunts* portosistémicos, más manifiestos en los estadios terminales).

Alteraciones neurológicas. Incluyen datos bien conocidos a nivel del sistema nervioso central o periférico, ocasionados principalmente por los disturbios metabólicos citados. Si las alteraciones afectan primordialmente al sistema reticular ascendente, aparecerán trastornos de consciencia con estados de confusión, desorientación e incoordinación motora, configurando la conocida "encefalopatía portosistémica", que puede abocar al coma hepático. La asterixis, el signo más típico de la encefalopatía hepática, con el característico temblor ondulante de las manos con los dedos separados, es de presentación tardía e inconstante. La patogenia sigue siendo controvertida, considerándose en términos generales como consecuencia de las alteraciones cerebrales producidas por las toxinas intestinales no degradadas por el hígado como amonio, ácidos grasos libres de cadena corta y media, falsos neurotransmisores precursores de octopamina, serotonina, fenoles, mercaptanos, GABA (ácido gamma-amino-butírico) y metabolitos de aminoácidos plasmáticos. En la encefalopatía portosistémica crónica existe elevación de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) y reducción de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina).

Alteraciones renales. La oliguria y uremia en la cirrosis pueden suceder como consecuencia de insuficiencia prerrenal, insuficiencia funcional renal (síndrome hepatorenal) y por necrosis tubular aguda y otros trastornos renales estructurales. El síndrome hepatorenal es propiamente el fallo funcional renal en la cirrosis, es decir, oliguria y uremia en presencia de cirrosis y ascitis, con elevación paralela de urea y creatinina sérica, tratándose de una entidad con mala respuesta al tratamiento y con alta mortalidad aunque los riñones, al no tener daño estructural, recuperan su función tras el trasplante hepático.

Alteraciones nutricionales. Los estudios de composición corporal por técnicas de dilución para el cálculo del agua corporal total y agua extracelular y absorciometría para la valoración de grasa corporal demuestran aumento del agua extracelular y disminución del agua intracelular. Los dos compartimentos mayores (masa celular y grasa corporal) están significativamente reducidos en pacientes con enfermedad de moderada a grave. Se aprecia una pérdida más pronunciada de grasa en los estadios iniciales seguido de una pérdida acelerada de la masa celular corporal en las etapas avanzadas de cirrosis hepática.

Para la valoración del estado nutricional se emplea la prealbúmina y la transferrina, existiendo correlación significativa entre éstas y la puntuación de Child-Pugh pero no con las medidas antropométricas.

DIAGNÓSTICO

Los datos anamnésticos y la exploración física serán, en ocasiones, suficientemente sugestivos. No obstante, siempre deberán ser complementados por el estudio funcional y, de forma especial, por la biopsia hepática, sin cuyo concurso no puede establecerse con total seguridad el diagnóstico de cirrosis.

Laboratorio. Serán útiles las *determinaciones enzimáticas* de transaminasas, cuyos valores pueden estar ligeramente aumentados o incluso

dentro de los valores de la normalidad. En la cirrosis biliar se encuentran aumentadas las cifras de fosfatasa alcalina, leucinamino-peptidasa y 5' nucleotidasa. Finalmente, la gamma-glutamyltranspeptidasa, al elevarse de forma inespecífica en todas las afecciones hepatobiliopancreáticas puede aparecer incrementada, aun con cifras normales de las restantes enzimas. *Prueba de la bromosulfaleína*: mide la capacidad o función excretora del hepatocito. Aunque su alteración (retención superior al 5% a los 45 minutos) no es patognomónica de cirrosis, los valores obtenidos mediante esta prueba suelen ser superiores al 10%. Bilirrubinemia: los valores son normales o ligeramente elevados (a excepción de las cirrosis biliares), siendo en estos casos de tipo mixto. Datos peculiares de *colestasis* se encuentran en la hipoplasia biliar intrahepática no sindrómica o en la sindrómica (síndrome de Alagille) (desproporcionado aumento del colesterol en relación a la bilirrubina y con elevación de gammaglutamil transpeptidasa), en la enfermedad de Byler (colesterol y gammaglutamil transpeptidasa normales), y en la colangitis esclerosante (importante ascenso de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa). En las *proteínas séricas* aparece hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal, independientemente de la etiología de la cirrosis.

Amoniemia. Las cifras más altas de amonio en sangre se dan en los estadios finales, que abocan hacia el coma hepático. El laboratorio puede proporcionar mayor conocimiento del estado de lesión hepática y, así, la hipoprotrombinemia y la hipoalbuminemia traducen un grave defecto de síntesis, propio de cuadros avanzados. La determinación de hialuronidasa sérica refleja la severidad de la cirrosis y sus complicaciones, siendo particularmente útil en la monitorización de los niños intervenidos de atresia biliar. En estos casos se han comprobado por Chongrisawat valores elevados de hialuronidasa sérica en los pacientes con Child C (534,35 ng/mL) en relación con los Child B (97,67 ng/mL) y más aún con los Child A (36,27 ng/mL).

Diagnóstico por la imagen. La exploración suele comenzar con la *ecografía Doppler*, que suministra datos rigurosos del flujo sanguíneo del sistema porta, así como la *TC del abdomen* puede detectar pequeñas cantidades de ascitis y evaluar al mismo tiempo la anatomía intraabdominal, ofreciendo información sobre el tamaño y estado del hígado y bazo y sobre la presencia o ausencia de varices y tumores. En el tránsito baritado, las varices esofágicas producen imágenes lacunares típicas, si bien pueden faltar en el 15-20% de los casos, en especial si el estudio radiográfico se practica poco tiempo después de las hemorragias.

Otros métodos. La endoscopia permite evidenciar la existencia de varices esofágicas. La gammagrafía determina de forma más precisa el tamaño del hígado, así como una discreta disminución en la captación del isótopo correspondiente, facilitando el diagnóstico diferencial con otras hepatomegalias, como la ocasionada por hepatoma (interés también de la determinación de alfa-1-fetoproteína). En las formas habituales de cirrosis la gammagrafía hepática (tecnecio 99, galio 67) ofrece irregularidades en la distribución y evidente rarefacción del parénquima, con predominio de la captación en lóbulo izquierdo, de modo que es un buen método para conocer el estadio evolutivo, aunque no ofrece datos sobre etiología y actividad del proceso.

Biopsia hepática. Sea quirúrgica, percutánea o de preferencia bajo control laparoscópico, constituye la principal exploración instrumental para sentar el diagnóstico de cirrosis. Existen determinados aspectos macroscópicos propios de cirrosis: aspecto irregular o abollonado de la superficie, aumento de su consistencia, cambios de coloración, bandas fibrosas entre zonas nodulares y quistes serosos, linfáticos o hemáticos. El estudio histológico del material biopsiado pondrá en evidencia los datos anatomopatológicos característicos de esta afección ya citados anteriormente. A mayor abundancia y mediante técnicas de tinción específicas, determinaciones histoquímicas y enzimáticas adecuadas, se podrá en ocasiones conseguir una orientación etiológica.

PRONÓSTICO

La supervivencia estará en función del grado de alteración histológica, de la presencia de complicaciones y de la etiología del proceso. En

Cuadro 15.30.2. Clasificación funcional de pacientes cirróticos según Pugh y modificada por Child

Puntos	1	2	3
Encefalopatía	no	1-2	3-4
Ascitis	ausente	leve	moderada
Bilirrubina	< 3 mg/dL	3-4 mg/dL	> 4 mg/dL
Albúmina	> 3,5 g/dL	2,8-3,5 g/dL	< 2,8 g/dL
Tiempo de protrombina (prolongación en %)	1-4	4-6	> 6

Grados según puntuación: A: 5-6; B: 7-9; C: > 10.

las cirrosis por atresia biliar extrahepática no tributable de corrección quirúrgica, no suele sobrepasar los 18 meses. Por el contrario, en la cirrosis biliar originada por hipoplasia intrahepática de vías biliares o bien por fibrosis quística, alcanza varios años, incluso más de 20. Sarin señaló una supervivencia del 68% a los cinco años de diagnosticar la enfermedad, para el grupo de pacientes menores de treinta años de edad. Cuando la cirrosis se presenta a consecuencia de hepatitis neonatal, la muerte suele acontecer entre los 5 y 10 años. En las cirrosis de causa metabólica, el pronóstico se basará fundamentalmente en la precocidad del diagnóstico, ya que muchas de ellas pueden ser tributarias de un tratamiento etiológico al suprimir el metabolito responsable. Si las *complicaciones* han hecho su aparición (ascitis, hemorragias por varices, fracaso renal), el período de supervivencia se acorta considerablemente. Los pacientes con cirrosis pueden clasificarse funcionalmente por los criterios de Child modificados por Pugh (Cuadro 15.30.2).

TRATAMIENTO

Etiológico. Sólo es efectivo en cirrosis de causa metabólica, siempre que el proceso no se encuentre en un estadio muy avanzado. El diagnóstico precoz de galactosemia, tirosinemia o glucogenosis, permitirá establecer una dieta adecuada. En otras ocasiones, la administración de sustancias quelantes, como la desferrioxamina (hemocromatosis) o la penicilamina (enfermedad de Wilson), pueden retardar o evitar la aparición de cirrosis. Igual sucede con la hepatitis crónica autoinmune tratada con corticoides sólo o en combinación con azatioprina, o bien la hepatitis crónica B, donde se ha demostrado la eficacia del tratamiento con interferón y, más recientemente, lamivudina y adefovir.

Terapéutica nutricional. Depende en gran medida del tipo de lesión hepática. En la enfermedad hepática aguda, como es la secundaria a hepatitis viral, no requiere tratamiento nutricional específico con la excepción de suplementos de aminoácidos ramificados, que parecen estar indicados en el tratamiento de la encefalopatía. El manejo nutricional del niño con cirrosis depende, en primer lugar, de la existencia o no de colestasis pues en esta condición existe aumento considerable en los requerimientos de vitaminas liposolubles, requiriéndose el empleo de MCT para un óptimo crecimiento. En los procesos que cursan con colestasis, existe dificultad en la absorción de grasa y vitaminas liposolubles. Para conseguir, adecuada absorción de grasa, se emplea MCT, al no requerir éstas sales biliares para la formación micelar y ser de rápida absorción. No obstante, el estadio de cirrosis anictérica también presenta particularidades nutricionales debido a factores como hipermetabolismo, enteropatía e incrementada oxidación proteica. Ciertas enfermedades metabólicas, como fructosemia, galactosemia y enfermedad de Wilson, también presentan particularidades nutricionales, como es la exclusión dietética de fructosa y sorbitol o de lactosa y galactosa, o bien reducción en la fuente alimentaria de cobre. Finalmente, el manejo nutricional constituye un punto fundamental en el soporte del niño con cirrosis en la fase de pretrasplante y postrasplante hepático, principalmente para que el futuro receptor del trasplante hepático (única forma de corrección en la cirrosis progresiva e irreversible) esté en el estado nutricional más adecuado, teniendo en cuenta que la malnutrición empeora la regeneración hepática.

La cirrosis sin encefalopatía requiere dieta normal y, si el crecimiento es defectuoso, conviene suplementar energéticamente con polímeros de glucosa y grasa, indicándose en pacientes con marcada anorexia la nutrición enteral nocturna. El aporte calórico debe ser el 125% de la RDA basado en el peso-talla en percentil 50. En la enfermedad hepatocelular grave, la restricción proteica debe ser igual o inferior a 1 g/kg/día, incrementando el aporte energético de los carbohidratos al 60-70% de las calorías. En las fases iniciales, la ingesta proteica aconsejada es de 2,5-3 g/kg/día.

Déficits de vitaminas liposolubles. Deben corregirse especialmente cuando exista componente colestásico. La vitamina E debe administrarse profilácticamente por las graves consecuencias neurológicas que conlleva su déficit, y que conduce a la desmielinización de nervios periféricos, aconsejándose dosis de 5-10 mg/kg IM cada semana. La vitamina D debe aportarse en forma de 25-hidroxivitamina D (3-5 µg/kg/día) o como 1,25-hidroxivitamina D (0,1 µg/kg/día). El tratamiento con fenobarbital puede incrementar el riesgo de deficiencia en vitamina D. La vitamina K es imprescindible en el tratamiento del síndrome colestásico por el grave riesgo de hemorragia derivada de su déficit, siendo suficientes las dosis de 5-10 mg IM al mes y, en situaciones de colestasis no marcada, es suficiente con el aporte oral de 2,5-5 mg/día. Cuando la afectación hepatocelular es intensa, la administración de vitamina K no logra corregir la hipoprotrombinemia, configurándose como factor pronóstico sombrío. La vitamina A, por ser liposoluble, también debe suministrarse pero, al producir metabolitos, potencialmente hepatotóxicos, la dosis será inferior a las de otras vitaminas liposolubles. Es prudente limitar la dosis oral a 5.000 UI/día.

Tratamiento de la ascitis. Cuenta con los siguientes recursos terapéuticos: dieta hiposódica (10 a 20 mEq/m²/24 horas). Los *diuréticos* deben ser utilizados con precaución, sólo si el sodio en orina es inferior a 15 mEq/día, procurando que la pérdida de peso no sea superior a 100 g/día en los más pequeños, y de 300 g/día en los niños mayores. La espironolactona es de elección (3 mg/kg/día), indicada en situaciones de hiperaldosteronismo aumentándose progresivamente hasta alcanzar un balance negativo. Si no responde adecuadamente al tratamiento con espironolactona, se asocia otro diurético, *furosemida* (1-2 mg/kg/día), que induce en orina pérdida de sodio y potasio. No debe emplearse furosemida como único diurético. Si el sodio sérico es inferior a 120 mEq/mL, debe interrumpirse el tratamiento diurético y establecer restricción hídrica. La infusión de seroalbúmina 20% 0,5-1 g/kg seguida de furosemida (0,5-1 mg/kg) en pacientes con hipoalbuminemia consigue diuresis eficaz en la mayoría de los casos. La *paracentesis* debe reservarse para la ascitis refractaria al tratamiento diurético con extracción de hasta 50 mL/kg/día acompañado de infusión de seroalbúmina.

Tratamiento del prurito. Es una de las complicaciones más molestas del síndrome colestásico. En la cirrosis biliar el tratamiento debe incluir la mejoría en el flujo biliar para reducir el prurito, la hipercolesterolemia acompañante y el daño ocasionado en los hepatocitos por el acúmulo de ácidos biliares y, por otra parte, vencer la malabsorción grasa secundaria a la disminución en la solubilización intraluminal. La *colestiramina*, resina de intercambio con iones cloro, aumenta el flujo biliar, interrumpiendo la circulación enterohepática, mientras eleva el nivel de ácido cólico que es colerético; problemas asociados con su empleo son la obstrucción intestinal, acidosis hiperclorémica, exacerbación de la esteatorrea, pudiendo unirse con medicamentos como tiazidas, digoxina o vitaminas liposolubles, por lo que debe administrarse espaciada de estos fármacos. La colestiramina se da a dosis inicial de 0,25-0,50 g/kg/día hasta alcanzar una dosis diaria de 4 a 8 g. El *fenobarbital* (5 mg/kg/día) estimula el flujo biliar y puede también ser eficaz en el alivio del prurito. Otros tratamientos alternativos para el prurito intratable son el ácido *urso-deoxicólico* (15-30 mg/kg/día), que altera la composición de los ácidos biliares, y la rifampicina (10 mg/kg/día). En los casos más graves se llega a la realización de derivación biliar parcial.

Tratamiento de la hipertensión portal. Es frecuente que, ante las hemorragias de repetición por sangrado de varices, se recurra periódicamente a la esclerosis de las mismas. En la actualidad, el empleo del aná-

logo de somatostatina, octreótido, ha demostrado su eficacia al provocar una marcada vasoconstricción esplácnica; la dosis recomendada es de 1 µg/kg/h como bolo inicial y, posteriormente, en infusión continua de 1 a 5 µg/kg/h.

En determinados casos de hipertensión portal grave está indicada la realización de *shunts* portosistémicos, especialmente en los casos de cirrosis compensada, que no son candidatos a trasplante hepático inmediato así como en los pacientes con varices esofágicas en los que esté contraindicado el trasplante hepático. La realización de las derivaciones portosistémicas intrahepáticas por vía transyugular (TIPS) como alternativa a las quirúrgicas ha supuesto un notable avance. Las derivaciones portosistémicas y, en particular, la esplenorenal distal, pueden servir como puente al trasplante hepático en casos de hipertensión portal intensa, pero con función hepática preservada. La indicación del trasplante hepático se reserva para los pacientes con síntesis hepática deteriorada asociado a hemorragia por varices.

Prevención de episodios de hemorragias por varices esofágicas. Se ha empleado el *propranolol*, agente beta-bloqueante, a una dosis de 1-1,5 mg/kg/día VO, procurando una reducción en la frecuencia cardíaca de más del 25% con la precaución de que la medida de la frecuencia cardíaca en reposo no sea inferior a 55 ppm. Las limitaciones a su empleo son los pacientes afectados de asma o fibrosis quística por riesgo de broncoespasmo.

Otro beta-bloqueante no selectivo, como el *nadolol*, tiene la ventaja de que no es metabolizado por el hígado y puede ser dado una sola vez al día; dosis aconsejada, 1 mg/kg/día. La administración de antiseoretos, como ranitidina (4-6 mg/kg/día) o bien omeprazol (1-1,5 mg/kg/día), está justificada para evitar la acción nociva del reflujo gastroesofágico ácido en determinados pacientes.

Tratamiento de la encefalopatía hepática. Se plantea en las fases de grave descompensación del paciente cirrótico. Esta grave complicación, favorecida por la insuficiencia hepatocelular y por los cortocircuitos portosistémicos y desencadenada por hemorragias digestivas, requerirá entre otras las siguientes medidas: reducción de la ingesta proteica a 0,5-1 g/kg/día para prevenir el catabolismo, suprimiendo así una importante fuente de amoníaco; esta ingesta proteica es insuficiente para el crecimiento, por lo que debe procurarse mantenerla por poco tiempo; administración oral de antibióticos (especialmente neomicina: 2-4 g/m²) para eliminar las bacterias productoras de ureasa; lactulosa oral y lactitol, disacáridos no absorbibles, que determinan un descenso de pH a nivel del colon y dificulta la reabsorción de amoníaco (1-2 mL/kg/dosis); los enemas de limpieza tienen la misma finalidad. Recientemente, Shawcross revisa en el adulto con encefalopatía hepática el papel de la restricción proteica y la eficacia de lactulosa/lactitol, llegando a la conclusión de que no existen datos concluyentes publicados, precisando de trials demostrativos multicéntricos (véase cap. 15.28).

Trasplante hepático. Es el tratamiento, cada vez más esperanzador, para aquellas cirrosis descompensadas progresivas. Son factores de *indicación de trasplante*: la disminución de la síntesis hepática (hipoprotrombinemia que no responde a vitamina K, déficit de factor V, hipoalbuminemia), la hipertensión portal grave y el marcado hipodesarrollo. El principal problema estriba en el rechazo y la escasez de donantes pero, en la práctica, el trasplante hepático constituye el procedimiento de elección para el tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática terminal (véase cap. 27.11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Balistreri W. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Suppl 1): 17-23.
- Botha JF, Campos BD, Grant WJ et al. Portosystemic shunts in children: a 15-year experience. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 179-85.
- Chongsrisawat V, Kongtawelert P, Tongsoongnoen W et al. Serum hyaluronan as a marker reflecting the severity of cirrhosis and portal hypertension in postoperative biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 773-7.

- Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; 41: 366-71.
- Martínez Valverde A, Sierra Salinas C. Cirrosis hepática. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- McDiarmid SC. Treatment of end-stage liver disease. En: Walker WA. 3ª ed. Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton: B.C. Decker, 2000. p. 1250-71.
- Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of encephalopathy. *Lancet* 2005; 365 (9457): 431-3.
- Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl 1): 11-6.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500-5.
- Shah T, Isaac J, Adams D et al. Development of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in a paediatric liver transplant patient. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 127-31.

15.31 Patología de las vías biliares

A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas

Las vías biliares (Fig. 15.31.1) del paciente pediátrico pueden ser asiento de diversos fenómenos patológicos: malformativos, inflamatorios, litíasicos, inmunológicos, tumorales o traumáticos. Todos ellos van a dificultar en mayor o menor grado la normal excreción biliar desde el hepatocito hasta el duodeno. La estasis biliar, de no ser corregida adecuadamente, condicionará una cirrosis hepática secundaria.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Atresia biliar extrahepática

Es una colangiopatía obstructiva neonatal caracterizada por destrucción o ausencia de la vía biliar extrahepática en mayor o menor extensión entre el hilio hepático y el duodeno con desarrollo de obstrucción completa al flujo biliar que conducirá, si no se corrige, a cirrosis biliar secundaria. A pesar de su escasa incidencia, es la causa más frecuente de ictericia colestásica neonatal de origen extrahepático (60% de los casos) y la principal causa que conduce al trasplante hepático. Se expone en el capítulo 2.20.

Quiste congénito de colédoco

En la actualidad se prefiere el término de *dilatación congénita quística segmentaria del sistema ductal biliar*. Se cita una incidencia de 1/13.000 RN vivos. El sexo femenino es el más afectado en proporción de 8/1. El tamaño es muy variable desde unos de 5 mL hasta otros extremadamente grandes (3.000 mL). Habitualmente es una anomalía no aso-

ciada a malformaciones en otros órganos. La etiopatogenia es controvertida, atribuyéndose a factores como debilidad congénita de la pared, anomalía primaria de la mucosa, reflujo pancreático y obstrucción del tracto biliar. Se clasifican en cinco tipos anatómicos: el tipo I—el más común—es una dilatación quística congénita del conducto biliar común sin asociación de dilatación ductal intrahepática; el tipo II es una malformación diverticular del conducto biliar común; el tipo III corresponde a un coledococoele con obstrucción en ampolla; el tipo IV presenta múltiples quistes de las vías biliares intra y/o extrahepáticas; el tipo V tiene quistes intrahepáticos en diferente número.

Sintomatología. La forma clásica completa de ictericia, dolor abdominal y masa en el hipocondrio derecho, raramente se presenta. Solamente un 50% de los pacientes son diagnosticados dentro de los primeros 6 meses. En otras ocasiones son cuadros iniciales de dolor abdominal recidivante de tipo cólico en pacientes de más edad (7 a 9 años).

Diagnóstico. La técnica más útil en la práctica es la ecografía, al constatar una imagen anecoica próxima pero separada de la correspondiente a la vesícula biliar (Fig. 15.31.2). La colangiografía permite una definición más exacta.

Tratamiento. Es obligadamente quirúrgico para evitar complicaciones de retención biliar, litiasis, infección, rotura, degeneración, etc. Según el hallazgo quirúrgico, se practicará una hepatoyeyunostomía o una quistoyeyunostomía.

Hipoplasia biliar intrahepática

Constituye un grupo heterogéneo caracterizado por colestasis intrahepática que representa síndromes específicos con diferentes pronósticos. La escasez de ductos biliares se refiere a la ausencia o marcada disminución en el número de ductos biliares interlobulares en el área portal, definiéndose con un número inferior a 0,5 conductos por cada espacio portal, a pesar de tener ramas venosas y arteriola hepática normales.

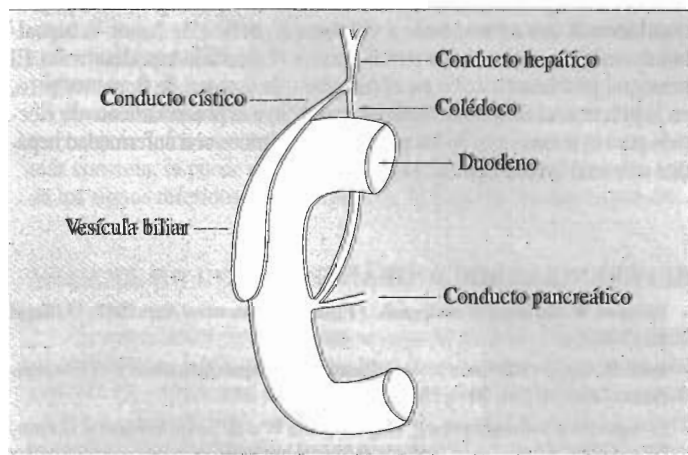


Figura 15.31.1. Esquema del sistema biliar extrahepático.

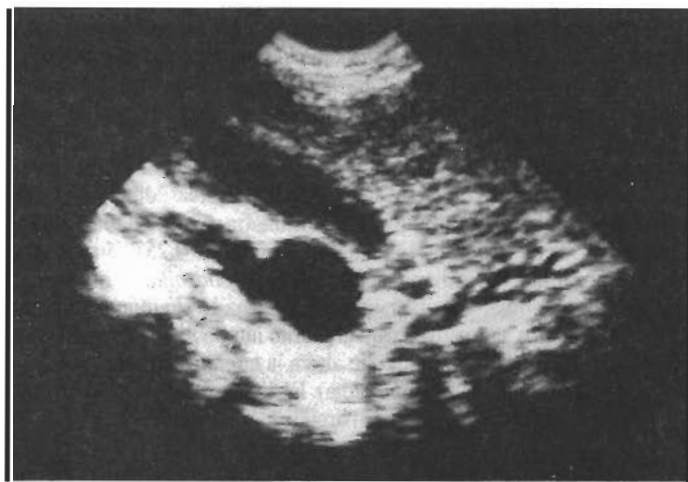


Figura 15.31.2. Ecografía corte sagital. Doble imagen anecoica. La anterior corresponde a vesícula biliar y la posterior a quiste congénito de colédoco.

Forma sindrómica. Conocida como displasia arteriohepática o *síndrome de Alagille* de herencia AD. Va asociada a facies característica, malformaciones vertebrales (en mariposa), oculares (embriotoxon), cardiovasculars (estenosis de la arteria pulmonar) y retraso mental variable. El debut acostumbra a ser el de una ictericia colestásica del período neonatal con aparición posterior de prurito y xantomas. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa, colesterol y ácidos biliares, se encuentran aumentados. La elevación de bilirrubina directa suele ser moderada en relación a los valores muy altos de ácidos biliares, colesterol y triglicéridos. La certeza diagnóstica se tiene mediante biopsia hepática de ambos lóbulos al constatar la escasez de ductos biliares en los espacios porta (véase Fig. 6 en Lámina de color VIII). El soporte nutricional incluye aporte de triglicéridos de cadena media con optimización de los aportes de carbohidrato y proteínas. La terapéutica se basa en administración de fenobarbital, resinolectiramina, ácido ursodeoxicólico y vitaminas liposolubles con lo que mejora el curso de la enfermedad. En muchos pacientes el prurito es síntoma predominante. En el 15-20% de los casos será necesario trasplante hepático.

Forma clínica no sindrómica. Conocida antiguamente como hepatitis neonatal atresiante, evoluciona mucho más rápidamente hacia cirrosis biliar y sus complicaciones. Puede ser idiopática o secundaria a enfermedades infecciosas como citomegalovirus o metabólicas (déficit de alfa-1-antitripsina). Otros trastornos, como síndrome de Zellweger o la enfermedad injerto-huésped, pueden cursar con hipoplasia ductular. La etiopatogenia más posible es la de una lesión selectiva y evolutiva de los ductos biliares por un virus o noxa en el período fetal. Su inicio puede ser neonatal, pero se hace más evidente entre el segundo o tercer mes. La ictericia, aunque fluctuante, no suele desaparecer como sucede en la hepatitis neonatal y en el déficit de alfa-1-antitripsina. La asociación del déficit de alfa-1-antitripsina e hipoplasia biliar intrahepática ensombrece el pronóstico. Esta enfermedad es otra de las principales indicaciones de trasplante hepático. Para más datos, véase el capítulo 2.20.

Quistes hepáticos de origen ductal

Existe un conjunto amplio de alteraciones quísticas que afectan a los ductos biliares intrahepáticos. Existe confusión terminológica. Pueden ser quistes solitarios descubiertos accidentalmente o en forma poliquística hereditaria. Éstos se clasifican en dos grandes apartados. Quistes no comunicantes (enfermedad poliquística del adulto) o comunicantes. Éstos, a su vez, se clasifican en orden a la malformación o no de la placa ductal. La denominada fibrosis hepática congénita cursa con malformación de la placa ductal, con elementos ductales en la circunferencia de los tractos portaes asociado con aumento en el tejido fibroso portal. La enfermedad de Caroli se ha empleado clásicamente para referirse a la dilatación segmentaria congénita del árbol biliar intrahepático. Puede cursar con malformación de la placa ductal o sin lesiones histológicas a excepción de la ectasia ductal, estando caracterizada por dilataciones generalizadas y sacciformes de todo el árbol biliar intrahepático. El término *enfermedad de Caroli* debe quedar restringido a las formas simples de dilatación ductal segmentaria sin anomalía del tracto portal. Algunos casos presentan dolor abdominal y fiebre recurrente, complicándose usualmente con fenómenos de colangitis, coledolitiasis intrahepática, abscesos hepáticos y sepsis. La mayoría de los casos se asocian con enfermedad renal. El pronóstico depende de las complicaciones citadas y de las posibles asociaciones a degeneración quística renal o pancreática. El diagnóstico de sospecha se basa en la ecografía, pero debe confirmarse mediante resonancia nuclear magnética de las vías biliares. El tratamiento requiere antibioterapia, colelíticos y exéresis quirúrgica de zonas litiasicas o abscesificadas.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

Incluye procesos inflamatorios (infecciosos, inmunológicos), litiasis biliar, neoplasias y los traumatismos.

Colecistitis aguda

Proceso inflamatorio que conduce a la distensión de la vesícula biliar, habitualmente por cálculo en la unión del cístico con la vesícula (*cole-*

cistitis calculosa), o por otras condiciones que tienen en común la ausencia de cálculo (*colecistitis acalculosa*), como anomalías congénitas del cístico o de la vesícula biliar, procesos infecciosos (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Listeria*), o por compresión extrínseca secundaria a ganglios linfáticos o por tumor.

Patogenia. La obstrucción de la salida de la bilis acumula secreciones en el interior de la vesícula produciendo mayor distensión y dificultad en el riego sanguíneo de la misma. La pared vesicular isquémica constituye un terreno idóneo para el crecimiento bacteriano, aunque probablemente la infección no constituya un factor fundamental.

Sintomatología. El dolor abdominal es el síntoma principal, frecuentemente de gran intensidad, localizándose inicialmente en epigastrio. El dolor visceral de obstrucción del cístico pasa a ser, con el avance del proceso, un dolor parietal, localizándose entonces en el cuadrante superior derecho, se hace evidente la defensa muscular y la hipersensibilidad a la palpación (*signo de Murphy*). Puede acompañarse de vómitos, fiebre e ictericia.

Diagnóstico. A los datos clínicos y de exploración hay que añadir los hallazgos analíticos y, especialmente por ecografía, donde la colecistitis viene definido por la existencia de una vesícula biliar agrandada, con engrosamiento de su pared y con irregularidad en su contorno, comprobándose visualmente el signo de Murphy. No se demuestra ningún cálculo en la colecistitis acalculosa. Es habitual la presencia de leucocitosis y, en no pocas ocasiones, se aprecia aumento de transaminasas y discreta hiperbilirrubinemia. La presencia de cifras altas de bilirrubina indica que se trata de una coledocolitiasis. **Diagnóstico diferencial:** hepatitis aguda, pancreatitis y, más raramente, con apendicitis aguda de localización retrocecal alta.

Tratamiento. Además de las medidas de sostén (perfusión endovenosa, corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos) debe controlarse el dolor con meperidina, porque su efecto espasmógeno sobre vías biliares e intestino delgado es menos intenso y prolongado. La infección bacteriana debe considerarse siempre como una amenaza latente, aunque parece corresponder a un fenómeno secundario en la evolución de la colecistitis aguda. Según la gravedad del proceso y del tiempo de evolución, pueden administrarse antibióticos endovenosos, previo cultivo oportuno (ampicilina o cefoxitina más gentamicina). El tratamiento quirúrgico (colecistectomía) es el definitivo, bien en la fase inicial una vez mejorada la situación del paciente, o en una segunda fase (2 a 3 meses después de la remisión), tras un período de observación clínica, ecográfica y analítica.

Hydrops vesicular

Es una distensión idiopática de la vesícula biliar, sin evidencia de cálculo. **Etiopatogenia.** El mecanismo es desconocido, siendo el factor patogénico más probable una enfermedad infecciosa previa con inflamación del cístico y aumento de los ganglios linfáticos vecinos, lo que conduce a obstrucción del cístico y distensión de la vesícula biliar. Se ha descrito asociada a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de Schoenlein-Henoch, nutrición parenteral total, infección estreptocócica y estafilocócica, diversas infecciones digestivas, leptospirosis, etc. **Sintomatología.** El comienzo es agudo con dolor abdominal de difícil localización en el niño pequeño, náuseas y vómitos, sin fiebre o muy leve, con palpación dolorosa en hipocondrio derecho y en la mitad de los casos una masa abdominal palpable. **Diagnóstico.** Es ecográfico, visualizándose una vesícula biliar dilatada, sin cálculo y con normalidad en el conducto biliar; puede apreciarse discreto engrosamiento mural y un contorno regular de la vesícula biliar. **Pronóstico.** Es bueno, con resolución espontánea en días o semanas, aunque rara vez ocurre una perforación de la vesícula biliar con peritonitis, que obliga al tratamiento quirúrgico. Generalmente es suficiente la vigilancia y la consideración terapéutica de la posible enfermedad causal.

Colangitis

Es la inflamación supurada de los conductos biliares intrahepáticos. **Etiopatogenia.** Se presenta en malformaciones anatómicas de las vías

biliares, litiasis u otras obstrucciones y tras la portoenterostomía de Kasai. Los gérmenes causales son habitualmente enterobacteriáceas. *Cuadro clínico.* El más frecuente consiste en fiebre alta en agujas, dolor abdominal (maniobra de Murphy negativa), vómitos, ictericia, sudoración y bacteriemia con hemocultivo positivo. *Tratamiento.* La antibioterapia intravenosa y mantenida (2 a 3 semanas) y la descompresión de la vía biliar (en caso necesario) suelen ser resolutivas.

Colangitis esclerosante primaria. Es un trastorno poco frecuente, pero cada vez más reconocido en el paciente pediátrico, en el que juegan un importante papel los factores inmunológicos y genéticos, iniciado por algún agente tóxico o infeccioso, caracterizándose por estenosis y dilatación del árbol biliar intrahepático en ausencia de coledocolitiasis. *Diagnóstico.* La mayoría de los pacientes sufren enfermedad inflamatoria intestinal con especial énfasis en colitis ulcerosa. El resto corresponde a procesos de inmunodeficiencia. Proporciona la típica imagen arrosariada en la colangiografía, llegando a producir en ocasiones colangitis supurada y cirrosis. Los datos analíticos sugestivos son las elevadas cifras de gamma-glutamyl transpeptidasa (en 94% de los casos) a diferencia de la fosfatasa alcalina, que se encuentra en cifras altas sólo en el 25%. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico a dosis alta (20 mg/kg/día) consigue inicialmente mejoría bioquímica pero no parece impactar el pronóstico a largo plazo.

Litiasis biliar

Con el avance en las exploraciones ultrasonográficas se ha empezado a describir cálculos biliares en pacientes pediátricos con una frecuencia superior a la que hasta hace poco se consideraba. Hay un predominio durante la adolescencia, pero puede darse en cualquier edad, existiendo casos descritos en el primer año de vida, incluso en RN. La incidencia se ha establecido entre 0,15 y 0,22% en los menores de 16 años, con notable incremento durante la pubertad, especialmente en niñas. En los últimos años se ha empezado a describir también en niños pequeños, así como en lactantes y RN. La prevalencia de cálculos biliares, sintomáticos o no, por debajo de los 5 años se considera en orden de 3/10.000. La localización más frecuente es la vesícula biliar (90 a 95%) y, mucho más raramente, en el cístico o colédoco (5 a 10%).

Etiopatogenia. Por su composición se clasifican en cálculos de colesterol (radiotransparentes), pigmentarios (radioopacos) y mixtos. Estos últimos son los más frecuentes en el enfermo pediátrico. Están compuestos por bilirrubinatos cálcicos y otras sales, y el colesterol no excede nunca del 25% del material total del cálculo.

Cálculos de colesterol. Tienen en su composición más del 50% de colesterol. Se producen por bilis sobresaturada en colesterol a partir del hígado, como consecuencia de una disminución en la secreción de sales biliares por excesiva pérdida (ileítis por enfermedad de Crohn, resección intestinal, fibrosis quística) o por deficiente síntesis (hiperlipoproteíнемia tipo IIb), o bien por incremento en la secreción de colesterol (obesidad, efecto de fármacos como hormonas sexuales o clofibrato). En realidad, la mayoría de los pacientes con este tipo de cálculo presentan un mecanismo fisiopatológico mixto. Estos cálculos crecen lentamente (1-2 mm por año) y no se detectan síntomas durante muchos años.

Cálculos pigmentarios. Formados mayoritariamente por sales cálcicas de bilirrubina no conjugada. Se producen por exceso de bilirrubina no conjugada en bilis: por aumento en la secreción de bilirrubina secundario o hemólisis, incompleta conjugación de bilirrubina o desconjugación durante el tránsito por el sistema biliar. Al exceder la solubilidad de la bilis, el resto de bilirrubina no conjugada precipita como bilirrubinato cálcico, que se polimeriza y se une a la mucina. El exagerado aumento de bilirrubina se produce en las anemias hemolíticas, aunque no es el único factor responsable. Otras asociaciones etiológicas frecuentes son la nutrición parenteral total prolongada y la cirrosis.

En la literatura española se constata un 64% de cálculos idiopáticos, enfermedades hemolíticas en el 15%, obesidad en el 7% y otras enfermedades en el 12%. La Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica describe en su encuesta multicéntrica un 51% de los casos de etiología desconocida, habiendo recibido tratamiento médico el 25%, quirúrgico el 20% y sin tratamiento el 55%.

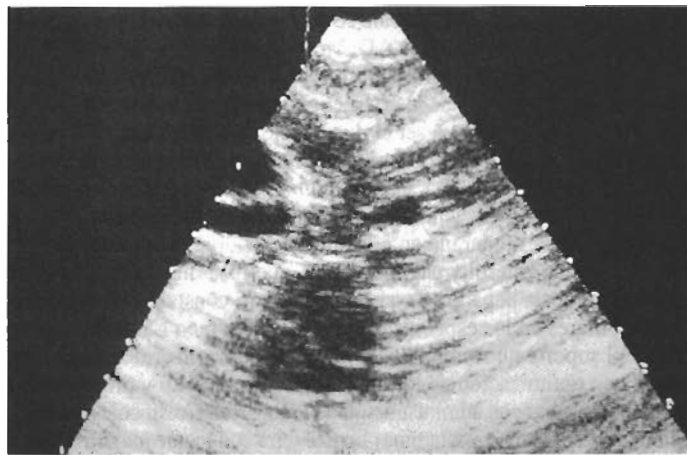


Figura 15.31.3. Litiasis biliar en la ecografía.

Enfermedades predisponentes. Son diversas, como anemia hemolítica, fibrosis quística, malformaciones de vías biliares, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn (generalmente después de la resección), alimentación parenteral, hiperlipidemias, hipotiroidismo y resección intestinal. Los cálculos de colesterol predominan en el sexo femenino a partir de la menarquia y si hay obesidad, así como en la fibrosis quística, enfermedades ileales y los defectos congénitos de la síntesis de sales biliares. La hipomotilidad de la vesícula biliar con menor índice de contracción se ha encontrado en niños con síndrome de Down, lo que probablemente justificaría la elevada prevalencia de litiasis biliar en estos niños. Un nuevo grupo de riesgo son los pacientes que han recibido trasplante de órganos, en los que concurren múltiples factores predisponentes como inmunosupresión, nutrición parenteral, o complicaciones quirúrgicas, planteándose la posibilidad de realizar tratamiento profiláctico en estos casos con ácido ursodeoxicólico.

Diagnóstico. Existen numerosas formas asintomáticas a cuyo diagnóstico se llega por un hallazgo radiológico o ecográfico casual. La mayoría de los casos de litiasis biliar en niños cursa de un modo silente. Se ha atribuido en otros casos síntomas inespecíficos dispépticos. Los verdaderos síntomas biliares ocurren cuando los cálculos obstruyen el cístico o el conducto biliar común, provocando el denominado *cólico biliar*, debido a la brusca distensión de la vesícula biliar o del tracto biliar. Este tipo de dolor no sigue una clara relación con la comida y puede ocurrir en cualquier momento, localizándose en epigastrio o hipocondrio derecho. No hay datos de laboratorio específicos, pudiendo detectarse tras la crisis discreta elevación de bilirrubina o de transaminasas y, especialmente, de gamma-glutamyltranspeptidasa. Si el dolor se prolonga durante varias horas y se acompaña de otros síntomas, como fiebre o vómitos; sugiere la existencia de complicaciones, como colecistitis, colangitis o pancreatitis. La radiografía simple abdominal permite el diagnóstico en un 15-20% de pacientes. Sin embargo, la *ecografía* (Fig. 15.31.3) es la técnica de mayor rentabilidad diagnóstica, ya que con ella se consigue hasta un 97% de diagnósticos.

Tratamiento. Dada la tendencia de los cálculos biliares a permanecer silentes en la mayoría de los casos, se abandonó la conducta quirúrgica sistemática, reservándose sólo para pacientes seleccionados. El curso asintomático se da en el 50-70% de los casos y la resolución espontánea, en el 15-12%. Por tanto, deben establecerse con precisión los casos seleccionados para recibir tratamiento quirúrgico. La litiasis asintomática no requiere tratamiento médico ni quirúrgico por su naturaleza y evolución benigna, recomendándose controles ecográficos cada 6 meses pues es posible la resolución espontánea.

El *tratamiento farmacológico* se efectúa según el tipo de cálculo. En situaciones de barro biliar y cálculos radiolúcidos, puede ser útil el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (15-20 mg/kg/día). Los mejores resultados se observan en los niños no obesos -con buena motilidad vesicular con cálculos pequeños (< 10 mm). El riesgo de recurrencia es del 10% en los 2 primeros años.

Son indicaciones de la *colecistectomía*: pacientes con litiasis biliar sintomática y ante el desarrollo potencial de complicaciones (coledocolitiasis, colecistitis, pancreatitis). El impacto favorable de la *colecistectomía laparoscópica* ha supuesto un notable avance que hará aumentar el número de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. La *colangiografía percutánea transhepática* puede ser eficaz en la eliminación de cálculos localizados en el conducto biliar. La *colangiografía retrógrada endoscópica* ha demostrado su utilidad en situaciones de obstrucción mecánica en conducto biliar común, por un lado, definiendo la arquitectura biliar para descartar anomalías anatómicas, y por otro, permitiendo la realización de *esfinterotomía endoscópica*. El principal inconveniente radica en la dificultad en la canulación de la papila y en el riesgo potencial de colangitis ascendente.

Tumores de vías biliares

Es patología excepcional en pediatría, a diferencia de lo que ocurre en el adulto. *Rabdomiosarcoma maligno*. Es el más frecuente en esta localización seguido del sarcoma botrioides. Se presenta clínicamente como una colestasis progresiva y completa asociada, en ocasiones, a masa palpable en hipocondrio derecho. El *diagnóstico* se hace generalmente por laparotomía exploradora y colangiografía y biopsia peroperatoria. El *pronóstico* es malo aunque se ha conseguido alguna supervivencia mediante amplia exéresis quirúrgica y quimioterapia.

Perforación biliar espontánea

En las vías biliares extrahepáticas constituye una rara entidad que se presenta en los primeros meses de la vida, siendo la unión del cístico con el conducto hepático común la localización más frecuente. La *patogenia* no está aclarada, no existiendo ni obstrucción ni estenosis de las vías biliares extrahepáticas, atribuyéndose a un probable defecto de desarrollo duc-

tal en un punto determinado. Los *síntomas* ocurren en los primeros meses de vida, con vómitos, distensión abdominal, ictericia, instaurándose, en ocasiones, peritonitis. Habitualmente el *diagnóstico* es intraoperatorio por colangiografía, precisando de *drenaje* como única medida en la mayoría de las ocasiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Escobar Castro H, García Novo MD, Olivares P. Biliary lithiasis in childhood: therapeutic approaches. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 170-4.
- Feldstein AE, Perrault J, El-Youssef M, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003; 38: 210-7.
- Harpreet P, Maureen J. Pediatric hepatobiliary disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 344-7.
- Martínez Valverde A, Sierra Salinas C. Patología de las vías biliares. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Martínez Valverde A, Sierra Salinas C. Patología de vías biliares. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Piccoli DA, Witzleben CL. Disorders of the biliary tract. I. Intrahepatic bile ducts. En: Walker WA et al. Pediatric Gastrointestinal disease. Hamilton: BC Decker, 2000. p. 895-914.
- Ruibal F, Aleo Lujan E, Álvarez Mingote A et al. Colelitiasis en la infancia: análisis de 24 pacientes y revisión de 123 casos publicados en España. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 120-5.
- Suchy FJ, Burdelski M, Tomar BS et al. Cholestatic liver disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Suppl 2): S89-S97.
- Tasdemir HA, Cetinkaya MC, Polat C et al. Gallbladder motility in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 187-91.

15.32 Parasitosis intestinales

A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas

La importancia de las parasitosis intestinales es muy variable según los países, su clima y nivel sanitario. En España la mayoría han disminuido de forma considerable, aunque algunas, como la *lambliasis* y la *oxiuriasis*, siguen siendo frecuentes. Desde 2003 la inmigración ha alcanzado un máximo histórico. Una proporción elevada corresponde a ciudadanos procedentes de países donde la parasitosis intestinal es endémica. En EE.UU., donde el problema adquiere una dimensión enorme, se ha estudiado el coste-beneficio de la administración a los inmigrantes procedentes de zonas de riesgo de albendazol, agente antihelmíntico de amplio espectro, bajo precio y comprobada eficacia. La administración de 400 mg durante 5 días en adultos considerados de riesgo parasitario, ha sido positiva en términos económicos y de salud. El estudio de parasitosis intestinal en inmigrantes asintomáticos se ha evaluado en las Islas Canarias alcanzando una cifra de 23,1%, siendo los geohelmintos *Anquilostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis* los más frecuentemente encontrados.

Para el estudio de los parásitos intestinales se debe hacer en primer lugar una clasificación, subrayando aquellos que tienen mayor importancia actual entre nosotros o en circunstancias sanitarias semejantes (Cuadro 15.32.1).

GIARDIASIS

Etiología

La *Giardia lamblia* es el protozoo intestinal más común en el mundo. Datos de EE.UU. indican 9,5 casos de giardiasis/100.000. En España, las

cifras oscilan entre el 7 y el 19 por ciento de la población, alcanzando la máxima prevalencia entre los 2 y 6 años de edad. Se presenta bajo dos formas distintas. Las formas vegetativas o trofozoito (forma activa) tienen aspecto de media pera y su tamaño es de 10 a 20 micras de largo por 6 a 10 de ancho. Viven en el duodeno y primera porción yeyunal, donde pueden llegar a invadir las criptas glandulares y submucosa. Sólo se encuentran en las heces en caso de diarrea. La segunda forma es el quiste lamblíaco, que mide de 10 a 12 micras de largo por 8 de ancho. Los quistes se forman en el duodeno de manera intermitente y se eliminan por las heces (Fig. 15.32.1). La infestación se produce por *ingestión de los quistes* contenidos en el agua y alimentos, estando especialmente predispuestos los niños pequeños, principalmente si están internados o en guarderías. Al llegar el parásito al estómago, se destruye la cubierta del quiste y aparece la forma vegetativa, que se sitúa en los tramos más altos del intestino delgado. El desarrollo de la enfermedad diarreica requiere la colonización del intestino delgado, iniciándose por la liberación de quistes y seguida por la fijación al epitelio intestinal, terminando con la fase de multiplicación. Es reciente la descripción de variantes biológicas en asociación con diferentes genotipos de *Giardia*. El genoma *Giardia* parece exhibir una considerable plasticidad genómica, que se extiende desde una variación alélica de genes únicos a polimorfismo de cromosomas enteros. El análisis del ADN ha revelado una marcada diversidad genética, aunque existe similitud entre las cepas aisladas en el hombre y en los animales domésticos, apoyando la idea de que se trata de una zoonosis.

Patogenia

Como mecanismos de producción de la diarrea y malabsorción se ha postulado inicialmente la simple acción mecánica de los trofozoítos, actuando como barrera mecánica a la absorción, o bien la competencia con nutrientes del huésped, actualmente no aceptable dada la gran reserva funcional del intestino delgado y la relativamente escasa masa metabólica del parásito. Parece más probado que, por una parte, intervienen factores predisponentes: edad del lactante, inmunodeficiencia, malnutrición, alteración de la flora intestinal e interacción con las bacterias. Así, en el

Cuadro 15.32.1. Clasificación de los parásitos intestinales

Protozoos	Rizópodos	<i>Entamoeba histolytica</i>
	Ciliados	<i>Balantidium coli</i>
	Flagelados	→ <i>Dientamoeba fragilis</i> → <i>Giardia lamblia</i> <i>Ritortamonas</i> <i>Trichomonas</i>
	Coccidios	→ <i>Cryptosporidium</i> → <i>Blastocystis</i>
Vermes	Nematelmintos	→ <i>Ascaris lumbricoides</i> → <i>Toxocara</i> <i>Baylisascaris procyonis</i> → <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Anisaki spp</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
	Platelmintos	Cestodos: → <i>Taenia saginata</i> <i>Taenia solium</i> <i>Hymenolepis nana</i> <i>Dyphyllobothrium latum</i> → <i>Echinococcus</i> Trematodos: <i>Schistosoma</i> <i>Fasciola hepatica</i> <i>Paragonimus</i>

→: parásitos de mayor interés clínico pediátrico en nuestro medio.

origen de la diarrea e incluso de la malabsorción, pueden comprobarse otros hechos: a) *anomalías morfológicas de la mucosa intestinal*. Hay evidencia de cambios ultraestructurales a pesar de que la arquitectura vellositaria aparezca normal. b) *Sobrecrecimiento bacteriano*. Se ha comprobado incremento en el número de bacterias aerobias y anaerobias en intestino delgado proximal de pacientes parasitados con giardiasis. c) *Influencia de sales biliares*. La presencia de sales biliares puras estimula el crecimiento del parásito. d) *Inhibición de enzimas pancreáticas*. Por interacción probable entre las proteinasas del parásito y el huésped. e) *Fallo de los mecanismos defensivos*. Son tanto locales como generales y lo mismo humorales (anticuerpos anti-giardia, IgG, IgM, IgA) como celulares (específicos y fagocitosis).

Clínica

Portador asintomático. El origen puede estar en una cepa no virulenta y por mecanismos de defensa del huésped, suficientemente eficaces para controlar la infección.

Gastroenteritis autolimitada. Proceso de diarrea de 7-10 días de duración, frecuentemente de característica líquida, acompañada de anorexia, distensión abdominal y dolor abdominal. El cuadro clínico más habitual es el de crisis de diarrea recidivante.

Diarrea crónica con malabsorción intestinal. Proceso multifactorial, que abarca fallo para erradicar el parásito con lesión vellositaria secundaria, malabsorción intestinal de grasas con tránsito intestinal enlentecido, intolerancia asociada a la lactosa y sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Puede aparecer como *diarrea del viajero*. El abdomen aparece abombado por meteorismo y el dolor es frecuente.

Diagnóstico

Examen parasitológico. En las heces pone en evidencia la existencia de los típicos quistes. No obstante, se debe tener en cuenta que varios exámenes parasitológicos negativos no excluyen, de forma absoluta, la existencia de lamblisis. Se recomienda, por tanto, tomar tres muestras de heces a lo largo de una semana; así, el porcentaje de positividad es del 98%. En determinados casos de sospecha puede estar indicado el estudio de formas vegetativas en duodeno. Para el examen del *jugo duodenal*, dado que el clásico sondaje es una técnica molesta, que requiere control radiológico, se debe dar preferencia a la obtención de jugo duodenal

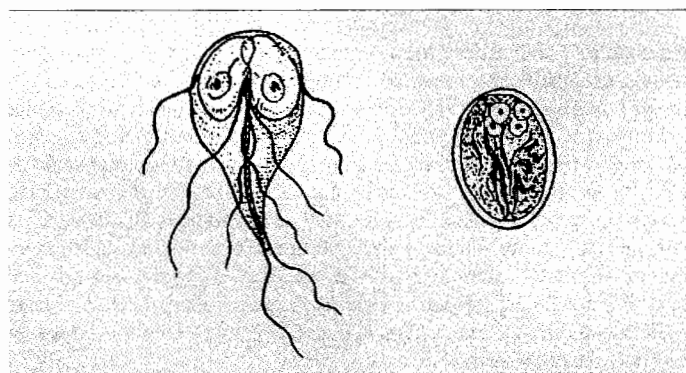


Figura 15.32.1. *Giardina lamblia*. Izquierda: forma flagelada. Derecha: forma quística.

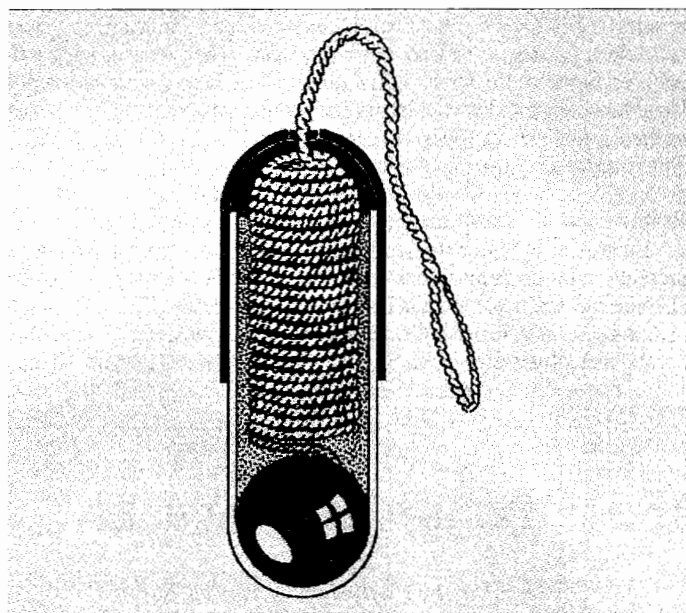


Figura 15.32.2. Esquema de una cápsula de Enterotest. La cápsula se disuelve en estómago, el hilo pasa hasta el duodeno y al extraerlo se impregna de jugo duodenal.

por deglución de una pequeña cápsula de gelatina unida a un hilo; es el denominado *enterotest* (HDC. Corporation, California) más sencillo, con escasas molestias y sin necesidad de radioscopia de control (Fig. 15.32.2).

Otras pruebas. La detección del *antígeno fecal* de la *Giardia* mediante técnicas de inmunolectroforesis y enzimoimmunoanálisis permite la investigación fácil del parásito en zonas con mayor incidencia, con elevada sensibilidad, reemplazando el análisis microscópico fecal. Otros procedimientos son la investigación de *anticuerpos IgM* plasmáticos anti-giardia y la *biopsia intestinal* con estudio de *microscopía electrónica*. El estudio inmunológico es aconsejable en los casos más graves o resistentes. La identificación por restricción de fragmentos de los productos de PCR y por secuencia de ADN permite el análisis de *Giardia* y *Cryptosporidium*.

Tratamiento

Metronidazol. Es el *fármaco de elección* por su buena tolerancia y eficacia, 20 mg/kg/día durante 10 días. La administración prolongada produce anorexia, vómitos y neuropatía periférica. En EE.UU., no es considerado como tratamiento de giardiasis según la FDA, habiéndose aprobado recientemente nitazoxamida como tratamiento recomendado en niños. En nuestro medio el recurso a metronidazol es lo habitual, describiéndose fallos en sujetos inmunodeprimidos. En caso de intolerancia o resistencia al metronidazol se puede emplear *tinidazol* en dosis única, 30 mg/kg/día. *Furazolidina*, 6 mg/kg/día, en 4 dosis diarias durante 7 días.

Tratamiento dietético. En los más pequeños puede estar justificada la sustitución de leche por fórmulas sin lactosa durante 2 semanas, hasta que los niveles de lactasa vuelvan a valores normales.

OTRAS PARASITOSIS POR PROTOZOOS

Cryptosporidium

Microorganismo de forma esférica de 5 a 6 micras de diámetro, que suele completar su ciclo vital en un solo huésped entre 13 y 15 días. *Cryptosporidium* puede estar ubicado en cualquier lugar del epitelio del tracto digestivo y se ha aislado también a nivel del árbol respiratorio. Su difusión es cada vez mayor, ya que sigue un curso paralelo al SIDA, por tratarse de un microorganismo oportunista. En nuestro medio ha sido aislado también en pacientes inmunocompetentes. La fuente de contagio puede ser a partir de ciertos animales parasitados (zoonosis), pero el principal mecanismo de infestación es el fecal-oral por agua y alimentos contaminados. Se ha descrito desde hace dos décadas como agente responsable de diarrea en humanos, aunque antes era conocido por veterinarios como una causa frecuente de patología en animales. Tras la ingestión de esporas contaminando agua o alimentos los esporozoitos son liberados, invadiendo el epitelio intestinal, donde son replicados intracelularmente. En EE.UU. el *C. parvum* es el parásito formador de esporas más frecuente en pacientes VIH con diarrea crónica, mientras que en los países en desarrollo el mayor número de casos corresponde a *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*. Los quistes de *Cyclospora* en heces frescas no son infecciosos; requieren días o semanas en el exterior para que, bajo condiciones ambientales favorables, puedan esporular, convirtiéndose entonces en infecciosos.

Sintomatología. Es diferente, por su intensidad y duración, entre los pacientes inmunocompetentes y los inmunodeprimidos: a) *Infección con inmunidad normal.* Tras un período de incubación de 1 a 7 días aparecen fiebre, vómitos y diarrea. Las deposiciones suelen ser líquidas y abundantes. Se resuelve en 2-3 días. La ingesta de quistes de *C. parvum*, incluso en dosis baja, puede ocasionar diarrea aguda, frecuentemente por medio del agua de bebida, pues los quistes son resistentes a la cloración. b) *Infección en inmunodeficiencias.* El *C. parvum* es un protozoo patógeno frecuentemente involucrado en las complicaciones por VIH, produciendo diarrea crónica y pérdida de peso. En ocasiones ha provocado lesiones hepatobiliares (colecistitis acalculosa y colangitis esclerosante).

Diagnóstico. La investigación de quistes se puede efectuar en heces y líquido duodenal. En la actualidad se diagnostica por técnicas de Ziehl-Neelsen modificadas que permiten identificar los ooquistes en las heces, lo que facilita la investigación de gran número de pacientes. No es raro encontrar los "ooquistes" en portadores asintomáticos (2/3 de los casos) que, una semana antes, habían padecido trastorno gastrointestinal. La diarrea es de tipo secretora.

Tratamiento. Además del soporte de solución rehidratante oral, si hay inmunodeficiencia se hará tratamiento con paromomicina (30-50 mg/kg/día), macrólidos tipo espiramicina o eritromicina, o inmunoglobulinas orales. La remisión espontánea en pacientes VIH es rara. La terapia antirretroviral de alta actividad, aunque no erradica la infección, reduce considerablemente el número de parásitos a niveles de expresión subclínica. El tratamiento en niños inmunocompetentes es controvertido debido al curso autolimitado. Si los síntomas son intensos y prolongados, se beneficiará del tratamiento con paromomicina, aunque se discute su eficacia. En estos casos se prefiere en la actualidad el tratamiento con nitozoxanida, un agente antihelmíntico de amplio espectro.

Isospora belli

Es un coccidio de localización intracelular que afecta al intestino delgado proximal aunque en ocasiones, en individuos inmunodeprimidos, puede encontrarse a lo largo de todo el intestino. Es muy raro en niños inmunocompetentes. Se ha incrementado el número de casos con las infecciones por VIH. Los quistes son ingeridos con los alimentos contaminados.

Sintomatología. Es similar a la producida por el *Cryptosporidium*. **Diagnóstico.** Se basa en el hallazgo de quistes en heces o líquido duodenal.

Tratamiento. Trimetoprim-sulfametoxazol es eficaz pero la recurrencia es habitual.

Cyclospora cayetanensis

Es considerado como un nuevo miembro de protozoo intestinal intracelular. Se ha identificado en enterocitos con atrofia vellositaria variable.

Diagnóstico. Es muy probable que esté subestimado el papel de este parásito como causa de diarrea aguda y crónica especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Los quistes pueden identificarse en análisis de heces. La microscopía electrónica demuestra la presencia de parásito intracelular.

Tratamiento. Trimetoprim-sulfametoxazol a dosis convencionales durante una semana es eficaz.

Dientamoeba fragilis

Este protozoo intestinal puede causar diarrea crónica, dolor abdominal, náuseas, anorexia y excesiva flatulencia. Parece que se transmite por vía oral-fecal o persona-persona. Al no existir fase de quiste no parece probable que el agua sea un vehículo de transmisión.

Diagnóstico. La infestación por *D. fragilis* debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de diarrea crónica y colitis eosinofílica, indistinguible de la colitis alérgica. La identificación de los trofozoítos no es fácil, aconsejándose técnicas de fijación o de inmunofluorescencia.

Tratamiento. Yodoquinol (40 mg/kg/día durante 20 días); otros fármacos útiles son metronidazol (20-25 mg/kg/día) o paromomicina (30-50 mg/kg/día).

Balantidium coli

Es un protozoo ciliado patógeno de los cerdos, que puede infectar al ser humano, produciendo úlceras en colon. Junto con la *Entamoeba histolytica* son los protozoos patógenos más importantes que afectan el colon.

Diagnóstico. Se basa en la identificación de grandes trofozoítos móviles en heces.

Tratamiento. Incluye yodoquinol o metronidazol.

PARASITOSIS POR NEMATODOS

Los más interesantes de este grupo son los *Ascaris* y *Oxiuros*, pero también se considerarán los toxocaras, tricocéfalos y triquinas. Los anquilostomas y strongiloides se tratan en el capítulo de Patología tropical (véase cap. 10.15), advirtiendo que, con los frecuentes cambios de población, no es un hecho excepcional descubrir patología por nematodo *Strongyloides stercoralis* en Europa y, entre los trematodos, la fascioliasis hepática, una zoonosis que puede pasar al niño, aunque sea mucho más importante en África y Sudamérica.

Ascaris lumbricoides

Es el verme cilíndrico más grande que se encuentra en el ser humano. Según la OMS, la tercera parte de la población mundial está parasitada. La edad de mayor incidencia es entre los 5 y los 10 años, mientras que en el lactante es rara.

Patogenia. Se ingieren los huevos maduros al tomar vegetales crudos, frutas contaminadas o agua, o bien si juega con objetos sucios o con la tierra. Después de ingerir los huevos de *Ascaris*, las larvas incubadas atraviesan la mucosa intestinal y pasan a la circulación venosa portal, atraviesan el hígado, alcanzando los pulmones, donde originan una reacción inflamatoria con tos y disnea. Tras ser eliminadas por vía respiratoria pasan a la faringe, donde son deglutidas, alcanzando la madurez en el intestino delgado. Desde el pulmón consiguen pasar algunas larvas excepcionalmente al territorio de la circulación mayor, vía aorta, donde a veces más tarde aparecen aisladas en diversos órganos, como el cerebro y los riñones. Después de 2 meses, los vermes maduran y las hembras ponen los huevos para repetir el ciclo (Fig. 15.32.3). En su fase adulta es un

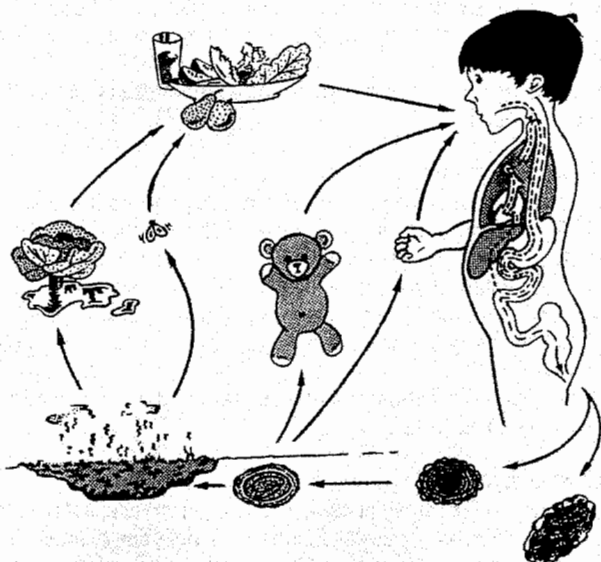


Figura 15.32.3. Esquema del ciclo epidemiológico de la ascariasis: A) huevo no fertilizado; B) huevo fertilizado.

gusano de longitud entre 15 y 35 cm. El macho es más corto y delgado (diámetro 3-4 mm) que la hembra (diámetro 5-6 mm), la cual elimina cada día unos 200.000 huevos. En la *fase adulta* el parásito actúa de las siguientes formas: a) acción mecánica: en el intestino puede constituirse un pelotón de áscaris, que obstruya la luz intestinal; b) acción tóxica: debida a toxinas excretadas por los *Ascaris* o liberadas al morir el parásito, lo que justifica los cuadros de intoxicación por áscaris; c) acción alérgica: a la que se atribuyen prurito, edema, irritación conjuntival y eosinofilia; d) acción carencial: por el consumo de sustancias alimenticias por los parásitos alojados en el intestino cuando son muy numerosos, circunstancia agravada en algunas ocasiones por la diarrea y el trastorno de absorción; e) acción nerviosa refleja: capaz de originar ciertos fenómenos a distancia como irritabilidad, sueño intranquilo, bruxismo e, incluso, convulsiones; f) acción proinfectiva: se refiere al posible papel favorecedor de infecciones, absceso hepático, peritonitis bacteriana y predisposición a las infecciones intestinales. En la *fase larvaria* las principales acciones se desarrollan en el hígado (posibles cuadros de insuficiencia hepática, hepatitis, síndrome hepatomegalia-eosinofilia) y pulmón (infiltrado eosinofílico y neumonía).

El análisis de polimorfismo ampliado por PCR muestra diferencias geográficas entre los *Ascaris* encontrados en humanos. Recientemente en Dinamarca se ha encontrado la misma variedad en cerdos y en humanos por lo que puede considerarse en ese caso como una zoonosis.

Clínica. En muchos casos no se aprecian síntomas salvo durante la fase respiratoria (tos, dificultad respiratoria, fiebre). En los casos intensos puede asociarse con anorexia, dolor abdominal, diarrea o vómitos y pérdida de peso. En raras ocasiones se produce obstrucción intestinal o biliopancreática.

Diagnóstico. Identificación de los huevos en las heces, aunque a veces pueden pasar gusanos enteros de 20 y 40 cm de longitud. La investigación de los huevos en heces se hace por examen directo entre porta y cubre, sin necesidad de recurrir siempre a las técnicas de concentración, dado el elevado número de huevos existentes (Fig. 15.32.4). En ocasiones se aprecia radiológicamente por estudio baritado, que puede demostrar el tracto digestivo del gusano. Eosinofilia en el hemograma. Se ha descrito presencia de anticuerpos inmunes antigalactosa en el curso de la infección activa por *Ascaris*. Las larvas pueden identificarse en espútos y en aspirado gástrico.

Tratamiento. Se recomienda *mebendazol* (100 mg, dos veces al día durante 1 día). Otras alternativas son *tiabendazol* (25 mg/kg, dos veces al día durante 2 días), *piperazina* (50-75 mg/kg/día en dosis única) o *pamoato de pirantel* (11 mg/kg/día en dosis única). En caso de obstruc-

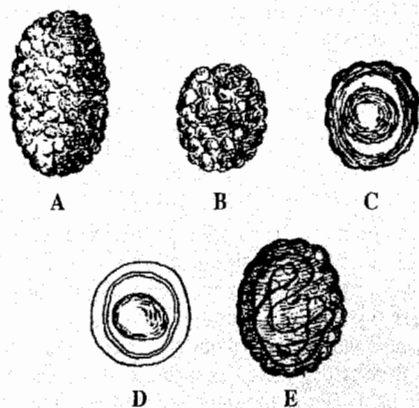


Figura 15.32.4. Huevos de *Ascaris* (aumento, 290). A) no fecundado. B) fecundado con membrana. C) corte transversal del anterior. D) sin membrana. E) huevo infectante (con embrión).

ción intestinal o biliar se aconseja *piperazina* a un dosis inicial de 150 mg/kg seguida de seis dosis de 65 mg/kg cada 12 horas por sonda nasogástrica pues de ese modo se narcotiza al gusano y ayuda a aliviar la obstrucción, aunque en ocasiones se requiere intervención quirúrgica. Las obstrucciones biliar y pancreática pueden resolverse endoscópicamente.

Enterobius vermicularis (oxiuro)

Ampliamente extendido. Presenta una incidencia del 40-50% en niños en edad escolar, variable según las regiones. El parásito, en su fase adulta, es filiforme y de color blancuzco, oscilando su tamaño de 2 a 13 mm. La hembra mide 8 a 13 mm. El macho es más pequeño, 2 a 4 mm de longitud. Al lado de la cabeza poseen unas espículas, que facilitan su fijación a la mucosa intestinal. Cada hembra puede poner diariamente de 15.000 a 20.000 huevos. En condiciones normales vive en la parte inferior del intestino delgado y, sobre todo, en el ciego, pudiendo alojarse incluso en el apéndice.

Patogenia. La infestación se realiza generalmente por ingestión de huevos fecundados. Las larvas maduran en el duodeno, localizándose después en la región ileocecal. Desde ésta, las hembras progresan hasta el recto y el ano, realizando allí la puesta de los huevos, generalmente por la noche. Los huevos se adhieren a las márgenes del ano y piel circundante mediante una secreción especial; tienen un tamaño aproximado de 30-40 micras y, al contrario que los *Ascaris*, son infectantes ya al cabo de media hora.

Sintomatología. Por su especial localización provocan prurito anal, a veces intenso, que obliga al rascado, infectándose así las manos del niño, que se constituyen en vehículo de transmisión. El prurito es, habitualmente, nocturno, secundario a la puesta de huevos en los márgenes anales por las hembras adultas. Otro síntoma habitual es el prurito perineal. El mecanismo comida-mano-boca es el principal modo de transmisión (Fig. 15.32.5). Sin embargo, existe la posibilidad de una infestación retrógrada a partir de la mucosa anal, así como también por medio de los alimentos, ropa sucia, y como más excepcional, por el polvo atmosférico aspirado. Su especial modo de propagación y las amplias vías de difusión explican la frecuente parasitación de todos los miembros de la familia, circunstancia que se habrá de tener en cuenta a la hora del tratamiento.

Diagnóstico. Los huevos no suelen aparecer en las heces. El método más eficaz y seguro para la demostración de los huevos consiste en la aplicación de una tira de celofán adhesivo en los pliegues del ano, por la mañana antes de la defecación; montada luego sobre un porta, con unas gotas de tolueno, permite apreciar los huevos del parásito. Conviene repetir varias veces la prueba antes de darla por negativa. A veces es posible observar directamente los oxiuros en las heces, sobre todo si existe diarrea, e incluso ocasionalmente se ven en los márgenes del ano mediante una inspección cuidadosa. La eosinofilia no es frecuente.

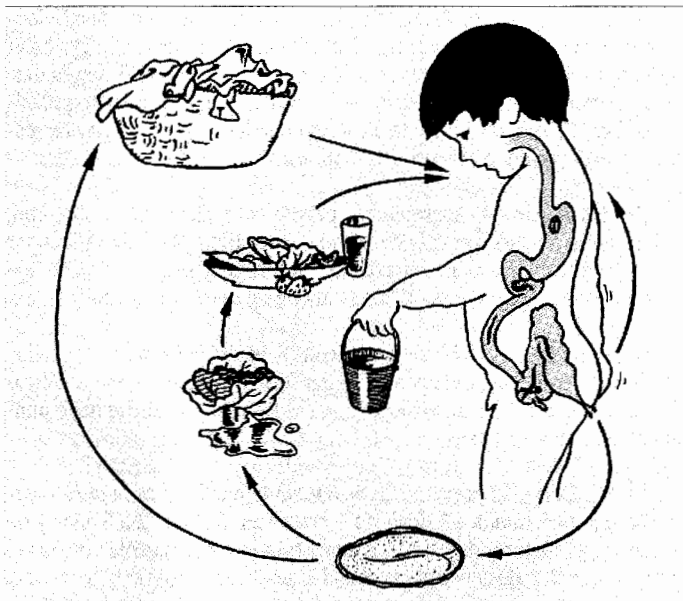


Figura 15.32.5. Biología del *Enterobius vermicularis*. Explicación en el texto.

Tratamiento. Se debe tratar a toda la familia y extremar las medidas de higiene (uñas cortas, cepillado de uñas, lavado de manos, lavado frecuente de sábanas). Responde adecuadamente con mebendazol (100 mg en dosis única), o albendazol (400 mg en dosis única) independientemente de la edad, o bien con pamoato de pirantel (11 mg/kg –máximo 1 g– en dosis única), o pamoato de pirvinio (5 a 7,5 mg/kg en dosis única). Se debe tratar a todos los miembros que viven con el niño para prevenir la reinfección. Es recomendable repetir el tratamiento a las 2 semanas para eliminar las formas adultas que han madurado desde la primera dosis de tratamiento.

Toxocariasis

La infestación por *Toxocara* provoca el cuadro conocido como “visceral larva migrans” y “ocular larva migrans” cuando el órgano más afectado es el ojo. El principal agente etiológico es la larva del *Toxocara canis* o *Ascaris* del perro; menos veces la *Toxocara cati* o *Ascaris* del gato y excepcionalmente, la *Toxocara suis* del cerdo. La toxocariasis canina es una infestación muy extendida, calculándose que están afectados del 5 al 20% de los perros de Europa y el 80% en los países tropicales. El grupo de riesgo está constituido por niños con pica. Los *Toxocara* no viven en el intestino humano, pero los huevos ingeridos maduran en él. Las larvas atraviesan la mucosa y llegan al hígado, pulmón, ojos y otros órganos donde mueren provocando una reacción inflamatoria granulomatosa.

Clínica

Visceral larva migrans. Suele ser asintomática, aunque en los niños más pequeños (1-5 años) puede presentarse con afectación del estado general, fiebre, palidez, distensión abdominal, vómitos y tos. Es frecuente encontrar hepatomegalia. El estudio hematológico plantea la sospecha diagnóstica al mostrar una leucocitosis elevada (40.000-100.000) con intensa eosinofilia (30 a 90%). La radiografía de tórax revela infiltrados pulmonares. Es frecuente la hipergammaglobulinemia, así como elevación de isohemaglutininas como consecuencia de la reacción cruzada entre los antígenos de *Toxocara* y los antígenos humanos de grupos sanguíneos A y B. El diagnóstico de seguridad requiere identificar las larvas en las lesiones granulomatosas.

Ocular larva migrans. Se presenta en adultos y niños mayores como una masa inflamatoria unilateral posterior. No tienen datos de visceral larva migrans y, a diferencia de ésta, no expresa eosinofilia. Los títulos de anticuerpo anti-*Toxocara* son bajos en suero y elevados en el vítreo.

El pronóstico es bueno, con excepción de las raras formas meningoencefálicas y de afectación ocular.

Tratamiento y prevención. Muchos casos se resuelven sin tratamiento, especialmente los cuadros asintomáticos. Referente a la profi-

laxis, se debe hacer hincapié en la conveniencia de que los niños eviten un contacto demasiado estrecho con animales domésticos (perro y gato) jóvenes ya que los mayores desarrollan inmunidad, pero también con roedores y cerdos en el ambiente rural. El tratamiento con antihelmíntico no está demostrado que sea realmente eficaz, aunque debe efectuarse siempre que existan complicaciones. El tratamiento más específico utiliza la dietilcarbamicina a la dosis de 6-12 mg/kg/día, durante 7-10 días. También es útil el tiabendazol a dosis de 25 mg/kg, dos veces al día durante 5-7 días, o mebendazol, 100-200 mg/kg dos veces al día durante 5 días. En caso de enfermedad pulmonar severa se asocia corticosteroides.

Anisakiasis

Es producida por las larvas de nematodos del pescado (*Anisakis*), cuando se ingiere fresco (no congelado ni cocinado). Suelen quedar las larvas, sin llegar a madurar, a nivel del estómago. En España el consumo de anchoas y boquerones en vinagre es la principal ruta de transmisión.

Sintomatología. Corresponde casi siempre, en consecuencia, a un cuadro de gastritis aguda o subaguda y síntomas generales (urticaria) en las primeras 12 horas de ingerir el pescado, siendo confirmado el diagnóstico mediante fibrogastroscoopia: reacción granulomatosa e identificación de las larvas del parásito, en número variable. Los síntomas se desarrollan como resultado de la inflamación cuando las larvas penetran la mucosa gástrica. El diagnóstico de alergia a *Anisakis* no es fácil por el alto número de reactividad cruzada con otros alérgenos.

Tratamiento y prevención. El método terapéutico de elección es la extirpación de las larvas por endoscopia. Si hay urticaria, están indicados los antihistamínicos. La prevención se basa en evitar consumo de pescado crudo a menos que sea congelado de 48 horas, y de pescado fresco si no se ha cocinado un mínimo de 20 minutos a 60 °C.

Trichuriasis

Denominada también tricocefalosis, es menos frecuente que la oxiuriasis, pero no excepcional. El agente patógeno es el *Trichuris trichiura*, cuya forma adulta se asienta en el colon y ciego. Los huevos son expulsados por las heces y contaminan la tierra, vegetales y diversos objetos, con los que reingresan en el tubo digestivo.

Cuadro clínico. Puede ofrecer un síndrome agudo disenteriforme, cuando se produce una invasión masiva del intestino grueso, pero en la mayor parte de los casos es oligosintomático (dolor abdominal de predominio en fosa ilíaca derecha, diarrea a menudo sanguinolenta, palidez, anorexia, distensión abdominal) o incluso asintomático. Con frecuencia en niños pequeños motiva prolapso rectal. Se asocia a una anemia hipocroma microcítica debido a las pérdidas sanguíneas intestinales.

Diagnóstico. Se basa en la coproovoscopia en el frotis de heces. El hemograma muestra eosinofilia más o menos elevada.

Tratamiento. Cuenta con un preparado de gran efectividad y buena tolerancia, como es el mebendazol (100 mg dos veces al día durante 3 días) aunque no debe ser usado en menores de 2 años; una alternativa es albendazol (400 mg en dosis única).

Triquinosis

No debe ser olvidada todavía. Casi todos los años se conocen pequeños brotes. *Trichinella spiralis* parasita el tubo digestivo de varias especies animales (cerdo sobre todo, jabalí), sus larvas atraviesan la pared intestinal, pasan a la circulación sanguínea y, finalmente, quedan encapsuladas en los músculos. El niño adquiere la enfermedad al tomar carne de estos animales sin control veterinario y poco cocida. Por eso es rara en el lactante.

Sintomatología. Es variable, posiblemente en razón directa con la dosis infectante. En los casos más graves aparece 5-7 días después de la ingesta y comprende, como signos principales: vómitos y diarrea, fiebre, edemas de predominio periorbitario, dolores musculares en cuello, extremidades y tórax, exantema cutáneo urticariado o de otro tipo y eosinofilia muy elevada. Como síntomas menos frecuentes: esplenomegalia, signos menígeos, cuadros encefalíticos y miocarditis.

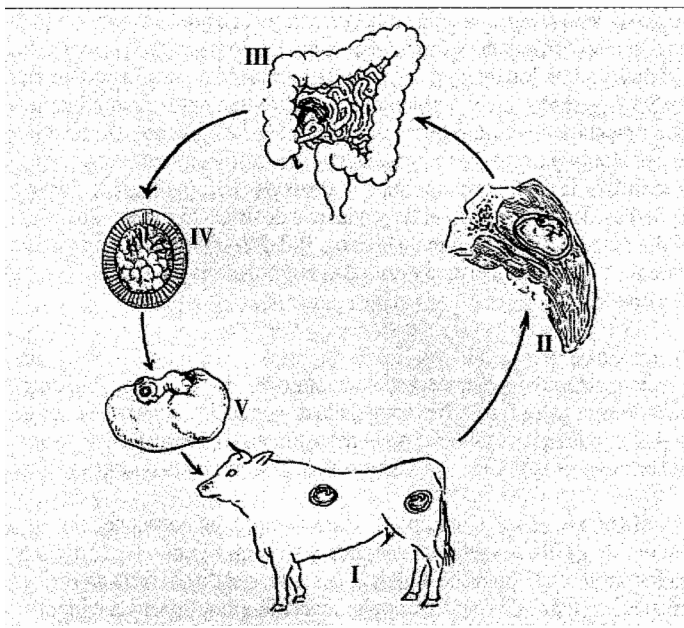


Figura 15.32.6. Ciclo biológico de la *Taenia saginata*. I) Bovino con cisticercos. II) Carne parasitada. III) Intestino humano. IV) Huevo. V) Embrión.

Diagnóstico. Se sospechará por el ambiente epidémico, la clínica y la eosinofilia. La confirmación diagnóstica vendrá dada por la prueba intradérmica, el test serológico y la biopsia muscular para aislar las larvas. Ocasionalmente la radiografía muestra calcificaciones de larvas muertas, en casos ya curados. La clínica a veces es tan polimorfa que el diagnóstico diferencial oscilará desde una tifoidea o gastroenteritis aguda, hasta una encefalitis, meningitis o colagenosis. De ahí también el interés de su recuerdo.

Tratamiento. Como antiparasitario de utilidad se recomienda el mebendazol; la dosis de adulto es 200-400 mg tres veces al día durante 3 días seguido por 400-500 mg tres veces al día durante 10 días. La dosis pediátrica no se ha establecido. Con frecuencia se utilizan corticoides para prevenir la reacción de Herxheimer asociada al tratamiento. Con estos recursos la curación es la regla en casos leves o de mediana gravedad. En las infestaciones masivas el *exitus* se produce después de un curso de días o semanas.

PARASITOSIS POR CESTODOS

Las siguientes tenias plantean con alguna frecuencia problemas diagnósticos y terapéuticos en la clínica pediátrica actual: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Dyphyllobothrium latum* y *Taenia equinococcus*. La infestación con tenias a través de la carne o el pescado es el tipo más frecuente de infección humana por cestodos.

Taenia saginata

Es la teniasis habitual en nuestro medio y es ocasionada por la ingestión de carne infestada de bóvido. El gusano adulto posee, como todos los cestodos, una cabeza o escólex provisto de ventosas de fijación y un cuerpo formado por anillos o proglótidos provistos cada uno de órganos masculinos y femeninos; los anillos maduros están repletos de huevos fecundados. El gusano adulto mide más de 5 metros de largo y puede llegar a 10 metros. El escólex mide solamente 1 a 2 mm y los anillos maduros miden unos 20 mm de largo por 7 mm de ancho.

Patogenia. El ciclo del parásito se inicia con la eliminación de anillos por las heces, liberándose en el exterior millares de huevos que contienen un embrión hexacanto ya formado. Ingeridos los huevos por un bóvido, el embrión queda libre en su aparato digestivo, atraviesa la pared intestinal, pasa a la circulación general, atraviesa el pulmón y llega a los músculos, donde se enquistando formando un cisticerco que a los 3 ó 4 meses

se hace infestante. Al ingerir carne que contenga cisticercos, insuficientemente cocida, la larva se libera en el estómago, el escólex se fija en el intestino delgado e inicia la formación de anillos que, 2 ó 3 meses más tarde, se empiezan a eliminar por las heces completando el ciclo parasitario (Fig. 15.32.6). Debido a la presencia de un solo parásito en el intestino, se le denomina vulgarmente "solitaria".

Clínica. Suele ser escasa: puede persistir el parásito mucho tiempo, incluso años, sin motivar más trastorno que la eliminación de anillos por las heces; otras veces se manifiesta con síntomas vagos, como tendencia a la diarrea, adelgazamiento, discreta anemia y dolorimiento abdominal.

Diagnóstico. Se establece por la identificación de los huevos o de los proglótidos en heces. La eosinofilia periférica es mínima; en la neurocisticercosis se encuentra eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo aunque no en todos los casos.

Tratamiento. El preparado más conocido o clásico es la *cloro-salicilamida* o *niclosamida*. A dosis de 1 gramo en niños de 2 a 6 años y de 2 gramos en mayores de 6 años, administrándose de una sola vez tras el desayuno, pudiendo repetirse a las 6-12 semanas en casos de ineficacia terapéutica. Es muy eficaz y mejor tolerado el *praziquantel* a la dosis de 5-10 mg/kg, en dosis única, que actualmente es el *fármaco de elección*. Para la profilaxis, la medida más útil es evitar que el niño coma cruda o poco cocida la carne de bóvidos.

Taenia solium

La tenia del cerdo tiene menor longitud (unos 3 metros) y menor número de ramificaciones laterales en los proglótidos. En esta teniasis el cerdo es el huésped intermediario habitual, siendo ocasionada por la ingestión de su carne poco cocida. Es excepcional entre nosotros, siendo mucho más frecuente en los trópicos. Sus características, su ciclo biológico y tratamiento son semejantes a los de la *Taenia saginata*. El aspecto más importante de la *Taenia solium* es la posibilidad de que el hombre ingiera huevos y se convierta en huésped intermediario. En este caso a través de linfáticos y sistema vascular se disemina originando la enfermedad llamada cisticercosis, excepcional en climas templados, caracterizada por los cisticercos presentes en los músculos y, sobre todo, en el ojo y cerebro, que pueden visualizarse bien mediante RM.

Diagnóstico. Los síntomas gastrointestinales son similares a los de *T. saginata*. Los quistes sobreviven durante muchos años aunque eventualmente producen una reacción local inflamatoria y con calcificación posterior.

Tratamiento. La terapéutica de la cisticercosis con *praziquantel* (50 mg/kg/día, en tres dosis diarias, 14 días) ha mejorado el pronóstico de la enfermedad.

Hymenolepis nana

Es un cestodo muy pequeño que no sobrepasa los 25 mm. Ocasiona una teniasis poco frecuente en países templados. En su ciclo biológico intervienen roedores, moscas, cucarachas y otros insectos, que contaminan las aguas y alimentos con quistes o embriones. La clínica, en la mayoría de ocasiones nula, presenta dolor abdominal acompañado a veces de diarrea no sanguinolenta; es frecuente la tendencia al sueño y cambio de carácter. **Diagnóstico.** Aparte de las nociones endémicas, se efectúa por la búsqueda de huevos en heces. **Tratamiento.** Igual que en las teniasis anteriores.

Dyphyllobothrium latum

Es una tenia de hasta 5 m de longitud que se adquiere por la ingestión de pescado crudo que contenga el parásito. Ocasiona la botriocefalosis, predominante en puntos del norte y este de Europa, Oriente Medio, América y Australia. Su *clínica* coincide con la de la *Taenia saginata*; además con frecuencia, por sus necesidades de vitamina B₁₂, origina anemia megaloblástica y perniciosa. **Tratamiento.** El mismo de las anteriores teniasis.

Equinococosis (quiste hídático)

Es producida por la *Taenia equinococo*, en sus dos variedades: *Echinococcus granulosus*, causante de las formas más comunes, y *Echino-*

coccus multilocularis, que ocasiona los cuadros de equinocosis multilobular o alveolar.

Patogenia. La tenia equinococo es el cestodo patógeno más pequeño; mide de 3 a 6 mm. Habita como comensal en el intestino delgado del perro sin causar patología. El hombre, como el carnero, es el huésped intermediario y se contagia por ingestión de los huevos eliminados con las heces del perro infectado. Los huevos, al llegar al estómago, sufren la digestión de la cápsula y dejan en libertad al embrión hexacanto. Éste se fija mediante sus ganchos al intestino, atraviesa la mucosa por la corriente venosa, llega al hígado, donde muchas veces se detiene, e inicia la transformación que le conduce a la formación del quiste hidatídico. Si supera la barrera hepática, llega por la circulación a los pulmones, donde suele detenerse. Raramente logra superar la barrera pulmonar, lo que explica el predominio de quistes hepáticos y pulmonares. Cuando atraviesa la circulación pulmonar, por vía general puede llegar al cerebro y, más excepcionalmente, al bazo, riñón o hueso. El quiste hidatídico alcanza habitualmente un diámetro de 2 a 10 cm y tiende a crecer de forma lenta y constante; ello explica el menor tamaño y la baja frecuencia en las primeras edades, sobre todo antes de los dos años. Rara vez el quiste puede estacionarse e incluso morir espontáneamente. Una complicación frecuente es la infección, sobre todo por gérmenes de la supuración, que llegan por vía hemática y encuentran en el espacio linfático de la cápsula un excelente medio de cultivo, a partir del cual pasan al interior del quiste.

Clínica de la hidatidosis en el niño. Ofrece escasa sintomatología, diagnosticándose con frecuencia por el hallazgo de una hepatomegalia o una imagen redonda pulmonar en un examen clínico rutinario. A veces se asocian síntomas generales; aparte los relacionados con la posible infección del quiste, se señalan pérdida de peso, anorexia, fiebre, prurito y urticaria recidivante. El *quiste pulmonar*, la mayoría de ocasiones asintomático, puede dar tos, dolor torácico y, tardíamente, hemoptisis o la típica vómica con expulsión de vesículas en forma de "hollejos de uva". La exploración proporciona pocos síntomas (matidez, disminución del murmullo vesicular) en ausencia de infección o rotura del quiste. El quiste hepático, habitualmente localizado en el lóbulo derecho, puede ocasionar abdominalgias, estreñimiento e ictericia obstructiva, siendo el dato clínico de mayor valor la hepatomegalia indolora, cuyo borde puede adquirir una forma redondeada, que alguna vez sugiere la presencia de una tumoración quística. Los raros quistes cerebrales dan sintomatología neurológica: hipertensión intracraneal, signos de localidad, convulsiones. Entre las complicaciones de los quistes hidatídicos las más importantes son la infección y la ruptura que puede desencadenar un choque anafiláctico o llevar a una equinocosis múltiple peritoneal.

Diagnóstico. Laboratorio. Comprende: hemograma, que demuestra eosinofilia del 7 al 15%, inconstante e incluso inaparente en caso de infección; reacción de *desviación de complemento de Weinberg* (80-90% de positividad); prueba de hemaglutinación indirecta (título superior a 1:400) que es positiva en el 85% de los casos; test de aglutinación del látex; inmunoelectroforesis. Aunque ninguna de estas pruebas es patognomónica, en conjunto las pruebas serológicas dan un alto porcentaje de positividad, sobre todo en los quistes de localización hepática, y deben preferirse a la clásica *intradermorreacción de Cassoni*, que es poco sensible y poco específica; en los quistes pulmonares su positividad oscila entre el 30 y el 50 por 100.

Radiología. En la forma pulmonar permite comprobar una imagen redondeada, bien delimitada, aunque a menudo con algunas depresiones, como si fueran los dedos de una mano que aprieta una naranja (Figs. 15.32.7 y 15.32.8). No hay reacción inflamatoria periquística. Los quistes antiguos pueden presentar calcificaciones y los abiertos, una imagen quística clara, que en posición vertical ofrece un nivel líquido inferior. Es típico, pero no constante, apreciar en este nivel líquido unas prominencias, como ondulaciones o algo sobrenadante (signo del iceberg). Si el quiste ha sufrido infección, las imágenes son más abigarradas: quiste insuflado con nivel líquido, imagen densa redondeada menos nítida, reacción pleural. Pocas veces es imprescindible recurrir, aparte la radiografía directa en proyecciones anteroposterior y lateral, a la tomo-

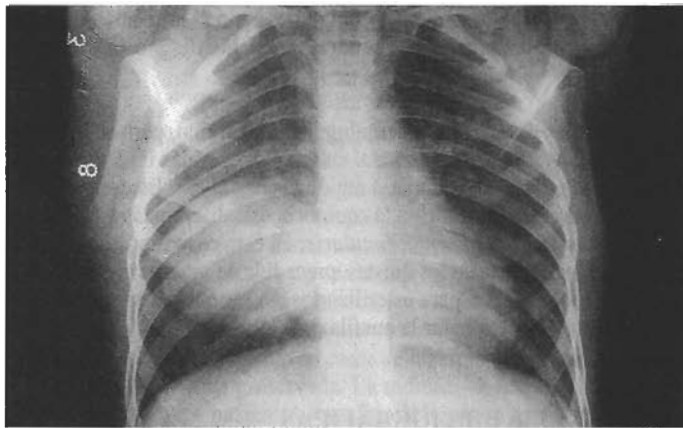


Figura 15.32.7. Quiste hidatídico pulmonar.

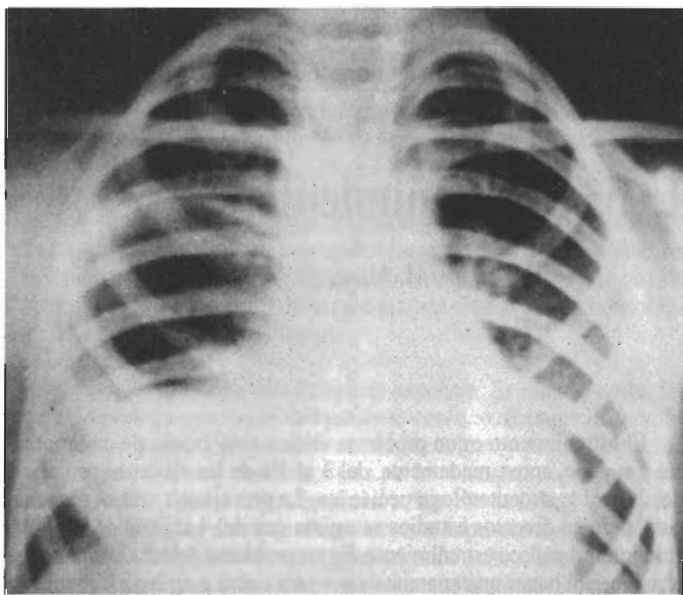


Figura 15.32.8. Quiste hidatídico infectado e insuflado.

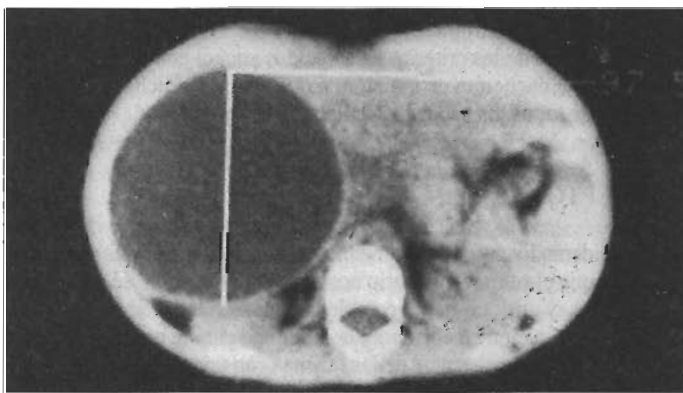


Figura 15.32.9. TC en quiste hidatídico hepático.

grafía computarizada y, menos aún, a la broncografía. La exploración radiológica de la hidatidosis hepática sirve para mostrar la hepatomegalia o la deformidad del hemidiafragma derecho en la radiografía directa. La gammagrafía hepática con isótopos delimita con claridad una "zona fría" de captación; constituye un excelente método de exploración morfológica del quiste hidatídico de hígado. En la actualidad es de gran utilidad la ecografía abdominal, mientras la TC evidencia el tamaño y localización del quiste con la máxima precisión (Fig. 15.32.9). La laparoscopia permite a veces la visualización directa del quiste hidatídico hepático. En otras localizaciones el radiodiagnóstico ofrecerá los datos propios de

un tumor de evolución más bien benigna, sea renal, intracraneal, esplénico u óseo. TC es la técnica de mayor precisión diagnóstica en estos casos.

Tratamiento. Es, fundamentalmente, quirúrgico, pero se aconseja como coadyuvante el *mebendazol* en tandas repetidas de 5-10 días de duración a la dosis de 100 a 200 mg dos veces al día. Este tratamiento está especialmente indicado en la equinocosis diseminada y en las formas originadas por el *E. multilocularis*; en este caso requiere escisión quirúrgica metódica de los quistes, precedida de inyección de los quistes con alcohol al 95% para esterilizarlos. Si los quistes se rompen hay que estar prestos para tratar la anafilaxia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maraha B, Buiting AG. Evaluation of four enzyme immunoassays for the detection of *Giardia lamblia* antigen in stool specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 485-7.

- Martín Sánchez AM, Hernández García A, González Fernández M et al. Intestinal parasitosis in the asymptomatic Sub-Saharan immigrant population. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 14-7.
- Martínez Valverde A, Sierra Salinas C. Parasitosis intestinales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1111 (con citas bibliográficas anteriores).
- Martínez Valverde A, Sierra Salinas C. Parasitosis intestinales. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 549.
- Muenning P et al. The cost effectiveness of strategies for the treatment of intestinal parasites in immigrants. *N Engl J Med* 1999; 340: 773-9.
- Nejsum P, Parker ED, Frydenberg J et al. Ascariasis is a zoonosis in Denmark. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1142-8.
- Petri WA. Therapy of intestinal protozoa. *Trends in Parasitology* 2003; 19: 523-6.
- Ponce de León P, Valverde J. Ascariasis infantil: estudio de anticuerpos inmunes anti-galactosa mediante glóbulos rojos desializados. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 371-2.
- Salazar-Martínez A et al. Características clínicas de la diarrea crónica asociada a *Cryptosporidium*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 435-9.
- Valls A, Pascual CY, Martín Esteban M. Anisakiasis y anisakiosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 31: 348-55.

15.33 Estreñimiento

M. Juste, M. Moya

El estreñimiento es un problema clínico muy frecuente en la infancia y supone, aproximadamente, del 3 al 5% de las visitas al pediatra y del 25% al gastroenterólogo pediátrico. La prevalencia real es desconocida, pero en diversos estudios se estima que del 4 al 20% de la población infantil padece estreñimiento. Es un problema detectado en muchas ocasiones al hacer una anamnesis por otra causa o en los exámenes de salud, no siendo percibido como enfermedad por los padres. Aunque en algunos casos hay un origen orgánico, el estreñimiento forma parte, junto con los vómitos, la diarrea funcional y el dolor abdominal, de los llamados trastornos gastrointestinales funcionales. Durante años se clasificaba en función de los criterios establecidos para el adulto, pero actualmente esto se encuentra en revisión, por no permitir dichos criterios la inclusión de todos los pacientes pediátricos.

CONCEPTO

Considerando que el estreñimiento es un síntoma, más que una enfermedad, y que el ritmo defecatorio normal es muy variable de unos niños a otros, no hay una definición completamente aceptada. Se suele definir como la disminución en el ritmo y la dificultad para la emisión de heces y aumento de la consistencia de las mismas con una duración superior a 15 días. Esta definición, si bien no incluye todo el espectro de los trastornos de la defecación es, en líneas generales, la más aceptada. De forma más concreta, se puede afirmar que hay estreñimiento si se dan dos o más de los signos referidos en el Cuadro 15.33.1 en los dos meses previos.

MECANISMO DE LA DEFECACIÓN NORMAL

La musculatura circular rectal se engrosa al final y da lugar al esfínter anal interno (EAI), que tiene un tono basal continuo y, por tanto, involuntario. El esfínter anal externo (EAE) es un músculo estriado que contribuye a la presión basal total (1 a 8 kPa) del canal anal, pero que aumenta considerablemente (16 kPa) cuando se realiza un cierre voluntario, estando innervado por el nervio pudendo. El plexo hemorroidal es un almohadi-

llo fibroelástico con estructuras venosas (semejantes a los plexos cavernosos) que cierran herméticamente el canal anal. El suelo pélvico se completa con el músculo elevador del ano y el puborrectal, que forma una U alrededor del recto, tira hacia delante y es responsable del ángulo entre el canal anal y el recto. Ambos están también innervados por el nervio pudendo, que viene de la médula sacra y tienen un tono de reposo cuya función es mantener el ano elevado y dicho ángulo. Las células sensoriales, que están en la pared del recto, del ano y en el músculo puborrectal, reconocen el deseo de la defecación (60-100 mL de heces), pero también el tipo de contenido rectal: heces o gas. Esta información llega al cerebro a través del parasimpático esplácnico donde se percibe la necesidad de defecar y, voluntariamente, se ejecuta o se pospone. Si se decide la defecación se produce una relajación del EAE y del músculo puborrectal, así como la contracción de los fascículos laterales del elevador del ano, lo que produce un descenso del periné (ángulo anorrectal más obtuso), formando un embudo por el que discurren las heces hacia el canal anal. El EAI está relajado como consecuencia de la primera parte del fisiológico reflejo anal inhibitorio (apertura del EAI de 10 segundos y paso de una pequeña cantidad de contenido y contracción del EAE). La continencia permite posponer la defecación. Si se resiste el deseo de defecar la sensación desaparece después de unos minutos. Ello supone el desarrollo del reflejo anocólico, que frena la propulsión del contenido del colon izquierdo. El EAI se cierra y las heces vuelven al recto, que se adapta al nuevo volumen (> 100 mL y, si se llega a 250 mL, el deseo es irrefrenable). Coincidiendo con la llegada a la zona de transición anorrectal de nuevas heces se vuelve a sentir la necesidad. La contención de heces de forma continuada conduce al estreñimiento pero no a la contención de gas que en parte se elimina y otra parte se absorbe por la luz intestinal, pasa a la sangre y se elimina por el pulmón. Hay tres reflejos locales que permiten mantener la continencia o la expulsión de heces y vaciamiento rectal: el reflejo ano-rectal o contracción rectal propulsiva, el reflejo anal inhibitorio (RAI) o relajación del esfínter interno, condicionando la contracción voluntaria del esfínter externo o reflejo anal excitador (RAE).

Cuadro 15.33.1. Criterios diagnósticos del estreñimiento funcional crónico

Frecuencia de evacuación menor de 3 veces a la semana
Más de un episodio de incontinencia semanal
Masas fecales en recto o a la palpación abdominal
Eliminación de heces demasiado grandes
Posturas de retención y comportamiento retentivo
Defecación dolorosa

Cuadro 15.33.2. Causas del estreñimiento

Neurológicas

- Medulares
 - Mielomeningocele
 - Agnesia sacra
- SNC
 - Parálisis cerebral infantil
 - Tumores
 - Esclerosis múltiple

Endocrino-metabólicas

- Hipotiroidismo
- Hipercalcemia
- Diabetes insípida
- Tubulopatías
- Hipokaliemia
- Diabetes mellitus

Digestivas

- Enfermedad celíaca
- Pseudoobstrucción intestinal crónica
- Aganglionismo

Problemas anales

- Fisuras o erosiones
- Hipertonías del esfínter
- Estenosis anales
- Ano anterior

Fármacos

- Analgésicos
- Anticolinérgicos
- Hierro
- Antiácidos (bismuto)
- Colestiramina
- Psicotrópicos
- Metilfenidato
- Antitusígenos con codeína

Cuadro 15.33.3. Factores implicados en el estreñimiento funcional crónico

Aumento de la consistencia de las heces

- Errores dietéticos
- Alimentación escasa
- Dieta pobre en residuos

Situaciones desfavorables

- Evitar los aseos de la escuela
- Educación excesivamente rígida
- Abusos sexuales
- Vida muy sedentaria

Alteraciones del desarrollo

- Déficit cognitivo
- Síndrome de déficit de atención e hiperactividad

ETIOLOGÍA

En su mayor parte (95%) es de tipo funcional, si bien hay algunos estreñimientos orgánicos que son consecuencia de diversas enfermedades sistémicas o afecciones locales (Cuadro 15.33.2). En el estreñimiento funcional, aunque no hay una causa clara y única, sí existen algunas situaciones y circunstancias que pueden colaborar en su génesis. Éstas pueden ser el aumento de consistencia de las heces, generalmente causado por errores en la alimentación, las situaciones ambientales desfavorables para la evacuación de las heces y algunas alteraciones del comportamiento y desarrollo (Cuadro 15.33.3).

CLÍNICA

Lactante. El comienzo en el lactante suele producirse tras un cambio en la dieta o un cuadro febril con una retención fecal y una deposición grande y consistente que será más difícil de eliminar. En el niño preescolar con frecuencia se inicia con un mal manejo del aprendizaje del control de esfínteres y, en el escolar, con situaciones incómodas para evacuar en el colegio. Así, el niño evita la defecación que debería seguir a la sensación de deseo de eliminar el contenido intestinal. Si este mecanismo de retención se mantiene durante 15 días la defecación se altera y se entra en la cronicidad.

Dada la gran variabilidad del ritmo defecatorio en la población de lactantes normales, en el niño menor de un año el estreñimiento ha de valorarse teniendo más en cuenta la calidad de las deposiciones y las posibles molestias que pueda ocasionar que los intervalos de tiempo que transcurren entre las distintas emisiones de heces. Las molestias previas a la defecación (disquecia del lactante) pueden durar unos 10-20 minutos y se pueden repetir varias veces al día y terminan con la emisión de una deposición normal blanda o incluso líquida. Es una situación que puede estar en relación con la falta de coordinación del aumento de la presión intraabdominal con la relajación del suelo de la pelvis. Habitualmente se resuelve en unos meses y no se deben realizar maniobras de estimulación que puedan ser agresivas para el ano del lactante ya que podrían perpetuar la situación. Teniendo en cuenta que es la edad de debut de patologías orgánicas, es obligado mantener un buen control clínico para detectar la detención del crecimiento y/o la aparición de signos o síntomas que hagan pensar en patologías subyacentes.

Niño mayor. Ocurre el llamado *estreñimiento funcional crónico*. La retención fecal, más o menos voluntaria, lleva consigo una dificultad progresiva para su expulsión y un conocimiento por parte del propio niño de que dicha eliminación le ocasionará molestias e incluso dolor. Por esto tiende a evitar la defecación por medio de la contracción de los

músculos glúteos y del suelo de la pelvis, ayudándose en ocasiones de posturas con contracción de los músculos glúteos y cruce de piernas que le ayudan a conseguirlo y realizando movimientos que son erróneamente interpretados como deseo de defecar cuando, en realidad, suponen evitar dicho acto. Se suele acompañar de impactación fecal o presencia de grandes masas fecales de consistencia aumentada en recto y zonas distales del intestino grueso que se perciben por palpación abdominal con emisión normal de gases. La salida de estas masas fecales, además de generar dolor, puede producir emisión de sangre debido a erosiones de la mucosa distal. Si la situación de retención se mantiene, puede haber una pérdida involuntaria de heces que llega a ser escasa, pero casi continua, para lo que se aplica el término *ensuciamiento (soiling)* dejando el de *encopresis* para aquellas situaciones de eliminación de heces, generalmente abundantes o incluso completas, que habitualmente acompañan a problemas de comportamiento graves o psiquiátricos (véase cap. 22.7). También puede darse la expulsión de heces líquidas que, procedentes de tramos más altos, bordean los escálalos y salen al exterior. Suele haber otros síntomas, como el dolor abdominal, que es producido por la contracción de los segmentos colónicos proximales a la masa fecal en un intento de hacerla progresar, siendo el estreñimiento una de las causas más frecuentes de dolor abdominal en el niño y adolescente. Aunque se ha referido que el estreñimiento funcional puede dar lugar a síntomas generales, como vómitos y anorexia, esto es algo difícil de comprobar.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Se debe hacer una buena exploración general y nutricional del paciente y, sobre todo, detectar los signos que puedan sugerir o ayudar a descartar patología orgánica. Los datos más relevantes surgen a la exploración del abdomen y de la zona perineal y perianal.

Palpación abdominal: hay que valorar si existe distensión abdominal y si ésta se debe al acúmulo de gases o se debe a la existencia de masas fecales; de ser así, se debe definir el tamaño, la localización y la consistencia de las mismas.

Exploración del periné y zona perianal: la inspección cuidadosa permite comprobar la situación del ano, evidenciar fisuras, lesiones erosivas y enrojecimiento del ano y zonas próximas, sugestivos de proctitis interna. Se debe explorar el llamado "parpadeo anal". El tacto rectal es inevitable a pesar de la incomodidad que supone para el niño, debiendo valorarse el tono y tamaño del esfínter, la repleción o no de la ampolla rectal y la cantidad y consistencia de las heces retenidas.

DIAGNÓSTICO

En la anamnesis y exploración hay datos que sugieren la posibilidad de que se trate de un problema orgánico como pueden ser el retraso en la evacuación de meconio y la presencia de síntomas asociados como vómitos, malnutrición y otros. Las exploraciones complementarias se realizan únicamente si hay dudas de que exista una enfermedad orgánica o si la respuesta al tratamiento no es la esperada:

1. Radiografía simple de abdomen: no es una exploración obligada, pero puede ser útil para demostrar la retención fecal, sobre todo en niños que no permiten el examen anal o en grandes obesos en los que la exploración abdominal y rectal no son concluyentes.
2. Enema opaco: puede revelar datos sugestivos de megacolon agangliónico y, en otras ocasiones, puede demostrar un dolico colon o un sigma redundante que, hasta cierto punto, pueda justificar la clínica del paciente. El defecograma no se realiza, entre otras cosas, por la alta radiación que supone para el paciente.
3. Manometría anorrectal: con este procedimiento se estudia la presión en el recto proximal, el esfínter interno y el externo y su respuesta a la distensión. Es obligado ante la sospecha de megacolon agangliónico y se evidencia por la ausencia de reflejo anal inhibitorio. En estreñimientos funcionales de larga duración se han descrito ciertas anomalías como son un umbral aumentado a la presión en el recto y una contracción paradójica del esfínter externo y de la musculatura puborrectal (discinesia del suelo pélvico). Está claramente indicada en situaciones graves y, si hay duda de aganglionismo, se recurrirá a la biopsia y tinción adecuadas de la zona supuestamente afecta.
4. Los estudios radiológicos para determinar el tiempo de tránsito total y segmentario del colon administrando marcadores radioopacos parecieron inicialmente muy prometedores. Hoy en día han perdido vigencia por la radiación que producen y porque carecen de sensibilidad para predecir la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

En el *estreñimiento ocasional*, generalmente debido a algún problema agudo rectal, es importante tratar la causa que lo produzca como puede ser una fisura o una proctitis infecciosa generalmente estreptocócica. Es oportuno, de forma paralela, administrar medicación oral que permita una defecación más fácil y menos dolorosa. Este tratamiento, una vez iniciado, debe mantenerse unas 3-4 semanas con el fin de evitar recidivas y retenciones posteriores voluntarias.

Los objetivos del tratamiento del *estreñimiento funcional crónico* son conseguir el control de las fugas fecales, la desaparición del dolor abdominal y de las molestias a la defecación y la emisión de heces con un ritmo normal y sin alteraciones en la consistencia y cantidad eliminada.

En el *lactante* es importante tranquilizar a los padres ya que es un proceso generalmente transitorio aunque hay que mantener estrecha observación, por si se trata de un síntoma de inicio de alguna de las posibles causas orgánicas. A menudo se resuelve espontáneamente pero los cuidados dietéticos deben ser correctamente valorados. Se ha hablado del efecto beneficioso de aumentar los carbohidratos de la dieta ofreciendo zumos e, incluso, frutas ricas en fibra en los lactantes en los que ya se ha introducido el beikost, si bien esto puede tener problemas al margen de su menor efecto. Conviene recordar que se puede desequilibrar el aporte de calorías por los distintos principios inmediatos. Hay otras cosas que tradicionalmente se repiten y no tienen ningún fundamento (agua) o pueden ser incluso perjudiciales (estimulación física). El tratamiento dietético es a menudo sobrevalorado y puede llevar a prácticas que disminuyen la ingesta de leche materna o fórmula. En este sentido, conviene aclarar que la formación de jabones cálcicos es mínima y depende, fundamentalmente, del número de grupos carboxilos que pueden reaccionar con el Ca^{++} (ácidos grasos de cadena media, 6-12). En caso de ser necesario el aceite mineral, es bien tolerado en mayores de 6 meses, siempre que no haya riesgo de aspiración.

Pasada esta edad, el tratamiento debe iniciarse en el momento en que se detecte el problema, ya que la eficacia guarda relación con el tiempo de evolución. En el *niño mayor* consta de varias fases:

Desimpactación

La eliminación de la masa fecal debe ser el primer objetivo porque, si el intestino distal está lleno, cualquier actuación puede causar dolor abdominal y eliminación de heces líquidas. Se inicia en sentido retrógrado, por medio de la introducción, a través del ano, de diversos productos. Los enemas de suero fisiológico no suelen ser eficaces, consiguiendo una eliminación, en el mejor de los casos, únicamente parcial del contenido

Cuadro 15.33.4. Fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento

Agentes que aumentan el bolo fecal

- Glucomanano: 100 mg/kg/día (máximo: 5 g/día)

Lubricantes

- Aceite mineral: 1-3 mL/kg/día

Agentes osmóticos

- Azúcares pobremente absorbibles:
 - Lactulosa: 1-3 mL/kg 1 ó 2 veces al día
 - Lactitol: 0,25 g/kg/día
- Sustancias hiperosmolares
 - PEG 3350
 - Desimpactación 1-1,5 g/kg/día
 - Mantenimiento: 0,3-0,8 g/kg/día

Estimulantes

- Senósidos
 - Menores de 5 años: 4-7 mg/dosis
 - Mayores de 5 años: 7-15 mg/dosis
- Bisacodilo
- Prosulfato sódico

intestinal. La glicerina, bien en forma de supositorios o en preparados líquidos, no consigue la desimpactación más que en niños pequeños (menores de 6 meses) o en situaciones muy leves en las que no hay distensión rectal. Los enemas de fosfato (3-5 mL/kg/12 horas) han sido ampliamente utilizados y suelen resolver la situación, pero pueden conllevar múltiples problemas metabólicos (hiperfosfatemia con hipocalcemia o hipernatremia e hipokaliemia), sobre todo en pacientes menores de un año o si se utilizan de forma mantenida. Por ello sólo se deben usar en niños mayores, en momentos puntuales y de forma restringida.

Mantenimiento del ritmo defecatorio

Es útil hacer una breve explicación de la anatomía y fisiología de la zona anorrectal y de la secuencia de hechos tras la retención fecal. Esto ayuda a eliminar la percepción familiar de la voluntariedad de ensuciarse y a comprender que retrata una situación reversible y, por tanto, benigna. Normalmente suscita una mayor comprensión y colaboración de la familia y un mejor cumplimiento del tratamiento.

Modificación del hábito defecatorio. Se plantea en niños mayores de 2 años. Se aconseja que lo intenten 1 ó 2 veces al día durante 5-10 minutos, sin prisa y en una postura cómoda y con los pies elevados de forma que ayude a rectificar el ángulo anorrectal. Resulta más eficaz si esto se realiza en los momentos en los que el movimiento de masa es mayor, es decir, después del desayuno u otra comida.

Estilo de vida. El sedentarismo favorece la disminución de los movimientos intestinales, por lo cual se aconseja cierta actividad física.

Dieta. Las intervenciones dietéticas, como la mayor ingesta de carbohidratos, incluso la fibra, tienen aisladamente una eficacia limitada. Si es importante establecer una dieta normal corrigiendo errores, como un elevado aporte de alimentos lácteos, que pueden suponer un defecto de otros nutrientes con mayor contenido en residuos. La fibra es la parte del alimento que, por ser resistente a la digestión enzimática, llega apenas modificada al colon. Sobre esta fibra insoluble (lignina y celulosas) actuarán las bacterias colónicas generando ácidos grasos de cadena corta, que son tróficos y proquinéticos para la mucosa del colon. La parte no fermentable atrae agua hacia la masa fecal, aumentando el volumen del bolo y se facilita así la progresión del mismo. Si la situación de estreñimiento (e impactación) es importante, lo máximo esperable de la dieta es una cierta colaboración con el resto de los tratamientos, pero nunca éste descausará sobre un aporte mayor de fibra.

Tratamiento médico

Varios fármacos pueden ser utilizados en el tratamiento del estreñimiento funcional (Cuadro 15.33.4). Suelen ser necesarios en fases iniciales y se utilizarán en función de la edad, de la gravedad y del tiempo de evolución previa del problema. Sea cual sea el fármaco utilizado, la

disminución de las dosis deberá ser muy gradual y, una vez conseguida la normalización de la defecación, se mantendrá incluso hasta algunos meses con el fin de evitar nuevamente la distensión posterior del recto.

Procinéticos. Inicialmente la cisaprida pareció un fármaco promotor, pero su eficacia no fue demostrada y los efectos secundarios que se le han atribuido posteriormente no aconsejan su utilización.

Aceites minerales. El 80% es aceite de parafina (mezcla de hidrocarburos destilados del petróleo) y el resto, otros aceites. Su efecto lo ejerce a través de facilitar la progresión del bolo fecal, con lo que disminuye la reabsorción de agua y ablanda las heces. La dosis (Cuadro 15.33.4) es muy variable por lo que se debe manejar en función del efecto conseguido y de su pérdida por las heces. Se ha referido que su uso puede producir una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles pero no se ha podido demostrar. No se debe utilizar en lactantes por la posibilidad de aspiración y neumonía lipoidea secundaria.

Agentes osmóticos. Azúcares y polialcoholes: el más utilizado es el disacárido lactulosa y los polialcoholes manitol y sorbitol sobre los que actuarán las bacterias al llegar a la zona colónica y los transforman en ácidos grasos de cadena corta, con un efecto trófico sobre las células de la mucosa. Aunque son inicialmente bien aceptados, la dosis necesaria para que consigan su objetivo es alta y suele producir distensión abdominal y molestias consecuentes debido a la propia acumulación del gas generado. *Polietilenglicol 3350*: por la capacidad osmótica que le confiere su alto peso molecular es usado en la limpieza del intestino previa a procedimientos radiológicos o endoscópicos y ha mostrado ser un arma eficaz en el tratamiento del estreñimiento crónico. Los preparados contienen una mezcla de electrolitos para que resulte isoosmolar y, aunque sólo se usaba en niños algo mayores, se ha comprobado su buena tolerancia y utilidad en lactantes. Se utiliza inicialmente y para conseguir la desimpactación a 1-2 g/kg/día y posteriormente se va disminuyendo hasta dejar una dosis de mantenimiento próxima a 0,5 g/kg/día. Su utilización inicialmente debe hacerse en medio hospitalario.

Estimulantes. Las antraquinonas son derivados de plantas, como la senna o el aloe, con diferencias en su actividad según su procedencia. Se llamaron así porque se pensaba que estimulaban la motilidad de

forma directa, efecto que consiguen actuando sobre el epitelio colónico, terminaciones nerviosas y células del músculo liso. Son poco utilizados en pediatría porque su rápido efecto puede causar molestias abdominales y alteraciones hidroelectrolíticas.

Biofeedback. Consiste en la distensión del recto mediante un balón y la valoración del impulso defecatorio. Inicialmente se utilizó en pacientes con anomalías del suelo pélvico pero actualmente se sabe que pacientes mayores de 5 años muy cooperadores con estreñimiento funcional y que no responden a las medidas de tratamiento habituales pueden beneficiarse de ésta técnica.

Tratamiento quirúrgico

La esfinterotomía tiene unas indicaciones muy contadas y con resultados inciertos. Recientemente se aplica en los casos muy rebeldes la llamada técnica de Malone, que consiste en practicar una apendicostomía y utilizarla como vía de administración de sustancias que actúen en el intestino grueso de forma anterógrada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benninga M, Candy D, Catto-Smith A et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 273-5.
- Benninga MA, Voskuil WP, Taminiau AJM. Childhood constipation: is there a new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 448-64.
- Comas Vives A, Polanco Allué I y Grupo de Trabajo Español para el Estudio del Estreñimiento en la población infantil. *An Pediatr* 2005; 62: 340-5.
- Lambruschini N, Juliá V. Estreñimiento. Megacolon. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1120 (autores en la edición anterior. Con más citas bibliográficas previas).
- Lambruschini N, Juliá V. Estreñimiento. Megacolon. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 554 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Martínez Costa C, Palao Ortuño MJ, Alfaro Ponce B et al. Estreñimiento funcional: estudio prospectivo y respuesta al tratamiento. *An Pediatr* 2005; 63: 418-25.
- Martínez Valverde A et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir. M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 2000. p. 130.
- Moya M, Juste M. Manejo médico del estreñimiento funcional. *An Pediatr* 2003; 58: 345-7.

15.34 Megacolon

L. Morales-Fochs, V. Juliá

Todo estreñimiento que curse con megacolon merece una consideración especial, puesto que conlleva aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos particulares. Dentro de este término genérico y amplio quedarán englobadas todas aquellas afecciones que cursan con una dilatación y miohipertrofia de una parte o de la totalidad del colon. No obstante, desde el punto de vista sindrómico, cabe considerar tres grandes grupos bien definidos y delimitados entre sí, cuyo esquema ofrecen las Figuras 15.34.1 y 15.34.2.

MEGACOLON CONGÉNITO

Es conocido también como *enfermedad de Hirschsprung*, por ser este autor el primero en describirla en 1887. Se caracteriza por tener un segmento de intestino, que es siempre distal, totalmente agangliónico.

Funcionalmente este intestino es espástico y no contráctil y se continúa con otro segmento de intestino dilatado que se sitúa por encima del anterior. Se presenta con una frecuencia de 1/5.000 RN vivos.

Etiología

El megacolon agangliónico es la enfermedad más grave del sistema nervioso intestinal. Actualmente y, aunque todavía no está aceptado por todos los autores, se distinguen diferentes alteraciones nerviosas intestinales: aganglionismo, hipoganglionismo, displasia neuronal. Inmadurez del plexo. Los avances en el conocimiento del desarrollo del sistema nervioso enteral permiten profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de estas enfermedades que se integran sin duda dentro del grupo de las neurocrestopatías. Las neuronas intestinales tienen que emigrar en sentido craneocaudal, lo que explica la localización de la enfermedad siempre distal, y durante este proceso de colonización interaccionar con diferentes elementos microambientales. Las alteraciones de diferentes genes pueden interferir en este proceso y representan la etiología primaria de esta enfermedad. El fenotipo es variable y parece ser el resultado de mutaciones en varios genes que se relacionan entre ellos. La evidencia de que los factores genéticos son responsables del Hirschsprung es: 1) elevada incidencia familiar (en un 10% de los casos hay un familiar afecto); 2) los varones están afectados en una proporción 4 veces superior a las niñas; 3) la asociación con otras alteraciones genéticas incluyendo anomalías cromosómicas y síndromes malformativos. Un 10% se

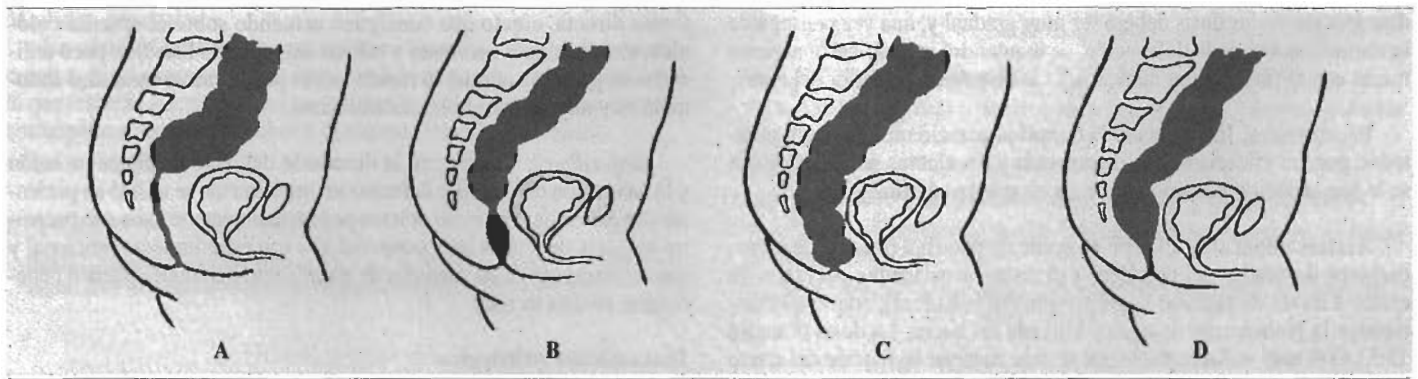


Figura 15.34.1. Esquema anatomorradiológico de las tres formas de megacolon. A) Agangliónico con zona estrechada rectosigmoidea. B) Sintomático por estenosis rectal adquirida. C) Psicogénico con encopresis. D) Ampolla rectal normal.

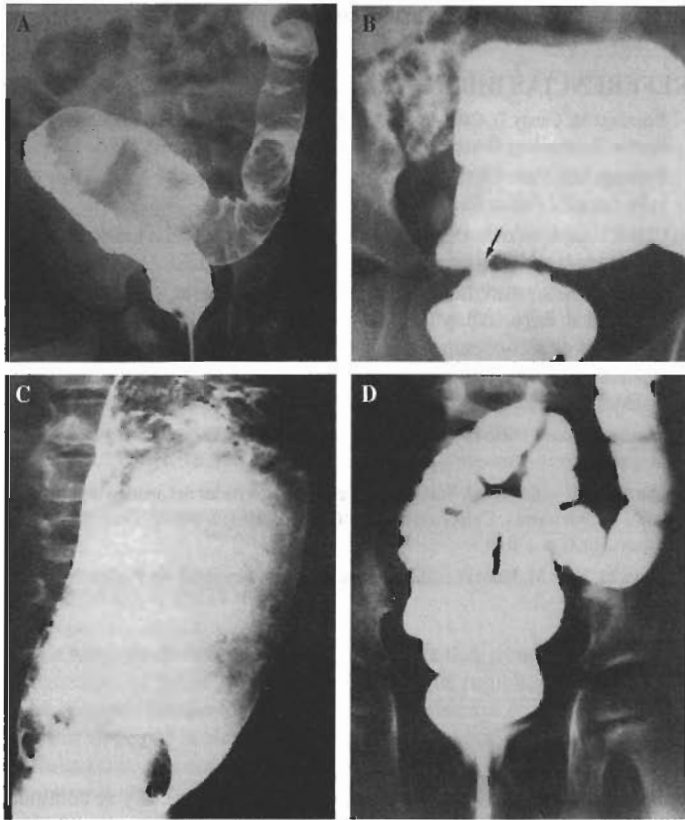


Figura 15.34.2. Aspectos radiológicos del megacolon paralelos a los esquemas de la Figura 15.34.1. A) Megacolon agangliónico. B) Sintomático por estenosis rectal (quemadura por enema). C) Psicógeno, con abundantes fecalomas en recto y sigma. D) Ampolla rectal normal.

asocian a niños con síndrome de Down; 4) la existencia en diferentes modelos animales de megacolon agangliónico que se hereda siguiendo las leyes de Mendel.

Los recientes progresos en genética molecular han confirmado la relación entre el gen RET y esta enfermedad, habiéndose demostrado en un 50% de casos con incidencia familiar y entre un 7 a un 35% de incidencia en casos aislados. Mutaciones en RET son responsables de tumores MEN tipos 2A y 2B. Otros genes relacionados con las endotelinas también están implicados en la génesis de la enfermedad. Las endotelinas son una familia de tres péptidos que actúan sobre los receptores de la endotelina A y B (EDNRB). Éste es esencial en el desarrollo de dos células que derivan de la cresta neural: los melanocitos de la epidermis y las neuronas intestinales. El gen SOX10 regula también estas células y es responsable del *síndrome de Waardenburg-Shah*, que asocia anomalías en la pigmentación, sordera, raíz nasal ancha y Hirschsprung. Una mutación en el gen PHOX2B predispone al neuroblastoma y al síndrome de hipoventilación congénita central (*síndrome de Ondine*), y ambos se

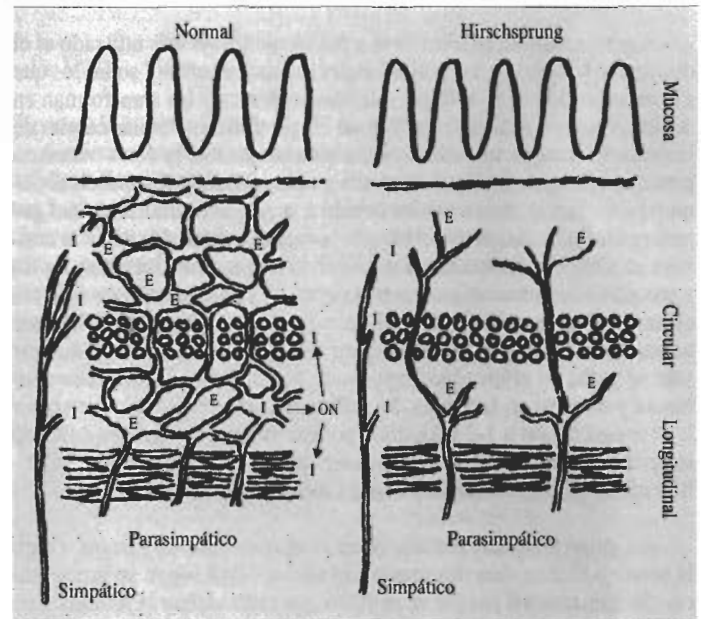


Figura 15.34.3. Esquema de la fisiología en el colon normal y en el megacolon agangliónico. En la enfermedad de Hirschsprung, las células ganglionares intramurales están ausentes, y por ello no existe el mecanismo inhibitorio (I) (relajante muscular) mediado por el óxido nítrico (ON). Abundan las fibras nerviosas excitadoras (E).

asocian a la enfermedad de Hirschsprung. Obviamente todos estos genes influyen en la etiología del megacolon agangliónico, pero es difícil todavía el poder predecir el riesgo de esta enfermedad.

Patogenia

La enfermedad de Hirschsprung estriba en una aplasia total del parasimpático intramural (plexos mientérico y submucoso) con simultánea hiperplasia del parasimpático extramural (Fig. 15.34.3). La espasticidad del segmento afecto es debida a una liberación ininterrumpida de acetilcolina por el parasimpático extramural responsable de la innervación de la musculatura anular. Existiría, en estos casos, una contracción permanente y sostenida de dicha musculatura debida a la ausencia en la liberación del óxido nítrico, principal neurotransmisor del sistema nervioso intrínseco, que tiene la función de relajar las fibras musculares de la pared intestinal. Por otra parte, la *aplasia de los plexos de Meissner y Auerbach* impide la presorrecepción por parte de la mucosa del colon. Debido a ello, no tendría lugar la contracción de la musculatura longitudinal determinante de la dilatación activa del intestino. De la combinación de ambos hechos resultaría, en definitiva, la ausencia de peristaltismo en la zona afectada.

Actualmente y, aunque todavía no esta aceptado por todos los autores, se distinguen diferentes alteraciones nerviosas intestinales: *aganglionismo*, *hipoganglionismo*, *displasia neuronal*.

El estudio de los niveles de *acetilcolinesterasa* es fundamental en el diagnóstico diferencial entre estas malformaciones neuronales intestinales. La acetilcolinesterasa está marcadamente elevada en la enfermedad de Hirschsprung y en las displasias mientras que en el hipoganglionismo, la acetilcolinesterasa estará normal o disminuida. En el aganglionismo no hay células neuronales, mientras que en la displasia hay células ganglionares aunque no son normales ni en número, ni en tamaño (están aumentados), ni en localización. El estudio de la biopsia intestinal con diferentes técnicas de tinción (acetilcolinesterasa, lactodehidrogenasa, succinatodehidrogenasa), permite diferenciar estas alteraciones que se pueden presentar en forma aislada o coexistir dos de ellas en un mismo enfermo. La asociación más frecuente de la enfermedad de Hirschsprung es con la displasia neuronal (en un 25-35% de los casos).

Clasificación. La extensión del trastorno presenta límites muy variables, desde los casos con una implicación mínima (forma anal de Duhamel), hasta los que alcanzan la flexura duodenoyeyunal, siendo ambas formas de presentación excepcionales. La localización más frecuente de aganglionismo afecta al rectosigma (75%) de todos los casos. La localización hasta el ángulo esplénico está presente en un 13%, la afectación de todo el colon ocurre en un 8% y es de segmento corto en un 4%.

Cuadro clínico

Un 50% de los casos de aganglionismo se presentan en el período de RN. Una cuarta parte de los casos de *obstrucción intestinal neonatal* tiene su origen en esta afección. La variabilidad clínica es grande y todavía no existe una explicación totalmente satisfactoria para justificar la aparición, precoz o tardía, del proceso. En el lactante la clínica es el *estreñimiento*. Ésta es la forma habitual de manifestarse también en el escolar y suele estar presente desde el nacimiento. Existe a menudo retraso en la expulsión del meconio. En los casos de segmento estrecho largo el estreñimiento suele ser muy intenso y es más frecuente que el proceso se inicie en forma de un síndrome obstructivo intestinal neonatal. En el otro extremo están los lactantes, generalmente, con segmento estrecho corto, que tienen estreñimiento intermitente, a menudo resuelto por la familia con distintas ayudas. Aunque con el perfeccionamiento diagnóstico actual esta situación no es frecuente, cabe la posibilidad en los últimos casos citados de que sea llevado el niño a consulta al cabo de meses e incluso años. No hay que olvidar las *formas de tipo diarreico*, de fácil confusión con enterocolitis, si bien llamará la atención el vientre distendido. Otros síntomas son secundarios al estreñimiento, como la anorexia, el vómito, la desnutrición y el retraso del crecimiento. Las crisis de enterocolitis son una complicación que puede ser grave. Se presentan tanto como el primer síntoma de la enfermedad, como en enfermos ya tratados quirúrgicamente, la etiopatogenia de las cuales está por dilucidar pero hay evidencia de que viene favorecida por la retención de heces, que produce sobrecrecimiento de diferentes gérmenes (anaerobios, coliformes, estafilococos y *Clostridium difficile*). Otros autores las relacionan con un déficit inmunitario principalmente de IgA secretoria.

En la *exploración clínica* del RN se prestará especial atención en si presenta retraso en la evacuación del meconio, que permite la sospecha de la enfermedad y un diagnóstico y tratamiento precoces. En los días siguientes el niño mostrará un grado mayor o menor de distensión abdominal. En el niño mayor puede haber malnutrición y un abdomen distendido con grandes asas cólicas que hagan relieve en la pared del abdomen. Por percusión y palpación se confirmará, sobre todo, la distensión gaseosa y, en ocasiones, se palparán los fecalomas. En el tacto rectal la ampolla está vacía y, en ocasiones, una hipertonía del esfínter anal.

Diagnóstico

Con la sospecha clínica que darán los datos clínicos antes descritos, la primera exploración complementaria será el *enema opaco*. Con papi-lla baritada, o gastrografín en el RN, es una exploración complementaria primordial en todo caso de estreñimiento crónico y que en el megacolon permitirá el hallazgo de una zona estrecha sin peristaltismo, seguida de una porción más proximal muy dilatada, lo que lleva prácticamente al diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. En ocasiones un megarrecto planteará el diagnóstico diferencial con el megacolon psicógeno o funcional. También permite detectar estenosis del colon y descartar otras

Cuadro 15.34.1. Diagnóstico diferencial del estreñimiento idiopático y megacolon agangliónico

Tipo	Estreñimiento idiopático	Enfermedad de Hirschsprung
Comienzo	A partir de los dos años	Desde el nacimiento
Anamnesis	Expulsión normal del meconio Escasos episodios obstructivos Frecuentes dolores cólicos abdominales Alteraciones del ambiente familiar Posible defecación dolorosa Encopresis frecuente	Retraso en la evacuación del meconio Frecuentes crisis oclusivas Dolor sólo en crisis oclusivas Ambiente familiar normal Defecación no dolorosa Encopresis ausente
Exploración clínica	Estado general bueno Abdomen no abultado Ampolla rectal con heces	Estado general deficiente Abdomen distendido Ampolla rectal vacía
Radiología	Ausencia de segmento estrecho Megarrecto	Segmento estrechado. Zona de transición Recto de escaso diámetro. Evacuación retrasada
Manometría anorrectal	Normal	Alterada (ausencia de RIA)
Biopsia rectal	Normalidad de los plexos mientéricos	Ausencia de células ganglionares

patologías orgánicas que cursan con estreñimiento. Los casos de enfermedad de Hirschsprung que afectan a un segmento intestinal corto son los que plantean más problemas de tipo diagnóstico. En estos casos, la clínica suele ser menos grave y la radiología no siempre es demostrativa. Las formas de segmento largo (que afectan a todo el colon) también plantean problemas de diagnóstico radiológico, porque no es evidente el cambio de calibre intestinal (que coincide con la zona ileocólica), aunque la clínica suele ser más evidente.

Esta indicada la *manometría* en todos los casos de sospecha de enfermedad de Hirschsprung (véase cap. 15.2). La exploración consiste en la introducción de una sonda especial, provista de tres canales y un balón que se sitúa en la ampolla rectal. El balón se puede insuflar con diferentes cantidades de aire, mientras los otros dos canales detectan las presiones de los esfínteres interno y externo. Todos los canales están conectados con un aparato manométrico para registrar las presiones de una forma simultánea. En condiciones normales, al elevar la presión (insuflando aire) en el balón rectal, inmediatamente decrece la presión en el canal situado en el esfínter interno, por relajación de este último. A este reflejo fisiológico (la relajación del esfínter interno) se le denomina RIA+. En los enfermos con aganglionismo hay ausencia del reflejo inhibitorio anal (RIA-). Si la manometría aprecia una ausencia de RIA se debe realizar una biopsia rectal para confirmar el aganglionismo. Si se descarta éste pero la clínica persiste a pesar de un tratamiento médico, se estudiará la *biopsia rectal* mediante otras tinciones (acetilcolinesterasa, hematoxilina-eosina, lactodehidrogenasa y succino-dehidrogenasa) como la posibilidad de que se trate de otro tipo de alteraciones neuronales ya descritas, y su extensión. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse, por una parte, con los cuadros de obstrucción intestinal del RN y, por otra, con los síndromes de estreñimiento crónico, revisados en el capítulo 15.33 (Cuadro 15.34.1).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía definitiva se realiza a partir de los 3 meses de vida, ya que se obtienen los mismos buenos resultados que cuando la intervención se posponía hasta el año de edad. Hasta dicha edad el niño debe evacuar mediante enemas repetidos (*nursing*), procurando que la sonda rectal sobrepase al segmento agangliónico. Sólo si esto no es posible, porque el aganglionismo es muy largo o en presencia de una *complicación*, se realiza una colostomía en un segmento intestinal sano, proximal al intestino agangliónico. La enterocolitis es la complicación más grave y frecuente que puede aparecer en el período preoperatorio y, si no responde a un agresivo tratamiento médico, obliga a realizar una colostomía. Igualmente, hay que tratar las enterocolitis en niños ya operados. Hay diferentes técnicas para el tratamiento quirúrgico, pero en todas se pretende: la extirpación del intestino agangliónico y de la zona displásica y el descenso del intestino sano, respetando las estructuras nerviosas y la musculatura pélvica. Las principales *técnicas de descenso abdominoperineal*

son: la de Swenson, la de Soave (con descenso endorrectal del segmento sano intestinal, previa la extracción completa de la mucosa en un manguito rectal), y la de Duhamel (en la que el descenso del segmento sano es retrorrectal). Los casos de segmento largo precisan de una *colectomía total*, y la realización de un reservorio para evitar la excesiva pérdida de agua en los pacientes sometidos a colectomía es cuestionable. Georgeson describió en 1995 una técnica que es similar a la descrita por Soave, pero en ella el tiempo abdominal se realiza por vía laparoscópica y el despegamiento de la mucosa rectal (para formar el manguito) se realiza por vía perineal. De la Torre, más recientemente, realiza esta técnica (el descenso endorrectal) por vía transanal exclusivamente. Esta técnica está indicada en los segmentos cortos y rectosigmoideos y conlleva unas evidentes ventajas: no hay ningún abordaje abdominal, ausencia de cicatrices visibles y de dolor, el peristaltismo y la ingesta se recuperan de forma rápida y todo ello disminuye la estancia hospitalaria.

MEGACOLON FUNCIONAL

No se observa prácticamente nunca en el RN y raramente durante el período de lactancia. Recibe también la denominación de *megacolon idiopático o psicógeno*, porque se desconoce con exactitud su etiopatogenia. Existen varias teorías para explicarlo: a) neuromuscular, condicionada ya sea por una hipertonía de los esfínteres lisos (hipersimpaticotonía) o bien por una deficiencia de tono de la musculatura del colon (hipoparasimpaticotonía); b) déficit vitamínicos u hormonales (aneurina, tiroides); c) psicósomática, basada en la proyección de las tensiones afectivas sobre la contractilidad y las secreciones del colon; d) combinación de varios factores de los citados anteriormente, con predominio de los psicológicos. La existencia clínica de esta afección es una realidad y, de hecho, su presentación es mucho más frecuente que la del megacolon agangliónico, con el que pueden presentarse serias dudas diagnósticas. Como tratamiento, en general, de gran eficacia para iniciar su curación, es útil la *dilatación forzada del ano* bajo anestesia y el enema amplio de limpieza con extracción de fecalomas, muy altos o demasiado grandes para ser eliminados con tratamiento ambulatorio (véase cap. 22.7 de encopresis).

MEGACOLON SECUNDARIO

En este caso existe siempre un factor etiológico evidente, que determina una estrechez intrínseca o extrínseca en un punto determinado del colon, con la subsiguiente dilatación por encima de la misma. Se trata a menudo de una estenosis consecutiva a imperforación anal, un abocamiento anómalo del recto o de tipo cicatricial después de afecciones infla-

matorias o traumáticas. Más rara vez viene originado por una tumoración y compresión extrínseca, una brida o la acodadura y torsión del colon sigmoide.

MEGACOLON TÓXICO

Consiste en una dilatación de origen tóxico del colon acompañada de signos de sepsis en pacientes con enfermedades inflamatorias del mismo. Se considera una complicación de la enfermedad de Crohn, de la colitis granulomatosa, colitis pseudomembranosa y colitis amebiana o bacteriana, esta última la más frecuente en la edad pediátrica. El diagnóstico es en, ocasiones, difícil hasta que no existe la dilatación del colon, pero entonces la perforación es ya inminente, por lo que hay que sospecharlo en todo paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que evolucione mal. En la exploración suele destacar un abdomen distendido, dolor punzante, fiebre, taquicardia y, dependiendo del tiempo de presentación, se observa hipokaliemia, hipoalbuminemia y deshidratación. En ocasiones aparecen leucocitosis e hipomagnesemia, que contribuyen a la disfunción motora; las heces están manchadas de sangre y contienen moco. La radiología de abdomen demuestra una marcada dilatación cólica, distensión de las asas de intestino delgado (secundario al íleo acompañante) y signos de líquido entre asas; si existe perforación, habrá que buscar aire libre bajo las cúpulas diafrágicas. El pronóstico es de gravedad, ya que hasta el 25% de los pacientes llega a fallecer a pesar del tratamiento médico o quirúrgico (en caso de perforación, la mortalidad asciende al 50%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Keshtgar A, Ward H, Clayden G. Diagnosis and management of children with intractable constipation. *Seminars Pediatr Surg* 2004; 13: 300-9.
- Lambruschini N, Julia V. Estreñimiento Megacolon. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1120 (con citas bibliográficas de años previos).
- Lambruschini N, Juliá V. Estreñimiento. Megacolon. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 554.
- Juliá V, Castañón M, Tarrado X et al. Descenso endorrectal transanal exclusivo para el tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung. *Cir Ped* 2004; 17: 85-8.
- Rothenberg SS, Chang JHT. Laparoscopic pull-through procedures using the harmonic scalpel in infants and children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 894-6.
- Tam P, García-Barceló M. Molecular genetics of Hirschsprung's disease. *Seminars Pediatr Surg* 2004; 13: 236-48.
- Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Seminars Pediatr Surg* 2004; 13: 263-72.

15.35 Patología anorrectal

V. Juliá, L. Morales-Fochs

El canal anorrectal constituye una unidad funcional que permite la normal relación defecación-continencia. Se extiende desde el anillo anorrectal o borde superior del músculo *puborrectalis* hasta el orificio anal. Cualquier alteración sobre la epidermis, mucosa, plano muscular o innervación conllevará una importante alteración de la defecación normal. Su patología pediátrica comprende dos grandes capítulos: las malformaciones congénitas y los procesos adquiridos, bien sean infecciosos, tumorales o funcionales.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las alteraciones en el desarrollo de la cloaca darán lugar a la aparición de malformaciones anorrectales, fisuras vesicointestinales y duplicaciones rectales, mientras que el trastorno en la emigración caudal de las neuronas hacia sigma y recto causará megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung (véase capítulo anterior).

Malformación anorrectal

Incluye un amplio espectro de anomalías en la separación del intestino primitivo y el sistema genitourinario en una fase precoz del desarrollo embrionario.

La frecuencia de este tipo de malformaciones es de 1/5.000 RN vivos, con predominancia del sexo masculino (1,5/1). Se asocian a otras malformaciones, las más frecuentes, urogenitales (50%) (hidronefrosis, hidrocolpos), digestivas (atresia de esófago, duodenal), esqueléticas (sacro y columna vertebral), cromosomopatías, mielomeningocele, onfalocele,

Cuadro 15.35.1. Principales síndromes con malformación anorrectal

- **Baller-Gerold:** craneosinostosis, aplasia de radio
- **CHARGE:** alteraciones genitales y de pabellones auriculares, sordera, coloboma, atresia de coanas, cardiopatía, hipocrecimiento, retraso mental
- **Diabetes materna:** agenesia sacra
- **Disqueratosis congénita:** onfalocelo, raquisquisis
- **FG (Opitz):** hipotonía muscular, frente prominente
- **Jarcho-Levin:** displasia espondilotorácica
- **Johansson-Blizzard:** hipoplasia de narinas, sordera, hipotiroidismo
- **MURCS:** asimetría craneofacial, ausencia de orificio vaginal:
 - MU: aplasia del conducto mülleriano, R: displasia renal
 - CS: displasia de somitas cervicotorácicos
- **Pallister-Hall:** polidactilia, hipopituitarismo con hamartoma hipotalámico
- **Regresión caudal:** acortamiento del segmento corporal inferior, aplasia del sacro, alteraciones neurológicas y esfinterianas
- **Townes:** anomalías de pabellón auricular y de pulgares
- **Trisomía 13 q-:** hipertelorismo, ptosis palpebral, microftalmía, microcefalia, hipogenitalismo
- **VATER o VACTERAL:** fistula traqueoesofágica, malformaciones vertebrales, cardiovasculares y renales, displasia radial, otras anomalías de extremidades
- **Otros síndromes:** polidactilia-costilla corta, sirenomelia, acrocefalosindactilia, hidantoína-fetal, criptoftalmos (Fraser), Meckel-Gruber, Opitz, Smith-Lemli-Opitz, displasia tanatóforica, trisomía 21, ojo de gato, Down

M. Cruz, J. Bosch. Atlas de Síndromes Pediátricos.

cardiopatías congénitas. La clínica viene presidida por la ausencia de ano en su situación perineal normal, observada durante la revisión rutinaria del neonato. La salida de heces al exterior puede resultar imposible por acabar el extremo atrésico en fondo de saco ciego, o producirse a través de una fistula (presente en el 90% de los casos), que comunica el fondo del saco con el exterior a través de la uretra, vagina o directamente a la zona perineal (Cuadro 15.35.1).

Embriología. Durante el desarrollo embriológico el recto se forma, como todo el intestino primitivo, a partir del endoblasto, mientras que el ano proviene del proctodeo, es decir, del ectoblasto. Si el desarrollo es normal, ambas estructuras se unen en la línea pectínea. Los esfínteres se forman a partir del mesoblasto. En el embrión de 4 semanas el intestino primitivo desemboca en la cloaca a la vez que el alantoides y los conductos mesonéfricos. A partir de este momento, se inicia la división de la cloaca por el *septum* urogenital que separa, primero, la parte interna de la cloaca y, luego, la externa, alcanzando finalmente la membrana anal, que se atrofia, momento en que quedan unidos el recto y el ano y separados completamente de los aparatos urinario y genital. Las alteraciones del desarrollo, cuando afectan a la parte proximal del septo urogenital, dan lugar a las malformaciones anorrectales con fistula rectovesical, rectouretral o rectoestibular y cloacas; cuando afectan al proctodeo y membrana anal, originan las malformaciones, con fistulas escrotales o perineales. La ontogénesis del aparato esfinteriano está en íntima relación con la del intestino, de forma que en las malformaciones altas, al haber ausencia de desarrollo del ano y parte del recto, hay también una hipoplasia del complejo esfinteriano, muscular y del músculo elevador.

Clasificación. Antes de los conocimientos anatómo-quirúrgicos descritos por Peña, estas anomalías se diferenciaban según estuvieran por encima o por debajo del anillo *puborrectalis* en: malformaciones altas, (fondo de saco rectal por encima del *puborrectalis*), bajas (ha atravesado este anillo muscular) e intermedias: (el fondo de saco rectal está situado entre sus fibras). Posteriormente Peña en 1995 las clasificó en: malformaciones con fistula o sin fistula pero siempre se distinguían también según fueran niños o niñas. En el año 2005 se ha propuesto una sola clasificación (Krickenberg) de los tipos más frecuentes, no haciendo diferencias por género (Cuadro 15.35.2 y Fig. 15.35.1). Esta última propuesta tiene la ventaja de que simplifica y unifica la pauta de tratamiento a seguir. En los varones, en las formas más graves existe una fistula entre el fondo

Cuadro 15.35.2. Malformación anorrectal. Clasificación

Formas más frecuentes

Fistula perineal
Fistula rectouretral
• Prostática
• Bulbar
Fistula rectovesical
Fistula vestibular
Cloaca
No fistula

Formas poco frecuentes

Colon ciego
Atresia rectal/estenosis
Fistula rectovaginal
Fistula en H
Otras

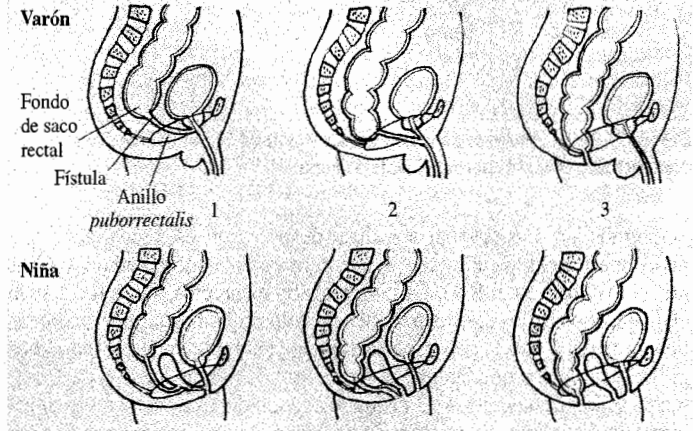


Figura 15.35.1. Esquema de las malformaciones anorrectales más frecuentes. En el varón. 1) El fondo de saco rectal finaliza mediante una fistula en la uretra prostática. 2) El fondo de saco finaliza en la uretra bulbar. 3) La fistula rectal se ve terminar en el periné. En la niña. 1) El recto finaliza en la vagina que, a su vez, se une a la uretra y juntos se abren en un orificio único en el periné, denominado: cloaca. 2) La fistula rectal finaliza justo detrás de la vagina, es la fistula vestibular. 3) La fistula rectal se ve en el periné.

de saco rectal y la vejiga que es el equivalente a la cloaca en las niñas en las que se aprecia un único orificio en el periné (porque están fusionados el recto, la vagina y la uretra). Cuando el recto comunica con la uretra bulbar tiene mejor pronóstico que las formas anteriores y es similar a la fistula vestibular (en la cual la fistula finaliza justo detrás de la vagina). Las fistulas perineales pueden desembocar en escroto o periné a mayor o menor distancia del lugar en donde debería estar situado el ano. En otras ocasiones el fondo de saco rectal puede ser ciego y no tener fistula.

Sintomatología. Está presidida por la ausencia de ano en su situación normal, unido a veces a la presencia de una fistula que puede ser muy fina y que se debe buscar en el escroto y perineo. En las formas con fistula a uretra se puede apreciar la salida de gotas de meconio espontáneamente, o después de provocar masaje, por el meato uretral o por el canal común en las niñas (en las ocasiones en que existe un orificio cloacal único). En las formas sin fistula no hay salida de meconio al exterior. La revisión perineal rutinaria del RN es indispensable para un diagnóstico precoz. Al existir una obstrucción parcial o total se inicia, a partir de las doce o veinticuatro horas, un cuadro de distensión abdominal progresiva, con ulterior aparición de vómitos. Cuando el cuadro se asocia a atresia de esófago, la habitual fistula traqueoesofágica motiva una aceleración en el cuadro de distensión abdominal.

Diagnóstico. Cuando se realiza un diagnóstico de malformación anorrectal, en un RN, la primera pregunta a contestar es: ¿tiene este paciente alguna malformación asociada que precise de un tratamiento inmediato? La segunda pregunta será: ¿necesita una colostomía? La exploración muy minuciosa del periné, genitales y nalgas por sí sola nos permite la clasificación de la malformación en el 90% de los niños (Fig. 15.35.2). Muchas veces la ayuda de una sonda facilitará el reconocer una pequeña fistula. En otras ocasiones al esperar 24 horas la aparición de meconio nos dará

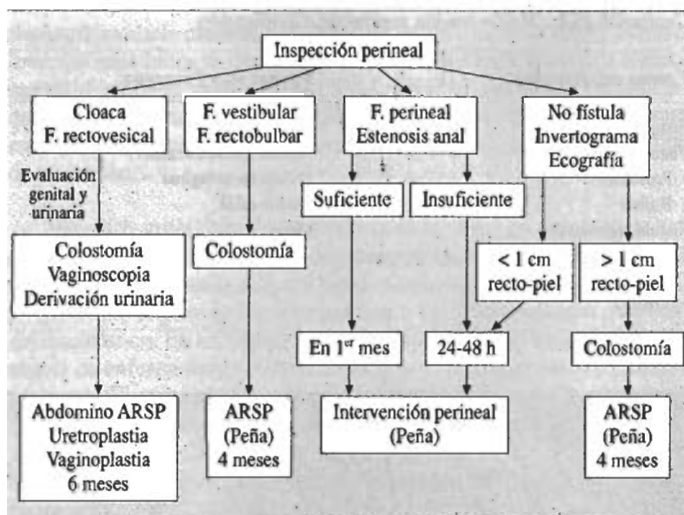


Figura 15.35.2. Algoritmo de la conducta a seguir en las malformaciones anorrectales. (Peña): intervención de A. Peña.

el diagnóstico. Las pruebas a realizar deben servir para localizar a qué nivel finaliza el bolsón rectal (lo que determina la necesidad de realizar una colostomía en el RN). La invertografía es precisa, sobre todo, para el diagnóstico de los casos sin fistula. Se coloca el niño en posición invertida en perfil y con la pelvis perfectamente centrada en el campo radiográfico, de forma que las imágenes de ambos ilíacos queden perfectamente superpuestas, siendo el centrado externo de los trocánteres esencial para ello. Se coloca un objeto radioopaco en el lugar donde debería estar el ano. Con esta radiografía es posible visualizar la altura alcanzada por el aire en el fondo de saco rectal y relacionarlo con el sacro. También puede observarse la presencia de aire en otras vísceras, especialmente en vejiga, cuando existe una fistula amplia. Se puede realizar esta radiografía colocando al niño en posición mahometana (arrodillado y con la cabeza tocando la camilla) que resulta más cómoda que la clásica en posición invertida. La radiografía con contraste puede practicarse si existe fistula externa o bien, cuando ésta no existe, puncionando el fondo de saco atrésico a través del periné y, previa aspiración de meconio, se inyecta sustancia radioopaca (urografín 60%). De una forma u otra debe quedar bien determinada la localización del fondo de saco rectal ("bolsón"). Durante la práctica de la invertografía en los casos en que no existe fistula externa, es conveniente sondar la uretra y vejiga para finalizar inyectando contraste y tomando placas miccionales (cistouretrografía miccional), que pueden visualizar la altura de las fistulas rectovesicales o rectouretrales y determinar la presencia de reflujo. La ecografía es útil para conocer la distancia entre el bolsón y el periné y para conocer el estado de las vías urinarias. Un 50% de estos pacientes tienen una malformación urológica asociada y algunas de ellas precisarán de tratamiento en el mismo acto quirúrgico (hidronefrosis o gran hidrocolpos que comprime vías urinarias). El estudio se completará eventualmente con una UIV. Otras exploraciones diagnósticas convenientes son radiografías anteroposterior y de perfil, de tórax y abdomen (vertical y decúbito) para descartar anomalías digestivas y la ecocardiografía que es importante para descartar una cardiopatía. La resonancia magnética nuclear permite obtener imágenes casi anatómicas, tanto del tubo digestivo, como de la musculatura perineal. Ofrece, igualmente, una visión exacta de las posibles malformaciones asociadas (disrrafias medulares, urológicas, genitales), por lo que se considera de gran interés, sobre todo, para el estudio de las formas más complejas. En la actualidad, la visualización de las fistulas no es posible mediante esta exploración en la mitad de los casos (Fig 15.35.3A). El estudio electromanométrico del canal anal, es el mejor método para valorar la continencia en las distintas fases del tratamiento.

Tratamiento. Comenzará con las medidas habituales de la obstrucción intestinal en el RN (reposición parenteral de agua y electrolitos, dieta absoluta con aspiración endodigestiva por sonda nasogástrica, etc.). En las formas con fistula perineal, puede efectuarse una reparación inmediata sin realizar colostomía. En años anteriores se practicaba según el

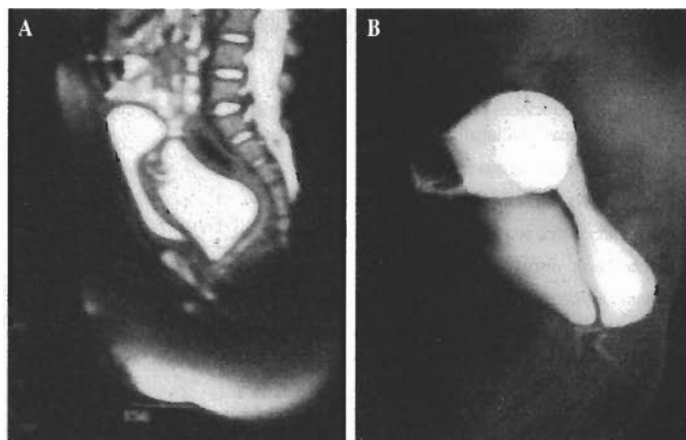


Figura 15.35.3. Niña con malformación anorrectal alta atípica. A) En la RM la vejiga esta rechazada por la vagina (hidrocolpos). No se observan fistulas. B) En el colonograma se ven 2 fistulas, una entre recto y vagina y otra al periné. No se rellena la vejiga, sólo se ve la vagina.

tipo de anomalía un simple *cut back* (sección de la fistula perineal hacia atrás con sutura cutánea de los bordes), hoy en día se prefiere una solución más anatómica con reposición del ano a su situación normal identificando esfínteres con la técnica de A. Peña. En las formas complejas, es preferible practicar inicialmente una colostomía en colon descendente con la finalidad de evitar el paso de heces al rectosigma, lo que produciría infección urinaria a través de la fistula y, por ello, se deben mantener bien separados los orificios proximal y distal. La parte de colon distal debe mantenerse completamente limpia de heces, mediante irrigaciones de suero salino, en los días inmediatos a la colostomía. Antes de realizar la intervención definitiva se debe realizar siempre un colostograma.

Intervención definitiva. Es fundamental conocer, no sólo el tipo de malformación sino, la anatomía exacta de cada niño antes de la intervención definitiva. El colostograma es el estudio que permite ver con mayor exactitud las fistulas que tan frecuentemente están presentes en esta malformación y que por su tamaño, a veces filiforme, pueden pasar desapercibidas. Se debe realizar con contraste hidrosoluble que se introduce con la ayuda de una sonda de Foley colocada en el extremo distal de la colostomía. El contraste se inyecta con una cierta presión para que nos dibuje hasta los trayectos más finos que puedan existir (Fig 15.35.3B). La intervención quirúrgica se efectuará entre los 4 meses y el año de edad. Se practica una ano-rectoplastia, por vía sagital posterior (ARSP), abriendo el complejo esfinteriano, previa identificación del mismo mediante estimulador, el complejo muscular y el elevador del ano según técnica descrita por A. Peña en 1982. Durante la intervención se ligará la habitual fistula rectourinaria. Sólo en los casos más complejos con fistula rectovesical o cloacas altas, será preciso efectuar también una laparotomía. Es preciso, en la mayoría de los casos, efectuar un lavado intestinal para preparar la cirugía. El control posterior debe ser riguroso, iniciando precozmente (a partir de los 15 días) una pauta de dilataciones anales que permitirán al cabo de unos meses plantear el cierre de la colostomía. El seguimiento de estos pacientes es fundamental porque debemos conocer que tienen una tendencia (incluso las formas perineales) al estreñimiento y las formas graves a la incontinencia. Otras complicaciones son frecuentes, aún después de una correcta cirugía, sobre todo en las vías urinarias y el seguimiento se debería proseguir hasta la edad adulta.

Fisura vésico-intestinal

Denominada también celosomía inferior (véase cap. 3.10), se trata de una grave y poco frecuente malformación asociada a malformación anorrectal. Aparece como un defecto en la región umbilical e hipogástrica, con una zona superior formada por un onfalocele, debajo del cual existe centralmente una zona de mucosa intestinal donde desembocan por arriba el ileon (salen heces) e, inferiormente, el colon. A ambos lados existe una hemixtrofia vesical con desembocadura de ambos uréteres. Se asocian

anomalías del tracto urinario superior y de los genitales. Su tratamiento quirúrgico es, obviamente, complejo y con elevada mortalidad.

Duplicación anorrectal

Es similar a la que puede producirse en otras zonas del tubo digestivo, pero con escasa incidencia de esta localización. El anorrecto duplicado y el normal pueden desembocar en el periné por orificios separados o por un solo orificio con drenaje de uno en el otro o de uno de los dos en el tracto genitourinario. El tratamiento es quirúrgico, con identificación cuidadosa de los esfínteres mediante un abordaje sagital posterior, como el que se efectúa en las malformaciones anorrectales.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

La defecación es un acto involuntario en el lactante y niño pequeño hasta la edad aproximada de dos años y medio. Las alteraciones de las características fisicoquímicas de las heces pueden actuar de irritantes sobre la mucosa de esta región anatómica especialmente vulnerable. Asimismo, una lesión a este nivel puede modificar el acto defecatorio que, a su vez, exacerba la citada lesión o bien da origen a otras nuevas.

Patología inflamatoria

Las características especiales, tanto anatómicas como funcionales, van a determinar que durante la edad infantil aparezca con mayor frecuencia la patología inflamatoria (anitis, criptitis, papilitis), alérgica (proctitis alérgica), pérdidas de sustancia (fisuras, úlceras), infecciones bacterianas (abscesos, fístulas), dilataciones vasculares (hemorroides y angiomas, Fig. 12 en Lámina de color IX), tumores inflamatorios (pólipos), cicatrices residuales (estenosis), incrustación de cuerpos extraños, etc. La existencia de alguna de ellas favorece la aparición de otra.

Manifestaciones clínicas. Serán referidas principalmente por la madre o la persona que cuida al niño, o bien por el propio paciente, a partir de los 7 años. La historia clínica deberá anotar con especial interés: estreñimiento y forma del bolo fecal (cilíndrico, acintado, caprino); diarrea y contenido de las deposiciones (moco, sangre, pus, parásitos, etc.); incontinencia anal o encopresis; dolor perineal constante o al defecar (llanto); rectorragia y características de la sangre emitida (roja, oscura, mezclada con las heces, recubriéndolas); prurito anal y perianal (rascado); tumoración perianal o a través del ano (absceso, hemorroides, prolapso, pólipo). El siguiente paso diagnóstico lo constituye la exploración clínica, incluyendo inspección perineal, anoscopia y tacto rectal. En ocasiones, requerirá ser completada con: frotis y cultivos, radiografía simple y con contraste, rectoscopia, manometría anorrectal y biopsia mucosa. De esta forma se llega al diagnóstico de las diversas afecciones anorrectales adquiridas, de las que se revisan a continuación las más frecuentes en el niño.

Celulitis perianal. El eritema perianal, que forma parte de la frecuente dermatitis del área del pañal, no debe ser confundido con la celulitis. Ésta va acompañada de edema y dolor a la palpación, con dolor a la defecación y, a veces, rectorragias mínimas. Se trata de una nueva entidad clínica debida al estreptococo beta hemolítico del grupo A. Como es lógico, sólo responde al tratamiento general con penicilina.

Anitis y criptitis. La criptitis, inflamación de las criptas de Morgagni del ano, desempeña un papel importante en la patología de la región anal, lesionándose la zona de menor resistencia (línea pectínea) en la unión de las zonas cutánea y mucosa. Dicha zona también es el punto de partida de los canales glandulares, de gran interés en la patogenia de las fístulas anales. Al separar los márgenes del ano, se ponen de manifiesto las criptas y posible criptitis. Las criptas son válvulas en nido de paloma, dispuestas transversalmente entre la base de las columnas de Morgagni, de forma semilunar con un borde libre y redondeado; su cavidad se abre superiormente. La exploración directa de las criptas es relativamente sencilla en el niño pequeño, sin tener que recurrir a la anoscopia. La zona de elección de la criptitis suele ser la posterolateral, produciendo dolor moderado o intenso, manifestado en forma de llanto o gritos, sensación de nece-

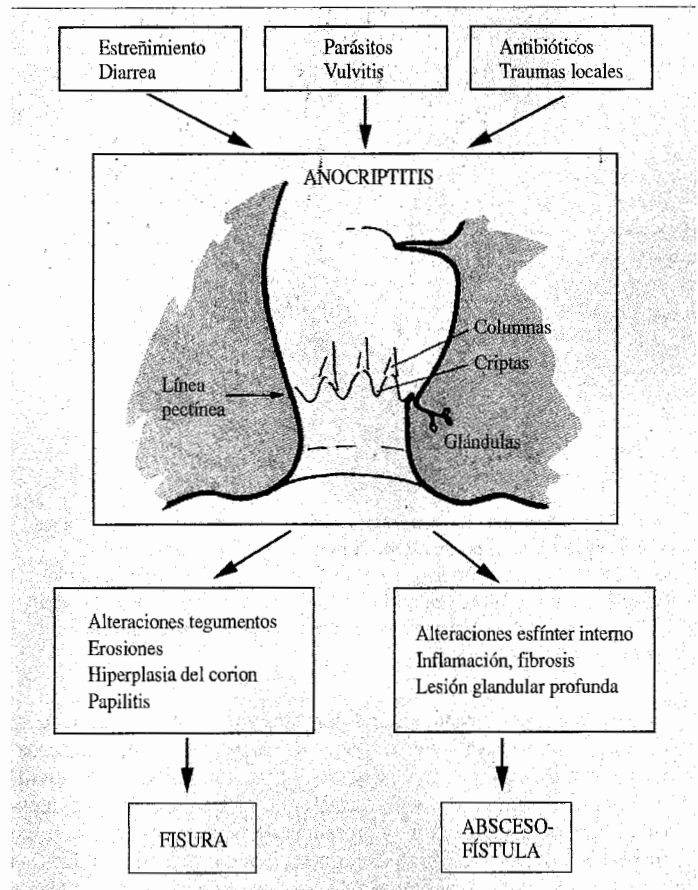


Figura 15.35.4. Anitis y criptitis.

sidad de defecar, constipación, incontinencia reaccional pasajera y, menos frecuentemente, prurito anal.

Las causas más importantes son: en primer lugar, el estreñimiento, aunque sea esporádico, seguido de diarrea (alteración del pH y perturbación de la flora), antibioterapia, principalmente por vía oral o en supositorios (factor traumático, irritante local y perturbador de la flora intestinal), parásitos intestinales, principalmente los oxiuros, vulvitis bacterianas, micóticas o por protozoos, que pueden macerar la zona, causando anitis secundaria; finalmente, agresiones locales diversas, enemas hipertónicos o calientes, supositorios, traumatismos, etc.

Las anocriptitis tienen un papel importante en la patología anal; pueden determinar lesiones más graves y duraderas, siendo primero de orden inflamatorio y, posteriormente, infeccioso. Dicho papel queda resumido en la Figura 15.35.4, donde son anotadas las causas y consecuencias de las anocriptitis.

Tratamiento. Pretende conseguir una correcta defecación, ayudado por aceite de parafina o mucílagos. Hay que evitar pomadas antibióticas, corticoides y el rascado. Se aplicará tratamiento antioxiuros o antimicosis, si es preciso.

Fisura anal

En muchas ocasiones, el primer estadio de la fisura anal es una criptitis, conocida o no; en otras, el estreñimiento. En su producción intervienen: a) la fragilidad de los tejidos epiteliales y del esfínter interno lesionándose de superficie a profundidad o por medio de los canales glandulares; b) el traumatismo local, generalmente debido a la dilatación excesiva del canal anal por heces duras o voluminosas y al uso de cánulas de lavado, termómetro, maniobras digitales anales, etcétera; e) el estado inmunitario general, por ejemplo, son frecuentes las fisuras en niños leucémicos sometidos a quimioterapia. También pueden ser el primer signo de enfermedad de Crohn. Asientan en las extremidades del surco anal anterior y en las proximidades del borde inferior del esfínter interno, siendo de trayecto simple, sin despegamientos.

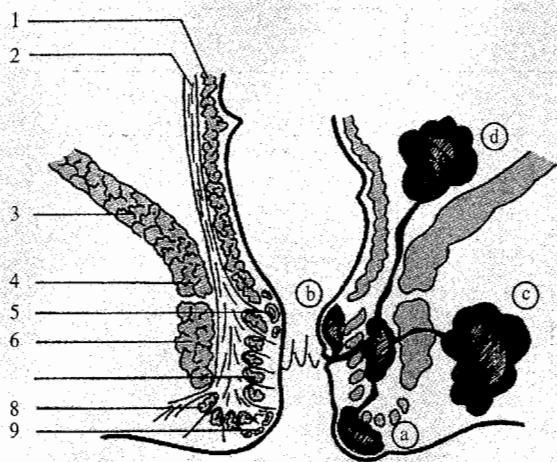


Figura 15.35.5. Esquema de localización de los abscesos anorrectales y de la anatomía de la zona: a) perineal; b) submucoso; c) transesfinteriano; d) extraesfinteriano. 1) Músculo circular; 2) m. longitudinal; 3) m. elevador del ano; 4) esfínter externo profundo; 5) plexo hemorroidal interno; 6) esfínter externo superficial; 7) esfínter interno; 8) esfínter externo subcutáneo; 9) plexo hemorroidal externo.

Clínica. Está presidida por el dolor, presente en la casi totalidad de los casos, de intensidad aguda o moderada, breve duración y exacerbaciones con la defecación, expresándolo el niño con llanto o intranquilidad. A veces se suma la emisión escasa de sangre roja, de mayor intensidad al final de la deposición, y presencia de espasmo esfinteriano. En la inspección se observa forma de raqueta, lineal o redondeada. En casi la mitad de los casos se acompaña de un capuchón cutáneo que puede persistir cuando la fisura está en reposo o después de la cicatrización, lo que permite efectuar un diagnóstico retrospectivo. Las fisuras no localizadas en el eje anteroposterior del canal anal y extendidas por arriba de la línea dentada requieren un estudio detenido, ya que pueden ser indicio de procesos sistémicos, antes indicados.

Tratamiento. Esencialmente es médico. Si existe estreñimiento, se establecerá una dieta adecuada y se utilizarán laxantes lubricantes (aceite de parafina), nunca irritativos. Son útiles los baños y pomadas a base de bismuto, colargol y extractos vegetales, asociados o no a anestésicos y corticoides. Los antibióticos o antimicóticos se emplearán en casos de sobreinfección. Si fracasa el tratamiento médico conservador, se practica la dilatación anal y, finalmente, puede recurrirse de forma excepcional a la exéresis quirúrgica.

Fístula y absceso anorrectales

Son diferentes aspectos de una misma enfermedad producida, casi siempre, por la infección de los canales glandulares de origen embrionario.

Absceso anorrectal. Los gérmenes procedentes del canal penetran por las criptas en la profundidad de los canales glandulares y desencadenan la formación de un absceso intraesfinteriano, transesfinteriano o extraesfinteriano, según el trayecto y la longitud del canal o canales afectados. También pueden contaminarse por lesiones vecinas, como fisuras, heridas o inyecciones esclerosantes.

Se dividen en tres grandes grupos, según su localización anatómica: 1) intraesfinterianos submucosos o perineales. Los perineales son los más frecuentes en la infancia; parten de la zona interesfinteriana del conducto anal, progresando hacia abajo hasta alcanzar el reborde anal. 2) Isquiorrectal o transesfinteriano. 3) Pelvirrectal, supraelevador o extraesfinteriano, cuando se propaga hacia arriba a través de los músculos elevadores del ano (Fig. 15.35.5). En la clínica el síntoma principal es la tumoración acompañada de signos inflamatorios. Su volumen se aprecia por el examen externo y su extensión subcutánea mediante una palpación suave. Siempre se debe observar si existe o no orificio fistuloso. La presencia de un absceso perianal hará pensar siempre en la existencia de

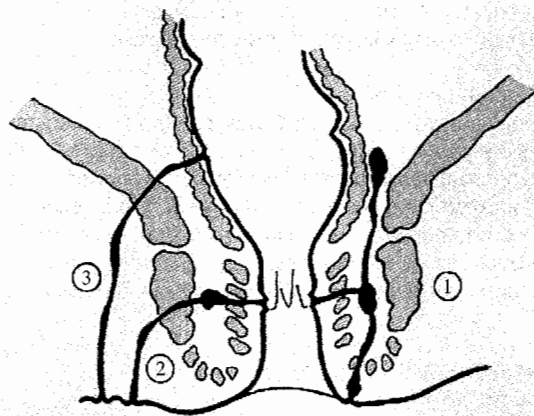


Figura 15.35.6. Fístulas anales: 1) interesfinterianas; 2) transesfinterianas o isquiorrectales; 3) extraesfinterianas o pelvirrectales.

una fístula oculta. El *tratamiento* se basa en el desbridamiento y drenaje, con eliminación de la posible fístula.

Fístula anal. Se trata de una comunicación anormal entre dos superficies epiteliales. Suele tener un trayecto simple, de localización anterior y en menor grado lateral. Se observa en pediatría un claro predominio por el sexo masculino y una mayor incidencia durante los seis primeros meses de vida.

Cabe distinguir, asimismo, tres grandes grupos: 1) fístulas interesfinterianas, de las que existen dos tipos: las bajas o perianales, que son las más comunes, representando un 70% del total, y las altas que no abocan al exterior. 2) Transesfinterianas o isquiorrectales, en las que la infección se propaga a través del plano interesfinteriano a través de la masa del esfínter externo, hasta el interior de la fosa isquiorrectal. 3) Extraesfinteriana o pelvirrectal, cuyo trayecto va desde la piel perianal, a través de la fosa isquiorrectal y de los elevadores del ano, al interior del recto. Es rara y, generalmente, se presenta como resultado de un traumatismo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (Fig. 15.35.6). La *clínica* suele ser la de un absceso drenado varias veces y una supuración intermitente. A la exploración se evidencia un absceso anal y un orificio fistuloso. Para demostrar éste será preciso recurrir a inyección de colorante o de aire. En algunos casos se puede practicar exploración con estilete o sonda acanalada (nunca forzando, ya que se podría crear un nuevo trayecto, sobre todo en fases agudas), fistulografía, anoscopia y tacto rectal.

Tratamiento. Encaminado a la desaparición completa de todo el trayecto fistuloso, variará según sea la localización anatómica de la fístula: de preferencia la extirpación completa (fistulectomía) y, en ocasiones, la fistulotomía y cierre por segunda intención, ya sea a cielo abierto o lenta por ligadura.

Rectocolitis ulcerosa

Se caracteriza por la aparición de rectorragias con heces diarreicas y contenido de moco-pus, asociada a dolor abdominal y tenesmo con mayor o menor repercusión sobre el estado general y duración variable según sea su etiopatogenia. En este grupo hay que distinguir varias situaciones clínicas, de las que aquí interesan los aspectos proctológicos (véase también capítulo de enfermedades diarreicas crónicas): en la *rectocolitis ulcerosa* crónica idiopática, la afectación del recto aparece en un 95% de los casos y la del ano en un 15%. La *rectocolitis pseudomembranosa* recibe también la denominación de colitis inducida por antibióticos (lincomicina, clindamicina, ampicilina, etc.). Asocia las rectorragias a un cuadro grave de fiebre, dolor, distensión abdominal y signos de choque. La endoscopia revela la existencia de pseudomembranas constituidas por depósitos de fibrina, detritus celulares y leucocitos sobre superficies ulceradas. En la *rectocolitis aguda infecciosa*, originada por enterobacterias patógenas (*Shigella*, *Salmonella*, etc.) o amebas, aparecen asociados síntomas proctológicos, como tenesmo y heces hemorrágicas, aunque predomina el síndrome general (véase capítulo de Gastroenteritis).

La *proctitis ulcerosa* es una colitis ulcerosa limitada al recto, pero indistinguible de la colitis ulcerosa idiopática, tanto endoscópica, como histológicamente. La clínica es similar a la referida anteriormente, pero sin repercusión sobre el estado general. Endoscópicamente aparece una mucosa muy friable con facilidad para sangrar y con pequeñas y múltiples erosiones superficiales. El curso es más limitado, siendo inferior a seis meses y puede presentar alguna recidiva. El tratamiento más efectivo es el uso local de enemas con hidrocortisona o metilprednisolona, asociados a la sulfasalazina por vía oral.

Pólipo anorrectal

Causa más frecuente (no infecciosa) de rectorragia en el niño de edad preescolar, después de la fisura anal, la edad predominante de aparición es la comprendida entre los cuatro y los seis años, resultando excepcional por debajo de los dos años y disminuyendo progresivamente desde los 10 a los 16 años. Es extremadamente raro que aparezcan los pólipos durante la adolescencia. No se observa diferencia respecto al sexo. La *patogenia* permanece desconocida, habiéndose propuesto múltiples teorías, como infección vírica, alergia a parásitos, intolerancia alimentaria, carácter hereditario, colitis inespecífica previa, hiperplasia linfoidea vecina o carácter de hamartoma.

Clínica. Generalmente, consiste en rectorragias sin dolor y reiterativas. La sangre es de escasa cantidad, mezclada o recubriendo las heces, o restos hemáticos, siempre de color rojo brillante, observados en el papel higiénico o en el lugar donde el pequeño haya defecado. El pólipo se implanta usualmente en la parte baja del recto, a menos de 10 cm del margen anal, siendo único o solitario en un 78% de los casos. También puede ubicarse en el sigmoide y colon descendente, pero con menor frecuencia. Existen formas clínicas asociadas, como la polipomatosis familiar rectocólica o la poliposis gastrointestinal con manchas mucocutáneas (enfermedad de Peutz-Jeghers). La implantación más frecuente es la pediculada (puede ser sésil). Si el tallo o el pedículo se alargan, facilitan, en ocasiones, la procidencia a través del ano, así como los fenómenos de isquemia y volvulación del propio pólipo, facilitando la invaginación o el desprendimiento espontáneo.

Diagnóstico. Vendrá dado por observación directa cuando prolapse a través del ano (exploración física o dato anamnéstico aportado por la familia). Otras veces requerirá un tacto rectal, previo enema de limpieza, exploración que evidenciará preferentemente los pólipos de implantación baja y de pedículo largo. En la mayoría de ocasiones se hará imprescindible una *fibroscopia*, que pondrá de manifiesto una pequeña tumoración de tamaño variable (entre una cereza pequeña y una ciruela) de coloración rojiza, redondeada u ovalada y superficie lisa, salvo fenómenos isquémicos y ulceronecroticos a su nivel (véase Fig. 11 en Lámina de color IX). La evolución es benigna de acuerdo con su estructura histológica, de aspecto inflamatorio o pseudoinflamatorio (pólipo adenomatoso). Puede expulsarse espontáneamente y no se ha descrito malignización de los pólipos aislados.

Tratamiento. Consiste en la extirpación mediante electrocoagulación transendoscópica, utilizando asa de diatermia. Puede conseguirse la disminución de tamaño con la aplicación de antiinflamatorios no esteroideos por vía rectal. En los niños afectados de poliposis familiar con cuadros de oclusión o invaginación está indicado un tratamiento quirúrgico para solucionar la complicación. En ocasiones estos pacientes requieren de múltiples laparotomías, por esto algunos autores proponen una cirugía más agresiva que disminuya el número de intervenciones.

Cuerpos extraños y traumatismos anorrectales

Generalmente, los cuerpos extraños llegan al recto por dos vías diferentes, la bucal y la anorrectal. Los cuerpos extraños deglutidos son principalmente huesos de pollo, espinas, palillos, alfileres, etc., que pueden alojarse en la unión anorrectal, deteniéndose en una cripta y pudiendo producir un absceso. A veces son tragados con el fin de ocultarlos (monedas o botones). La introducción poco cuidadosa de un termómetro o de una cánula de limpieza produce frecuentemente lesiones anorrectales.

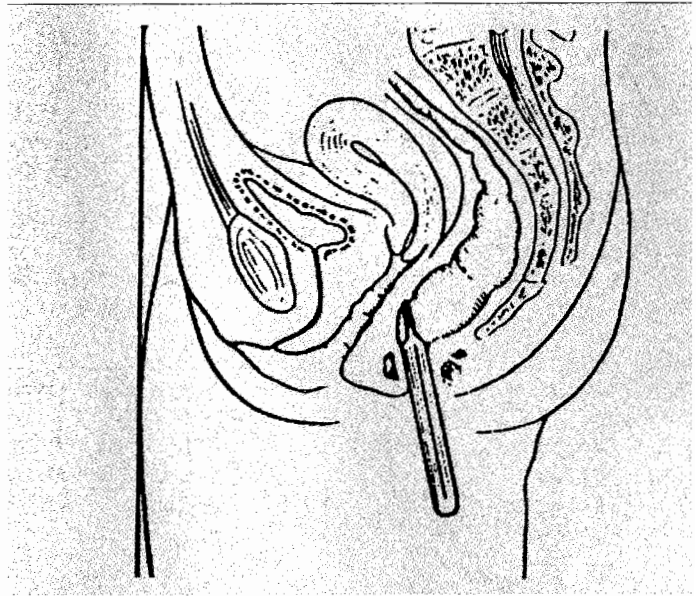


Figura 15.35.7. Localización más frecuente de las heridas por termómetro.

Dichos cuerpos extraños pueden producir una patología que va desde una laceración mínima hasta una perforación con desgarramiento esfinteriano. La laceración termométrica y por cánula suele localizarse en la cara anterior por debajo de la unión anorrectal, pues el eje del recto no está dentro de la prolongación del eje anal (Fig. 15.35.7). Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño y forma del cuerpo extraño, su duración en el lugar y la presencia de infección o perforación. El *tratamiento* en ocasiones se limita al tacto rectal. En los casos asintomáticos se puede esperar su evacuación espontánea. Si persisten, la extracción se efectuará bajo control proctoscópico. Los *traumatismos* anorrectales pueden ser debidos también a heridas punzocortantes, atropello, caídas a horcajadas y abusos sexuales. Hay que buscar lesiones asociadas diversas.

Prolapso rectal

Suele tratarse de un *prolapso mucoso*, no total. Afecta preferentemente a los niños con edades comprendidas entre uno y tres años, siendo muy rara su aparición después de los cinco años. No se aprecian diferencias según el sexo. La etiopatogenia se suele deber a una suma de factores. Como factores predisponentes interesan: a) datos anatómicos, dado que en el niño el sacro y el coxis son más verticales y el recto se halla en posición vertical por delante de ellos, recibiendo directamente el empuje de la prensa abdominal; después del segundo año, el sacro se va incurvando progresivamente, por lo que dicha patología será menos frecuente; b) hipotonía muscular debida a enfermedades graves, raquitismo, carencia alimentaria, enfermedades neurológicas, alteraciones congénitas, FQ, etc. y, como factores determinantes, la permanencia durante tiempo excesivo en el orinal, aseo o *water* y las alteraciones intestinales (estreñimiento, diarrea). En el *prolapso total*, como en los pacientes con espina bífida, intervienen otros factores (Fig. 15.35.8). Puede presentarse de manera ocasional, habitualmente durante las deposiciones, o constante, observándose una tumoración crónica, rosácea o rojiza, con un agujero central, de longitud aproximada de 3-4 cm que, en principio, se reduce espontáneamente o se reintegra con facilidad.

Al ser la evolución espontánea hacia la curación, las indicaciones de un tratamiento quirúrgico son excepcionales y se impone una *terapia médica* con reducción cuidadosa del prolapso y colocación de una cinta adhesiva sobre el ano en el intervalo entre las defecaciones. Se evitarán las estancias prolongadas en el orinal (relajan la musculatura perineal), la espalda estará derecha o erecta durante la defecación y se regularizará el tránsito intestinal. Los métodos quirúrgicos a emplear en casos muy rebeldes son: la inyección de sustancias adherentes o esclerosantes en el espacio perirectal, a través de la inyección de estas sustancias en cuatro puntos de la circunferencia del ano-recto, la fijación retrorectal o suspensión rectal (que se puede efectuar mediante laparoscopia) y el cerclaje anal (método de Thiersch y Meckle).

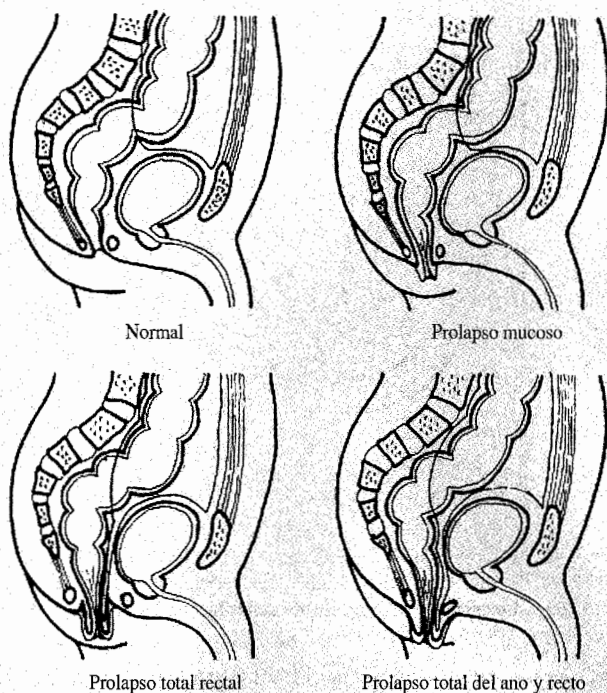


Figura 15.35.8. Esquema anatómico de los diferentes tipos de prolapso rectal.

Otros procesos. La *encopresis* es una frecuente situación clínica en cuya etiopatogenia destacan los factores psicósomáticos, que van a condicionar el fenómeno defecatorio alterándolo (véase cap. 22.7). No hay que olvidar las consecuencias ocasionadas por la impactación cons-

tante del bolo fecal en el recto, que favorece la encopresis o defecación parcial e involuntaria en momento no adecuado. Resulta sumamente útil eliminar estos verdaderos fecalomas por parte del proctólogo, a fin de evitar la progresión hacia un megarrecto-megacolon progresivo y secundario que puede agravar todavía más la problemática del paciente. Las *hemorroides* son estudiadas en el capítulo 17.13, a propósito de la patología vascular, si bien conviene dejar constancia de que no se consideran como tales las no raras dilataciones venosas superficiales en los márgenes del ano. Pueden ser más evidentes con los esfuerzos en la defecación, pero no dan sintomatología, no sufren trombosis y no requieren tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alaminos M, Sánchez C, Valladares JC et al. La pexia recto-sacra en el tratamiento del prolapso rectal refractario a tratamiento conservador. *Cir Ped* 2000; 13: 69-72.
- Cruz Hernández M, Bosch J. Atlas de Síndromes Pediátricos. Barcelona: Espaxs; 1998. p. 246.
- Holschneider A, Hutson J, Peña A et al. Preliminary report on the internacional conference for the development of standards for the treatment of anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1521-6.
- Hong A, Acuña MF, Peña A et al. Urologic injuries associated with repair of anorectal malformations in male patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 339-344.
- Morales L, Sancho A, Amat L. Patología anorrectal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergon; 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores)
- Nievelstein RAJ, Vos A, Valk J et al. Magnetic resonance imaging in children with anorectal malformations: Embryologic implications. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1138-45.
- Oncel M, Remzi FH, Church JM et al. Benefits of "clean sweep" in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis* 2004; 6: 332-5.
- Peña A, Hong A. Advances in the management of anorectal malformations. *Am J Surg* 2000; 180: 370-6.